

Fenotipo comportamentale del ratto eterozigote per il trasportatore della dopamina: fattori di rischio e approcci terapeutici mediante attivazione del recettore serotoninergico 5-HT7



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

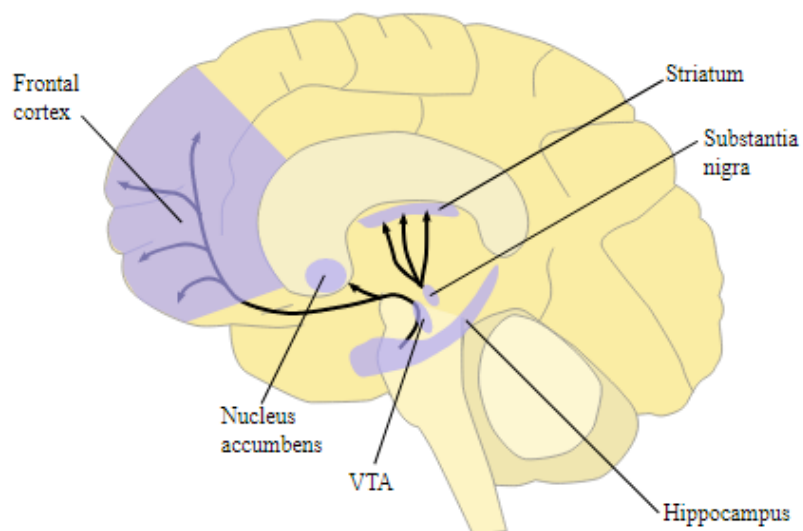
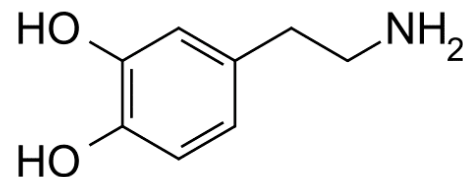
Laureanda
Cristiana Carbone

Anno accademico: 2017/2018

Relatore
Prof. Luciano Saso

Relatore esterno
Dott. Walter Adriani

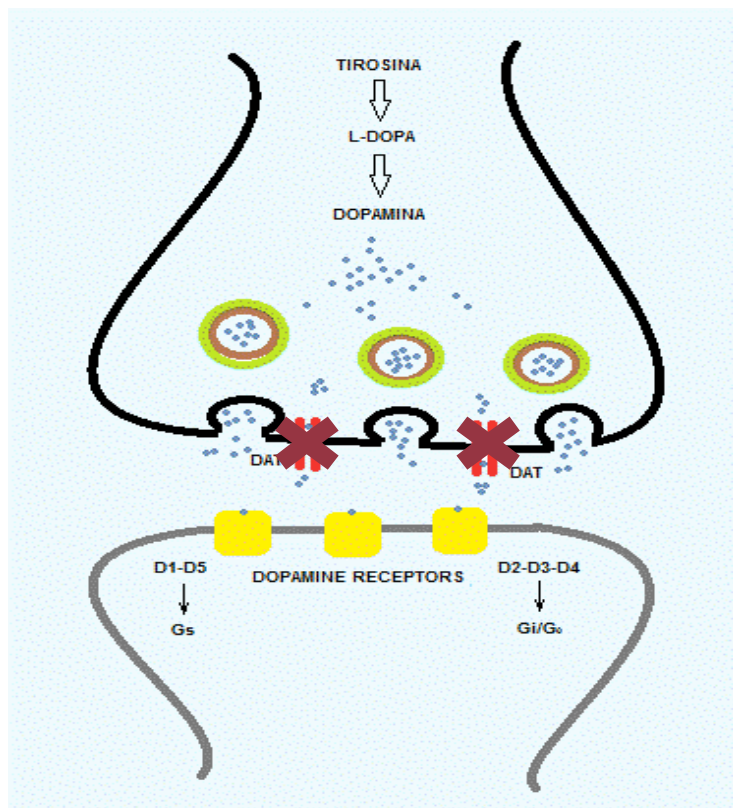
Sistema dopaminergico e disturbi psichiatrici



