

## Abstracts

### V Congresso Scientifico Nazionale

### Sindrome di Down: dalla Diagnosi alla Terapia

15-16 ottobre 2021

Organizzato dalla DS Task Force

#### Comitato Scientifico e Organizzativo:

Renata Bartesaghi (Bologna)

Filippo Caraci (Catania)

Angelo Carfi (Roma)

Guido Cocchi (Bologna)

Anna Conti (Napoli)

Nadia Di Franco (Bordeaux)

Antonella Izzo (Napoli)

Nunzia Mollo (Napoli)

Lucio Nitsch (Napoli)

Marzia Perluigi (Roma)

Iris Scala (Napoli)

Rosa Anna Vacca (Bari)

Stefano Vicari (Roma)

## INDICE

### **Analisi del trascrittoma di cellule umane del sangue con trisomia 21**

Francesca Antonaros, Rossella Zenatelli, Giulia Guerri, Matteo Bertelli, Chiara Locatelli, Beatrice Vione, Francesca Catapano, Alice Gori, Lorenza Vitale, Maria Chiara Pelleri, Giuseppe Ramacieri, Guido Cocchi, Pierluigi Strippoli, Maria Caracausi, Allison Piovesan **pag. 3**

### **Ruolo degli lncRNA in pazienti con sindrome di Down**

Michele Salemi, Rossella Cannarella, Giovanna Marchese, Maria Grazia Salluzzo, Maria Ravo, Concetta Barone, Mariangela Lo Giudice, Aldo E. Calogero, Corrado Romano **pag. 4**

### **Alterazione della metilazione del DNA dei geni ribosomiali nella sindrome di Down**

Francesco Ravaioli, Michele Zampieri, Luca Morandi, Chiara Pirazzini, Camilla Pellegrini, Sara de Fanti, Noemie Gensous, Gian Luca Pirazzoli, Luisa Sambati, Alessandro Ghezzi, Fabio Ciccarone, Anna Reale, Stefano Salvioli, Paola Caiafa, Miriam Capri, Paolo Garagnani, Claudio Franceschi, Maria Giulia Bacalini **pag. 5**

### **Analisi computazionale e molecolare della regione critica per la sindrome di Down altamente ristretta (highly restricted Down syndrome critical region - HR-DSCR)**

Francesca Antonaros, Margherita Pitocco, Domenico Abete, Beatrice Vione, Allison Piovesan, Lorenza Vitale, Pierluigi Strippoli, Maria Caracausi, Maria Chiara Pelleri **pag. 6**

### **Il fattore di trascrizione RUNX-1, che mappa sul cromosoma 21, è un regolatore della matrice extracellulare**

Nunzia Mollo, Roberta Scognamiglio, Miriam Aurilia, Lucrezia Zerillo, Rita Cicatiello, Ferdinando Bonfiglio, Pasqualina Pagano, Simona Paladino, Anna Conti, Lucio Nitsch, Antonella Izzo **pag. 7**

### **Alterazioni del pathway dell'insulina e di mTOR nel cervello di bambini con sindrome di Down identificate attraverso l'analisi delle vescicole extracellulari di origine neuronale**

Marzia Perluigi, Antonella Tramutola, Chiara Lanzillotta, Sara Pagnotta, Simona Lanzillotta, Fabio Di Domenico, Diletta Valentini, Eugenio Barone **pag. 8**

### **Identificazione di nuovi biomarcatori e di nuovi target farmacologici per il trattamento dei deficit cognitivi nella sindrome di Down: focus sulla via del TGF-beta1**

C. Barone, M. Grasso, F. L'Episcopo, M.C. Giambirtone, G. Caruso, A. Fidilio, M. Recupero, C. S. Guerrera, I. Spitaleri, S. Buono, S. Castellano, S. Di Nuovo, C. Romano, F. Caraci **pag. 9**

### **La O-gliconacilazione proteica rappresenta un efficace target farmacologico per il recupero delle alterazioni neuronali associate allo sviluppo della malattia di Alzheimer in soggetti con sindrome di Down**

Chiara Lanzillotta, Antonella Tramutola, Federica Iavarone, Viviana Greco, Andrea Urbani, Eugenio Barone, Perluigi Marzia, Di Domenico Fabio **pag. 10**

### **Long-Term Consequences of Early-in-Life Genetic and Pharmacological Interventions In Down Syndrome Mice**

Ilias Ziogas, Martina Parrini, Ilaria Colombi, Andrea Contestabile, Laura Cancedda **pag. 11**

**Il flavonoide 7,8-DHF migliora la neurogenesi postnatale nella zona subventricolare del modello murino Ts65Dn di sindrome di Down**

Fiorenza Stagni, Marco Emili, Sandra Guidi, Renata Bartesaghi

**pag. 12**

**Studio clinico pilota di sicurezza e di efficacia sull'uso di epigallocatechina-3-gallato nei bambini con sindrome di Down.**

Iris Scala, Daniela Valenti, Valentina Scotto D'Aniello, Maria Marino, Maria Pia Riccio, Carmela Bravaccio, Rosa Anna Vacca, and Pietro Strisciuglio

**pag. 13**

**Risposta anticorpale alla vaccinazione anti SARS-CoV2 negli individui con sindrome di Down**

Diletta Valentini, Nicola Cotugno, Paolo Palma, Luna Colagrossi, Vittorio Scoppola, Chiara Di Camillo, Cesare Guerra, Alberto Villani

**pag. 14**

**Sindrome di Down e COVID 19: l'impatto della pandemia su una popolazione di giovani adulti**

Claudia Condoluci, Gina Bonanni, Miriam di Ianni, Angelica Ferrari, Raffaella Rubino, Giovanna Orsini

**pag. 15**

**Analisi microbiologica parodontale su elementi decidui in bimbi Down**

Marco Montevecchi, Caterina Vocale, Gabriela Piana, Vittorio Sambri

**pag. 16**

**Promozione della salute orale nel bambino affetto da sindrome di Down**

Miriana Natali, Gabriela Piana, Maria Rosaria Gatto, Simone Bagattoni

**pag. 17**

**Risultati preliminari di uno studio di screening dei tratti autistici nella popolazione adulta con Sindrome di Down**

Stefania Brighenti, Francesca Santagata, Roberto Lala, Mauro Torchio, Cristina Pollet, Elena Banaudi, Filippo Rutto, Giancarlo Isaia, Massimiliano Massaia, Roberto Keller

**pag. 18**

**Comorbidità psicopatologica nei bambini e negli adolescenti con sindrome di Down**

Floriana Costanzo, Elisa Fucà, Luciana Ursumando, Flavia Cirillo, Alessandra Mandarino, Diletta Valentini, Stefano Vicari

**pag. 19**

**Le apnee ostruttive del sonno in un modello murino di sindrome di Down**

Maria Lavinia Bartolucci, Chiara Berteotti, Sara Alvente, Stefano Bastianini, Sandra Guidi, Viviana Lo Martire, Gabriele Matteoli, Alessandro Silvani, Fiorenza Stagni, Marcello Bosi, Giulio Alessandri-Bonetti, Renata Bartesaghi, Giovanna Zoccoli

**pag. 20**

**Sindrome di Down: disturbi del sonno e psicopatologia in età evolutiva**

Elisa Fucà, Floriana Costanzo, Luciana Ursumando, Laura Celestini, Silvia Mancini, Alessandra Mandarino, Diletta Valentini, Stefano Vicari

