



Abstracts

VI Convegno Scientifico Nazionale

Sindrome di Down: dalla Ricerca alla Terapia

21-22 ottobre 2022

Organizzato dalla DS Task Force

Comitato Scientifico e Organizzativo:

Lucio Nitsch (Napoli)

Stefania Bargagna (Pisa)

Renata Bartesaghi (Bologna)

Filippo Caraci (Catania)

Angelo Carfi (Roma)

Guido Cocchi (Bologna)

Anna Conti (Napoli)

Antonella Izzo (Napoli)

Nunzia Mollo (Napoli)

Marzia Perluigi (Roma)

Iris Scala (Napoli)

Rosa Anna Vacca (Bari)

Diletta Valentini (Roma)

Stefano Vicari (Roma)

INDICE

(ordine alfabetico per autore che presenta)

La sindrome di Down e la diagnosi prenatale non invasiva tra potenzialità e limiti: valutazione dei fattori che influenzano i no call test results

Federica Aiello, Lara Cuomo, Teresa Vuotto, Teresa Ascioire, Dalila Mantelli, Angelo Sirico, Benedetta Giliberti, Giuliana Mallardo, Maurizio Guida, Laura Sarno **pag. 6**

Età epigenetica negli adulti con sindrome di Down: associazione con parametri cognitivi e funzionali e valutazione longitudinale

Maria Giulia Bacalini, Magali Jane Rochat, Francesco Ravaioli, Angelo Simili, Davide Gentilini, Alessandro Ghezzi, Daniela Monti, Stefano Salvioli, Miriam Capri, Paolo Garagnani, Raffaele Lodi, Caterina Tonon, Margherita Grasso, Filippo Caraci, Claudio Franceschi, Aldina Gardellini, Pietro Cortelli, Gian Luca Pirazzoli, Luisa Sambati, Chiara Pirazzini **pag. 7**

Disturbi intestinali risultano la più comune sintomatologia nella sindrome di Down: la necessita' di specifiche indagini per evitare l'impatto della disbiosi intestinale sul peggioramento cognitivo

Gabriele Bazzocchi, Tiziana Grilli **pag. 8**

CareToy nei bambini con sindrome di Down: giudizio sull'esperienza di genitori e terapisti

Lucia Paoli, Giada Martini, Stefania Bargagna, Elena Beani, Giulia Bini, **Linda Bonezzi**, Silvia Pese, Mariapaola Schifino, Giuseppina Sgandurra **pag. 9**

La S-Adenosilmetionina può mitigare le apnee ostruttive nel sonno in un adulto con sindrome di Down: un case report

Salvatore Caccamese **pag. 10**

Verso una terapia a base di NGF per la malattia di Alzheimer nella sindrome di Down

Simona Capsoni, Francesca Malerba, Antonino Cattaneo **pag. 11**

Disturbi respiratori del sonno nei bambini con sindrome di Down: un approccio multidisciplinare

Adele Corcione, Melissa Borrelli, Iris Scala, Elena Cantone, Roberto Rongo, Stefano Martina, Ambra Michelotti, Dario Bruzzese, Francesca Santamaria **pag. 12**

Nuove prospettive di trattamento per il miglioramento delle abilità cognitive e linguistiche in bambini e adolescenti con sindrome di Down

Floriana Costanzo, Elisa Fucà, Paolo Alfieri, Alessio Faralli, Andrea Contestabile, Laura Cancedda, Stefano Vicari **pag. 13**

Transizione delle cure dall'età pediatrica a quella adulta nelle persone con sindrome di Down: una valutazione completa attraverso la suite di strumenti per la salute mentale InterRAI

Elena De Rosa, Antonella Di Paola, Giuseppe Zampino, Angelo Carfi **pag. 14**

Il trattamento neonatale e adolescenziale con SALM migliora la patologia dendritica e il comportamento nel topo Ts65Dn, modello di sindrome di Down

Marco Emili, Fiorenza Stagni, Carla Russo, Renata Bartesaghi, Sandra Guidi **pag. 15**

Funzionalità tiroidea in pazienti pediatrici con trisomia 21: definizione dei range di riferimento per genere ed età

Chiara Fossati, Alessandro Cattoni, Alessandra Gazzarri, Alessandra Lazzerotti, Giulia Marziali, Silvia Barzaghi, Maria Laura Nicolosi, Silvia Molinari, Giulia Capitoli, Andrea Biondi **pag. 16**

Psicopatologia e sindrome di Down: focus sul disturbo oppositivo provocatorio

Elisa Fucà, Floriana Costanzo, Paolo Galassi, Luciana Ursumando, Flavia Cirillo, Laura Celestini, Alessandra Mandarino, Diletta Valentini, Stefano Vicari **pag. 17**

Una terapia a base di GnRH migliora la cognizione nella sindrome di Down

Paolo Giacobini **pag. 18**

Identificazione di nuovi target per il trattamento dei deficit cognitivi nella sindrome di Down: possibile ruolo del TGF-beta1

Margherita Grasso, Annamaria Fidilio, Francesca L'Episcopo, Marilena Recupero, Maria Concetta Giambirtone, Maria Giulia Bacalini, Giuseppe Caruso, Claudia Savia Guerrera, Sabrina Castellano, Serafino Buono, Santo Di Nuovo, Corrado Romano, Concetta Barone, Filippo Caraci **pag. 19**

Evidenze di alterazioni del cross-talk tra astrociti e progenitori neurali derivati dal modello murino Ts65Dn

Valeria Bortolotto, Maria Elisa Salvalai, Heather Bondi, **Mariagrazia Grilli** **pag. 20**

Qualità di Vita un nuovo paradigma per la Presa in Carico delle persone con Disabilità Intellettiva e Sindrome di Down nei Servizi di Salute Mentale Territoriale

Tiziana Grilli **pag. 21**

Funzioni esecutive nella sindrome di Down: dalla valutazione al potenziamento

Silvia Lanfranchi, Chiara Marcolin, Sara Onnivello, Sara Colaiani, Francesca Pulina **pag. 22**

Alterazioni biochimiche legate alla sindrome di Down valutate con la metabolomica mirata del siero

Giacomo Lazzarino, Angela Maria Amorini, Renata Mangione, Miriam Wissam Saab, Enrico Di Stasio, Michelino Di Rosa, Barbara Tavazzi, Giuseppe Lazzarino, Graziano Onder, Angelo Carfi **pag. 23**

I precursori neurali derivati da iPSC trisomiche mostrano un deficit dei meccanismi di mitofagia

Nunzia Mollo, Adriana Limone, Rossella Pennella, Morena D'Ariano, Miriam Aurilia, Roberta Scognamiglio, Matteo Esposito, Simona Paladino, Daniela Sarnataro, Gabriella De Vita, Anna Conti, Lucio Nitsch, Antonella Izzo. **pag. 24**

Protocollo di prevenzione parodontale per soggetti con sindrome di Down

Marco Montevecchi, Leoluca Valeriani, Gabriela Piana **pag. 25**

Promozione della salute orale nel bambino con Sindrome di Down

Miriana Natali, Gabriela Piana, Maria Rosaria Gatto, Simone Bagattoni **pag. 26**

Un percorso curricolare parent-implemented per la promozione del neurosviluppo nei bambini con bisogni educativi speciali

Antonella Olivo, Ennio Del Giudice

pag. 27

La famiglia: quando nasce un bambino con sindrome di Down

Giovanna Orsini, Raffaella Rubino, Roberto Spalluto, Gina Bonanni, Gabriella Di Girolamo, Lucia Amata Majolini, Claudia Condoluci

pag. 28

CAPE ed il suo derivato sintetico VP961 modulano l'asse BACH-1/Nrf-2 nella Sindrome di Down

Sara Pagnotta, Antonella Tramutola, Fabio Di Domenico, Eugenio Barone, Marzia Perluigi

pag. 29

Alterazioni precoci del traffico endosomiale sono associate alla sindrome di Down

Laura De Rosa, Dominga Fasano, Lucrezia Zerillo, Valeria Valente, Antonella Izzo, Nunzia Mollo, Giuseppina Amodio, Elena Polishchuk, Roman Polishchuk, Mariarosa Anna Beatrice Melone, Chiara Criscuolo, Anna Conti, Lucio Nitsch, Paolo Remondelli, Giovanna Maria Pierantoni, **Simona Paladino**

pag. 30

Protocollo Stella Maris per il monitoraggio dei bambini con sindrome di Down dalla nascita ai 36 mesi

Stefania Bargagna, Veronica Bertucci, Giulia Bini, Linda Bonezzi, Laura Orazzini, Martina Orlando, Silvia Pese, **Lucia Paoli**, Mariapaola Schifino

pag. 31

La Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) nella Sindrome di Down: una prevalenza inaspettata

Valentina Pecora, Maurizio Mennini, Rocco Valluzzi, Vincenzo Fierro, Alberto Villani, Diletta Valentini, Alessandro Fiocchi

pag. 32

Analisi preliminare della disabilità intellettiva nella sindrome di Down mediante metodi di intelligenza artificiale

Allison Piovesan, Federico Baldo, Marijana Rakvin, Giuseppe Ramacieri, Chiara Locatelli, Silvia Lanfranchi, Francesca Pulina, Maria Caracausi, Francesca Antonaros, Michele Lombardi, Maria Chiara Pelleri

pag. 33

L'evoluzione dei bisogni clinico-assistenziali: il valore della presa in carico multidimensionale

Gian Luca Pirazzoli, Luisa Sambati, Angelo Simili, Maria Giulia Bacalini, Magali Jane Rochat, Chiara Pirazzini, Camilla Pellegrini, Alessandro Ghezzi, Raffaele Lodi, Caterina Tonon, Pietro Cortelli, Aldina Gardellini

pag. 34

Valutazione dell'età biologica nell'ippocampo del modello murino di sindrome di Down Ts65Dn

Francesco Ravaioli, Fiorenza Stagni, Chiara Pirazzini, Paolo Garagnani, Alessandro Silvani, Giovanna Zoccoli, Sandra Guidi, Renata Bartesaghi, Maria Giulia Bacalini

pag. 35

Traiettorie di invecchiamento cognitivo negli adulti con sindrome di Down: fattori protettivi e precipitanti

Magali Jane Rochat¹, Maria Giulia Bacalini¹, Gian Luca Pirazzoli², Angelo Simili², Chiara Pirazzini¹, Camilla Pellegrini, Davide Gentilini, Luciano Calzari, Rebecca Cavagnola, Alessandro Ghezzi,

Francesco Ravaioli, Daniela Monti, Stefano Salvioli, Miriam Capri, Paolo Garagnani, Claudio Franceschi, Pietro Cortelli, Luisa Sambati, Aldina Gardellini, Raffaele Lodi, Caterina Tonon
pag. 36

Trattamento adolescenziale con il BDNF mimetico 7,8-diidrossiflavone: una strategia utile per migliorare lo sviluppo della fascia dentata ippocampica nel modello Ts65Dn di sindrome di Down

Carla Russo, Marco Emili, Sandra Guidi, Laura Angelozzi, Giorgio Aicardi, Renata Bartesaghi, Fiorenza Stagni
pag. 37

È così difficile che i bambini con SD comincino a leggere? Cosa dicono gli studi recenti

Stefania Bargagna, Silvia Paese, **Mariapaola Schifino**, Linda Bonezzi
pag. 38

Valutazione del rischio di obesità, steatosi epatica e sindrome metabolica nella popolazione pediatrica con sindrome di Down

Vittorio Scoppola, Chiara Di Camillo, Laura Celestini, Alberto Villani, Diletta Valentini
pag. 39

L'aggravio della malattia e dell'utilizzo di più farmaci nella sindrome di Down passando dall'assistenza pediatrica a quella per adulti

Giuseppe Zampino, Angelo Carfi, Antonella Di Paola, **Francesca Maria Secciani**
pag. 40

La persona con sindrome di Down verso l'età adulta

Roberto Spalluto, Giovanna Orsini, Gina Bonanni, Gabriella Di Girolamo, Lucia Amata Majolini, Claudia Condoluci
pag. 41

La somministrazione intranasale del peptide KYCCSRK promuove effetti neuroprotettivi in un modello murino di sindrome di Down

Antonella Tramutola, Simona Lanzillotta, Sara Pagnotta, Fabio Di Domenico, Marzia Perluigi, Eugenio Barone
pag. 42

La regressione nella sindrome di Down

Diletta Valentini, Laura Celestini, Vittorio Scoppola, Chiara Di Camillo, Alberto Villani
pag. 43

Parametri di composizione corporea e sarcopenia negli adulti con sindrome di Down

Emanuele Rocco Villani, Antonella Di Paola, Graziano Onder, Angelo Carfi
pag. 44

Alcuni metaboliti della via dei mono-carboni sono alterati nel plasma dei soggetti con sindrome di Down: relazione con il dosaggio cromosomico

Beatrice Vione, Giuseppe Ramacieri, Giacomo Zavaroni, Angela Piano, Giorgia La Rocca, Maria Caracausi, Lorenza Vitale, Allison Piovesan, Caterina Gori, Gian Luca Pirazzoli, Pierluigi Strippoli, Guido Cocchi, Luigi Corvaglia, Chiara Locatelli, Maria Chiara Pelleri, Francesca Antonaros
pag. 45

La sindrome di Down e la diagnosi prenatale non invasiva tra potenzialità e limiti: valutazione dei fattori che influenzano i no call test results

Federica Aiello, Lara Cuomo, Teresa Vuotto, Teresa Ascione, Dalila Mantelli, Angelo Sirico, Benedetta Giliberti, Giuliana Mallardo, Maurizio Guida, Laura Sarno

Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli Studi di Napoli Federico II

Presentato da: dr.aiellofederica@gmail.com

Background: La sindrome Down è la più frequente aneuploidia con prevalenza 1:800 nati vivi. Il NIPT offre possibilità di screening precoce, non invasivo e affidabile attraverso l'analisi di DNA libero fetale isolato su sangue materno (detection rate: 99.9%; tasso di falsi positivi < 1%). Tuttavia, nel 2% dei casi l'indagine risulta non conclusiva: "no call test results" (NCTR).