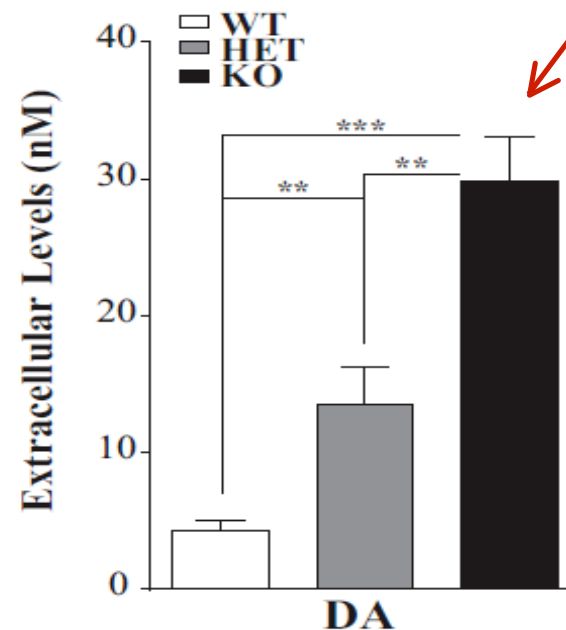
Vie di neurotrasmissione dopaminergica

Vie dopaminergiche	Processi associati	Disturbi associati
Via mesolimbica	Piacere Ricompensa Emozioni	ADHD Psicosi Schizofrenia
Via mesocorticale	Cognizione Memoria associativa Attenzione Apprendimento	-Sintomi positivi -Sintomi negativi -Sintomi affettivi Anedonia Depressione Dipendenze
Via nigrostriatale	Movimento (schemi ripetitivi) Stimoli sensoriali Memoria implicita Habits	Disturbo bipolare OCD Parkinsonismi

Modello animale DAT *Knock-out*



Il topo DAT-KO è stato il primo modello di iper-dopaminergia costitutiva, ed è stato sviluppato circa 20 anni fa.



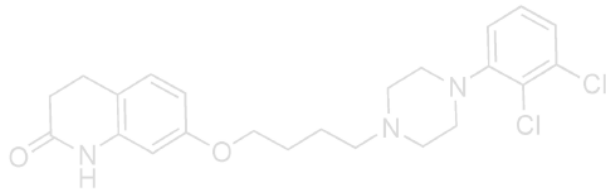
Livelli extracellulari di dopamina in ratti DAT-KO, DAT-HET e WT (Leo et al., 2018)

Il ratto DAT-KO, studiato da circa due anni, presenta diversi vantaggi rispetto al topo.

Arilpiperazine

Arilpiperazina multitarget

Aripiprazolo

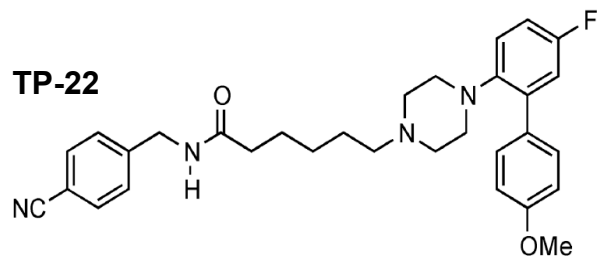
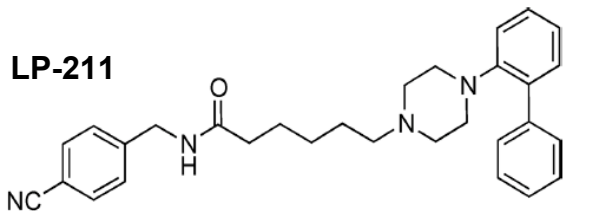


Neurolettico atipico di III generazione

Gruppo terapeutico: antipsicotici

Indicato per il trattamento di: schizofrenia, episodi maniacali di grado da moderato a severo del Disturbo Bipolare di Tipo I, prevenzione di episodi maniacali in pazienti adulti che hanno risposto al medicinale in un precedente trattamento.

