

Poster P.09.57

INTRACELLULAR CHLORIDE DYNAMICS IN AUTISTIC BRAIN: A BETTER UNDERSTANDING IS NEEDED FOR TAILORED CURES.

Lodovichi C.^[1], Lamers D.^[2], Maset A.^[1], Ratto G.M.^[2]

^[1]Istituto di Neuroscienze del CNR ~ Padova ~ Italy, ^[2]Istituto Nanoscienze CNR e Scuola Normale Superiore ~ Pisa ~ Italy

Neuronal activity is finely tuned during sleep, wakefulness and cognitive and sensory tasks by the balancing act of principal neurons and interneurons. This is particularly relevant in pathological conditions since it is gradually emerging that a distortion of the dialogue between excitatory and inhibitory neurons is likely to be at the basis of most, if not all, cognitive deficits. Inhibition shapes the activity of principal neurons playing a crucial role in sensory cognition and learning. Fast GABA transmission relies on the activity of channel mainly permeable to chloride and neuronal inhibition requires the influx of Cl⁻ that hyperpolarizes the target neuron. A central tenet of our understanding of synaptic inhibition is that GABAergic activity always results in chloride influx, except in the early phases of development when intracellular chloride is high and GABA depolarizes the postsynaptic neurons.

This picture is challenged by some recent work of us that, by exploiting a novel technique that allows to measure intracellular chloride by means of two photon imaging, demonstrate that chloride regulation in pyramidal neurons of adult mice is far more dynamic than expected. Indeed, our preliminary data show that in the mouse cortex Cl⁻ follows a day/night regulation where chloride attains low levels during the day (the resting period for mice) but rises dramatically at the peak of their activity period. This variation is accompanied by changes in the dynamic range of inhibition and on cortical synchronization. In this project we will explore the role of this hitherto unsuspected dynamic of inhibitory transmission in monogenic models of cognitive deficits and autism by means of in vivo and ex vivo physiology and imaging with the intent of providing a sound rationale to the idea of targeting chloride regulation for the treatment of brain disorders

Dinamica della concentrazione del cloro intracellulare in modelli di deficit cognitivi

L'attività neuronale è controllata durante la veglia, il sonno e durante qualsiasi compito cognitivo, da un delicato equilibrio tra neuroni eccitatori ed inibitori. Questo equilibrio è particolarmente importante in condizioni patologiche, ed infatti stiamo gradualmente capendo che difetti di questo equilibrio sono alla base di molti se non tutti, i deficit cognitivi. L'attività sinaptica inibitoria modella nel tempo il pattern di attività dei neuroni principali e questo dialogo tra eccitazione ed inibizione è fondamentale per la corretta computazione cerebrale, per le funzioni sensoriali e per produrre le risposte comportamentali. Il meccanismo biofisico alla base della inibizione è dato dal legame del principale neurotrasmettitore inibitorio, il GABA, con dei recettori posti sulle membrane post sinaptiche. Il legame del GABA con questi recettori determina l'apertura di pori sulla membrana permeabili alle ioni cloro, ed il meccanismo di inibizione richiede l'ingresso di ioni cloro che, portando cariche negative all'interno del neurone, ne riducono l'attività. Il dogma al centro della nostra conoscenza del meccanismo di inibizione neuronale è che in condizioni fisiologiche, il rilascio di GABA causa sempre l'entrata di cloro nei neuroni postsinaptici. L'unica eccezione fisiologica a questa regola è durante lo sviluppo embrionale e post natale quando la concentrazione di cloro all'interno dei neuroni è alta ed il GABA ad una azione tale da facilitare l'eccitazione neuronale.

Questo schema è messo in discussione da nostri dati preliminari in cui, utilizzando una nuova tecnica che abbiamo sviluppato in questi ultimi anni, abbiamo misurato direttamente la concentrazione di cloro intracellulare mediante microscopia a due fotoni nel cervello intatto. In questi esperimenti dimostriamo che la regolazione del cloro nei neuroni eccitatori è molto più dinamica di quanto ci si aspettasse in quando abbiamo osservato che nella corteccia del topo adulto il cloro segue una oscillazione giornaliera: il cloro è molto basse durante le ore centrali del giorno (il periodo di riposo naturale per il topo), ed aumenta durante la notte, il periodo di maggiore attività. Questa oscillazione fisiologica è accompagnata da una modulazione dell'attività inibitoria e dalle caratteristiche dell'attività elettrica corticale.

In questo progetto esploreremo il ruolo e le possibili alterazioni di questa regolazione ciclica del cloro in modelli mochenici di deficit cognitivo ed autismo per mezzo di fisiologia ed imaging in vivo con l'obiettivo di costruire un solido razionale all'idea di utilizzare il cloro come bersaglio farmacologico per il trattamento di deficit cognitivi.

Sulis Sato S, et al. (2017) Simultaneous two-photon imaging of intracellular chloride concentration and pH in mouse pyramidal neurons in vivo. Proc Natl Acad Sci 114(41):201702861.

Ritardo mentale X-linked, Macroencefalia/Autismo

Coordinator: Gian Michele Ratto

Partner: Claudia Lodovichi

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2019

Telethon Project (nr):

GGP19281

Disease Name:

Mental Retardation, X-linked; Macrocephaly/Autism

Keywords:

Cortical computation, Animal model creation study, Drug repurposing