Obiettivo dello studio: individuare fattori predittivi per NCTR.

Materiali e metodi: Abbiamo condotto un'analisi secondaria sul gruppo di pazienti randomizzate all'esecuzione del NIPT nello "Studio pilota di implementazione dello screening del I trimestre per le aneuploidie in Regione Campania" (studio osservazionale prospettico monocentrico), stratificando in due gruppi:

- a. NIPT con risultato
- b. NCTR.

Per il confronto tra gruppi, abbiamo effettuato un'analisi univariata per parametri clinici (BMI), ecografici (NT) e biochimici (UtPI, PAPP-A e β hCG) ed una successiva regressione logistica multinomiale, per identificare i fattori predittivi indipendenti (p -value < 0.05).

Risultati: Su 165 NIPT eseguiti abbiamo ottenuto 13 nocall (7,88%), di cui: il 53,8% per bassa frazione fetale (FF < 4%), il 38,5% per mancato superamento dei controlli di qualità, il 7,7% per sesso fetale inconclusivo. Al secondo prelievo in 5 pazienti il NIPT test è fallito di nuovo.

Dall'analisi e successiva regressione logistica è emerso che il BMI è l'unico fattore indipendente di NCTR.

Conclusioni: La bassa FF correla positivamente col BMI materno. L'integrazione di Duo test e NIPT è fondamentale per poter fornire informazioni utili alla paziente in caso di NCTR, specie nella nostra Regione dove il tasso di obesità triplica il tasso di nocall.

Età epigenetica negli adulti con sindrome di Down: associazione con parametri cognitivi e funzionali e valutazione longitudinale

Maria Giulia Bacalini¹, Magali Jane Rochat¹, Francesco Ravaoli², Angelo Simili³, Davide Gentilini⁴, Alessandro Ghezzi², Daniela Monti⁵, Stefano Salvioli², Miriam Capri², Paolo Garagnani², Raffaele Lodi¹, Caterina Tonon¹, Margherita Grasso⁶, Filippo Caraci⁶, Claudio Franceschi⁷, Aldina Gardellini³, Pietro Cortelli¹, Gian Luca Pirazzoli³, Luisa Sambati¹, Chiara Pirazzini¹

¹ IRCCS Istituto Delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna

² Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale, Università di Bologna

³ Ospedale Maggiore, Bologna

⁴ Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Cusano Milanino

⁵ Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche Mario Serio, Università di Firenze

⁶ Oasi Research Institute - IRCCS, Troina, Italy

⁷ Laboratory of Systems Medicine of Healthy Aging, Department of Applied Mathematics, Lobachevsky University, Nizhny Novgorod, Russia

Presentato da: mariagiulia.bacalini@ausl.bologna.it

Background Le persone con sindrome di Down (SD) sperimentano un invecchiamento atipico e caratterizzato da un'ampia eterogeneità inter-individuale. Studi indipendenti hanno dimostrato che le persone con SD tendono ad avere un'età biologica, valutata tramite metilazione del DNA (età epigenetica), superiore alla loro età cronologica. Nel presente studio sono analizzati due aspetti non valutati in studi precedenti sulla SD: l'associazione tra parametri cognitivi e funzionali, indicativi della qualità d'invecchiamento, e l'andamento dell'età epigenetica durante il corso della vita. **Materiali e metodi** L'età epigenetica è stata misurata nel sangue intero di 12 persone SD (età: 14-57 anni) e 11 controlli euploidi (CTRL; età: 14-72 anni), raccolto a due tempi (T0 e T1) distanti circa 12 anni. Le persone con SD sono state approfonditamente caratterizzate da un punto di vista funzionale (activity daily living) e tramite una batteria di test neuropsicologici. **Risultati** I risultati confermano che sia al T0 che al T1 le persone con SD tendono ad avere un'età epigenetica significativamente superiore rispetto ai CTRL. L'analisi longitudinale suggerisce che tale discrepanza non si accentui durante l'invecchiamento, ma si mantenga costante. Al T1 la differenza tra età epigenetica e cronologica correla positivamente con parametri indicativi dell'entità del deficit funzionale e cognitivo. **Conclusioni** I risultati di questa valutazione epigenetica, che dovranno essere confermati in studi successivi, suggeriscono che nelle persone con SD: 1) i biomarcatori di età biologica tendono a essere associati all'entità del deficit funzionale e cognitivo; 2) l'invecchiamento atipico si stabilisce precocemente e tende a mantenersi costante nel corso della vita.

Disturbi intestinali risultano la più comune sintomatologia nella sindrome di Down: la necessita' di specifiche indagini per evitare l'impatto della disbiosi intestinale sul peggioramento cognitivo

Gabriele Bazzocchi¹, Tiziana Grilli²

¹ Alma Mater, Università di Bologna

² Dip. Salute Mentale - AUSL della Romagna

Presentato da: gabriele.bazzocchi@unibo.it

Abbiamo analizzato i 7 tra systematic review, case-control cohort study e valutazioni retrospettive su ampie casistiche, pubblicate tra il 2018 ed il 2022, che hanno indagato la prevalenza delle condizioni patologiche associate alla DS. I disturbi gastrointestinali risultano il problema più frequentemente presente nei giovani ed adulti (oltre il 50%) , e tra questi, la prevalenza più alta va alla stipsi cronica (49%), che risulta conseguente alla aganglionosi intestinale della Malattia di Hirschsprung in oltre il doppio dei casi (5%) della popolazione generale. Alla base di questa stretta associazione vi sarebbe un alterato sviluppo del Sistema Nervoso Enterico, che regola le funzioni del tubo digerente, correlata alla presenza del cromosoma 21 soprannumerario. Nella DS è dimostrata una profonda alterazione della composizione del Microbiota Intestinale(MB), con tutte le conseguenze sul funzionamento corretto dell'asse intestino-cervello che ciò comporta. Si è riscontrata una patologica abbondanza dei generi Faecalibacterium e Turicibacter e altri 7, con una significativa correlazione con la severità della compromissione delle funzioni cognitive, confermata anche per la presenza del microorganismo Sutterella, in uno studio italiano. Si può speculare quindi su un ruolo eziopatogenetico della disbiosi intestinale nell'alterato neurosviluppo della DS, così come ormai è stato evidenziato nei Disturbi dello Spettro Autistico. L'interrelazione riscontrata tra disturbi intestinali e caratteristiche comportamentali, cognitive e sviluppo del linguaggio, obbliga ad un esame approfondito delle funzioni digestive long life per la DS per adottare schemi terapeutico-riabilitativi garantendo una regolarità dell'evacuazione, fattore indispensabile a mantenere l'eubiosi intestinale, e quindi la prevenzione di comportamenti-problema e di un precoce deterioramento cognitivo.

CareToy nei bambini con sindrome di Down: giudizio sull'esperienza di genitori e terapisti

Lucia Paoli¹, Giada Martini¹, Stefania Bargagna¹, Elena Beani¹, Giulia Bini¹, **Linda Bonezzi**², Silvia Pese², Mariapaola Schifino², Giuseppina Sgandurra²

¹ IRCCS Fondazione Stella Maris

² IRCCS Fondazione Stella Maris; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

Presentato da: linda.bonezzi@fsm.unipi.it

Nel bambino con Sindrome di Down (SD), l'intervento neuropsicomotorio precoce mirato può migliorare l'outcome cognitivo, relazionale e motorio. Questo studio propone l'applicazione ai bambini con SD il Caretoy (CT), sistema modulare per la riabilitazione precoce basato su giocattoli sensorizzati, per promuovere attraverso scenari di gioco altamente personalizzati, aspetti dello sviluppo quali abilità di grasping, fissazione di sguardo e controllo posturale. Due bambini con SD (età media 10.15 ± 0.83 mesi) hanno effettuato trattamento riabilitativo per 13 ore in media, con sistema CT gestito dai genitori supervisionati da una terapeuta presso l'IRCCS Fondazione Stella Maris. Al termine del trattamento, è stato somministrato alle famiglie e a due operatori con diversa familiarità nell'uso del CT un questionario di fattibilità creato appositamente. Sono state confrontate le risposte dei due genitori e dei due operatori. Dall'analisi dei dati relativi agli operatori emergono come punti di forza del sistema CT: praticità di utilizzo, adattabilità del sistema, personalizzazione, partecipazione del bambino e della famiglia. Dall'analisi dei questionari dei genitori emerge un alto indice di apprezzamento nell'utilizzo dello strumento, nonostante il diverso quadro di severità, e una percezione di miglioramento clinico maggiore rispetto a quella riscontrata dalle terapisti. Dallo studio emerge un elevato grado di apprezzamento dello strumento da parte dei genitori, che sono stati attivamente coinvolti nel percorso di trattamento, e dei terapisti, che ritengono il CT un valido strumento per trattamenti precoci altamente personalizzati, indipendentemente dalla familiarità con il sistema.

La S-Adenosilmetionina può mitigare le apnee ostruttive nel sonno in un adulto con sindrome di Down: un case report

Salvatore Caccamese

Dipartimento di Scienze Chimiche, Università di Catania

Presentato da: salvatore.caccamese@fastwebnet.it

L'apnea ostruttiva nel sonno (OSA) è frequente nella popolazione adulta e spesso è associata ad altre patologie. E' una condizione comune nei soggetti con sindrome di Down (sD) e moltissimi bambini con sD ne soffrono anche se spesso non è diagnosticata. Riportiamo qui il caso di un maschio adulto (52 anni) con sD che ha ricevuto un beneficio dalla somministrazione di S-Adenosilmetionina (SAME) durante il trattamento OSA con una Pressione Positiva Continua delle Vie Aeree (CPAP). In letteratura è riportato che i livelli di SAME nei mitocondri di linfoblasti di bambini con sD sono notevolmente inferiori rispetto a quelli di soggetti sani di controllo e ciò è dovuto a una diminuzione della capacità di metilazione che espone gli organelli a un maggiore stress ossidativo. Un miglioramento nella qualità del sonno ha effetti positivi nella vita quotidiana e sul funzionamento del sistema cardiovascolare. Il soggetto esaminato aveva all'inizio del trattamento con SAME e con CPAP una severa OSA con un indice di apnea-ipoapnea (AHI) 51.2 ottenuto da polisonnografia (PSG) senza ventilazione. Questo dato si è ridotto progressivamente a 17.2 dopo 49 mesi. Anche la saturazione di ossigeno nel sangue (SpO2 media) misurata durante la PSG è migliorata passando da 91 a 97 nel periodo citato. E' auspicabile che questo risultato venga confermato da uno studio più ampio come numero di soggetti con sD e non.

Verso una terapia a base di NGF per la malattia di Alzheimer nella sindrome di Down

Simona Capsoni¹, Francesca Malerba², Antonino Cattaneo²

¹ *Dept of Neuroscience and Rehabilitation, University of Ferrara*

² *University of Ferrara; Fondazione Rita-Levi Montalcini, European Brain Research Institute*

Presentato da: cpssmn@unife.it

In passato, in pazienti adulti con sindrome di Down (DS) è stato riscontrato un aumento del rapporto tra il precursore pro-neurodegenerativo della neurotrofina Nerve Growth Factor (proNGF) e la forma matura NGF ed è stato collegato allo sviluppo della malattia di Alzheimer (AD). Pertanto, l'NGF ha un potenziale come proteina terapeutica modificante la malattia per l'AD-DS. Tuttavia, l'applicazione clinica dell'NGF è ostacolata dalla sua potente attività fisiologica pronocicettiva e dalla sua scarsa biodistribuzione nel cervello dopo la somministrazione periferica.