Agonisti selettivi del 5-HT₇R



	K _i [nM]				
	5-HT ₇	5-HT _{1A}	5-HT ₆	D ₂	α ₁
TP-22	25.5	771	614	522	6.6
LP-211	15	379	1571	242	22.6

Affinità di legame: TP-22 e LP-211 a confronto

Obiettivi della tesi

Modello di ratto eterozigote per DAT

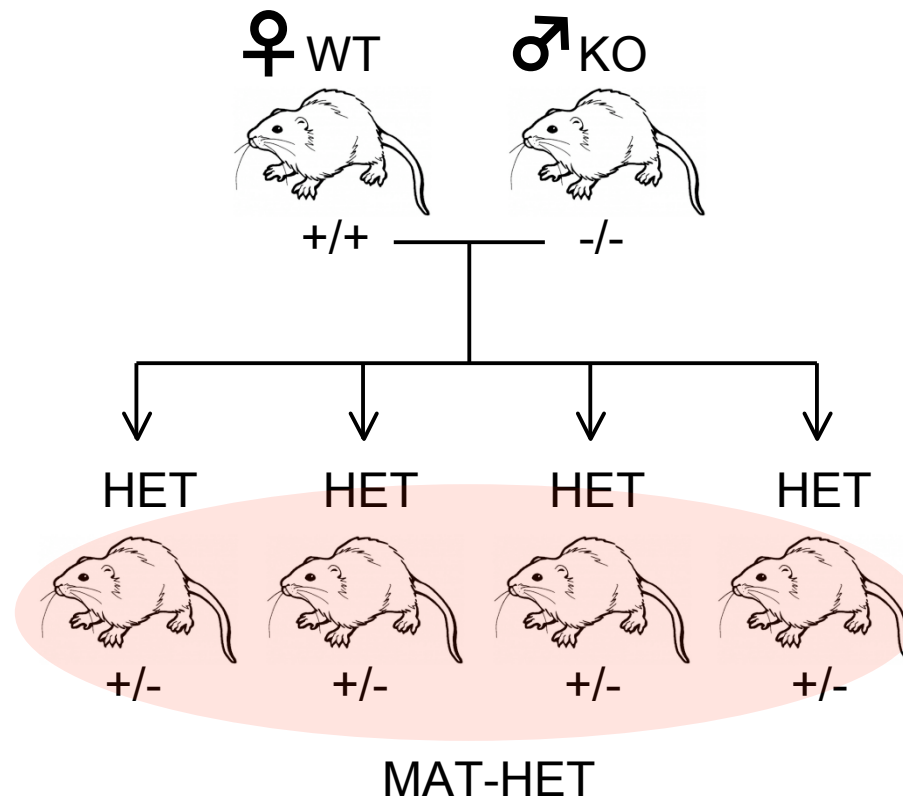
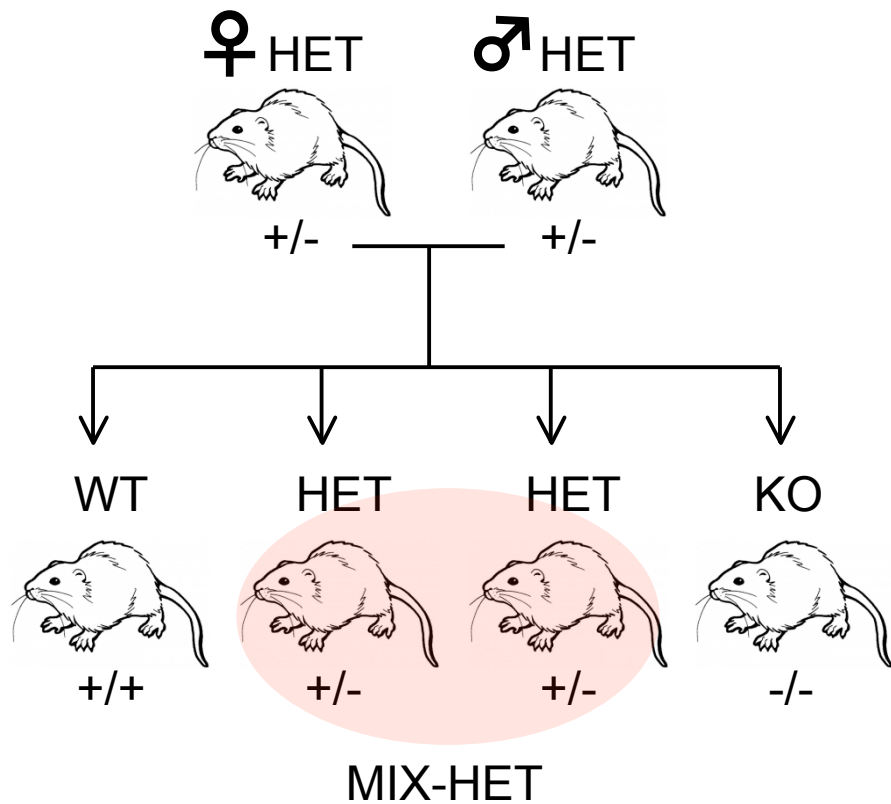
- Ciclo giornaliero di attività spontanea
- Risposta farmacologica a metilfenidato (attività locomotoria farmaco-indotta)
- Test del nuoto forzato (fenotipo depressivo)

