

# Lithium as a possible therapeutic strategy for Cornelia de Lange syndrome

AUTORI: Paolo Grazioli, Chiara Parodi, Milena Mariani, Daniele Bottai, Elisabetta Di Fedè, Aida Zulueta, Laura Avagliano, Anna Cereda, Romano Tenconi, Jolanta Wierzba, Raffaella Adami, Maria Iascone, Paola Francesca Ajmone, Thomas Vaccari, Cristina Gervasini, Angelo Selicorni and Valentina Massa

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI: Grazioli et al. Cell Death Discovery (2021)7:34 <https://doi.org/10.1038/s41420-021-00414-2>

In **VERDE** troverete alcune spiegazioni che vi faciliteranno la comprensione di questo articolo. Buona lettura.

## Il Litio come possibile strategia terapeutica per la sindrome di Cornelia de Lange

La sindrome di Cornelia de Lange (CdLS) è una rara malattia dello sviluppo che colpisce molti organi, compreso il sistema nervoso centrale (SNC) ed è associata ad un ritardo variabile dello sviluppo psico-intellettivo

CdLS è principalmente causata da mutazioni in uno dei 7 geni: NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8, ANKRD11 e BRD41,4.

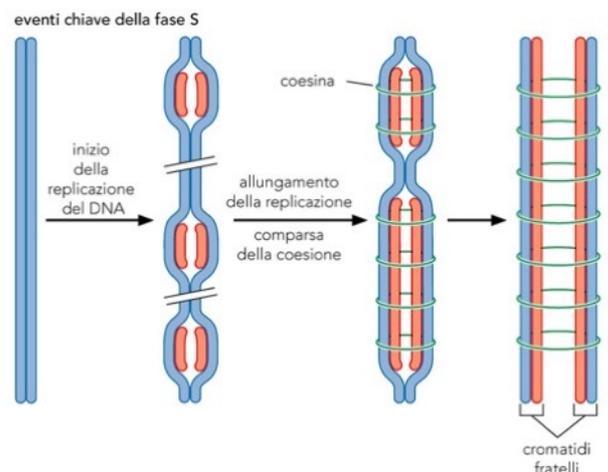
Questi geni codificano per le proteine del complesso delle coesine. Le coesine sono proteine, essenziali per il mantenimento strutturale dei cromosomi (SMC) che interagiscono con la cromatina e ne modulano l'organizzazione. Le coesine mediano anche la coesione dei cromatidi fratelli e le interazioni cellulari influenzando sull'integrità del genoma e sull'espressione dei suoi geni.



**NOTA: PER CAPIRE MEGLIO**

La **cromatina** è la forma in cui gli acidi nucleici si trovano nella cellula ed è costituita da DNA, RNA e proteine.

Le **coesine** sono un gruppo di proteine che funzionano come una colla che tiene insieme i due cromatidi prima della divisione cellulare.



Wilson et al. BIOLOGIA MOLECOLARE DEL DNA. Zanichelli editore S.p.A. Copyright © 2005

L'attuale ipotesi riguardante la patogenesi della CdLS è che problematiche tipiche di questa patologia derivino da una disregolazione anomala di meccanismi del funzionamento cellulare e che in particolar modo sia coinvolto un meccanismo di trasduzione del segnale intracellulare mediato da una via biochimica definita WNT.



NOTA: PER CAPIRE MEGLIO

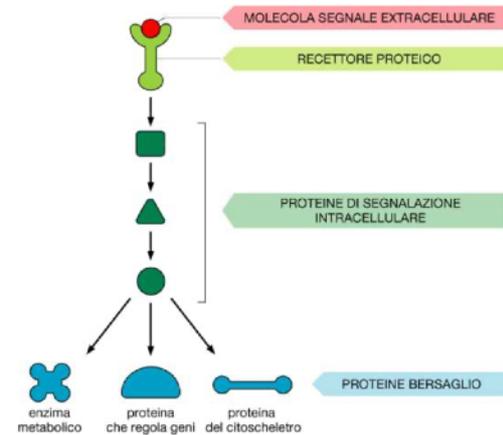
La **trasduzione del segnale** è un fenomeno che avviene

quando una molecola di **segnale** esterna va ad attivare uno specifico recettore cellulare dentro o fuori la cellula. Questo recettore va ad attivare una via biochimica dentro la cellula (in inglese spesso definita *Pathway*), creando una risposta cellulare. Qui accanto una rappresentazione schematica di questo concetto.