Per superare questi limiti, il nostro gruppo ha progettato e validato un doppio mutante puntiforme dell'NGF umano, l'NGF indolore (hNGFp), che: (1) rende l'NGF umano "terapeutico" selettivamente utilizzabile contro l'hNGF endogeno e (2) mostra una piena attività neuroprotettiva e anti-amiloidogena in tre modelli animali di neurodegenerazione simile all'AD. Inoltre, abbiamo dimostrato che una biodistribuzione diffusa di hNGFp somministrato per via intranasale è necessaria per ottenere il completo miglioramento del fenotipo neurodegenerativo in un modello murino di malattia di Alzheimer. In quello studio, abbiamo dimostrato che l'azione neuroprotettiva di hNGFp non comporta una semplice azione sui neuroni colinergici, ma implica necessariamente un nuovo meccanismo neuroprotettivo agendo su astrociti e microglia.

Qui dimostriamo che hNGFp intranasale ripristina la morfologia di astrociti e microglia, l'espressione di citochine e la neurogenesi in topi Ts65Dn adulti. Questi dati dimostrano che hNGFp ha una potente azione neuroprotettiva sui deficit fenotipici precoci nel modello murino della sindrome di Down TS65Dn e proponiamo che hNGFp possa essere utilizzato per il trattamento della demenza progressiva da AD che colpisce le persone con DS.

Disturbi respiratori del sonno nei bambini con sindrome di Down: un approccio multidisciplinare
Adele Corcione¹, Melissa Borrelli¹, Iris Scala¹, Elena Cantone², Roberto Rongo², Stefano Martina², Ambra Michelotti², Dario Bruzzese³, Francesca Santamaria¹

¹ Dpt. Scienze Mediche Traslazionali sezione Pediatria, Università Federico II, Napoli

² Dpt. Neuroscienze, Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Università Federico II, Napoli

³ Dpt. Sanità Pubblica, Università Federico II, Napoli

Presentato da: ade.corcione@gmail.com

Background: I bambini con Sindrome di Down (SD) presentano un'elevata prevalenza di disturbi respiratori del sonno (DRS). La polisonnografia (PG) è il gold standard per la diagnosi, tuttavia non facilmente accessibile. Obiettivo dello studio è esaminare i risultati di una valutazione multidisciplinare in una coorte di bambini SD. Materiali e Metodi: Le procedure includevano: a) somministrazione ai genitori della versione italiana del Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-IT), cut-off di 41 per identificare Disturbi del sonno; b) PG notturna [indice di apnea-ipopnea (AHI), indice di desaturazione (ODI), saturazione O₂ media (SpO₂), % tempo SpO₂ <90% (T90)]; c) valutazione ORL con rinoscopia; d) valutazione odontostomatologica, effettuate in 48 soggetti 4-12 anni. Risultati: Lo score totale del CSHQ-IT era 63 ± 5.1 (in 96% dei casi punteggio > 41). Il 67% dei pazienti presentava Sindrome delle Apnee Ostruttive (OSAS): 63% lieve, 37% moderata/severa. L'ipertrofia tonsillare e adenoidea si riscontrava nel 91% e nell'85% dei casi, rispettivamente; l'85% presentava rinosinusite cronica. Contrazione del mascellare superiore cross-bite si evidenziavano nel 57% e nel 49% dei casi, rispettivamente. Nessun parametro PG correlava in maniera significativa con lo score totale CSHQ-IT. AHI e T90 risultavano significativamente più elevati in bambini con ipertrofia adenoidea di III grado. Il riscontro contemporaneo di ipertrofia adenoidea III grado, ipertrofia palatina 3°-4° grado e crossbite si associava a elevati valori di AHI. Conclusioni: Il questionario non è un utile strumento di screening dei DRS. La copresenza di patologia ORL e odontostomatologica è associata con apnee ostruttive, sottolineando l'importanza di un approccio multidisciplinare ai DRS nella SD.

Nuove prospettive di trattamento per il miglioramento delle abilità cognitive e linguistiche in bambini e adolescenti con sindrome di Down

Floriana Costanzo¹, Elisa Fucà¹, Paolo Alfieri¹, Alessio Faralli², Andrea Contestabile³, Laura Cancedda³, Stefano Vicari⁴

¹ *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

² *Università di Firenze*

³ *Istituto Italiano di Tecnologia, Genova*

⁴ *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Presentato da: floriana.costanzo@opbg.net

Il profilo clinico della sindrome di Down (SD) è caratterizzato da disabilità intellettiva, marcate difficoltà di apprendimento e difficoltà di memoria ippocampo-dipendenti, oltre che maggiore incidenza di disturbi psicopatologici rispetto alla popolazione a sviluppo tipico. Tuttavia, allo stato attuale pochi sono gli interventi terapeutici in età pediatrica diretti ai processi neurobiologici e ai correlati cerebrali associati a tale profilo. Negli ultimi anni, grazie ai modelli animali della SD si sono potuti meglio comprendere le alterazioni neurobiologiche alla base dei deficit cognitivi. In particolare, la compromissione delle capacità di apprendimento e memoria nei modelli animali sarebbe collegata ad un eccessivo sbilanciamento dei segnali eccitatori/inibitori cerebrali. Dunque, un'ipotesi di trattamento è volta a riequilibrare il segnale inibitorio GABAergico attraverso l'assunzione del Bumetanide, un farmaco clinicamente testato, che potrebbe rappresentare una strategia terapeutica innovativa per migliorare le abilità cognitive e psicologiche di bambini e adolescenti con SD. Verrà spiegato in dettaglio il protocollo di studio in atto nel nostro centro di ricerca. Parallelamente, gli ultimi decenni hanno visto un crescente interesse nei confronti delle tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva per il miglioramento delle abilità cognitive in diverse popolazioni cliniche, incluse quelle con disturbi del neurosviluppo. L'impiego di tali tecniche potrebbe rappresentare una nuova prospettiva di intervento volta al miglioramento delle abilità linguistiche in bambini e adolescenti con SD.

Transizione delle cure dall'età pediatrica a quella adulta nelle persone con sindrome di Down: una valutazione completa attraverso la suite di strumenti per la salute mentale InterRAI

Elena De Rosa, Antonella Di Paola, Giuseppe Zampino, Angelo Carfi

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Presentato da: elenadr.97@gmail.com

BACKGROUND. Le persone con sindrome di Down (DS) presentano una complessità clinica intrinseca e la valutazione medica tradizionale (diagnosi e trattamenti) non è sufficiente a descrivere il reale problema assistenziale di queste persone. Storicamente, i pediatri hanno sviluppato un approccio appropriato ai bambini con disabilità, ma spesso manca uno specialista di riferimento per gli adulti, con conseguenti bisogni sanitari e non sanitari non soddisfatti. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il fenotipo funzionale nella DS e di evidenziare come cambia nel passaggio dall'infanzia all'età adulta. **METODI** Sono stati valutati pazienti con DS seguiti presso i centri pediatrici e per adulti del Policlinico Gemelli. Per ottenere una caratterizzazione olistica e funzionale dei soggetti in studio, sono stati utilizzati gli strumenti multidimensionali InterRAI: -ChYMHDD(ChildYouthMentalHealth\DevelopmentalDisabilities), per i pazienti di età compresa tra i 4 e i 18 anni. -ID (IntellectualDisability), per gli adulti dai 18 anni in su. Il campione è stato suddiviso in 3 gruppi di età: under18, 19-39 e over40. **RISULTATI** Sono stati valutati 326 pazienti (età media $30,78 \pm 9,6$; 46,01% femmine) Sono state osservate molte differenze funzionali, tra cui: -perdita di autonomia, ad esempio nel fare le scale: 67,4% dei pazienti autonomi sotto i 18 anni, 37,2% nel gruppo 19-39 e 24,1% nel gruppo over40. -Aumento del bisogno di aiuto, ad esempio assistenza limitata (24,1% dei pazienti over40 vs 8,7% dei pazienti under18) e assistenza prolungata (13,8% degli over40 vs 0% degli under18). -meno accesso alle cure, ad esempio servizi dentistici, oculistici e otorinolaringoiatrici in calo nel gruppo degli over 40 -senso di sopraffazione dei caregiver nel 2,2%, 6,8% e 10%, rispettivamente nei gruppi under 18, 19-39 e over 40. **CONCLUSIONI** Il cambiamento del fenotipo funzionale delle persone con DS comporta un aumento dei bisogni e degli oneri per le famiglie. Gli strumenti di valutazione multidimensionale aiutano a sviluppare modelli di assistenza su misura.

Il trattamento neonatale e adolescenziale con SALM migliora la patologia dendritica e il comportamento nel topo Ts65Dn, modello di sindrome di Down

Marco Emili¹, Fiorenza Stagni², Carla Russo², Renata Bartesaghi¹, Sandra Guidi¹

¹ *Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna*

² *Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Università di Bologna, Rimini*

Presentato da: marco.emili2@unibo.it

La sindrome di Down (SD), è dovuta alla triplicazione del cromosoma 21 ed è caratterizzata da disabilità intellettiva (DI). La DI è attribuibile alla compromissione della neurogenesi e della maturazione dendritica fin dalle prime fasi dello sviluppo. Attualmente non esistono terapie per la DI nella SD. In una campagna di drug-screening per il riposizionamento di farmaci potenzialmente utili per la SD avevamo precedentemente identificato il salmeterolo xinafoato (SALM), un agonista dei recettori β 2-adrenergici (β 2-ARs), come molecola capace di aumentare la proliferazione delle cellule progenitrici neurali derivanti dal topo Ts65Dn, modello murino di SD. L'obiettivo del presente studio è stato stabilire se il trattamento con SALM sia in grado di migliorare i tipici difetti di maturazione dendritica della SD, utilizzando il topo Ts65Dn. I topi Ts65Dn trattati con SALM durante il primo periodo postnatale (P) P3-P15 hanno mostrato un ripristino dello sviluppo dendritico dei granuli dell'ippocampo, in termini di densità delle spine dendritiche e di arborizzazione dendritica. Vista la difficoltà nella trasferibilità all'uomo di un trattamento durante l'infanzia, abbiamo deciso di testare l'efficacia di questo composto anche in età adolescenziale (P25-P50). Il SALM, anche in questo caso, ha ripristinato la densità delle spine dendritiche, la lunghezza e il numero di rami dendritici dei granuli ippocampali. Questo ripristino ha indotto un notevole miglioramento nelle funzioni di apprendimento e memoria ippocampo-dipendenti, valutate con il Morris Water Maze. Il nostro studio suggerisce che un trattamento con SALM possa essere una buona terapia per migliorare lo sviluppo dendritico e le funzioni ippocampali nella SD.

Funzionalità tiroidea in pazienti pediatrici con trisomia 21: definizione dei range di riferimento per genere ed età

Chiara Fossati¹, Alessandro Cattoni², Alessandra Gazzarri¹, Alessandra Lazzerotti¹, Giulia Marziali³, Silvia Barzagli⁴, Maria Laura Nicolosi¹, Silvia Molinari¹, Giulia Capitoli⁵, Andrea Biondi⁶

¹ *Clinica Pediatrica, Fondazione MBBM, Ospedale san Gerardo, Monza*

² *Università degli studi di Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza*

³ *Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli studi di Milano Bicocca*

⁴ *Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Milano Bicocca*

⁵ *Centro di Bioinformatica Biostatistica e Bioimaging, Dipartimento di statistica, Università degli studi di Milano Bicocca*

⁶ *Centro Ricerca M. Tettamanti, Università degli studi di Milano Bicocca, Fondazione MBBM, Ospedale San Gerardo, Monza*

Presentato da: c.fossati78@gmail.com

Background: la prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico non autoimmune nella popolazione di bambini con sindrome di Down (SD) si attesta sul 25-60%. Data l'assenza, ad oggi, di range di laboratorio di riferimento sindrome-specifici, la Comunità Scientifica si interroga se, in pazienti asintomatici, marginali deviazioni dei valori di TSH rispetto alla popolazione generale indichino uno shift parafisiologico nella distribuzione dei valori, piuttosto che un quadro nosografico definito. La presente analisi mira a definire i range di riferimento di TSH, FT4 ed FT3 in una coorte monocentrica di bambini SD senza patologia autoimmune tiroidea, nè anomalie anatomiche ghiandolari. Pazienti e Metodi: studio retrospettivo, monocentrico. Abbiamo analizzato oltre 7700 dati di funzione tiroidea determinati sequenzialmente, tra il 1992 ed il 2022, in 548 soggetti SD <18 anni, con normale anatomia tiroidea e senza segni di tireopatia autoimmune. Risultati: I valori di TSH nella popolazione in analisi erano statisticamente superiori (test delle proporzioni, $p < 0.0001$) rispetto a quelli pubblicati nella popolazione pediatrica generale; significativamente inferiori FT3 ed FT4 ($p < 0.0001$). Dall'analisi della distribuzione dei valori registrati, abbiamo definito il 2.5°, 10°, 25°, 50°, 75°, 90° e 97.5° percentile dei dati di funzionalità per ciascuna fascia d'età. Consensualmente, abbiamo costruito i nomogrammi sindrome-specifici che descrivono la distribuzione fisiologica degli ormoni citati. Conclusioni: i risultati conseguiti guidano il clinico nell'identificare i casi di reale ipotiroidismo subclinico, discernendo valori statisticamente discostanti dai range sindrome-specifici rispetto a dati in linea con la distribuzione SD. Tale strumento mira ad abbattere l'over-treatment e la frequenza di controlli biochimici periodici.