Obiettivi della tesi

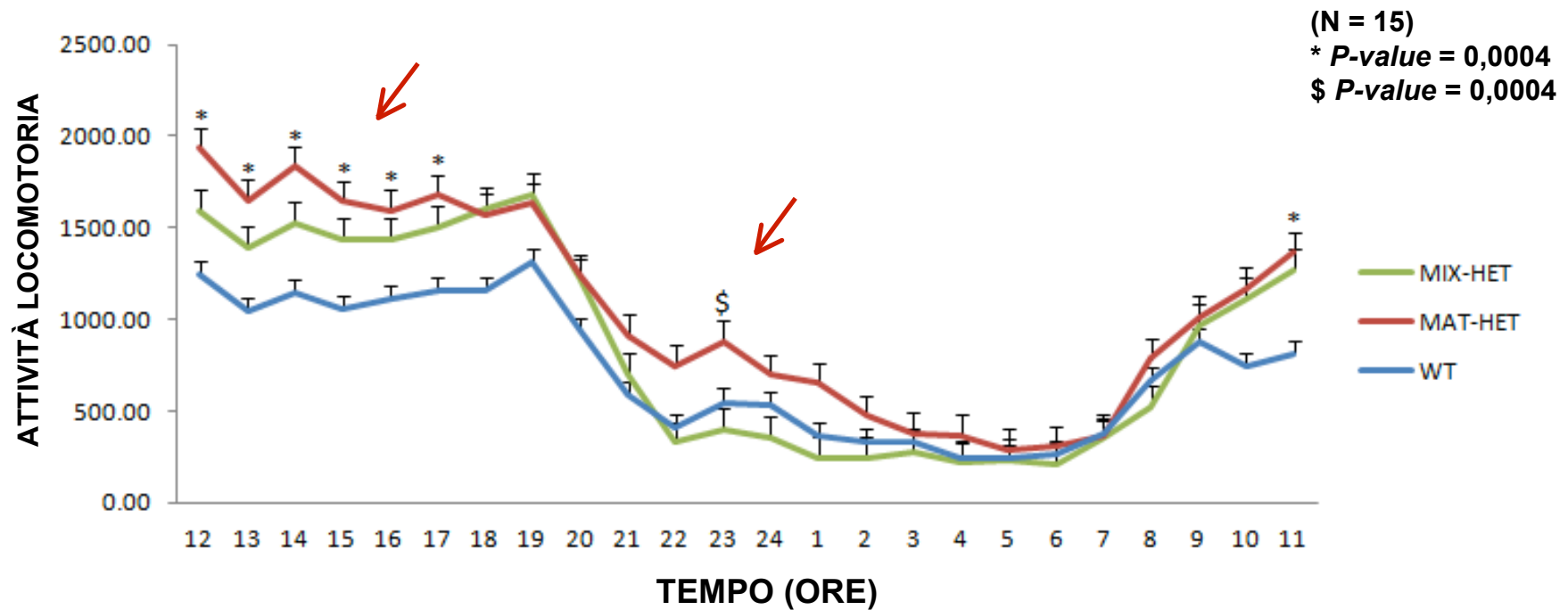
Valutazione TP-22 in vivo su ratti WT

- Esperimento pilota multidose (attività locomotoria farmaco-indotta)
- *Conditioned place preference* (CPP) test in co-somministrazione con metilfenidato (per una eventuale modulazione del processo di rinforzo)