**pag. 21**

**Diagnosi clinica della Sindrome di Down: una rivalutazione della checklist di Jackson, identificazione di due sotto-fenotipi e correlazione con le funzioni cognitive**

Chiara Locatelli, Sara Onnivello, Caterina Gori, Giuseppe Ramacieri, Francesca Pulina, Chiara Marcolin, Renzo Vianello, Beatrice Vione, Maria Caracausi, Maria Chiara Pelleri, Lorenza Vitale, Gian Luca Pirazzoli, Guido Cocchi, Luigi Tommaso Corvaglia, Pierluigi Strippoli, Francesca Antonaros, Allison Piovesan, Silvia Lanfranchi

**pag. 22**

## **Analisi del trascrittoma di cellule umane del sangue con trisomia 21**

Francesca Antonaros<sup>1</sup>, Rossella Zenatelli<sup>1</sup>, Giulia Guerri<sup>2</sup>, Matteo Bertelli<sup>2</sup>, Chiara Locatelli<sup>3</sup>, Beatrice Vione<sup>1</sup>, Francesca Catapano<sup>1</sup>, Alice Gori<sup>1</sup>, Lorenza Vitale<sup>1</sup>, Maria Chiara Pelleri<sup>1</sup>, Giuseppe Ramacieri<sup>1</sup>, Guido Cocchi<sup>4</sup>, Pierluigi Strippoli<sup>1</sup>, Maria Caracausi<sup>1</sup>, Allison Piovesan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale, Università di Bologna

<sup>2</sup> MAGI'S Lab, Rovereto

<sup>3</sup> Unità di Neonatologia, Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

<sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Presentato da: [maria.caracausi2@unibo.it](mailto:maria.caracausi2@unibo.it)

La sindrome di Down o trisomia 21 è la forma più comune di disabilità intellettiva di origine genetica nell'uomo, ed è causata dalla presenza in tre copie del cromosoma 21 umano o di una sua specifica parte nelle cellule dei soggetti con la sindrome. Ad oggi il meccanismo molecolare alla base della manifestazione del fenotipo della sindrome di Down non è stato ancora determinato. In questo studio è stato analizzato il profilo di espressione genica di cellule del sangue provenienti da soggetti con trisomia 21 e soggetti di controllo non trisomici tramite sequenziamento massivo dell'RNA (RNA-seq).

I dati di espressione genica ottenuti sono stati elaborati dal software TRAM (*Transcriptome mapper*) che ha generato una mappa quantitativa del trascrittoma differenziale tra le due condizioni fornendo il rapporto di espressione genica per 17.867 loci del genoma umano. Tra i geni più sovra-espressi sono emersi *MX1* ed *MX2*, codificanti per proteine indotte dall'interferone e localizzati nella regione 21q22.3. In effetti il cromosoma 21 ha il più alto rapporto di espressione genica rispetto agli altri cromosomi, seguito dal genoma mitocondriale. Tra i geni del genoma mitocondriale è emersa la sovra-espressione di geni coinvolti nella traduzione e nella produzione di energia. Infine, dall'interesse rivolto al ciclo dell'acido folico è emersa la sovra-espressione di due geni localizzati sul cromosoma 21, il gene *GART* codificante per un'enzima necessario alla conversione del tetraidrofolato (THF) in 10-formil-THF e del 5,10-metenil-THF in THF, ed il gene *SLC19A1* codificante per una forma di trasportatore del folato espressa in modo ubiquitario.

## **Ruolo degli lncRNA in pazienti con sindrome di Down**

Michele Salemi<sup>1</sup>, Rossella Cannarella<sup>2</sup>, Giovanna Marchese<sup>3</sup>, Maria Grazia Salluzzo<sup>1</sup>, Maria Ravo<sup>3</sup>, Concetta Barone<sup>1</sup>, Mariangela Lo Giudice<sup>1</sup>, Aldo E. Calogero<sup>2</sup>, Corrado Romano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Ricerca Oasi-IRCCS, Troina (EN)

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania, Catania

<sup>3</sup> Genomix4Life Srl, Baronissi (SA)

Presentato da: [micezia@tiscali.it](mailto:micezia@tiscali.it)

La sindrome di Down (SD) è caratterizzata dalla presenza di una terza copia del cromosoma 21. Diverse comorbidità possono essere riscontrate in questi pazienti, come la disabilità intellettuale, la debolezza muscolare, l'ipotonia, le cardiopatie congenite e le malattie autoimmuni. I meccanismi molecolari che giocano un ruolo nello sviluppo di tali comorbidità non sono ancora chiari. La regolazione e l'espressione dei geni che mappano sul cromosoma 21 è dinamica e complessa, quindi è importante eseguire studi di espressione genica globale con alta potenza statistica per caratterizzare il trascrittoma nei pazienti SD. Questo studio è stato intrapreso per valutare l'espressione di mRNA e Long non coding RNA (lncRNA) in pazienti con SD rispetto a una coorte corrispondente di soggetti sani. Lo studio di trascrittoma è stato eseguito tramite il sequenziamento e la quantificazione dei vari RNA (RNA seq). L'analisi dell'espressione differenziale ha rivelato 967 trascritti con  $p_{adj} \leq 0,05$ . Tra questi, 447 trascritti erano differenzialmente espressi nei pazienti con SD rispetto ai controlli. In particolare, 203 trascritti sono risultati down-espressi (151 mRNA codificanti proteine, 45 lncRNA, 1 microRNA, 1 tRNA mitocondriale, 1 ribozima, e 1 piccolo RNA nucleare) e 244 sono risultati essere over-espressi (210 mRNA codificanti proteine e 34 lncRNA). È interessante notare che gli lncRNA disregolati nei soggetti con SD sono coinvolti in percorsi che svolgono un ruolo nei disturbi dello sviluppo, nelle malattie neurologiche, nei meccanismi di replicazione e riparazione del DNA e nello sviluppo del cancro. In conclusione, questi risultati suggeriscono un ruolo dei lncRNA nel fenotipo dei pazienti SD.

## **Alterazione della metilazione del DNA dei geni ribosomiali nella sindrome di Down**

Francesco Ravaioli<sup>1</sup>, Michele Zampieri<sup>2</sup>, Luca Morandi<sup>3</sup>, Chiara Pirazzini<sup>3</sup>, Camilla Pellegrini<sup>3</sup>, Sara de Fanti<sup>4</sup>, Noemie Gensous<sup>5</sup>, Gian Luca Pirazzoli<sup>6</sup>, Luisa Sambati<sup>3</sup>, Alessandro Ghezzi<sup>1</sup>, Fabio Ciccarone<sup>7</sup>, Anna Reale<sup>2</sup>, Stefano Salvioli<sup>1</sup>, Paola Caiafa<sup>8</sup>, Miriam Capri<sup>1</sup>, Paolo Garagnani<sup>1</sup>, Claudio Franceschi<sup>9</sup>, Maria Giulia Bacalini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine, University of Bologna

<sup>2</sup> Department of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome

<sup>3</sup> IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

<sup>4</sup> Department of Biological, Geological & Environmental Sciences, University of Bologna

<sup>5</sup> University of Bordeaux

<sup>6</sup> Medical Department, Maggiore Hospital

<sup>7</sup> IRCCS San Raffaele Pisana, Department of Human Sciences and Promotion of the Quality of Life, San Raffaele Roma Open University