Psicopatologia e sindrome di Down: focus sul disturbo oppositivo provocatorio

Elisa Fuca¹, Floriana Costanzo¹, Paolo Galassi¹, Luciana Ursumando¹, Flavia Cirillo¹, Laura Celestini², Alessandra Mandarinò¹, Diletta Valentini², Stefano Vicari¹

¹ UOC Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Osp Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

² Dip. di Emergenza, Accettazione e Pediatria Generale, Osp Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Presentato da: elisa.fuca@opbg.net

Il disturbo oppositivo provocatorio (DOP) è caratterizzato da un pattern di umore collerico/irritabile, comportamento polemico/provocatorio o vendicativo; esso causa una significativa compromissione del funzionamento individuale. Nonostante la letteratura indichi una maggiore prevalenza del DOP in bambini e adolescenti con disabilità intellettiva, pochi studi hanno indagato prevalenza e caratteristiche cliniche associate alla sintomatologia DOP in bambini e adolescenti con sindrome di Down (SD). Abbiamo dunque condotto due ricerche al fine di migliorare questo gap di conoscenza. Il primo studio si è posto due obiettivi: i) rilevare la prevalenza del DOP su un gruppo di 101 partecipanti con SD di età compresa fra i 6 e i 18 anni utilizzando un'intervista clinica e 3 questionari parent-report; ii) rilevare la concordanza tra strumenti clinici nel rilevare casi di DOP. I dati ottenuti rivelano una prevalenza del 17% di sintomi clinicamente significativi con un sostanziale accordo tra i diversi strumenti utilizzati. Emerge invece una discrepanza tra strumenti nella rilevazione della sintomatologia subclinica. Il secondo studio ha indagato le caratteristiche neurocognitive associate alla sintomatologia DOP in un gruppo di 97 partecipanti con SD. I risultati suggeriscono che i partecipanti con sintomatologia DOP manifestano maggiori difficoltà di linguaggio espressivo, minori abilità adattive e sono più giovani rispetto ai partecipanti senza sintomi DOP. Inoltre, le madri di bambini con sintomatologia DOP risultano essere significativamente più stressate. Questi risultati evidenziano l'importanza di un adeguato assessment psicopatologico in bambini e adolescenti con SD e di un monitoraggio costante degli aspetti emotivi e comportamentali e dei fattori a essi associati.

Una terapia a base di GnRH migliora la cognizione nella sindrome di Down

Paolo Giacobini

Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR- S 1172 – Centre de Recherche Jean Pierre AUBERT, Neurosciences et Cancer, F-59000 Lille, France

Presentato da: paolo.giacobini@inserm.fr

I pazienti con sindrome di Down (DS) presentano diverse caratteristiche, tra cui un declino cognitivo e una compromissione olfattiva, evidente già prima della pubertà.

Attualmente non esiste un trattamento valido per i deficit cognitivi e olfattivi nel DS. In questo studio, abbiamo dimostrato in un modello di DS (topi Ts65Dn) che questi sintomi neurologici progressivi non riproducibili sono strettamente correlati a una diminuzione postpuberale dell'espressione ipotalamica ed extra-ipotalamica di una molecola principale che controlla la riproduzione, l'ormone di rilascio della gonadotropina (GnRH), e appaiono associati a uno squilibrio in una rete di microRNA noti per regolare la maturazione dei neuroni GnRH insieme a un'alterata trasmissione sinaptica ippocampale.

Per verificare che i difetti cognitivi e olfattivi osservabili nei topi DS fossero effettivamente dovuti al deficit di GnRH, abbiamo utilizzato una terapia cellulare con neuroni ipotalamici normali e interventi chemiogenetici e farmacologici per produrre GnRH a livelli e schemi fisiologici in topi adulti con DS e abbiamo scoperto che tutti questi trattamenti correggono i difetti olfattivi e cognitivi nei topi. Infine, sulla base di questi risultati, abbiamo condotto uno studio pilota su pazienti con DS per valutare gli effetti della terapia con GnRH pulsatile sull'olfatto, sulla cognizione e sulla struttura e funzione cerebrale. Questo trattamento è sicuro ed è attualmente utilizzato per trattare condizioni di deficit di GnRH come la sindrome di Kallmann. Abbiamo scoperto che un trattamento con GnRH pulsatile di 6 mesi è in grado di migliorare sia le prestazioni cognitive che la connettività funzionale del cervello di questi pazienti.

Identificazione di nuovi target per il trattamento dei deficit cognitivi nella sindrome di Down: possibile ruolo del TGF-beta1

Margherita Grasso¹, Annamaria Fidilio¹, Francesca L'Episcopo¹, Marilena Recupero¹, Maria Concetta Giambirtone¹, Maria Giulia Bacalini², Giuseppe Caruso³, Claudia Savia Guerrera⁴, Sabrina Castellano⁵, Serafino Buono¹, Santo Di Nuovo⁵, Corrado Romano¹, Concetta Barone¹, Filippo Caraci¹

¹ *I.R.C.C.S. Associazione Oasi Maria SS. Troina (EN)*

² *IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna*

³ *Dipartimento di Scienze del Farmaco e della Salute, Università degli Studi di Catania, Catania*

⁴ *Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università degli Studi di Catania, Catania*

⁵ *Dipartimento di Scienze dell'Educazione, Università degli Studi di Catania, Catania*

Presentato da: grassomargherita940@gmail.com

La Sindrome di Down (DS) è la causa genetica più comune di disabilità intellettiva e tutti i soggetti all'età di 40 anni presentano le tipiche caratteristiche neuropatologiche della malattia di Alzheimer (AD). Diversi studi sono stati condotti per comprendere i meccanismi molecolari alla base della correlazione tra AD e DS con il principale scopo di identificare nuovi biomarcatori e nuove strategie disease-modifying. Un'ipotesi che è stata formulata è quella di un possibile deficit di alcuni fattori neurotrofici quale l'NGF e il Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1) che hanno un ruolo essenziale nella patogenesi dell'AD. Nel presente studio osservazionale, abbiamo esaminato in 38 soggetti con DS, i livelli di espressione del TGF- β 1 a livello plasmatico e la possibile correlazione con il funzionamento cognitivo globale. I livelli di TGF- β 1 sono stati anche analizzati nelle colture di cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) ottenute dagli stessi soggetti. Abbiamo riscontrato una riduzione dei livelli plasmatici di TGF- β 1 sia nei soggetti giovani DS (<35 aa) che nei soggetti adulti con DS senza AD (>35 aa), suggerendo che il deficit di TGF- β 1 potrebbe essere un evento precoce nella fisiopatologia del declino cognitivo associato alla DS. Inoltre, i livelli di TGF- β 1 erano ridotti nel medium dei PBMC nei soggetti DS senza AD a livello basale e la fluoxetina a concentrazioni terapeutiche era in grado di ripristinare i livelli di TGF- β 1 a valori paragonabili a quelli dei controlli, suggerendo quindi che potrebbe ripristinare i livelli di TGF- β 1 nei soggetti con DS a più alto rischio di sviluppare AD.

Evidenze di alterazioni del cross-talk tra astrociti e progenitori neurali derivati dal modello murino Ts65Dn

Valeria Bortolotto, Maria Elisa Salvalai, Heather Bondi, **Mariagrazia Grilli**

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università Piemonte Orientale, Novara

Presentato da: mariagrazia.grilli@uniupo.it

Tradizionalmente, un approccio neurocentrico, ovvero principalmente incentrato sui neuroni e sulla loro connettività, è stato utilizzato per comprendere i meccanismi coinvolti nella fisiopatologia della sindrome di Down e per identificare nuovi potenziali target farmacologici. Tuttavia, studi recenti hanno richiamato una maggiore attenzione al ruolo delle cellule non neuronali, in particolare gli astrociti, nella malattia. Gli astrociti sono fondamentali per lo sviluppo, l'omeostasi e la funzione del cervello. Nel nostro laboratorio da tempo studiamo la comunicazione tra astrociti e progenitori neurali. Focalizzandoci su questo aspetto nel modello murino Td65Dn e utilizzando approcci farmacologici, biochimici e proteomici abbiamo individuato alterazioni specifiche nelle vie del segnale che consentono alle cellule astrogliali di influenzare, attraverso il rilascio di fattori solubili, la proliferazione e il destino fenotipico della progenie di NPC. Questi dati forniscono prove contro una visione puramente "neurocentrica" della fisiopatologia della malattia. Inoltre essi, pur preliminari, suggeriscono nuovi partecipanti molecolari coinvolti nelle alterazioni del neurosviluppo, nei defici cognitivi e negli aspetti neurodegenerativi associati alla malattia.

Qualità di Vita un nuovo paradigma per la Presa in Carico delle persone con Disabilità Intellettiva e Sindrome di Down nei Servizi di Salute Mentale Territoriale

Tiziana Grilli

Centro Salute Mentale Ambito di Ravenna, AUSL della Romagna

Presentato da: tizianagrilli57@gmail.com

In Italia le persone con Disabilità Intellettiva (DI) e Sindrome di Down (SD) nell'età evolutiva hanno la presa in carico delle NPIA con interventi abilitativi e psicoeducativi. Nel passaggio all'età adulta mancano Programmi di continuità ai Centri di Salute Mentale con il pericolo di regressione del funzionamento personale, relazionale e sociale della persona.

La logica della guarigione viene oggi superata, nello specifico della DI dalla pratica orientata a promuovere il funzionamento della persona nell'ottica del miglioramento della Qualità di Vita (QdV) per tutto l'arco dell'esistenza.

Occorre garantire e migliorare la QdV delle persone con SD attraverso l'applicazione di un modello " person oriented" che pone al centro della rete di cure sociosanitarie la persona con disabilità in un'ottica comprensiva, olistica, ecologica e di tipo biopsicosociale.

Metodologia

La trasformazione delle organizzazioni e l'innovazione necessita di:

- Equipe specialistica: psichiatra, psicologo, educatore, assistente sociale
- EBP e EBM
- Partecipazione della famiglia .

Il nuovo approccio alla DI necessita:

- della presa in carico sociosanitaria,
- l'assessment
- la definizione degli obiettivi,
- la pianificazione dei sostegni,
- il monitoraggio,
- la valutazione degli outcomes.

Abbiamo focalizzato tre aree di innovazione :

1. vita indipendente,
2. tirocinio/lavoro
3. tempo libero/ricreativo.

Questo nuovo approccio "person centered" secondo il paradigma della QdV è stato applicato dal 2012 a Ravenna e ha migliorato l'inclusione sociale e lo stato di salute delle persone con disabilità e la soddisfazione delle famiglie determinando un adattamento osservabile negli ecosistemi di vita dove le persone con SD hanno sperimentato la loro autodeterminazione.

Funzioni esecutive nella sindrome di Down: dalla valutazione al potenziamento

Silvia Lanfranchi, Chiara Marcolin, Sara Onnivello, Sara Colaianni, Francesca Pulina
Dipartimento Psicologia dello Sviluppo e Della Socializzazione, Università di Padova
Presentato da: silvia.lanfranchi@unipd.it

Molti studi hanno descritto le funzioni esecutive nella sindrome di Down, delineando un profilo di generale compromissione che tuttavia presenta aspetti di relativa forza, quale ad esempio il controllo emotivo e aspetti di particolare compromissione, quale la memoria di lavoro. Durante la presentazione verranno descritti nel dettaglio i risultati degli studi recenti con particolare attenzione a delineare le principali sfide per la ricerca e la clinica in questo ambito. Innanzi tutto è importante riflettere sulle modalità di valutazione delle funzioni esecutive in individui con disabilità intellettiva e di come effettuare delle valutazioni utili. E' poi importante comprendere le ricadute che le compromissioni in questo dominio possono avere nel funzionamento nella vita di tutti i giorni. Infine è utile comprendere cosa possiamo fare per potenziare le funzioni esecutive in questa popolazione con il fine ultimo di migliorare la loro qualità di vita. A questo proposito verrà presentato il percorso EXPO, nato dalla collaborazione tra l'Università di Padova e l'Università del Colorado. Si tratta di un percorso specifico, costruito alla luce del profilo cognitivo e comportamentale della sindrome di Down, pensato per potenziare le funzioni esecutive in bambini di età prescolare, al fine di aiutarli ad acquisire competenze necessarie per i successivi apprendimenti scolastici.

