

Poster P.09.58

NEURONAL DYSFUNCTIONS UNDERLYING PHELAN–MCDERMID SYNDROME AND THEIRS RESCUE BY GENETIC AND PHARMACOLOGICAL MODULATION OF MGLU5 SIGNALING

Giona F.^[1], Vinci E.^{*[1]}, Ponzoni L.^[1], Tozzi A.^[2], Sala M.^[1], Jones C.^[3], Boeckers T.^[4], Verpelli C.^[1]

^[1]CNR Neuroscience Institute ~ Milano ~ Italy, ^[2]University of Perugia ~ Perugia ~ Italy, ^[3]Vanderbilt Center for Neuroscience Drug Discovery ~ Vanderbilt ~ United States of America, ^[4]Institute for Anatomy and Cell Biology, Ulm University ~ Ulm ~ Germany

Shank proteins are large scaffold proteins located at post-synaptic density (PSD) of excitatory synapses which have a crucial role in formation, maturation and function of synapses. It is known that haploinsufficiency of SHANK3 is the major cause of neurological symptoms associated with Phelan-McDermid Syndrome (PMS), which include hypotonia, speech delay and autistic behaviour. Indeed, we recently demonstrated that SHANK3 is essential to mediate mGlu5 receptor signalling by recruiting Homer1b/c, another scaffold protein, to the PSD (Vicidomini et al. 2017). In order to better clarify if positive allosteric modulators (PAMs) of mGlu5 might rescue the synaptic and behavioral alterations of Shank3 KO mice we tested the ability of VU0409551, a potent and selective positive allosteric modulator of mGlu5 receptor, to rescue behavioural and synaptic dysfunction in Shank3 Δ 11 $-/-$ mice. We found that the acute treatment with VU0409551 rescues repetitive and stereotyped behaviours, social impairments and intellectual inflexibility observed in Shank3 Δ 11 $-/-$ mice. Moreover, we found a specific reduction of activity dependent protein translation, measured by SUnSET methodology, in cortex and striatum of Shank3 Δ 11 $-/-$ mice that can be rescued by chronic treatment with VU0409551. In summary our results suggest that mGlu5 signalling is impaired in Shank3 Δ 11 $-/-$ mice and that mGlu5 PAMs may represent a new pharmacologic approach for ameliorating symptoms patients affected by PMS.

Caratterizzazione dell'attività di farmaci attivatori del recettore metabotropo di tipo 5 per migliorare i difetti neurologici della sindrome di Phelan McDermid

La sindrome di Phelan-McDermid, è una malattia genetica, al momento priva di cura, caratterizzata da disabilità intellettiva, tratti autistici, ipotonia muscolare, ritardo nello sviluppo e linguaggio assente o estremamente ridotto. Il numero crescente di pazienti diagnosticati suggerisce che tale sindrome possa rappresentare una forma comune di autismo e disabilità intellettiva. La perdita di una copia del gene Shank3 che codifica per una proteina strutturale, localizzata nelle sinapsi del sistema nervoso centrale e coinvolta nella formazione delle spine dendritiche è considerata la causa principale dei sintomi neurologici dei pazienti affetti da tale sindrome. I nostri dati preliminari suggeriscono che alterazioni nelle vie di segnale mediate dall'attivazione del recettore metabotropo di tipo 5 (mGlu5), dovute alla mancata formazione del complesso mGlu5-Homer-Shank, siano responsabili dei difetti funzionali e comportamentali che osserviamo nel topo KO per Shank3. Lo scopo principale di questo progetto è di comprendere se strategie farmacologiche basate sul potenziamento dell'attività di mGlu5 possano migliorare i deficit cognitivi dei pazienti PMS. In questo studio verranno utilizzati due modelli complementari. L'utilizzo del topo KO per Shank3 ci permetterà di chiarire, in vivo, Come ed in quali aree del cervello l'assenza di Shank3 altera l'attività di mGlu5 e se il trattamento con attivatori di mGlu5 è in grado di migliorare i difetti cognitive riscontrati nel topo KO per Shank3. L'utilizzo dei neuroni derivati delle cellule iPS di pazienti con PMS ci darà l'opportunità di verificare se i difetti evidenziati nel topo KO per Shank3 sono presenti anche in neuroni umani e possono essere corretti tramite il trattamento con attivatori del recettore mGlu5. Questo progetto è uno studio preclinico,

essenziale per sviluppare terapie specifiche ed efficaci, basate sulla attivazione di mGlu5, per migliorare i sintomi neurologici causati dalla delezione del gene Shank3.

Vicidomini C, Ponzoni L, Lim L, Schmeisser M, Reim D, Morello N, Orelanna D, Tozzi A, Durante V, Scalmani P, Mantegazza M, Genazzani AA, Giustetto M, Sala M, Calabresi P, Boeckers TM, Sala C, Verpelli C (2017) Pharmacological enhancement of mGlu5 receptors rescues behavioral deficits in SHANK3 knock-out mice. *Mol Psychiatry* 22:689-702.

Sindrome di Phelan McDermid o delezione 22q13

Coordinator: Chiara Verpelli

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2017

Telethon Project (nr):

GGP16131

Disease Name:

Phelan McDermid Syndrome

Keywords:

Autism, excitatory neurons, Homer