<sup>8</sup> Department of Cellular Biotechnologies and Haematology, Sapienza University of Rome

<sup>9</sup> Lobachevsky State, University of Nizhni Novgorod

Presentato da: [francesco.ravaioli2@unibo.it](mailto:francesco.ravaioli2@unibo.it)

Nell'uomo, i geni codificanti gli RNA ribosomiali (rDNA) sono organizzati in cluster ripetuti in tandem sui cromosomi 13, 14, 15, 21 e 22. Nella Sindrome di Down (SD), causata dalla trisomia del cromosoma 21, il numero di copie di rDNA è perciò aumentato. Studi precedenti hanno evidenziato che l'attività delle regioni di organizzazione nucleolare, in cui sono espressi e assemblati gli RNA ribosomiali, sono deregolate nella SD. La metilazione del DNA nei dinucleotidi CpG è uno dei meccanismi coinvolti nella regolazione dell'espressione dell'rDNA ed è stata studiata sia in condizioni fisiologiche (invecchiamento) che patologiche (tumori, malattia di Alzheimer). Ad oggi non ci sono studi che abbiano valutato la metilazione dell'rDNA nella SD. In questo studio abbiamo analizzato i profili di metilazione dell'rDNA nel sangue intero di persone con SD rispetto a controlli euploidi utilizzando un approccio di sequenziamento bersaglio. Abbiamo identificato una regione in corrispondenza del sito di inizio della trascrizione dell'rDNA in cui i campioni con SD risultano significativamente ipermetilati, in particolar modo nei soggetti più giovani. Inoltre abbiamo osservato che i campioni SD tendono ad avere livelli di metilazione più eterogenei rispetto ai controlli. Infine, abbiamo osservato una riduzione nell'espressione del precursore ribosomiale nei campioni con SD mentre non abbiamo identificato associazioni significative tra il profilo di metilazione e la valutazione neuropsicologica condotta negli stessi soggetti. In conclusione, il nostro studio mostra un'alterazione epigenetica del locus dell'rDNA nella SD. Studi ulteriori potranno chiarire se e come tale deregolazione contribuisca al fenotipo della SD.

## **Analisi computazionale e molecolare della regione critica per la sindrome di Down altamente ristretta (highly restricted Down syndrome critical region - HR-DSCR)**

Francesca Antonaros, Margherita Pitocco, Domenico Abete, Beatrice Vione, Allison Piovesan, Lorenza Vitale, Pierluigi Strippoli, Maria Caracausi, Maria Chiara Pelleri

Università di Bologna

Presentato da: [francesca.antonaros2@unibo.it](mailto:francesca.antonaros2@unibo.it)

La sindrome di Down (SD) è la più frequente anomalia cromosomica dell'uomo e la prima causa genetica di disabilità intellettiva. Nel 1959 Jérôme Lejeune ne scoprì la causa osservando la presenza di un cromosoma 21 in tre copie nelle cellule degli individui con SD. Le trisomie parziali del cromosoma 21 (TP21) sono condizioni rarissime in cui i soggetti presentano soltanto una parte del cromosoma 21 sovranumerario e possono manifestare o meno la SD. Grazie ad un'analisi sistematica di 125 casi di TP21 è stata identificata una regione, denominata highly restricted Down syndrome critical region (HR-DSCR), duplicata in tutti i soggetti con TP21 e diagnosi di SD. L'analisi di nuovi casi di bambini con TP21 ha confermato l'HR-DSCR come critica per la manifestazione della SD e ad oggi non sono state riportate eccezioni a questo modello patologico. L'HR-DSCR, lunga solo 34 Kb, non include geni noti e pur essendo associata al fenotipo SD non ha ancora un ruolo funzionale ben caratterizzato. Recentemente, sono state annotate nella banca dati Ensembl, due nuove isoforme dei geni *KCNJ6* e *DSCR4* (*KCNJ6-202* e *DSCR4-202*) che attraversano l'HR-DSCR. In particolare, *KCNJ6-202* include l'HR-DSCR in un lungo introne compreso tra secondo e terzo esone, mentre gli esoni 3 e 4 di *DSCR4-202* sono inclusi nell'HR-DSCR. I dati bioinformatici ottenuti grazie alla banca dati Sequence Read Archive e il software SRA-BLAST, sono stati validati in vitro tramite esperimenti di biologia molecolare su un pannello di tessuti umani, confermando che la HR-DSCR è una regione geneticamente attiva.

## **Il fattore di trascrizione RUNX-1, che mappa sul cromosoma 21, è un regolatore della matrice extracellulare**

Nunzia Mollo<sup>1</sup>, Roberta Scognamiglio<sup>1</sup>, Miriam Aurilia<sup>1</sup>, Lucrezia Zerillo<sup>1</sup>, Rita Cicatiello<sup>1</sup>, Ferdinando Bonfiglio<sup>1</sup>, Pasqualina Pagano<sup>1</sup>, Simona Paladino<sup>1</sup>, Anna Conti<sup>1</sup>, Lucio Nitsch<sup>1,2</sup>, Antonella Izzo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II

<sup>2</sup>IEOS, CNR, Napoli

Presentato da: [nunziamollo90@gmail.com](mailto:nunziamollo90@gmail.com)

La sindrome di Down, causata dalla trisomia del cromosoma 21, è frequentemente caratterizzata dalla presenza di cardiopatia congenita. L'analisi dei profili di espressione genica di cuori di feti trisomici ha dimostrato un'upregolazione dei geni della matrice extracellulare (ECM). Obiettivo di questo lavoro è stato quello di identificare geni del cromosoma 21 potenzialmente responsabili dell'upregolazione dei geni della ECM ed individuare le eventuali conseguenze funzionali.

Mediante analisi bioinformatiche di dataset pubblici abbiamo individuato il fattore di trascrizione *RUNX-1*, che mappa sul cromosoma 21, come un possibile candidato alla regolazione di geni della ECM. Abbiamo determinato che circa l'80% dei geni della ECM sovraespressi nei cuori trisomici presenta nei promotori sequenze consenso per *RUNX-1*. Abbiamo misurato l'espressione di *RUNX-1* e di presunti geni bersaglio della ECM in fibroblasti trisomici. Abbiamo trovato un aumento dell'espressione sia di *RUNX-1* che di alcuni geni della ECM. Inoltre, alcune proteine della ECM erano presenti a concentrazioni più elevate nei terreni di coltura di cellule trisomiche. I fibroblasti sono stati successivamente sottoposti a scratch assay dimostrando una minore capacità migratoria delle cellule trisomiche rispetto a quelle di controllo euploidi. In seguito al silenziamento di *RUNX-1* mediante siRNA in fibroblasti trisomici, l'espressione di geni della ECM risultava significativamente ridotta e le capacità migratorie risultavano aumentate.

Questi risultati supportano l'ipotesi che la sovraespressione di *RUNX-1* sia responsabile dell'aumentata espressione di geni della ECM in cellule trisomiche ed indicano che la ridotta capacità migratoria è una possibile conseguenza funzionale.

