

Poster P.10.73

TARGETING NEURONS WITH CHOLESTEROL. HOW CAN IT CHANGE THE FUTURE OF HD PATIENTS

Cattaneo E.^[1], Valenza M.^[1], Birolini G.^[1], Tosi G.^[2], Pederzoli F.^[2], Ruozi B.^[2], Passoni A.^[3], Bagnati R.^[3], Salmona M.^[4]

^[1]Department of Biosciences and Centre for Stem Cell Research, University of Milan, Milan, Italy and Istituto Nazionale di Genetica Molecolare "Romeo ed Enrica Invernizzi", Milan (Italy) ~ Milano ~ Italy, ^[2]Nanomedicine and Pharmaceutical technology, Department of Life Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena (Italy) ~ Modena ~ Italy, ^[3]Department of Environmental Health Sciences, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, Milan (Italy) ~ Milan ~ Italy, ^[4]Department of Biochemistry and Molecular Pharmacology, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" IRCCS, Milan ~ Milano ~ Italy

Numerous studies demonstrated that brain cholesterol (chol) biosynthesis is reduced in several Huntington's disease (HD) mouse models since pre-symptomatic stages of the disease, leading to decreased brain chol content which may affect neuronal activity.

Our previous studies indicate that the delivery of 20µg of cholesterol into the brain of HD mice via brain-permeable polymeric nanoparticles (Chol-g7-NPs) ameliorates cognitive defects (Valenza et al., 2015). Next we worked to identify the dose of chol able to rescue both cognitive and motor phenotypes. To this aim we used osmotic-minipumps to obtain continuous, defined and constant release of pre-defined doses of cholesterol directly into the striatum. We found that the 500µg dose was able to ameliorate both motor and cognitive defects as well as other disease phenotypes in HD mice (manuscript to be submitted). With this result in hand we are now focusing on developing a new generation of NPs able to deliver the desired dose of cholesterol to the HD mouse brain. NPs have been produced with an FDA approved polymer with optimized formulation procedures assuring improved cholesterol loading and optimal chemico-physical properties. We show that these new NPs cross the BBB, reach different brain regions, enter into different brain cells and efficiently release cholesterol in striatum and cortex over time with a different kinetics compared to peripheral tissues. Finally, preliminary results demonstrate that systemic and chronic administration of these NPs ameliorates cognitive and motor defects in HD mice.

Numerosi studi hanno dimostrato che la sintesi del colesterolo è ridotta nel cervello di molti modelli animali di malattia di Huntington (Huntington disease, HD) a partire dagli stadi pre-sintomatici della malattia, determinando una diminuzione dei livelli di colesterolo cerebrale che può influenzare l'attività neuronale.

In studi precedenti abbiamo dimostrato che il rilascio di 20 µg di colesterolo nel cervello mediante nanoparticelle polimeriche modificate per attraversare la barriera emato-encefalica (Chol-g7-NPs) migliora i difetti cognitivi in un modello animale HD (Valenza et al, 2015). Successivamente, per identificare la dose di colesterolo ottimale in grado di recuperare sia difetti cognitivi che motori, abbiamo utilizzato mini-pompe osmotiche per avere un continuo, definito e costante rilascio di dosi di colesterolo predefinite direttamente nello striato. I risultati ottenuti dimostrano che una dose pari a 500 µg è in grado di migliorare sia i difetti cognitivi che motori così come altri fenotipi associati alla malattia in un modello animale HD (manoscritto in sottomissione). Sulla base di questi risultati, stiamo sviluppando e testando una nuova generazione di nanoparticelle capaci di rilasciare la dose di colesterolo desiderata nel cervello del topo HD. Le nanoparticelle sono state prodotte utilizzando un polimero approvato dalla FDA con procedure ottimizzate che assicurano un miglior caricamento di colesterolo e proprietà chimico-fisiche migliori rispetto alle precedenti.

I dati ottenuti dimostrano che le nuove nanoparticelle attraversano la barriera ematoencefalica, raggiungono diverse regioni cerebrali, entrano in diverse tipologie di cellule cerebrali e rilasciano nel tempo il colesterolo nello striato e nella corteccia con una cinetica diversa rispetto a quella osservata nei tessuti periferici. Infine, risultati preliminari dimostrano che la somministrazione sistemica e cronica di tali nanoparticelle migliora i difetti cognitivi e motori nei topi HD.

Valenza et al, Cholesterol-loaded nanoparticles ameliorate synaptic and cognitive function in Huntington's disease mice. EMBO Mol Med. 2015

Corea di Huntington

Coordinator: Elena Cattaneo

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2018

Telethon Project (nr):

GGP17012

Disease Name:

Huntington's Disease

Keywords:

Huntington's disease, Cholesterol, nanoparticles