Alterazioni biochimiche legate alla sindrome di Down valutate con la metabolomica mirata del siero

Giacomo Lazzarino¹, Angela Maria Amorini², Renata Mangione³, Miriam Wissam Saab², Enrico Di Stasio³, Michelino Di Rosa², Barbara Tavazzi¹, Giuseppe Lazzarino², Graziano Onder⁴, Angelo Carfi⁵

¹ *Facoltà Dipartimentale di Medicina e Chirurgia, UniCamillus, Univ. Medica Internazionale di Roma*

² *Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Università di Catania*

³ *Dip. di Scienze Biotecnologiche di Base, Clinica Intensiva e Perioperativa, Univ. Cattolica di Roma*

⁴ *Dipartimento di Malattie Metaboliche Cardiovascolari ed Endocrine, Istituto Superiore di Sanità*

⁵ *Dipartimento di Scienze Geriatriche ed Ortopediche, Università Cattolica di Roma e Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma*

Presentato da: giacomo.lazzarino@unicamillus.org

Premessa: La sindrome di Down (DS) è caratterizzata da un processo di invecchiamento accelerato, spesso associato allo sviluppo della malattia di Alzheimer (AD). L'analisi del siero ha mostrato che i pazienti affetti da DS presentano varie anomalie metaboliche, se si confrontano i risultati con quelli di pazienti non-DS appaiati per età. Questi studi precedenti hanno impedito di discriminare i cambiamenti fisiologici dei metaboliti sierici legati all'età da quelli realmente causati dai processi patologici associati alla DS. Materiali e metodi: Abbiamo eseguito una valutazione metabolomica mirata di campioni di siero di pazienti non dementi con DS di due classi di età (Younger DS Patients, YDSP, età 20-40 anni; Aged DS Patients, ADSP, età 41-60 anni), confrontando i risultati con quelli di due classi di età di pazienti non-DS (Younger non-DS Patients, YnonDSP, età 30-60 anni; Aged-nonDS Patients, AnonDSP, età 75-90 anni). Risultati: Dei 36 composti analizzati, 30 presentavano concentrazioni diverse nel pool di pazienti non-DS (PnonDSP) rispetto al pool di pazienti DS (PDSP). La categorizzazione per età ha rivelato che 11/30 composti erano diversi negli AnonDSP rispetto agli YnonDSP, indicando cambiamenti fisiologici, legati all'età, delle loro concentrazioni circolanti. I valori trovati negli YDSP e negli ADSP hanno mostrato che 19/30 metaboliti avevano valori diversi da quelli misurati nelle corrispondenti classi di pazienti non-DS, suggerendo fortemente alterazioni patologiche, associate alla DS, dei loro livelli sierici. Dodici composti hanno discriminato selettivamente e specificamente i PnonDSP dai PDSP e tre YDSP dagli ADSP. I risultati hanno evidenziato le vere alterazioni del metabolismo, indipendenti dall'età, misurabili nel siero e attribuibili solo alla DS. Questi risultati possono essere utili per migliorare le strategie (farmacologiche e nutrizionali) volte a colpire in modo specifico il dismetabolismo e la riduzione delle difese antiossidanti associati alla DS.

I precursori neurali derivati da iPSC trisomiche mostrano un deficit dei meccanismi di mitofagia

Nunzia Mollo, Adriana Limone, Rossella Pennella, Morena D'Ariano, Miriam Aurilia, Roberta Scognamiglio, Matteo Esposito, Simona Paladino, Daniela Sarnataro, Gabriella De Vita, Anna Conti, Lucio Nitsch, Antonella Izzo.

Dip. di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Napoli

Presentato da: nunziamollo90@gmail.com

Le cellule con trisomia del cromosoma 21 in coltura mostrano un'ampia gamma di anomalie strutturali e funzionali dei mitocondri. Recentemente abbiamo dimostrato che i precursori neurali (NPC) derivati da iPSC trisomiche manifestano molto precocemente durante il differenziamento una disfunzione mitocondriale che potrebbe contribuire a difetti di sviluppo e funzione dei neuroni. L'accumulo di mitocondri malfunzionanti ci ha fatto ipotizzare che la mitofagia, una forma di autofagia selettiva per eliminare i mitocondri danneggiati, possa essere alterata nelle NPC trisomiche.

La mitofagia è strettamente correlata con le dinamiche mitocondriali, pertanto, in primo luogo, abbiamo analizzato il livello di espressione di DRP1 e MFN2 che risulta, rispettivamente, upregolato e downregolato in NPC trisomiche. Inoltre, abbiamo trovato che l'espressione dei tre markers mitofagici, la chinasi PINK1, la E3 ubiquitina ligasi PARKIN e il recettore mitofagico OPTINEURINA, risulta aumentata nelle cellule trisomiche. Lo studio del flusso autofagico ha rivelato che questo sistema è compromesso nelle NPC trisomiche poiché, dopo depolarizzazione mitocondriale e blocco dell'attività lisosomiale, vi è un significativo incremento di LC3II (autofagosomi) dovuto ad una mancata degradazione. Le NPC trisomiche mostrano infatti una degradazione di LC3II diminuita di circa il 40% rispetto alle NPC euploidi. Il ridotto flusso autofagico e le alterazioni delle dinamiche mitocondriali determinerebbero l'accumulo dei markers mitofagici nelle NPC trisomiche.

Il difetto di mitofagia potrebbe contribuire alla progressione verso la neurodegenerazione di neuroni trisomici. La mitofagia rappresenta pertanto un potenziale bersaglio terapeutico per migliorare il fenotipo AD-like nella sindrome di Down.

Protocollo di prevenzione parodontale per soggetti con sindrome di Down

Marco Montevocchi, Leoluca Valeriani, Gabriela Piana

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie - Clinica Odontoiatrica - Università di Bologna

Presentato da: m.montevocchi@unibo.it

La malattia parodontale è riconosciuta come una delle complicazioni associate alla Sindrome di Down. Le alterazioni e le limitazioni derivanti dalla malattia parodontale possono compromettere gravemente la qualità della vita di queste persone.

Per spiegare la correlazione tra malattia parodontale e Sindrome di Down sono state fatte numerose ipotesi e recenti scoperte sottolineano la rilevanza degli aspetti microbiologici e genetici.

Alla luce di queste conoscenze, è quindi essenziale sviluppare protocolli preventivi basati sulle più recenti acquisizioni parodontali, adattati all'età del paziente, alle sue condizioni orali, alla collaborazione ed alla risposta parodontale individuale.

Lo scopo di questa presentazione è quello d'introdurre il protocollo preventivo sviluppato nel Servizio di Odontoiatria per Persone con Particolari Necessità dell'Università di Bologna.

Promozione della salute orale nel bambino con Sindrome di Down

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

DIBINEM Università di Bologna

Presentato da: miriana.natali@studio.unibo.it

AIM Obiettivi sono promuovere stili di salute orale nel bambino Down, inserendolo in un percorso personalizzato di motivazione, informazione e istruzione, e indagare se l'acquisizione di nuove capacità nella cura della persona interferisca positivamente con autostima e rapporti interpersonali del bambino. METHODS Sono inclusi bambini da 6 a 16 anni. Presso la Clinica odontoiatrica dell'UNIBO dopo la visita, in un locale dedicato, in presenza di un genitore, un operatore preparato ad hoc promuove stili di salute orale utilizzando un power point appositamente creato, modello di bocca e spazzolino. Il questionario Self-Concept, somministrato ai bambini, valuta somiglianza a sè e qualità attribuite a due bambole (ND e SD). I questionari FIS e P-CPQ, somministrati al genitore, valutano l'impatto delle condizioni orali del bambino sulla qualità di vita della famiglia. Alla dimissione sono consegnati: opuscolo del materiale proposto al bambino; calendari settimanali su cui il bambino indica giornalmente le manovre di igiene orale; kit con spazzolino, dentifricio, clessidra; opuscolo "Linee guida di salute orale nel bambino" per i genitori. Dopo 3 e 6 mesi si effettuano controlli clinici per valutare l'igiene orale e rimotivare il bambino e si ripropongono i questionari FIS e P-CPQ. RESULTS I risultati preliminari sono soddisfacenti, con diminuzione dell'IP medio da $1,80 \pm 0,92$ (T0), $1,15 \pm 0,74$ (T1) a $0,41 \pm 0,53$ (T2) ($p=0.001$) e miglioramento della qualità di vita (FIS e P-CPQ). CONCLUSION I risultati incentivano a proseguire lo studio a lungo termine per valutare il mantenimento dei risultati ottenuti e di procedere all'aumento del campione.

Un percorso curricolare parent-implemented per la promozione del neurosviluppo nei bambini con bisogni educativi speciali

Antonella Olivo¹, Ennio Del Giudice²

¹ *Fondazione Istituto Antoniano, Ercolano (NA)*

² *Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II*

Presentato da: antonella.olivo@gmail.com

Background. Nella realtà statunitense gli interventi per la promozione dello sviluppo psicomotorio nei bambini con bisogni educativi speciali è attuato mediante programmi organici coordinati a livello federale. Gli interventi, rivolti al bambino ed alla famiglia, prevedono l'impiego di strumenti operativi di valutazione-intervento omogenei tali da consentire la tracciabilità dell' outcome in termini di efficacia ed efficienza. Fra questi, il "Carolina Curriculum" è imperniato sul coinvolgimento della famiglia, che, avvalendosi della tutorship di un operatore formato, attua, nell'ambito delle quotidiane routine di cura, le attività individuate per la facilitazione dello sviluppo del bambino. Materiali e metodi: lo strumento operativo. Il Carolina Curriculum è articolato in 2 percorsi neuroevolutivi: il primo dedicato ai bambini da 0 a 3 anni e il secondo da 2 a 5 anni con una sovrapposizione tra i 24 e i 36 mesi. Il modello di intervento è caratterizzato dal coinvolgimento diretto della famiglia nella selezione degli obiettivi dell'intervento e nell'implementazione all'interno delle routine quotidiane di cura del bambino (es. pasto, cambio del pannolino, etc). Risultati e conclusioni. L'adattabilità al contesto italiano e l'efficacia di tale strumento nella sindrome di Down sono state documentate dallo studio effettuato presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Napoli Federico II e pubblicato sulla rivista *Infants & Young Children* organo ufficiale della International Society for Early Intervention. L'utilizzo del Carolina Curriculum ha consentito l'attivazione di un percorso di cura centrato sulla famiglia, con migliore identificazione dei bisogni del bambino da parte dei genitori e della famiglia da parte dell'operatore.

La famiglia: quando nasce un bambino con sindrome di Down

Giovanna Orsini, Raffaella Rubino, Roberto Spalluto, Gina Bonanni, Gabriella Di Girolamo, Lucia Amata Majolini, Claudia Condoluci

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

Presentato da: giovanna.orsini@sanraffaele.it

Negli ultimi anni si è assistito in Italia ad una progressiva diminuzione delle nascite, che ha comportato anche la riduzione del numero di nuovi nati con sindrome di Down. Su questa popolazione influisce anche la "prevenzione per non nascita" legata alla diagnosi genetica prenatale di trisomia 21 e/o di cardiopatia congenita. È quindi un evento sempre più raro la nascita di un bambino con sindrome di Down.

Parallelamente, i nuclei familiari si stanno riducendo sempre più, aumenta il numero dei figli unici e nel contempo si sono elevate di molto le aspettative dei neogenitori sui figli.

In questa relazione esploreremo alcuni degli aspetti significativi sul piano psicologico e relazionale che emergono quando il nuovo nato nella famiglia porta con sé un cromosoma in più.