Validazione del modello di eterozigote materno

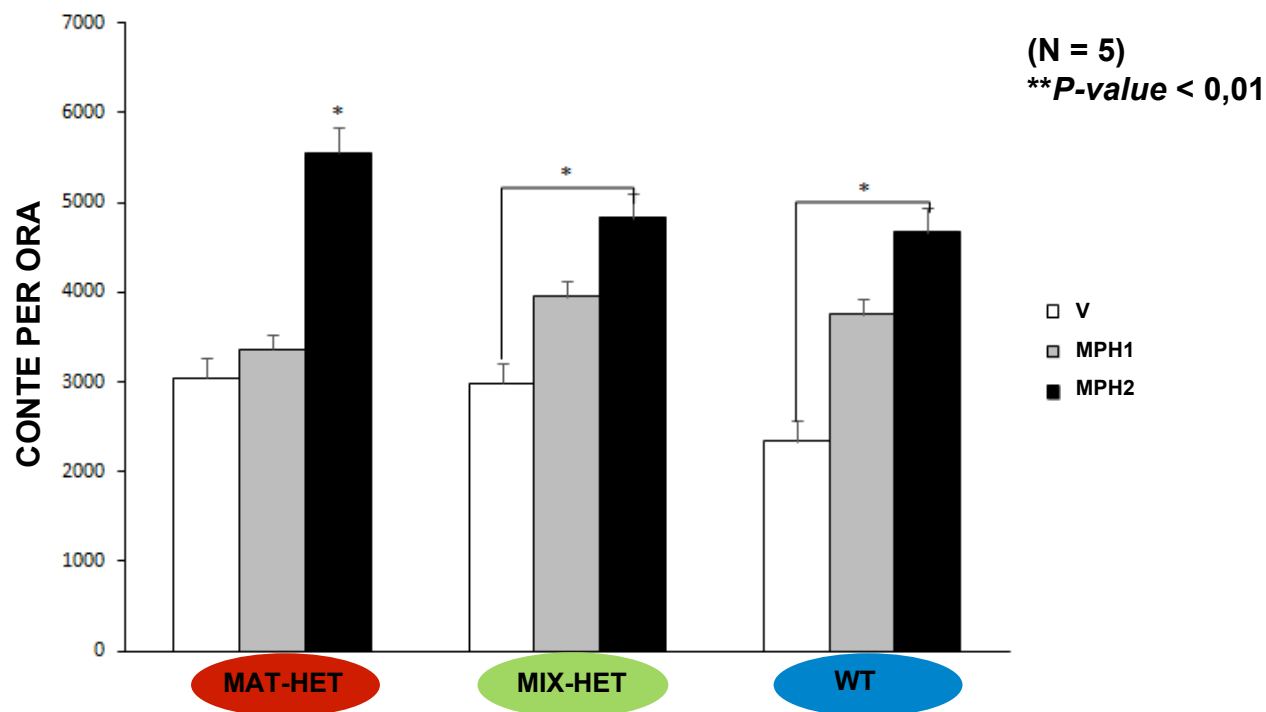


Ciclo giornaliero medio di attività



Nelle ore di veglia l'attività locomotoria dei ratti MAT-HET è significativamente più alta dei WT; durante le prime ore di sonno i ratti MAT-HET mostrano una attività locomotoria più elevata rispetto al gruppo MIX-HET.

