

Non-invasive gamma stimulation to combat cognitive deficits and neuropsychiatric symptoms in MCI and Alzheimer's disease.

Ricercatore: Krashia Paraskevi

Breve scheda divulgativa del Progetto di ricerca:

L'ipereccitabilità cerebrale e l'epilessia sono sintomi comuni di Alzheimer (AD), che contribuiscono al peggioramento della malattia aumentando il carico di β -amiloide ($A\beta$). Questi difetti sono legati a una riduzione delle oscillazioni γ , onde cerebrali con una frequenza di circa 40 Hz che il cervello tende a produrre quando si è intensamente concentrati o attivamente impegnati nella risoluzione di un problema. La riduzione delle onde γ nell'AD suggerisce una ridotta funzione dei neuroni inibitori positivi alla parvalbumina che producono queste onde e indica un legame causale tra onde γ ridotte, ipereccitabilità cerebrale e livelli di $A\beta$. In effetti, il ripristino delle oscillazioni γ con stimolazione a 40 Hz nei topi AD riduce l' $A\beta$, l'infiammazione, la perdita cellulare e il declino cognitivo. Tuttavia, gli studi clinici con stimolazione a 40 Hz nei pazienti sono ancora in corso e si concentrano principalmente sui livelli di $A\beta$. Non è ancora noto se la stimolazione γ migliori i difetti della comunicazione neuronale e i sintomi neuropsichiatrici.

Ci proponiamo di testare questo con stimolazione transcranica non invasiva (tACS) a una frequenza di 40 Hz per ottenere dati preclinici nel modello murino Tg2576 di AD. Il nostro scopo è dimostrare che la tACS a 40 Hz migliora i deficit comportamentali e sinaptici nel deterioramento cognitivo lieve (MCI) e nell'AD lieve utilizzando topi Tg2576 a 2 età diverse: i) topi di 7 mesi (MCI) con difetti neuronali, e con deficit della memoria e della ricompensa ma nessuna placca amiloide; ii) topi di 12 mesi con lieve AD e placche amiloidi. Topi Tg2576 e topi di controllo, assegnati in modo casuale a tACS o stimolazione fittizia, saranno testati con test comportamentali per verificare il miglioramento della memoria e sintomi neuropsichiatrici. Verificheremo anche se il tACS a 40 Hz può migliorare i deficit del circuito ippocampale e l'ipereccitabilità cerebrale. Analizzeremo anche i marker di AD: $A\beta$ solubile e placche. Infine, poiché lavori precedenti mostrano che la stimolazione γ induce la fagocitosi di $A\beta$ attraverso cellule della microglia, verificheremo cambiamenti della morfologia e del numero delle microglia dopo la stimolazione.

Ci aspettiamo che l'aumento delle oscillazioni γ nei topi Tg2576 con stimolazione a 40 Hz si traduca come recupero di problemi cognitivi e neuropsichiatrici. Ci aspettiamo anche il recupero o il miglioramento dei problemi neuronali, e la riduzione dei livelli e delle placche di $A\beta$.

Si tratta di uno studio preclinico con un potenziale di traduzione diretta che può rafforzare i dati ottenuti nei pazienti e può convalidare l'uso di tecniche non invasive per il trattamento dell'AD.

Breve biografia personale:

Il mio interesse per il modo in cui funziona il cervello e come le cellule cerebrali comunicano tra loro è iniziato sin dai miei primi studi post-laurea. Sotto la guida della Prof.ssa Sivilotti presso l'University College di Londra, le mie pubblicazioni del corso di Master e Dottorato in Neuroscienze si sono concentrate sulla caratterizzazione delle proprietà funzionali dei canali dell'acetilcolina (AChR) e della glicina (GlyR) utilizzando approcci elettrofisiologici, tecniche che consentono la registrazione diretta delle correnti che fluiscono attraverso i canali nei neuroni. A quel tempo, nonostante una buona conoscenza della struttura di questi canali, si sapeva poco sul ruolo di subunità specifiche o su come l'assemblaggio di subunità influisce sulla funzione. Il mio lavoro ha fornito informazioni essenziali sull'assemblaggio di AChR, dimostrando che la subunità $\beta 3$ ha un effetto negativo sulla funzione del canale. Abbiamo anche dimostrato che il numero di subunità α e β negli AChR neuronali è influenzato dalla specie o dalle proprietà della membrana cellulare. È importante sottolineare che, utilizzando registrazioni a singolo canale, ho caratterizzato il meccanismo di attivazione di $\alpha 2$ GlyR e descritto il meccanismo di azione degli agonisti e bloccanti parziali del recettore AChR muscolare. Questo lavoro è stato pionieristico per ottenere informazioni precise sul comportamento cinetico dei canali. Al termine del mio dottorato di ricerca sono stato invitato come tutor di elettrofisiologia in un workshop internazionale per insegnare la tecnica di registrazione a singolo canale a giovani scienziati. Nei due anni successivi ho applicato tecniche simili per studiare i recettori AMPA nei laboratori del Prof. Cull-Candy (Londra) e del Dr. Greger (Cambridge) durante brevi postdoc.

Nel 2012 sono entrata a far parte del laboratorio del Prof. Mercuri in Italia dove ho partecipato in molti progetti di studio dei neuroni dopamina (DA) in vari modelli animale di degenerazione neuronale. Ho descritto l'eterogeneità di questi neuroni, producendo una serie di proprietà funzionali che possono essere utilizzate per identificare varie sottopopolazioni. Questa prima esperienza con i neuroni DA è stata importante per la comprensione delle conseguenze della deprivazione di DA nella malattia di Alzheimer (AD), il mio principale interesse di ricerca. In effetti, come postdoc nel laboratorio del Prof. D'Amelio, ho contribuito a dimostrare che la perdita di neuroni DA è uno dei primi eventi nell'AD che colpisce i circuiti neuronali locali e le proiezioni cerebrali lunghe. Questo lavoro è stato un passo avanti nella nostra conoscenza della malattia ed è diventato anche la base per studi clinici che hanno impostato il VTA come una nuova area da sottoporre a screening nei pazienti. Attualmente sto studiando le proprietà elettrofisiologiche dei neuroni DA in diversi stadi della progressione dell'AD, con l'obiettivo di comprendere le basi della loro degenerazione.