## **Alterazioni del pathway dell'insulina e di mTOR nel cervello di bambini con sindrome di Down identificate attraverso l'analisi delle vescicole extracellulari di origine neuronale**

Marzia Perluigi<sup>1</sup>, Antonella Tramutola<sup>1</sup>, Chiara Lanzillotta<sup>1</sup>, Sara Pagnotta<sup>1</sup>, Simona Lanzillotta<sup>1</sup>, Fabio Di Domenico<sup>1</sup>, Diletta Valentini<sup>2</sup>, Eugenio Barone<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biochimiche, Sapienza Università di Roma

<sup>2</sup> Ospedale Pediatrico Bambin Gesù IRCCS, Roma

Presentato da: [eugenio.barone@uniroma1.it](mailto:eugenio.barone@uniroma1.it)

**Background:** La disabilità intellettiva, l'invecchiamento accelerato e la neurodegenerazione ad esordio precoce simile a quella osservata nella malattia di Alzheimer (AD) sono caratteristiche neuropatologiche della sindrome di Down (DS). Numerosi studi hanno focalizzato la loro attenzione sulle alterazioni molecolari età-dipendenti alla base del processo di invecchiamento accelerato tipico della DS, sebbene i dati relativi ai bambini ed agli adolescenti sono scarsi.

**Materiali e Metodi:** Le vescicole extracellulari di origine neuronale (nEVs) sono state isolate da un campione di plasma prelevato da donatori sani (HD, n=17) e bambini con DS (n=18) di età compresa tra 2 e 17 anni ed il loro contenuto è stato analizzato al fine di identificare alterazioni di specifici marcatori del pathway dell'insulina e di mTOR. In parallelo, è stata valutata l'espressione di proteine coinvolte nella trasmissione sinaptica quali la sintassina 1, la PSD95 e la proteina CAMK IIa.

**Risultati:** Le nEVs isolate da bambini con DS sono caratterizzate da elevati livelli di pIRS1 (Ser636), un marker di insulino-resistenza, e dall'iperattivazione dell'asse Akt/mTOR/p70S6K a valle dell'IRS1, molto probabilmente causata dalla maggiore inibizione di PTEN. Inoltre, le nEVs isolate da bambini con DS sono caratterizzate da alti livelli di pGSK3b (Ser9). Queste alterazioni non sono associate ad alterazioni metaboliche periferiche.

**Conclusioni:** L'alterazione del pathway dell'insulina e di mTOR rappresenta un evento precoce nel cervello delle persone con DS e probabilmente contribuisce alle disfunzioni cerebrali e alla disabilità intellettiva osservate in questa popolazione.

## **Identificazione di nuovi biomarcatori e di nuovi target farmacologici per il trattamento dei deficit cognitivi nella sindrome di Down: focus sulla via del TGF-beta1**

C. Barone<sup>1</sup>, M. Grasso<sup>1,2</sup>, Francesca L'Episcopo<sup>1</sup>, M.C. Giambirtone<sup>1</sup>, G. Caruso<sup>2</sup>, A. Fidilio<sup>3</sup>, M. Recupero<sup>1</sup>, C. S. Guerrera<sup>3</sup>, Ilenia Spitaleri<sup>1,2</sup>; S. Buono<sup>1</sup>, S. Castellano<sup>4</sup>, S. Di Nuovo<sup>4</sup>, C. Romano<sup>1</sup>, F. Caraci<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oasi Research Institute – IRCCS, Troina, Italy;

<sup>2</sup>Department of Drug Sciences, University of Catania, Catania, Italy;

<sup>3</sup>Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, University of Catania, Catania, Italy;

<sup>4</sup>Department of Educational Sciences, University of Catania, Catania, Italy;

<sup>5</sup>Department of Pharmacology and Therapeutics, McGill University, Montreal, Canada.

Presentato da: [carafil@hotmail.com](mailto:carafil@hotmail.com)

La Sindrome di Down (DS) comporta non solo un'elevata incidenza di ritardo mentale, ma anche un aumentato rischio di sviluppare malattia di Alzheimer (AD), a causa degli aumentati livelli di produzione degli oligomeri di  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) e dei conseguenti fenomeni di neuroinfiammazione. Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi per comprendere i meccanismi alla base dei processi di degenerazione neuronale che caratterizzano i pazienti affetti da DS e la correlazione tra AD e DS, con il principale scopo di identificare nuovi biomarkers e nuove strategie disease-modifying. Una delle ipotesi che è stata formulata è quella di un possibile deficit di alcuni fattori neurotrofici quali il Nerve Growth Factor (NGF) e il Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) che hanno un ruolo essenziale nella patogenesi dell'AD. Nel 2016 il nostro gruppo di ricerca in collaborazione con il gruppo del Prof. Cuello (McGill University, Montreal, Canada), ha identificato nel plasma di pazienti con DS nuovi biomarcatori precoci di deterioramento cognitivo. Tali studi hanno dimostrato che la combinazione di aumentati livelli di  $A\beta$ 40 e  $A\beta$ 42 e markers dell'infiammazione (Tumor Necrosis Factor-alfa, TNF- $\alpha$ ) con biomarcatori che attestano un deficit di NGF (Pro-NGF), possono predire, nei pazienti con DS, il futuro deterioramento cognitivo ed il successivo esordio della demenza.

Negli ultimi il nostro gruppo di ricerca ha focalizzato la propria attenzione sulla via del TGF- $\beta$ 1, considerato il ruolo essenziale che tale fattore neurotrofico svolge nel funzionamento cognitivo e nella prevenzione dei fenomeni neurodegenerativi indotti da beta-amiloide. Abbiamo pertanto esaminato, sia a livello plasmatico che linfocitario in una seconda coorte di 22 soggetti con DS reclutati tra il 2018 ed il 2020, i livelli di espressione del TGF- $\beta$ 1 e la possibile correlazione con il funzionamento cognitivo globale misurata tramite la TSI. Abbiamo osservato nei soggetti con DS, una significativa riduzione dei livelli plasmatici di TGF- $\beta$ 1 rispetto ai controlli sani di pari età e sesso, riduzione già osservata anche nella prima coorte del 2016 e significativamente correlata al declino cognitivo misurato al TSI. Nuovi studi sono in corso al fine di poter validare il possibile ruolo del TGF- $\beta$ 1 non solo come biomarcatore precoce di declino cognitivo ma come nuovo target farmacologico per il trattamento della fase prodromica del deterioramento cognitivo nella DS.

## **La O-gliconacilazione proteica rappresenta un efficace target farmacologico per il recupero delle alterazioni neuronali associate allo sviluppo della malattia di Alzheimer in soggetti con sindrome di Down**

Chiara Lanzillotta<sup>1</sup>, Antonella Tramutola<sup>1</sup>, Federica Iavarone<sup>2</sup>, Viviana Greco<sup>2</sup>, Andrea Urbani<sup>2</sup>, Eugenio Barone<sup>1</sup>, Perluigi Marzia<sup>1</sup>, Di Domenico Fabio<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biochimiche "A. Rossi Fanelli", Università di Roma "La Sapienza", Roma

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Clinical Biochemistry, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Presentato da: [chiara.lanzillotta@uniroma1.it](mailto:chiara.lanzillotta@uniroma1.it)

Background: La O-gliconacilazione è una modifica post-traduzionale (MPT) che prevede l'aggiunta di un gruppo O-GlcNAc su residui di Ser e Thr tramite il pathway metabolico conosciuto come la via delle esosammine (HBP). Nel cervello di pazienti con la patologia di Alzheimer si assiste ad una progressiva perdita della capacità di metabolizzare il glucosio associata ad un flusso ridotto della HBP portando ad una ridotta O-gliconacilazione proteica. La O-gliconacilazione compete per gli stessi residui amminoacidici con un'altra importante MPT, la fosforilazione, lo squilibrio del rapporto O-gliconacilazione/fosforilazione favorisce alterazioni strutturali e metaboliche associate con l'Alzheimer, e nel caso di tau e APP stimola la formazione di grovigli neurofibrillari e placche  $\beta$ -amiloidee, segni distintivi della malattia. Individui affetti da sindrome di Down (SD) sono maggiormente soggetti all'insorgenza di una forma precoce di Alzheimer, e studi precedenti del nostro laboratorio svolti su un modello animale di SD (topo Ts2Cje) hanno dimostrato il possibile ruolo della O-gliconacilazione nel declino cognitivo. In parallelo, abbiamo somministrato allo stesso modello murino di SD, il Thiamet G, un composto in grado di ristabilire i livelli fisiologici di O-gliconacilazione cerebrale e di contrastare la precoce comparsa dei segni distintivi dell'Alzheimer.