**Mediatore chimico**

**Recettore**

**Trasduzione del segnale**



Tale meccanismo di trasmissione del segnale è coinvolta in numerosi eventi nello sviluppo dell'animale e nel mantenimento dell'omeostasi dei tessuti adulti regolando la proliferazione cellulare, la differenziazione (inclusa la proliferazione delle cellule staminali e la maturazione della cresta neurale (*struttura dell'encefalo dell'embrione da cui derivano le componenti che costituiscono il SNC dell'adulto*)), la migrazione, la stabilità genetica e apoptosi (*la morte cellulare programmata*), nonché mantenendo le cellule staminali adulte in uno stato pluripotente (*ovvero in grado di dividersi molteplici volte*).

La via WNT gioca un ruolo fondamentale in tutte le fasi di sviluppo del sistema nervoso centrale (SNC). Infatti, alterazioni della via biochimica WNT sono state associate a una pletera di anomalie del SNC.

È noto che il litio, un agente terapeutico clinicamente efficace per i disturbi bipolari, recentemente utilizzato anche per la sclerosi laterale amiotrofica (SLA), interagisce con la trasmissione di segnale mediata appunto dal WNT.

Secondo gli autori di questo studio la presenza di mutazioni dei geni delle coesine esita in un malfunzionamento della via WNT nei soggetti con CdLS, che si traduce in un aumento della morte cellulare in momenti specifici dell'evoluzione dell'individuo e in specifici tessuti dell'embrione in via di sviluppo.

In questo studio sono presentati i dati di RMN cerebrale di 66 pazienti con CdLS.

La valutazione dei referti di RM ha evidenziato che in una considerevole percentuale di pazienti sono presenti alterazioni morfologiche del cervelletto che nella maggior parte dei casi sono rappresentate da ipoplasie del verme cerebellare (*porzione centrale del cervelletto*). È stata inoltre riscontrata una associazione statisticamente significativa tra presenza di anomalie strutturali alla RMN e gravità della disabilità cognitiva / presenza di disturbi dello spettro autistico

Il riscontro di ipoplasia cerebellare nei pazienti con sindromi genetiche è relativamente frequente e, ad oggi, c'è molto dibattito sulle conseguenze cliniche che questa malformazione può comportare.

**Negli anni anomalie del cervelletto sono state frequentemente ritenute responsabili di problemi comportamentali attribuibili allo spettro autistico:** molte autopsie di pazienti con Disturbo dello

Spettro Autistico hanno dimostrato una diminuzione del numero di cellule di Purkinje (*cellule del cervelletto*) e ipoplasia del verme cerebellare o dei lobi cerebellari. Questo studio mostra una correlazione statisticamente significativa tra anomalie del SNC, in particolare le strutture della fossa cranica posteriore di derivazione rombencefalica (*ovvero il cervelletto che si trova nella porzione posteriore del cranio*), e la presenza di caratteristiche orientative di un disturbo dello spettro autistico.

A partire da queste analisi e dalle conoscenze legate al pathway di segnalazione intracellulare WNT, sono state effettuate delle analisi in vivo su *Drosophila* (*noto comunemente come moscerino della frutta*) modificata geneticamente con mutazione De Lange, dimostrando che la riattivazione di WNT attraverso la somministrazione di litio aiuta a recuperare la morfologia e la struttura di particolari porzioni del cervello di questi insetti. I dati mostrano come il recupero molecolare indotto dal farmaco possa portare a un miglioramento strutturale anche macroscopico.

Poiché è noto che il WNT ha un ruolo fondamentale nello sviluppo del SNC, in particolare nello sviluppo del rombencefalo (*parte dell'encefalo da cui deriva il cervelletto*) gli autori hanno anche valutato gli effetti del litio nel topo CdLS e hanno dimostrato che l'esposizione al litio ripristina le capacità di differenziazione neuronale alterate dal difetto genetico. Risultati analoghi sull'azione favorevole del litio sono stati ottenuti anche su colture cellulari di linee linfoblastoidi derivate da pazienti CdLS in cui si è osservata un aumento della proliferazione cellulare WNT mediata.

In conclusione lo studio ha permesso di ottenere i seguenti risultati



- Conferma del ruolo della via biochimica WNT nello sviluppo del SNC e nella genesi cellulare del danno molecolare causato da mutazione dei geni CdLS
- Dimostrazione in vitro e in vivo di come il Litio (nota sostanza modulatrice della via WNT) possa migliorare i danni cellulari conseguenti ad un anomalo funzionamento della via biochimica WNT in termini di proliferazione e differenziazione cellulare.
- La correlazione tra anomalie rombencefaliche e caratteristiche autistiche suggerisce che l'uso del litio potrebbe rappresentare una strategia terapeutica volta a migliorare la disabilità comportamentale dei pazienti con CdLS.