CAPE ed il suo derivato sintetico VP961 modulano l'asse BACH-1/Nrf-2 nella Sindrome di Down

Sara Pagnotta, Antonella Tramutola, Fabio Di Domenico, Eugenio Barone, Marzia Perluigi

Dipartimento di Scienze Biochimiche "A. Rossi Fanelli", Università Sapienza di Roma

Presentato da: sara.pagnotta@uniroma1.it

BACKGROUND. Lo stress ossidativo (SO) è una condizione cronica che contribuisce al fenotipo caratteristico degli individui con sindrome di Down (SD). Diversi geni, codificati sul cromosoma 21 sono coinvolti in meccanismi responsabili di tale condizione; tra questi è presente BACH-1, implicato nella regolazione della risposta anti-ossidante mediata dall'asse Keap1-Nrf-2-ARE. L'over-espressione di BACH-1 potrebbe compromettere l'attività di Nrf-2. Lo scopo del lavoro è stato quello di approfondire il ruolo dell'alterazione del rapporto BACH-1/Nrf-2 nella regolazione della risposta anti-ossidante, al fine di valutare se una sua modulazione possa rappresentare un target farmacologico con azione neuroprotettiva nella SD. **MATERIALI E METODI e RISULTATI.** I risultati mostrano un'alterazione del rapporto BACH-1/Nrf-2 nel nucleo e la relativa risposta anti-ossidante in due modelli di SD: topi Ts2cje e linfociti B immortalizzati isolati da pazienti giovani. In dettaglio abbiamo osservato: (i) aumento dei livelli di SO; (ii) aumento dell'espressione genica e dei livelli proteici di BACH-1; (iii) riduzione della traslocazione nucleare di Nrf-2, dei livelli proteici e dell'espressione genica dei suoi target (HO-1 e NQO1). Per modulare l'asse BACH-1/Nrf-2 abbiamo testato due composti: l'estere fenilico dell'acido caffeico (CAPE) e l'analogo sintetico VP961. Il trattamento con tali sostanze è in grado di promuovere l'attivazione della risposta anti-ossidante mediata da Nrf-2, riducendo quindi l'effetto dell'over-espressione di BACH-1, in linfociti B di pazienti con SD. **CONCLUSIONI.** L'alterazione dell'asse BACH-1/Nrf-2 è una caratteristica patologica della SD. Il trattamento con CAPE e VP961 ha dimostrato effetti benefici nella modulazione del pathway BACH-1/Nrf-2, suggerendo tale asse come target terapeutico nella SD.

Alterazioni precoci del traffico endosomiale sono associate alla sindrome di Down

Laura De Rosa¹, Dominga Fasano^{1,2}, Lucrezia Zerillo¹, Valeria Valente¹, Antonella Izzo¹, Nunzia Mollo¹, Giuseppina Amodio³, Elena Polishchuk⁴, Roman Polishchuk⁴, Mariarosa Anna Beatrice Melone⁵, Chiara Criscuolo⁶, Anna Conti¹, Lucio Nitsch¹, Paolo Remondelli³, Giovanna Maria Pierantoni¹, **Simona Paladino**¹

¹ Dept of Molecular Medicine and Medical Biotechnology, University of Naples Federico II

² Dept of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania Luigi Vanvitelli

³ Dpt. of Medicine, Surgery and Dentistry "Scuola Medica Salernitana", University of Salerno

⁴ Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli

⁵ Dpt of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples

⁶ AOU Federico II, Neurology Unit

Presentato da: spaladin@unina.it

Introduzione: Il traffico endolisosomiale è essenziale per l'omeostasi cellulare, poiché serve al mantenimento di funzioni critiche e all'adattamento all'ambiente esterno. Alterazioni dei compartimenti endosomiali sono state osservate in cellule di individui adulti con sindrome di Down (DS), suggerendo che la disfunzione della via endosomiale possa contribuire alla patogenesi della DS. In questo studio, abbiamo analizzato la natura e il grado di compromissione del traffico e il possibile ruolo del gene Hsa21 SYNJ1, che codifica la poli-fosfoinositide fosfatasi synaptojanin 1 (Synj1).

Metodi e risultati: Applicando approcci di imaging e biochimici, abbiamo dimostrato che la struttura e la dinamica degli endosomi precoci sono alterate nei fibroblasti trisomici derivati da feti a 18-20 settimane gestazionali. Mediante saggi pulse-chase abbiamo determinato che il traffico di riciclo è marcatamente compromesso nei fibroblasti trisomici. Complessivamente, i nostri risultati nei fibroblasti fetali indicano che le alterazioni della via endolisosomiale sono già presenti nelle prime fasi dello sviluppo. È interessante notare che i livelli di mRNA di Synj1 e la sua espressione proteica sono significativamente aumentati nelle cellule trisomiche. Inoltre, abbiamo messo in luce che la sovraespressione di Synj1 ricapitola le alterazioni osservate nelle cellule trisomiche, suggerendo un ruolo di questa fosfatasi nella patogenesi della DS, probabilmente già nelle prime fasi dello sviluppo della malattia.

Conclusioni: nel complesso, questi dati rafforzano il legame tra il percorso endolisosomiale e la DS, evidenziando un pericoloso legame tra Synj1, il traffico endosomiale e la sindrome di Down.

Protocollo Stella Maris per il monitoraggio dei bambini con sindrome di Down dalla nascita ai 36 mesi

Stefania Bargagna¹, Veronica Bertucci¹, Giulia Bini¹, Linda Bonezzi², Laura Orazzini¹, Martina Orlando¹, Silvia Pese², **Lucia Paoli**¹, Mariapaola Schifino²

¹ IRCCS Fondazione Stella Maris

² IRCCS Fondazione Stella Maris; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

Presentato da: lucia.paoli@fsm.unipi.it

L'esperienza della presa in carico delle famiglie di bambini con Sindrome di Down (SD) presso l'IRCCS Stella Maris è ormai più che trentennale. Le linee guida nazionali e internazionali indicano la presa in carico globale precoce come la via obbligata per una migliore evoluzione della vita adulta. Spesso questo avviene dopo i 12 mesi, riducendo la possibilità di individuare aspetti quali ipotonia, difficoltà visive, difficoltà nella relazione genitore-bambino e della motricità buccale che possono meritare indicazioni specifiche già nei primi mesi di vita. Il nostro protocollo di monitoraggio dalla nascita ai 36 mesi sostiene una presa in carico "morbida", in "family centered care". L'approccio teorico a cui si fa riferimento è quello dell'arricchendo ambientale che attraverso esperienze piacevoli facilitano l'emergenza delle competenze, favorendo l'"Empowerment genitoriale". Gli obiettivi del monitoraggio multidisciplinare sono: individuare campanelli d'allarme, rispondere a richieste specifiche, fornire indicazioni personalizzate e suggerire un approccio ludico adattabile dai genitori nel proprio contesto di vita. Il modello prevede dopo un primo controllo dal Neuropsichiatra infantile, bilancio logopedico e neuropsicomotorio, con follow-up a intervalli personalizzati o in base alle tappe di sviluppo (3°,6°,9°,12° mese) coinvolgendo la figura dello psicologo dal 6° mese. Dai 12 mesi, gli incontri continuano ogni 6 mesi con possibile personalizzazione della frequenza in base alle necessità. Nei diversi controlli i genitori portano quesiti specifici che, attraverso il "parent training operativo" con ogni operatore, vengono discussi e approfonditi. Questa esperienza sottolinea la crucialità nei primi mesi di vita di fornire indicazioni di "accudimento abilitativo" personalizzato ai genitori.

La Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) nella Sindrome di Down: una prevalenza inaspettata

Valentina Pecora¹, Maurizio Mennini¹, Rocco Valluzzi¹, Vincenzo Fierro¹, Alberto Villani², Diletta Valentini², Alessandro Fiocchi¹

¹ *Translational Research in Pediatric Specialities Area, Division of Allergy, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS*

² *Pediatric Emergency Department (DEA), Pediatric Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS*

Presentato da: valentina.pecora@opbg.net

I disturbi gastrointestinali nella SD sono prevalentemente correlati ad anomalie anatomiche e alla celiachia. I sintomi gastrointestinali sperimentati dai soggetti con SD non sono mai stati correlati a una possibile allergia alimentare non IgE mediata e in particolare a una sindrome da Enterocolite indotta da proteine alimentari (FPIES).

È stato condotto uno studio retrospettivo descrittivo monocentrico. I soggetti inclusi erano bambini con FPIES acuto che sono entrati nel nostro protocollo di follow-up istituzionale tra gennaio 2013 e gennaio 2020. Tra gli 85 pazienti (quarantanove maschi e trentasei femmine), dieci (11,76%) erano bambini con SD. Nella nostra popolazione, i trigger FPIES includevano diversi alimenti (come latte, uova, frutta, pesce, grano, ecc.). Nove pazienti con SD hanno mostrato reazioni FPIES dopo l'ingestione di latte vaccino e uno anche con carne di manzo, mentre l'ultimo con pesce. Considerando il sottogruppo di pazienti affetti da FPIES da latte vaccino (40 soggetti in tutto), il 22,5% ha avuto una diagnosi di SD. I pazienti con SD hanno manifestato reazioni acute FPIES con un grado di gravità leggermente superiore a quello riportato in altri pazienti, da lieve-moderato a grave o molto grave. Durante le reazioni acute, i pazienti con SD hanno mostrato un aumento della produzione di globuli bianchi, conta assoluta dei neutrofili e livelli di proteina C-reattiva. Le nostre serie forniscono un punto di partenza per nuove ricerche cliniche di verifica di ipotesi e possibili alterazioni immunologiche specifiche nei bambini FPIES con o senza SD.

Analisi preliminare della disabilità intellettiva nella sindrome di Down mediante metodi di intelligenza artificiale

Allison Piovesan¹, Federico Baldo², Marijana Rakvin², Giuseppe Ramacieri³, Chiara Locatelli⁴, Silvia Lanfranchi⁵, Francesca Pulina⁵, Maria Caracausi¹, Francesca Antonaros¹, Michele Lombardi², Maria Chiara Pelleri¹

¹ *Dipartimento di Medicina Specialistica, Diagnostica e Sperimentale (DIMES), Università di Bologna*

² *Dipartimento di Informatica - Scienza e Ingegneria, Università di Bologna*

³ *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna*

⁴ *Unità Operativa di Neonatologia, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi Bologna*

⁵ *Dipartimento di Psicologia dello Sviluppo e della Socializzazione, Università di Padova*

Presentato da: allison.piovesan2@unibo.it

La sindrome di Down (SD) o trisomia 21 è la causa genetica più comune di disabilità intellettiva (DI). Risulta difficile definire una chiara correlazione tra causa ed effetto in un insieme di segni e sintomi caratteristico di una condizione non monogenica come la SD attraverso i metodi di analisi classici, quindi è necessario utilizzare approcci diversi. Lo scopo di questo lavoro è stato utilizzare tecniche di apprendimento automatico (machine learning) per l'analisi dei dati contenuti nelle cartelle cliniche di persone con SD al fine di studiarne l'associazione con la DI. Abbiamo applicato metodi quali random forest e gradient boosting machine, utili a fornire una classifica delle caratteristiche più importanti correlate ad un target che, nello specifico della nostra analisi, è il punteggio ottenuto durante i test cognitivi. I risultati mostrano che gli algoritmi di apprendimento automatico possono essere applicati con buona precisione per identificare le variabili probabilmente coinvolte nella DI tipica della SD. In particolare, i metodi random forest e gradient boosting machine hanno prodotto risultati con un errore basso (MSE <0,090) e un coefficiente R2 accettabile (0,67-0,93). Le classifiche delle variabili così ottenute indicano diverse caratteristiche di interesse per il miglioramento dei percorsi di potenziamento e cura per le persone con SD, ad esempio pietre miliari dello sviluppo e variabili legate a disturbi tiroidei e gastrointestinali. In conclusione, il modello basato su apprendimento automatico può aiutare ad identificare le caratteristiche chiave probabilmente correlate con la DI nella SD che potrebbero evidenziare possibili bersagli terapeutici e nuovi percorsi di cura.

L'evoluzione dei bisogni clinico-assistenziali: il valore della presa in carico multidimensionale

Gian Luca Pirazzoli¹, Luisa Sambati², Angelo Simili¹, Maria Giulia Bacalini², Magali Jane Rochat², Chiara Pirazzini², Camilla Pellegrini², Alessandro Ghezzi³, Raffaele Lodi², Caterina Tonon², Pietro Cortelli², Aldina Gardellini¹

¹ *Ausl Bologna, Ospedale Maggiore*

² *IRCCS Istituto Delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna*

³ *Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES) University of Bologna*

Presentato da: gianlucapirazzoli1@gmail.com

Background Gli adulti con trisomia 21 (T21) manifestano spesso problematiche affini a quelle dell'anziano, come deficit sensoriali, deterioramento cognitivo, problemi comportamentali, comorbilità e polifarmacoterapia. Al fine di garantire il benessere psicofisico e funzionale degli adulti con T21, nel 2020 è stato istituito presso l'Azienda USL di Bologna l'"Ambulatorio per la salute funzionale e cognitiva degli adulti con Trisomia 21". L'ambulatorio ha come finalità la presa in carico secondo il modello multidimensionale con il supporto di specialisti dedicati. **Materiali e metodi** Negli anni 2020-2022, l'ambulatorio ha preso in carico 114 adulti con T21 (40 femmine, 74 maschi) di età compresa tra i 19 e i 74 anni sottoponendoli a dettagliata valutazione multidimensionale con l'obiettivo di definire iter diagnostico-terapeutici nonché socio-assistenziali personalizzati al paziente. Inoltre, è stata condotta su 40 soggetti presso l'IRCCS Istituto delle scienze neurologiche di Bologna una valutazione neurologica specialistica per identificare l'evoluzione dei disturbi cognitivo-comportamentali oltre che la comparsa di disordini del movimento e del sonno. **Risultati** La popolazione in oggetto mostra un'alta prevalenza di deficit sensoriali (riduzione del visus: 51%; ipoacusia: 17%), di patologie tiroidee (53%), dermatologiche (28%), odontoiatriche (16%). La multimorbilità è superiore all'80%. Dopo i 40 anni si osserva un aumento della prevalenza di deficit sensoriali e dell'uso di farmaci (antipsicotici, antidepressivi, ipnotici). **Conclusioni** Gli adulti con T21 mostrano un'alta prevalenza di patologie croniche e la loro gestione clinica necessita di figure di riferimento dedicate e specializzate. In quest'ottica è auspicabile un coordinamento tra i centri italiani che hanno in carico gli adulti con T21.