Materiali e metodi: Dati ottenuti recentemente, tramite un innovativo approccio glicoproteomico, hanno permesso inoltre di identificare i processi molecolari che risultano recuperati a seguito del trattamento farmacologico evidenziando un risanamento della struttura architettonica della cellula, un ripristino dei pathway coinvolti nella risposta allo stress neuronale ed un miglioramento delle condizioni metaboliche a livello citoplasmatico e mitocondriale.

## Long-Term Consequences of Early-in-Life Genetic and Pharmacological Interventions In Down Syndrome Mice

Ilias Ziogas<sup>1</sup>, Martina Parrini<sup>1</sup>, Ilaria Colombi<sup>1</sup>, Andrea Contestabile<sup>1</sup>, Laura Cancedda<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Istituto Italiano di Tecnologia (IIT), Department of Neuroscience and Brain Technologies, Genova

<sup>2</sup> Dulbecco Telethon Institute, Rome

Presentato da: [Ilias.Ziogas@iit.it](mailto:Ilias.Ziogas@iit.it)

Down syndrome (DS) is the leading cause of genetically-defined intellectual disability often comorbid with increased susceptibility to epileptic seizures and hyperactivity. Recently, several studies identified altered GABAergic activity through GABA<sub>A</sub> receptors as one of the main contributors to impaired cognitive performance in the Ts65Dn mouse model of DS. Data from adult Ts65Dn mice and DS individuals showed an increased expression of the chloride importer NKCC1. As a result, higher intracellular chloride concentration in Ts65Dn mice leads to depolarizing GABAergic responses. Accordingly, treatment with the FDA-approved diuretic and NKCC1 inhibitor bumetanide during adulthood rescues inhibitory GABAergic transmission and cognitive deficits in DS mice, although the beneficial effect of bumetanide is lost upon drug withdrawal. However, hyperactivity and susceptibility to seizures are not rescued by bumetanide treatment in adulthood. Here, we investigated the long-term effects of early-in-life NKCC1 interference by neuron-specific AAV9-mediated NKCC1 knockdown and bumetanide treatment during the first 2 weeks of development.

We found a rescue in long-term memory in two different memory tasks in adult Ts65Dn animals after both interventions. Additionally, early NKCC1 downregulation rescued short-term memory, susceptibility to seizures and hyperactivity phenotype in adult trisomic mice. Notably, both interventions rescued the increased GABA-mediated spiking events in Ts65Dn brain slices. Moreover, we did not find any ototoxic effect of early-in-life bumetanide treatment.

Our results suggest that time-specific interventions possibly impacting on the developmental brain trajectories could rescue deficits that are not rescued by treatment in adulthood, avoiding the adverse diuretic effects of a chronic adult treatment with bumetanide.

## **Il flavonoide 7,8-DHF migliora la neurogenesi postnatale nella zona subventricolare del modello murino Ts65Dn di sindrome di Down**

Fiorenza Stagni<sup>1</sup>, Marco Emili<sup>2</sup>, Sandra Guidi<sup>2</sup>, Renata Bartesaghi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Università di Bologna, Rimini

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

Presentato da: [fiorenza.stagni2@unibo.it](mailto:fiorenza.stagni2@unibo.it)

Una riduzione della neurogenesi, uno dei maggiori difetti del neurosviluppo nella sindrome di Down (SD), gioca un ruolo fondamentale nella disabilità intellettiva associata alla SD. Pertanto, un trattamento precoce con molecole pro-neurogeniche è attualmente considerato una possibile strategia per migliorare la disabilità intellettiva. Nel nostro studio abbiamo cercato di stabilire se un trattamento neonatale con il flavonoide (e BDNF mimetico) 7,8-diidrossiflavone (7,8-DHF) migliora la neurogenesi nella zona subventricolare (SVZ) del ventricolo laterale, una nicchia neurogenica fondamentale nel periodo prenatale e postnatale.

Abbiamo trattato topi euploidi e Ts65Dn con veicolo o 7,8-DHF (5 mg/kg/die, sottocute) dal giorno postnatale 3 (P3) fino a P15. A P15, i topi hanno ricevuto un'iniezione di BrdU al fine di marcare le cellule proliferanti e sono stati sacrificati dopo 2 ore.

I risultati dimostrano che i topi Ts65Dn trattati con veicolo hanno meno cellule proliferanti nella SVZ e che il trattamento con 7,8-DHF aumenta significativamente il loro numero, sebbene esso non diventi equiparabile a quello dei topi euploidi. Inoltre, abbiamo riscontrato che, diversamente dagli effetti positivi nella SVZ, il trattamento non aumenta il numero di cellule proliferanti nello striato dei topi Ts65Dn, suggerendo una risposta differente al 7,8-DHF da parte delle diverse popolazioni di precursori neurali.

Considerando il ruolo chiave della SVZ nello sviluppo cerebrale e il profilo sicuro del 7,8-DHF, la dimostrazione che sia possibile aumentare il tasso proliferativo con il 7,8-DHF prospetta la possibilità di un trattamento precoce con questo flavonoide al fine di migliorare lo sviluppo cerebrale nelle persone con SD.

## **Studio clinico pilota di sicurezza e di efficacia sull'uso di epigallo-catechina-3-gallate nei bambini con sindrome di Down**

Iris Scala<sup>1</sup>, Daniela Valenti<sup>2</sup>, Valentina Scotto D'Aniello<sup>3</sup>, Maria Marino<sup>3</sup>, Maria Pia Riccio<sup>1</sup>, Carmela Bravaccio<sup>1,3</sup>, Rosa Anna Vacca<sup>2\*</sup>, and Pietro Strisciuglio<sup>3\*</sup>

\*Equally last authors

<sup>1</sup>Dipartimento Materno-Infantile, AOU Federico II, Napoli

<sup>2</sup>Istituto di Biomembrane, Bioenergetica e Biotecnologie Molecolari, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Bari

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università Federico II, Napoli

Presentato da: [iris.scala@unina.it](mailto:iris.scala@unina.it)

