

Poster P.10.76

DISEASE' MECHANISMS AND PHARMACOLOGICAL TARGETING OF BEHAVIORAL SYMPTOMS IN SANFILIPPO SYNDROME.

De Risi M.^[1], Tufano M.^[1], Alvino F.^[1], Ferraro M.G.^[1], Pulcrano S.^[2], Bellenchi G.^[2], Marrocco E.^[1], Sorrentino C.^[1], Caiazzo M.^[3], Fraldi A.^[1], De Leonibus E.*^[4]

^[1]Telethon Institute of Genetics and Medicine ~ Pozzuoli ~ Italy, ^[2]CNR - IGB "Adriano Buzzati Traverso" ~ Naples ~ Italy,

^[3]Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS) ~ Utrecht ~ Netherlands, ^[4]~ Italy

Autistic-like symptoms, including stereotyped behaviors and changes in sociability, characterize many neuropsychiatric developmental disorders, including rare genetic diseases such as Mucopolysaccharidosis type IIIA (MPS-III A). MPS-III A is a neurodegenerative lysosomal storage disorder characterized by the deficiency of the enzyme sulfamidase, which leads to altered metabolism of heparan sulfate (1).

In the early stage of the pathology, children with MPS-III A show autistic- like behavioural symptoms (ALBSs) (2); ALBSs in MPS-III A have dramatic impact on their life and are resistant to behavioural and classic antipsychotic therapies (3). The disease' mechanisms leading to ALBSs in MPS-III A remain unexplored.

In this study, we identified endophenotypes of ALBSs in young male MPS-III A mice, including social interaction impairment, increased stereotyped behaviours and hyperactivity. We then found that the identified ALBSs are associated to increased expression of mesencephalic tyrosine hydroxylase (TH) positive neurons appearing early during development and followed by increased striatal dopamine content. These changes in TH expression can be reproduced in cellular models of the disease. This has high translational relevance not only for this rare pathology but also for dissecting possible disease' pathways leading to iatrogenic autism.

This study is supported by Sanfilippo Children Foundation and National MPS Society.

Basi neurobiologiche e trattamenti farmacologici per i sintomi comportamentali nella malattia di Sanfilippo

I sintomi simil-autistici, quali stereotipie e alterazioni nel comportamento sociale, caratterizzano molti disordini neuropsichiatrici, incluse le malattie genetiche rare come la Mucopolisaccaridosi IIIA (MPS-III A). La MPS-III A è un disordine lisosomiale neurodegenerativo caratterizzato dalla mancanza dell'enzima sulfamidasi, che determina un'alterazione nel metabolismo dell'eparan solfato (1).

Nelle fasi iniziali della patologia, i bambini affetti dalla MPS-III A presentano sintomi comportamentali molto simili all'autismo (2); tali sintomi hanno un impatto drammatico sulla loro vita e sono resistenti sia alle terapie comportamentali che al trattamento con gli antipsicotici comunemente usati in altre patologie psichiatriche (3). Tale difficoltà di trovare trattamenti efficaci potrebbe essere dovuta al fatto che le alterazioni neurobiologiche che causano questi sintomi nella MPS-III A rimangono per ora quasi completamente sconosciuti.

In questo studio abbiamo identificato i sintomi simil-autistici in un modello animale della MPS-III A, ad uno stadio precoce. Essi infatti presentano: difetti di interazione sociale, aumento dei comportamenti stereotipati e iperattività. Inoltre, abbiamo scoperto che tali sintomi sono associati ad un incremento dell'espressione della tirosina idrossilasi (TH) nel mesencefalo, già a livello dello sviluppo embrionale,

che determina un aumento della dopamina totale.

Queste alterazioni sono state riprodotte anche in un modello cellulare di malattia.

I risultati di questo studio hanno un'elevata rilevanza traslazionale non solo per le patologie rare ma anche perché possono essere utili per studiare i meccanismi che determinano l'autismo iatrogeno.

Questo studio è finanziato dalla Sanfilippo Children Foundation e dalla National MPS Society.

1. Valstar, M. J., Marchal, J. P., Grootenhuys, M., Colland, V. & Wijburg, F. A. Cognitive development in patients with Mucopolysaccharidosis type III (Sanfilippo syndrome). *Orphanet journal of rare diseases* 6, 43, doi:10.1186/1750-1172-6-43 (2011).

2. Rumsey, R. K. et al. Acquired autistic behaviors in children with mucopolysaccharidosis type IIIA. *The Journal of paediatrics* 164, 1147-1151 e1141, doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.007 (2014).

3. Tchan, M. C. & Sillence, D. Extrapiramidal symptoms and medication use in Mucopolysaccharidosis type III. *Journal of intellectual & developmental disability* 34, 275-279, doi:10.1080/13668250903070891 (2009).

Mucopolisaccaridosi tipo IIIA

Project TIGEM (Disease' mechanisms leading to dopaminergic dysfunction underlying behavioural symptoms in MPS-III A)

Coordinator: Elvira De Leonibus

Duration (N. Years): 2

Starting year: 2018

Project TIGEM (New therapeutic strategies for the treatment of behavioural symptoms in MPS-III A)

Coordinator: Elvira De Leonibus

Partners: Giancarlo Parenti, Zhifeng Huang

Duration (N. Years): 1

Starting year: 2019

Telethon Project (nr):

TIGEM

Disease Name:

Mucopolysaccharidosis Type IIIA

Keywords:

MPS-III A, Behavioral symptoms, Tyrosine hydroxylase