Valutazione dell'età biologica nell'ippocampo del modello murino di sindrome di Down Ts65Dn
Francesco Ravaioli¹, Fiorenza Stagni², Chiara Pirazzini³, Paolo Garagnani¹, Alessandro Silvani⁴,
Giovanna Zoccoli⁴, Sandra Guidi⁵, Renata Bartesaghi⁵, Maria Giulia Bacalini³

¹ *Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), University of Bologna*

² *Department for Life Quality Studies, University of Bologna*

³ *IRCCS Istituto Delle Scienze Neurologiche di Bologna*

⁴ *PRISM Lab, Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna*

⁵ *Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna*

Presentato da: francesco.ravaioli2@unibo.it

Background Un numero crescente di studi ha dimostrato che sin dall'infanzia le persone con sindrome di Down tendono ad avere un'età biologica superiore alla loro età cronologica. Ad oggi non è però noto se questo fenotipo sia ricapitolato anche nel modello murino Ts65Dn, ampiamente utilizzato poiché riproduce diversi aspetti patologici della sindrome di Down, incluso il precoce difetto nella neurogenesi. L'obiettivo del presente studio è quindi quello di valutare l'età biologica del modello murino Ts65Dn. **Materiali e metodi** Sono stati analizzati 6 campioni di ippocampo derivanti dal modello Ts65Dn (5 maschi, 1 femmina) e 7 campioni derivanti dal controllo euploide (6 maschi, 1 femmina). L'età biologica è stata valutata utilizzando un biomarcatore epigenetico (basato sul livello della metilazione del DNA) specifico per il topo. **Risultati** Gli ippocampi derivanti dal modello Ts65Dn mostrano un significativo aumento dell'età biologica stimata rispetto ai controlli (p-value: 0.005; test non parametrico di Wilcoxon), indipendentemente dal sesso. Un'analisi più approfondita del profilo di metilazione del DNA delle regioni genomiche che compongono il biomarcatore evidenzia differenze in geni coinvolti nella funzionalità neuronale. **Conclusioni** I nostri dati indicano che il modello murino Ts65Dn ricapitola l'aumento dell'età biologica osservato nelle persone con sindrome di Down e aprono la possibilità di utilizzare i biomarcatori epigenetici per monitorare l'effetto di trattamenti farmacologici in modelli murini di sindrome di Down.

Traiettorie di invecchiamento cognitivo negli adulti con sindrome di Down: fattori protettivi e precipitanti

Magali Jane Rochat¹, Maria Giulia Bacalini¹, Gian Luca Pirazzoli², Angelo Simili², Chiara Pirazzini¹, Camilla Pellegrini¹, Davide Gentilini³, Luciano Calzari³, Rebecca Cavagnola³, Alessandro Ghezzi⁴, Francesco Ravaoli⁴, Daniela Monti⁵, Stefano Salvioli⁴, Miriam Capri⁴, Paolo Garagnani⁴, Claudio Franceschi⁶, Pietro Cortelli¹, Luisa Sambati¹, Aldina Gardellini², Raffaele Lodi¹, Caterina Tonon¹

¹ *IRCCS Istituto Delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna*

² *Medical Department, Maggiore Hospital, Bologna*

³ *Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Cusano Milanino*

⁴ *Dpt of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine (DIMES), University of Bologna, Bologna*

⁵ *Dpt of Experimental and Clinical Biomedical Sciences "Mario Serio", University of Florence, Firenze*

⁶ *Laboratory of Systems Medicine of Healthy Aging, Department of Applied Mathematics, Lobachevsky University, Nizhny Novgorod, Russia*

Presentato da: magalijane.rochat@unibo.it

Background Nelle persone con sindrome di Down (SD), una disabilità intellettiva di gravità variabile si associa ad un ampio spettro di complicanze. Nonostante un rilevante aumento delle aspettative e della qualità di vita, è stato dimostrato l'impatto delle comorbidità mediche e psichiatriche sul profilo cognitivo delle persone adulte con SD. Nel presente lavoro, è stata studiata l'evoluzione del profilo neuropsicologico di adulti con SD, con la finalità di identificare possibili fattori protettivi e/o aggravanti l'entità del declino cognitivo. **Materiali e metodi** Il profilo neuropsicologico e le capacità adattive di 14 persone con SD (5F/9M, età media iniziale: 30±9 anni) sono stati valutati e confrontati in due tempi (T0 e T1) distanti circa 15 anni, rilevando anche la presenza di comorbidità psichiatriche e neurodegenerative. **Risultati** I risultati evidenziano un significativo peggioramento delle abilità cognitive e del comportamento adattivo contemporaneamente alla comparsa di comportamenti associati alla demenza. La ricerca di fattori precipitanti e/o protettivi suggerisce una stretta correlazione tra capacità verbali e livello cognitivo/adattivo. Le comorbidità psichiatriche hanno un impatto significativo sul declino delle funzioni esecutive verbali, delle capacità di comunicazione e del ragionamento logico-astratto. Infine, la maggiore età spiega una percentuale considerevole del decadimento delle autonomie personali. **Conclusioni** I dati preliminari di questo studio suggeriscono il coinvolgimento cruciale del linguaggio nell'organizzazione e nel mantenimento delle funzioni cognitive e delle autonomie. Inoltre, la dimostrazione dell'effetto precipitante dell'età sulle capacità adattive nelle sue molteplici sfaccettature avvalorava l'imperativo di una presa in carico precoce nel percorso di riabilitazione neurocognitiva.

Trattamento adolescenziale con il BDNF mimetico 7,8-diidrossiflavone: una strategia utile per migliorare lo sviluppo della fascia dentata ippocampica nel modello Ts65Dn di sindrome di Down

Carla Russo¹, Marco Emili², Sandra Guidi², Laura Angelozzi¹, Giorgio Aicardi¹, Renata Bartesaghi², Fiorenza Stagni¹

¹ *Dipartimento di Scienze per la Qualità della Vita, Università di Bologna, Rimini*

² *Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna*

Presentato da: carla.russo6@unibo.it

La disabilità intellettiva, la caratteristica più invalidante della sindrome di Down (SD), è attribuibile a precoci difetti di neurogenesi e di maturazione neuronale. Non esistono attualmente terapie per migliorare la disabilità intellettiva nella SD. Uno studio precedente del nostro gruppo ha dimostrato che un trattamento con il BDNF mimetico 7,8-diidrossiflavone (7,8-DHF) nel primo periodo postnatale ripristina lo sviluppo dell'ippocampo e le performance cognitive nel modello murino Ts65Dn di SD. L'obiettivo di questo studio è stato stabilire se il trattamento con 7,8-DHF sia altrettanto efficace durante l'adolescenza, un periodo critico per la maturazione neuronale. Topi euploidi e Ts65Dn sono stati trattati con veicolo o 7,8-DHF (5 mg/kg/die, sottocute) dal giorno postnatale 25 (P25) fino a P50-52. Durante gli ultimi 7 giorni di trattamento, i topi sono stati sottoposti al test comportamentale Morris Water Maze per saggiare la memoria ippocampo-dipendente. I risultati mostrano che il trattamento con 7,8-DHF ripristina pienamente l'ipotrofia dendritica e la densità delle spine dendritiche dei neuroni della fascia dentata ippocampica nei topi Ts65Dn adolescenti. Questi effetti positivi sono accompagnati da un aumento delle terminazioni presinaptiche nella fascia dentata e si traducono in un miglioramento delle funzioni di memoria ippocampo-dipendenti. Questo studio dimostra che i) il trattamento con 7,8-DHF è efficace anche nell'adolescenza; ii) il periodo adolescenziale rappresenta una finestra di trattamento utile per migliorare lo sviluppo ippocampale. Le evidenze ottenute in questo studio e nello studio precedente prospettano la possibilità di migliorare le performance cognitive nella SD attraverso un trattamento con 7,8-DHF durante l'infanzia e/o l'adolescenza.

È così difficile che i bambini con SD comincino a leggere? Cosa dicono gli studi recenti

Stefania Bargagna¹, Silvia Paese², **Mariapaola Schifino**², Linda Bonezzi²

¹ IRCCS Fondazione Stella Maris

² IRCCS Fondazione Stella Maris; Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Pisa

Presentato da: mariapaola.schifino@fsm.unipi.it

I bambini con Sindrome di Down, mostrano abilità di lettura relativamente ben sviluppate, considerati il deficit intellettivo da lieve a moderato presente nella maggior parte dei soggetti. Vista l'associazione con fragilità nella memoria a breve termine e memoria di lavoro verbale, difficoltà linguistiche recettivo-espressive e difficoltà di discriminazione uditiva, la possibilità di acquisizione della lettura in persone con SD appare quasi sorprendente. Dai dati di letteratura e dall'esperienza clinica è noto che le persone con SD mostrano maggiore accuratezza nella decodifica lessicale rispetto a quella fonologica. La comprensione della lettura è, inoltre, un'area in cui i soggetti con SD possono aver bisogno di particolare supporto. Tali caratteristiche non sembrano dipendere soltanto dalla scarsa consapevolezza fonologica e dalle relativamente buone capacità visuo-spaziali che permettono un'acquisizione di tipo "visivo" della lettura, come affermato in precedenza in letteratura. In molti soggetti con SD, infatti, pare essere presente la capacità ricorrere (almeno parzialmente) alla mediazione fonologica, nonché una potenzialità nella comprensione del testo quando l'apprendimento è legato a esperienze rilevanti per la persona, motivanti e contestualizzate. Inoltre, alcune persone con sindrome di Down possono sviluppare capacità di lettura in età precoce, mentre altre possono acquisirle in fasi successive della vita. Alla luce di tali dati, si sottolinea l'importanza di concentrarsi sul profilo neuropsicologico della singola persona con SD, data l'ampia variabilità interindividuale del profilo linguistico, dei tempi e delle modalità di esposizione alla lettura nonché del profilo emotivo-motivazionale di ciascun soggetto.

Valutazione del rischio di obesità, steatosi epatica e sindrome metabolica nella popolazione pediatrica con sindrome di Down

Vittorio Scoppola, Chiara Di Camillo, Laura Celestini, Alberto Villani, Diletta Valentini

Dipartimento di Emergenza, Accettazione e Pediatria Generale. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

Presentato da: vittorio.scoppola@opbg.net

La sindrome di Down (SD) è una condizione genetica che può associarsi a diverse patologie, tra queste una delle più frequenti è l'obesità. Come nella popolazione generale, il quadro di sovrappeso/obesità può determinare alcune complicanze, come la sindrome metabolica (MetS) e la steatosi epatica non alcolica (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD).

Negli ultimi anni, il centro dedicato al follow-up dei pazienti con SD presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma, ha condotto diverse ricerche volte ad esaminare più specificamente la prevalenza ed i meccanismi fisiopatologici della NAFLD e della MetS nella popolazione pediatrica con SD.

Gli studi condotti dal nostro centro hanno evidenziato una prevalenza del 19,64% per il sovrappeso e del 12,14% per l'obesità, nella popolazione pediatrica con SD.

Abbiamo dimostrato che i bambini con SD presentano un rischio maggiore di steatosi epatica rispetto alla popolazione pediatrica generale, e tale tendenza è indipendente dal fenotipo obeso, suggerendo quindi un ruolo della predisposizione genetica. La steatosi nei bambini con SD è risultata, infatti, associata alla presenza della variante rs738409 della patatina-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3), che correla anche con i livelli di interleuchina (IL)-6.

Analizzando i singoli tratti della sindrome metabolica, il 52,4% aveva una circonferenza vita > 90° percentile, il 21,4% era iperteso, il 7,14% aveva la glicemia a digiuno > 100 mg/dl, il 9,5% trigliceridi > 150 mg/dl, and 17,9% HDL-C <40 mg/dl. Complessivamente 6% dei pazienti ha soddisfatto i criteri per la MetS.

Tuttavia, ulteriori studi, sono necessari per confermare i nostri risultati.