La sindrome di Down (DS) è una delle principali cause genetiche di disabilità intellettiva. La patogenesi della DS non è ancora completamente chiarita e non sono disponibili terapie farmacologiche specifiche. L'iperespressione del gene DYRK1A (presente sul cromosoma 21), lo stress ossidativo e la disfunzione mitocondriale sono stati descritti nella trisomia 21. L'epigallocatechina-3-gallato (EGCG) è un nutraceutico multimodale con proprietà antiossidanti. EGCG inibisce l'iperespressione di DYRK1A e corregge la disfunzione mitocondriale, come dimostrato in vari modelli cellulari ed animali ed in alcuni studi condotti in giovani adulti con DS. Il presente studio esplora i profili di sicurezza nei bambini con DS di età 1-8 anni trattati con EGCG (10 mg/kg/die, sospeso in omega-3, per os, a digiuno, per 6 mesi) e l'efficacia dell'EGCG nel ripristinare il complesso mitocondriale I e il deficit di FOF1-ATP sintasi (complesso V), valutato su leucociti estratti da sangue periferico. Il Griffiths Mental Developmental Scale-Extended Revised (GMDS-ER) è stato utilizzato per la valutazione dello sviluppo cognitivo. I risultati mostrano che EGCG decaffeinato (> 90%) più omega-3 è sicuro nei bambini con DS ed efficace nel ripristinare il deficit delle attività del complesso mitocondriale I e V. La diminuzione dei folati plasmatici è stata osservata nel 21% dei pazienti trattati con EGCG e deve essere attentamente monitorata. I punteggi GMDS-ER non hanno mostrato differenze tra il gruppo trattato rispetto al gruppo di controllo DS. In conclusione, EGCG più omega-3 può essere somministrato in sicurezza sotto controllo medico nei bambini con DS di età compresa tra 1-8 anni per normalizzare le attività del complesso della catena respiratoria dei mitocondri, mentre i risultati sul miglioramento delle prestazioni di sviluppo non sono ancora conclusivi.

## **Risposta anticorpale alla vaccinazione anti SARS-CoV2 negli individui con sindrome di Down**

Diletta Valentini<sup>1</sup>, Nicola Cotugno<sup>2</sup>, Paolo Palma<sup>2</sup>, Luna Colagrossi<sup>3</sup>, Vittorio Scoppola<sup>1</sup>, Chiara Di Camillo<sup>1</sup>, Cesare Guerra<sup>1</sup>, Alberto Villani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC Pediatria Generale- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

<sup>2</sup>UOC Immunologia clinica e Vaccinologia- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

<sup>3</sup>UOC Microbiologia e Diagnostica di Immunologia-Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Presentato da: [diletta.valentini@opbg.net](mailto:diletta.valentini@opbg.net)

Uno studio internazionale, condotto su oltre 1,000 individui con SD con malattia da COVID-19, ha dimostrato che le persone con SD presentano un rischio maggiore rispetto alla popolazione generale di mortalità e di complicanze polmonari, soprattutto a partire dai 40 anni di età. Per tale motivo, questa popolazione è stata considerata ad elevata priorità nel piano vaccinale nazionale anti SARS-CoV2. Alla luce di questi aspetti, nel nostro studio abbiamo analizzato la risposta anticorpale alla vaccinazione anti SARS-CoV2 e abbiamo confrontato la risposta umorale negli individui con SD con i controlli sani. Quaranta individui con SD, di età compresa tra i 16 e i 30 anni, sono stati sottoposti a un prelievo di sangue periferico in occasione della prima dose del vaccino COVID-19 mRNA BNT162b2 (baseline), prima della seconda dose (+ 21 giorni) ed infine dopo 7 giorni dopo la seconda dose (+ 28 gg) per quantificare la risposta anticorpale dopo entrambi le dosi del vaccino. I dati del nostro studio dimostrano che gli individui con SD sviluppano un'adeguata risposta anticorpale prevalentemente dopo la seconda dose di vaccino SARS-CoV2 mRNA. Dal confronto con i controlli sani è emerso che la risposta umorale negli individui con SD a distanza di 7 giorni dopo la seconda dose è ridotta in modo significativo rispetto i controlli ( $p$  0.0003). Ulteriori studi dovranno dimostrare la capacità degli individui con SD di mantenere una sieroprotezione nel tempo.

## **Sindrome di Down e COVID 19: l'impatto della pandemia su una popolazione di giovani adulti**

Claudia Condoluci, Gina Bonanni, Miriam di Ianni, Angelica Ferrari, Raffaella Rubino, Giovanna Orsini

Riabilitazione Pediatrica e delle Disabilità dello Sviluppo, IRCCS San Raffaele Roma

Presentato da: [claudia.condoluci@sanraffaele.it](mailto:claudia.condoluci@sanraffaele.it)

**Background:** La recente pandemia da Covid 19 ha comportato importanti problematiche sul piano sanitario, ma le restrizioni durante il periodo di lock-down e nei mesi successivi hanno impattato sulle abitudini di vita della popolazione generale e, verosimilmente, ancor di più nelle condizioni di disabilità, considerando che spesso già vivono in condizioni "standard" difficoltà a livello di socializzazione ed inserimento sociale.

**Materiali e Metodi:** Per verificare questa ipotesi, è stato somministrato un questionario per volto ad esplorare le principali condizioni e vissuti di un gruppo di giovani adulti con Sindrome di Down (20 - 40 anni), seguiti dal nostro centro attraverso follow-up annuali. Abbiamo scelto tale campione in quanto maggiormente colpito dall'esperienza nuova ed improvvisa legata all'emergenza sanitaria Covid 19. Terminata la scuola superiore, per la maggior parte di questi giovani adulti, i centri riabilitativi, le associazioni e i progetti lavoro, rappresentano importanti contesti per favorire il processo di individuazione, affermazione di sé, autonomia e relazioni. L'interruzione della gran parte delle occupazioni o il ritardo nell'attivazione di nuove modalità (videochiamate, terapie on line etc.) ha creato una frattura significativa con il mondo esterno e con il mondo interno dei giovani e delle famiglie.

**Risultati e Conclusioni:** Sono emersi vissuti di solitudine, difficoltà nella gestione delle emozioni e degli affetti (aumento dell'ansia e talora comportamenti aggressivi) con conseguente ricorso a meccanismi difensivi non sempre adeguati. In alcuni casi sono emersi sintomi psicopatologici (aumento delle stereotipie, disregolazione del ritmo sonno veglia o alimentazione) mentre in altri si sono attivate risorse personali e familiari stimolanti.

## **Analisi microbiologica parodontale su elementi decidui in bimbi Down**

Marco Montevocchi<sup>1</sup>, Caterina Vocale<sup>2</sup>, Gabriela Piana<sup>1</sup>, Vittorio Sambri<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Biomedical and Neuromotor Sciences (DIBINEM), Unit of Dental Care for Patients with Special Needs and Pediatric Dentistry, University of Bologna, Bologna

<sup>2</sup>Unit of Microbiology, Regional Reference Centre for Microbiological Emergencies (CRREM), St. Orsola Malpighi Hospital, 40138 Bologna

<sup>3</sup>Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), University of Bologna, Bologna

Presentato da: [m.montevocchi@unibo.it](mailto:m.montevocchi@unibo.it)

La sindrome di Down rappresenta la più comune forma di aneuploidia compatibile con una lunga sopravvivenza. Più studi hanno evidenziato come tali individui mostrino una chiara suscettibilità allo sviluppo di gravi quadri di parodontite, patologia orale con tipica incidenza in età adulta. All'opposto, tali individui risultano invece quasi privi di lesioni cariose rispetto alla popolazione generale.

Varie ipotesi sono state formulate su tali aspetti e tra queste suscita un certo interesse la possibilità di uno specifico microbioma a livello del cavo orale sin dalla giovane età.

Alla luce di ciò, presso il servizio di Odontoiatria per Disabili in Età Evolutiva della Clinica Odontoiatrica DIBINEM-UniBO è stato svolto uno studio sulla prevalenza di alcuni parodontopatogeni nella placca sottogengivale in denti decidui di bambini con sindrome di Down ma privi di segni di sofferenza parodontale.

Sono stati arruolati 30 bambini affetti da sindrome di Down e 46 sani. Mediante l'utilizzo della Real Time PCR sono stati analizzati 228 campioni di placca subgengivale. In particolare è stata indagata la prevalenza di *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Tannerella forsythia*.

Si è osservato come l'*A. actinomycetemcomitans* e la *T. forsythia* siano risultati significativamente più prevalenti nei bambini con sindrome di Down: rispettivamente 8 e 9 volte di più rispetto ai soggetti sani.

Da tale indagine si può concludere che in assenza di compromissione parodontale, i bambini con sindrome di Down mostrano una chiara presenza di patogeni parodontali già in dentizione decidua. L'ipotesi di una intrinseca condizione predisponente risulta quindi supportata.

## **Promozione della salute orale nel bambino affetto da sindrome di Down**

Miriana Natali, Gabriela Piana, Maria Rosaria Gatto, Simone Bagattoni

Università di Bologna

Presentato da: [miriana.natali@studio.unibo.it](mailto:miriana.natali@studio.unibo.it)

La salute orale del bambino Down influenza in modo molto importante la sua qualità di vita e quella della sua famiglia. Obiettivo di questo studio è promuovere stili di salute orale nel bambino Down, inserendolo in un percorso di motivazione, informazione e istruzione, con particolare riferimento all'igiene orale e alla sana alimentazione. Lo studio, che include i bimbi dai 6 ai 16 anni, viene condotto presso il Servizio di Assistenza Odontoiatrica per Disabili in età evolutiva e di Odontoiatria infantile della Clinica odontoiatrica del DIBINEM dell'Università di Bologna. Il/la bambino/a viene sottoposto/a visita odontoiatrica e al termine della visita, in un locale dedicato, un operatore preparato ad hoc effettua una seduta di motivazione, informazione ed istruzione a stili di salute orale in presenza dei genitori. Attraverso una comunicazione ludica vengono fornite al/la bambino/a indicazioni pratiche su come spazzolare i denti e sulla sana alimentazione. Alla dimissione vengono consegnati: opuscolo delle informazioni fornite dedicato al bambino; calendari settimanali su cui indicare giornalmente le manovre di igiene orale; kit contenente spazzolino, dentifricio, clessidra; opuscolo "Linee guida di salute orale nel bambino" dedicato ai genitori. A distanza di 1,3,6 mesi vengono effettuati controlli clinici per valutare le condizioni di igiene orale e rimotivare il bambino. Nel corso degli incontri vengono proposti ai genitori e al/la bambino/a questionari per indagare la possibilità che un miglioramento degli stili di salute orale e l'acquisizione di nuove capacità nella cura della persona possa interferire in senso positivo con l'autostima del bambino e con i suoi rapporti interpersonali.

## **Risultati preliminari di uno studio di screening dei tratti autistici nella popolazione adulta con Sindrome di Down**

Stefania Brighenti<sup>1</sup>, Francesca Santagata<sup>2</sup>, Roberto Lala<sup>3</sup>, Mauro Torchio<sup>2</sup>, Cristina Pollet<sup>2</sup>, Elena Banaudi<sup>2</sup>, Filippo Rutto<sup>4</sup>, Giancarlo Isaia<sup>2</sup>, Massimiliano Massaia<sup>2</sup>, Roberto Keller<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Salute Mentale, ASL Città di Torino, 10138 Torino

<sup>2</sup> Città della Salute e della Scienza, 10133 Torino

<sup>3</sup> Federazione per le Malattie Rare Infantili Onlus FMRI, 10126 Torino

<sup>4</sup> Dipartimento di Psicologia, Università di Torino, 10100 Torino

Presentato da: [roberto.keller@aslcitytorino.it](mailto:roberto.keller@aslcitytorino.it)

**Obiettivi:** I risultati degli studi più recenti hanno evidenziato la presenza di tratti tipici dei Disturbi dello Spettro Autistico in individui con sindrome di Down con percentuali anche del 19%, secondo alcuni studi, spesso correlati ad una maggiore presenza di disturbi comportamentali. L'obiettivo principale di questo lavoro è stato quello di rilevare, attraverso uno studio preliminare, la presenza di tratti autistici in un campione di adulti con sindrome di Down.

**Metodi:** Hanno partecipato allo studio 31 adulti con sindrome di Down nei confronti dei quali è stata effettuata oltre che una valutazione del Quoziente Intellettivo, uno screening della presenza di tratti autistici attraverso strumenti standardizzati ed interviste cliniche.

**Risultati:** I risultati ottenuti confermano la presenza di tratti autistici nel nostro campione, in linea con quanto evidenziato dall'analisi della letteratura.

**Conclusioni:** Considerato quanto emerso risulta necessario procedere ad uno screening formale della presenza tratti autistici nella popolazione con sindrome di Down da parte di team specializzati e multidisciplinari al fine di programmare interventi abilitativi-educativi specifici e completi.

## **Comorbidità psicopatologica nei bambini e negli adolescenti con sindrome di Down**

Floriana Costanzo<sup>1</sup>, Elisa Fucà<sup>1</sup>, Luciana Ursumando<sup>1</sup>, Flavia Cirillo<sup>1</sup>, Alessandra Mandarino<sup>1</sup>, Diletta Valentini<sup>1</sup>, Stefano Vicari<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Presentato da: [floriana.costanzo@opbg.net](mailto:floriana.costanzo@opbg.net)

Nonostante i dati suggeriscano che la prevalenza dei disturbi psichiatrici negli individui con sindromi genetiche e disabilità intellettiva varia dal 30% al 40%, i sintomi psicopatologici nella sindrome di Down (SD) sono stati trascurati. Gli individui con SD mostrano uno specifico profilo comportamentale ed emotivo che cambia nel tempo: sintomi esternalizzanti, come comportamenti oppositivi e iperattività, nella prima infanzia, possono essere sostituiti da sintomi internalizzanti con l'età adolescenziale. Dopo la pubertà emerge infatti un rischio più elevato di ansia e di disturbi dell'umore. Come prevedibile, tale profilo psicopatologico influenza notevolmente la cognizione e il funzionamento adattivo delle persone con DS. Inoltre, i sintomi depressivi e la psicosi possono manifestarsi in corrispondenza di una "condizione regressiva", caratterizzata da un marcato rallentamento motorio nello svolgimento delle attività quotidiane o nel linguaggio espressivo, con una chiara perdita delle capacità acquisite e descritta in età adolescenziale.

In uno studio cross-sectional, sono stati analizzati i dati relativi alla prevalenza di sintomatologia psicopatologica - misurata attraverso un questionario parent-report - in un gruppo di 236 bambini e adolescenti con SD di età compresa tra i 3 e i 18 anni, studiandone la distribuzione nelle seguenti fasce di età: prescolari, preadolescenti e adolescenti. I nostri risultati confermano i dati di letteratura, con un incremento della sintomatologia internalizzante in età adolescenziale.

Lo studio evidenzia l'importanza di effettuare in età evolutiva un assessment psicopatologico precoce e di garantire un monitoraggio costante degli aspetti emotivi e comportamentali per una presa in carico efficace.