L'aggravio della malattia e dell'utilizzo di più farmaci nella sindrome di Down passando dall'assistenza pediatrica a quella per adulti

Giuseppe Zampino, Angelo Carfi, Antonella Di Paola, **Francesca Maria Secciani**

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Presentato da: francescamariasecciani@outlook.com

BACKGROUND. Le evidenze epidemiologiche mostrano un'importante incidenza di malattie negli adulti con sindrome di Down (DS). Questo studio si proponeva di valutare la proporzione di malattie e l'uso di farmaci nelle persone con DS confrontando un campione di soggetti in età pediatrica, in età di transizione e in età adulta. **METODI.** Si tratta di uno studio retrospettivo, trasversale, basato sulla revisione delle cartelle cliniche di persone con DS seguite al Policlinico Gemelli presso i centri pediatrici e per adulti. Le cartelle sono state revisionate da due medici esperti (FMS e AC), le diagnosi sono state codificate con ICD-10 e le terapie farmacologiche con ATC. Il campione è stato stratificato in tre gruppi di età: 0-18; 18-39; >40 anni. **RISULTATI.** I partecipanti erano 504 persone con DS (età media $33,3 \pm 16,5$ anni, 56,2% maschi), 82 di età inferiore a 18 anni, 231 di età compresa tra 18 e 39 anni, 191 di età superiore a 40 anni. I partecipanti al campione avevano un numero medio di malattie pari a 3,8, 464 presentavano multimorbilità. Le malattie cardiache congenite (36,1%), le malattie della tiroide (43,7%), i disturbi visivi (79,4%) sono state le diagnosi più osservate. A differenza della popolazione pediatrica, la depressione, il deterioramento cognitivo e l'osteoporosi sono comparsi a partire dall'età di transizione. Il numero medio di farmaci utilizzati è stato di 2,3; la polifarmacia (>5 farmaci) è stata osservata nel 17,3% degli adulti di età >40 anni. **CONCLUSIONI.** I pazienti pediatrici hanno una minore prevalenza di malattia e richiedono un intervento con terapie "abilitative"; i medici di transizione devono indagare proattivamente l'insorgenza di nuove diagnosi, mentre la complessità derivante dalla multimorbilità e dalla polifarmacia è fondamentale per gestire gli adulti over 40.

La persona con sindrome di Down verso l'età adulta

Roberto Spalluto, Giovanna Orsini, Gina Bonanni, Gabriella Di Girolamo, Lucia Amata Majolini, Claudia Condoluci

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

Presentato da: rspalluto@hotmail.com

Il miglioramento dell'assistenza medica delle persone con sindrome di Down ne sta aumentando le aspettative di vita, avvicinandole sempre di più a quelle della popolazione generale. Ciò comporta l'emergere di nuove problematiche per le singole famiglie e per la società.

L'età adulta rappresenta infatti il risultato del processo di crescita del bambino e del suo contesto, della combinazione tra condizioni cliniche, mondo genitoriale e società e questo determinerà la direzione psichica del percorso di vita della persona adulta con sindrome di Down.

Nella presentazione saranno analizzati gli aspetti che tendono a restituire pieno significato alla salute dell'autostima, dell'autonomia personale e sociale, cercando di evitare le "trappole" quali l'efficientismo, la dipendenza emotiva e, sul piano educativo genitoriale, l'accudimento soccorrevole-infantilizzante.

L'obiettivo per l'adulto con sindrome di Down sarà vincere la sfida dello svincolo e della piena emancipazione, come tutta la letteratura psicoanalitica evolutiva è pronta instancabilmente a menzionare, e che potrebbe rappresentare un "modello" applicabile anche ad altre situazioni di disabilità intellettiva.

La somministrazione intranasale del peptide KYCCSRK promuove effetti neuroprotettivi in un modello murino di sindrome di Down

Antonella Tramutola, Simona Lanzillotta, Sara Pagnotta, Fabio Di Domenico, Marzia Perluigi, Eugenio Barone

Dipartimento di Scienze Biochimiche "A. Rossi Fanelli", Università Sapienza di Roma

Presentato da: antonella.tramutola@uniroma1.it

Background: la sindrome di Down (SD) è caratterizzata da disfunzioni cognitive associate ad alterazioni molecolari tipiche della malattia di Alzheimer (AD), quali l'accumulo della proteina β -amiloide e l'insorgenza dell'insulino-resistenza a livello cerebrale. Uno studio del nostro laboratorio ha evidenziato che le alterazioni del segnale dell'insulina a livello cerebrale si verificano molto presto nei bambini con SD e persistono fino all'età adulta. Scopo: nel presente studio abbiamo testato l'ipotesi che la somministrazione intranasale del peptide KYCCSRK, coinvolto nella regolazione del segnale dell'insulina, è in grado di ripristinare l'attivazione dello stesso segnale a livello cerebrale e di promuovere effetti neuroprotettivi nel cervello dei topi Ts2Cje. Risultati: nel cervello dei topi Ts2Cje trattati con il peptide KYCCSRK si è osservata una maggiore attivazione del segnale dell'insulina e del metabolismo energetico mitocondriale, insieme a ridotti livelli di stress ossidativo e dei marcatori patologici per l'AD: il frammento C99 della proteina precursore dell'amiloide (APP) e la forma fosforilata di TAUSer404. Questi effetti neuroprotettivi sono mediati da ridotti livelli di espressione dell'enzima beta secretasi-1 (BACE-1), nota per essere coinvolta nel taglio amiloidogenico dell'APP, e della proteina DYRK1A, che riveste un ruolo fondamentale nei processi neuropatologici associati con la SD. Infine, sono state condotte analisi funzionali per valutare l'effetto del trattamento sulla trasmissione GABAergica e glutammatergica (AMPA), notoriamente alterate nella SD. Conclusioni: I risultati mostrano un significativo miglioramento del rapporto tra le correnti AMPA/GABA nel cervello dei topi Ts2Cje, indicativo dell'efficacia del trattamento con il peptide nel recuperare l'alterazione di meccanismi alla base delle funzioni cognitive.

La regressione nella sindrome di Down

Diletta Valentini, Laura Celestini, Vittorio Scoppola, Chiara Di Camillo, Alberto Villani

Dipartimento di Emergenza, Accettazione e Pediatria Generale. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS

Presentato da: diletta.valentini@opbg.net

Negli ultimi decenni è cresciuto l'interesse e la consapevolezza verso una nuova entità clinica, definita regressione (URDS-unexplained regression in Down syndrome), in alcuni pazienti con la sindrome di Down (SD). Dal 2017, un gruppo internazionale di clinici specializzati sulla SD ha creato un database, contenente dati sui sintomi, sulle indagini mediche e sulla gestione clinica, di pazienti con regressione e controlli appaiati per età e per sesso.

Sono stati identificati 51 pazienti con SD e regressione, con un'età media alla regressione di 17,5 anni. Le caratteristiche diagnostiche differivano nettamente tra i casi di regressione e i controlli ($p < 0,001$ per tutti i disturbi del comportamento, tranne per quelli esternalizzanti). Rispetto ai controlli, i pazienti con regressione avevano un numero di disturbi psichici quattro volte superiore ($p < 0,001$), un numero di fattori di stress sei volte superiore ($p < 0,001$) e un numero di sintomi depressivi sette volte superiore ($p < 0,001$).

Per quanto riguarda la gestione clinica sono stati confrontati i tassi di miglioramento con la terapia elettroconvulsiva, con la somministrazione di Immunoglobuline endovena (IVIG) e altre terapie. Il trattamento con IVIG è stato significativamente associato ad un più alto tasso di miglioramento clinico ($p = 0,001$).

I nostri dati dimostrano che la regressione è trattabile con diverse forme di gestione clinica e ha un decorso variabile. Il nostro studio pone le basi per ricerche future, come lo sviluppo di misure di outcome oggettive e standardizzate, e la creazione di una linea guida per la gestione clinica della regressione.

Parametri di composizione corporea e sarcopenia negli adulti con sindrome di Down

Emanuele Rocco Villani, Antonella Di Paola, Graziano Onder, Angelo Carfi

Polo Interdipartimentale Scienze dell'Invecchiamento, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Presentato da: emanuele.rocco.villani@gmail.com

Premessa: La popolazione affetta da sindrome di Down (DS) va incontro a un invecchiamento precoce. Non è chiaro se questo invecchiamento accelerato comporti cambiamenti nei parametri di composizione corporea e sarcopenia. Obiettivi: confrontare i parametri di composizione corporea e la prevalenza di sarcopenia tra gli adulti con DS e la popolazione adulta generale. Metodi: I parametri di composizione corporea sono stati valutati mediante scansione DeXA total-body. L'indice di massa grassa (FMI) è stato definito come massa grassa corporea totale/altezza², la distribuzione della massa grassa è stata definita in base al rapporto androide/ghiandola (A/G) e l'indice di massa scheletrica appendicolare (SMI) è stato definito come massa muscolare appendicolare/altezza². La sarcopenia è stata definita in base all'EWGSOP2. I dati sulla popolazione generale sono stati ricavati dalla popolazione NHANES 2001-2001. Risultati: 65 adulti con DS (età media 36±11 anni, 42% femmine) sono stati arruolati e confrontati con 41 campioni NHANES corrispondenti per età e sesso (n=260). Gli FMI medi erano più alti nella DS rispetto alla popolazione NHANES (27,9 kg/m²±7,3 vs. 26,6±5,9, p=0,01; 9,4±4,6 vs. 8,7±4,0, p=0,02). A/G in DS era simile (maschi 1,04±0,17 vs. femmine 0,96±0,09, p=0,12) mentre era significativamente diverso in NHANES (maschi 1,12±0,24 vs. femmine 0,87±0,19, p<.001). Lo SMI medio era simile tra le due popolazioni (7,4±0,9 vs. 7,5±1,4, p=0,19). La prevalenza della sarcopenia tra le due popolazioni era più alta negli adulti DS rispetto al campione NHANES (35% vs. 16,8%, p<.001), e questa differenza era principalmente determinata dai maschi più anziani (maschi DS >40 anni di età). Conclusioni: Gli adulti con DS presentano parametri di composizione corporea peculiari rispetto alla popolazione generale adulta e una maggiore prevalenza di sarcopenia, che potrebbe essere correlata a un invecchiamento muscolare precoce rispetto alla popolazione generale.

Alcuni metaboliti della via dei mono-carboni sono alterati nel plasma dei soggetti con sindrome di Down: relazione con il dosaggio cromosomico

Beatrice Vione¹, Giuseppe Ramacieri², Giacomo Zavaroni¹, Angela Piano¹, Giorgia La Rocca², Maria Caracausi¹, Lorenza Vitale¹, Allison Piovesan¹, Caterina Gori¹, Gian Luca Pirazzoli³, Pierluigi Strippoli¹, Guido Cocchi⁴, Luigi Corvaglia⁴, Chiara Locatelli⁵, Maria Chiara Pelleri¹, Francesca Antonaros¹

¹ *Dipartimento Medicina Specialistica Diagnostica e Sperimentale (DIMES), Università di Bologna*

² *Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna*

³ *Dipartimento Medico, Ospedale Maggiore, Bologna*

⁴ *Unità di Neonatologia, Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna*

⁵ *Unità di Neonatologia, Policlinico St. Orsola-Malpighi, Bologna*

Presentato da: beatrice.vione2@unibo.it

La sindrome di Down (SD) è causata dalla trisomia del cromosoma 21 ed è la causa genetica più comune di disabilità intellettiva. Diversi autori hanno rilevato un'alterazione del metabolismo dei mono-carboni nei soggetti con SD, una via metabolica coinvolta nella sintesi del DNA, nell'omeostasi degli aminoacidi, nella generazione di antiossidanti e nella regolazione epigenetica. Abbiamo eseguito saggi di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) su campioni di plasma di 164 soggetti con SD e 54 soggetti euploidi, per rilevare la concentrazione di 5 intermedi del ciclo dei mono-carboni, ovvero tetraidrofolato (THF), 5-metil-THF, 5-formil-THF, S-adenosil-omocisteina (SAH) e S-adenosil-metionina (SAM). Abbiamo riportato una differenza statisticamente significativa tra il gruppo SD e il gruppo di controllo per i livelli plasmatici di THF (p-value=0,0041), 5-metil-THF (p-value=0,015) e SAH (p-value=0,0001). Inoltre, il THF mostra un rapporto mediano di concentrazione SD/controllo pari a 2:3, inversamente proporzionale al numero di cromosomi 21. I nostri risultati confermano l'esistenza di una regolazione alterata della via dei mono-carboni nei soggetti con SD che potrebbe essere correlata al deterioramento cognitivo. Si ipotizza una difficoltà nell'esecuzione della reazione in cui l'omocisteina viene trasformata in metionina e il 5-metil-THF viene convertito in THF. Il 5-metil-THF è l'unica forma di folato in grado di attraversare la barriera emato-encefalica, è la forma di folato più ridotta, è ben assorbita nel tratto intestinale e la sua biodisponibilità non è influenzata da ulteriori passaggi enzimatici. Per questi motivi, proponiamo il 5-metil-THF come il miglior candidato per uno studio clinico volto a migliorare lo stato cognitivo dei soggetti con SD.