## **Le apnee ostruttive del sonno in un modello murino di sindrome di Down**

Maria Lavinia Bartolucci<sup>1</sup>, Chiara Berteotti, Sara Alvente, Stefano Bastianini, Sandra Guidi, Viviana Lo Martire, Gabriele Matteoli, Alessandro Silvani, Fiorenza Stagni, Marcello Bosi, Giulio Alessandri-Bonetti, Renata Bartesaghi, Giovanna Zoccoli

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna

Presentato da: [maria.bartolucci3@unibo.it](mailto:maria.bartolucci3@unibo.it)

L'utilizzazione di modelli murini per lo studio delle apnee del sonno è limitata dalla convinzione diffusa che i roditori presentino apnee centrali (central sleep apneas, CSA) ma non apnee ostruttive (obstructive sleep apneas, OSA). Obiettivo di questo studio è stato quello di valutare la presenza di OSA in topi wild type C57BL/6J, e di indagarne la prevalenza in un modello validato di sindrome di Down (Ts65Dn), patologia umana caratterizzata da un'alta incidenza di OSA.

Nove topi C57BL/6J, 12 topi Ts65Dn e 14 euploidi di controllo sono stati impiantati con elettrodi per la registrazione di elettroencefalogramma, elettromiogramma e attività diaframmatica (DIA), e posti in un pletismografo whole-body (WBP) per 8 ore durante il periodo di riposo per la registrazione simultanea di sonno e attività respiratoria. CSA e OSA sono state discriminate sulla base del confronto tra i segnali WBP e DIA.

In tutti i gruppi sperimentali gli eventi apnoici in sonno NREM sono quasi esclusivamente CSA, mentre in sonno REM sono state registrate anche OSA. Nei topi Ts65Dn l'incidenza di OSA in sonno REM significativamente più alta rispetto ai controlli euploidi, mentre quella di CSA in sonno NREM è significativamente più bassa.

Contrariamente a quanto finora ritenuto i topi presentano sia OSA che CSA. Le OSA, presenti quasi esclusivamente in sonno REM, sono altamente prevalenti nei topi Ts65Dn. Il topo rappresenta quindi un utile modello che può essere utilizzato per accelerare la comprensione della fisiopatologia e delle basi genetiche dei disturbi respiratori del sonno e favorire lo sviluppo di nuove terapie.

## **Sindrome di Down: disturbi del sonno e psicopatologia in età evolutiva**

Elisa Fucà<sup>1</sup>, Floriana Costanzo<sup>1</sup>, Luciana Ursumando<sup>1</sup>, Laura Celestini<sup>1</sup>, Silvia Mancini<sup>1</sup>, Alessandra Mandarino<sup>1</sup>, Diletta Valentini<sup>1</sup>, Stefano Vicari<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Presentato da: [elisa.fuca@opbg.net](mailto:elisa.fuca@opbg.net)

È possibile identificare importanti modulatori del profilo psicopatologico in bambini e adolescenti con sindrome di Down (SD). Tra questi, i disturbi del sonno giocano un importante ruolo. Abbiamo indagato, mediante uno studio cross-sectional, la presenza di disturbi del sonno mediante la somministrazione di un questionario parent-report in un gruppo di bambini e adolescenti di età compresa fra i 3 e i 18 anni. Gli obiettivi dello studio sono stati i seguenti: i) indagare la distribuzione dei disturbi del sonno in diverse fasce di età (prescolare N=58, preadolescenziale N=85, adolescenziale N=86); ii) valutare la relazione tra specifici disturbi del sonno e sintomi psicopatologici; iii) indagare la relazione esistente tra disturbi del sonno e profilo cognitivo. I dati preliminari dal nostro osservatorio rivelano che la distribuzione dei disturbi del sonno varia tra diverse fasce di età. In età prescolare, i disturbi respiratori del sonno sono maggiormente associati a problematiche di natura internalizzante; in età adolescenziale invece i disturbi da inizio e mantenimento del sonno sembrano essere la tipologia di problematiche del sonno maggiormente associata a sintomatologia psicopatologica. Inoltre, le abilità cognitive generali sembrano non essere significativamente associate ai disturbi del sonno in SD. Questi risultati evidenziano come i disturbi del sonno nella SD possano essere importanti indicatori di psicopatologia, soprattutto in età adolescenziale. Valutare adeguatamente la presenza di disturbi del sonno in tutte le fasce di età dello sviluppo diventa dunque di fondamentale importanza per supportare il processo diagnostico e di trattamento.

## **Diagnosi clinica della Sindrome di Down: una rivalutazione della checklist di Jackson, identificazione di due sotto-fenotipi e correlazione con le funzioni cognitive**

Chiara Locatelli<sup>1</sup>, Sara Onnivello<sup>2</sup>, Caterina Gori<sup>3</sup>, Giuseppe Ramacieri<sup>3</sup>, Francesca Pulina<sup>2</sup>, Chiara Marcolin<sup>2</sup>, Renzo Vianello<sup>2</sup>, Beatrice Vione<sup>3</sup>, Maria Caracausi<sup>3</sup>, Maria Chiara Pelleri<sup>3</sup>, Lorenza Vitale<sup>3</sup>, Gian Luca Pirazzoli<sup>4</sup>, Guido Cocchi<sup>1</sup>, Luigi Tommaso Corvaglia<sup>1</sup>, Pierluigi Strippoli<sup>3</sup>, Francesca Antonaros<sup>3</sup>, Allison Piovesan<sup>3</sup>, Silvia Lanfranchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Policlinico St. Orsola-Malpighi, Bologna

<sup>2</sup> Università di Padova, Padova

<sup>3</sup> DIMES, Università di Bologna, Bologna

<sup>4</sup> Ospedale Maggiore, Bologna

Presentato da: [caterina.gori@studio.unibo.it](mailto:caterina.gori@studio.unibo.it)

La Sindrome di Down (SD) è caratterizzata principalmente da dismorfismi facciali, anomalie congenite e disabilità intellettiva. In mancanza di una diagnosi prenatale, le caratteristiche fenotipiche permettono di porre il sospetto di SD nel neonato. Nel 1972 Jackson et al. proposero una checklist di 25 segni caratteristici per rendere la diagnosi clinica più semplice e precisa. In questo studio abbiamo rivalutato in 233 soggetti con SD tali segni, ottenendo che il 63,8% dei soggetti mostrava più di 12 segni e nessuno ne mostrava meno di 5, confermando così le soglie proposte da Jackson per diagnosticare o escludere la SD solo su base clinica. Indagando la presenza di correlazioni tra i segni clinici, tre di essi sono risultati associati tra loro con elevata significatività statistica permettendo di distinguere due sotto-fenotipi, che abbiamo chiamato "BHN" (quando sono presenti Brachycephaly, short and broad Hands e short Neck) e "non-BHN". I soggetti con sotto-fenotipo BHN, mostravano nella maggior parte dei casi anche ipoplasia della falange centrale del quinto dito, ponte nasale piatto e bassa statura. Questi segni possono tutti essere considerati il risultato della ridotta proliferazione cellulare che è stata dimostrata nei soggetti con trisomia 21. Infine, correlando il numero di segni positivi per ogni bambino con i punteggi ottenuti alla valutazione del Quoziente Intellettivo abbiamo dimostrato la mancanza di associazione tra aspetto fisico e grado di disabilità intellettiva. Tale risultato smentisce il falso stereotipo secondo il quale tanto più un bambino mostra segni caratteristici della sindrome tanto più la sua disabilità intellettiva sarà importante.