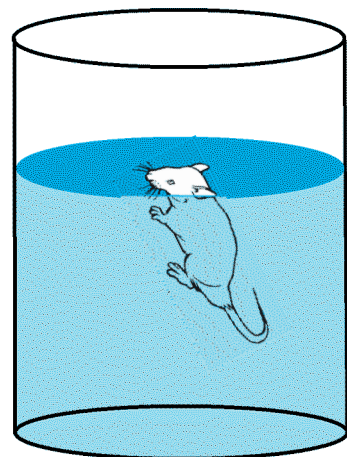
Attività locomotoria con metilfenidato



Nei soggetti MAT-HET c'è risposta farmacologica solo nella dose più elevata (MPH2) mentre i livelli indotti da MPH1 e VEH risultano indistinguibili. MPH1 = 1 mg/kg; MPH2 = 2 mg/kg

Test del nuoto forzato

Test del nuoto forzato



Parametri comportamentali

Fenotipo depressivo:

Floating (galleggiamento passivo)

Comportamenti attivi:

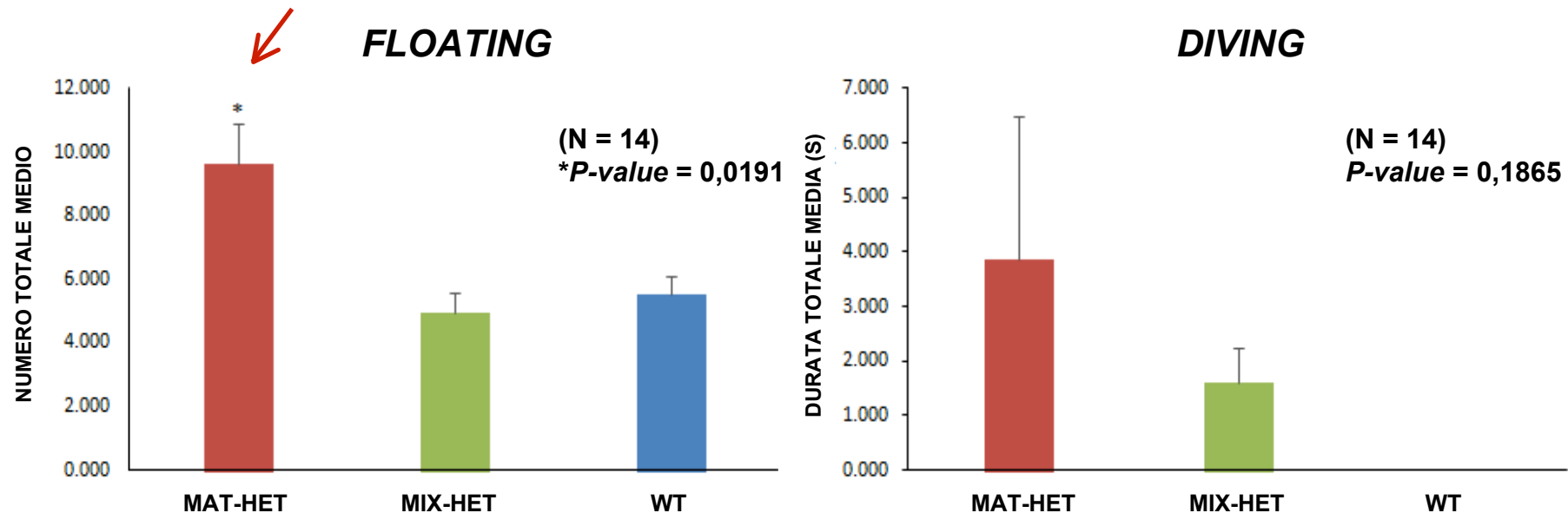
Swimming (nuoto)

Climbing (arrampicata)

Struggling (lotta)

Diving (immersione)

Test del nuoto forzato

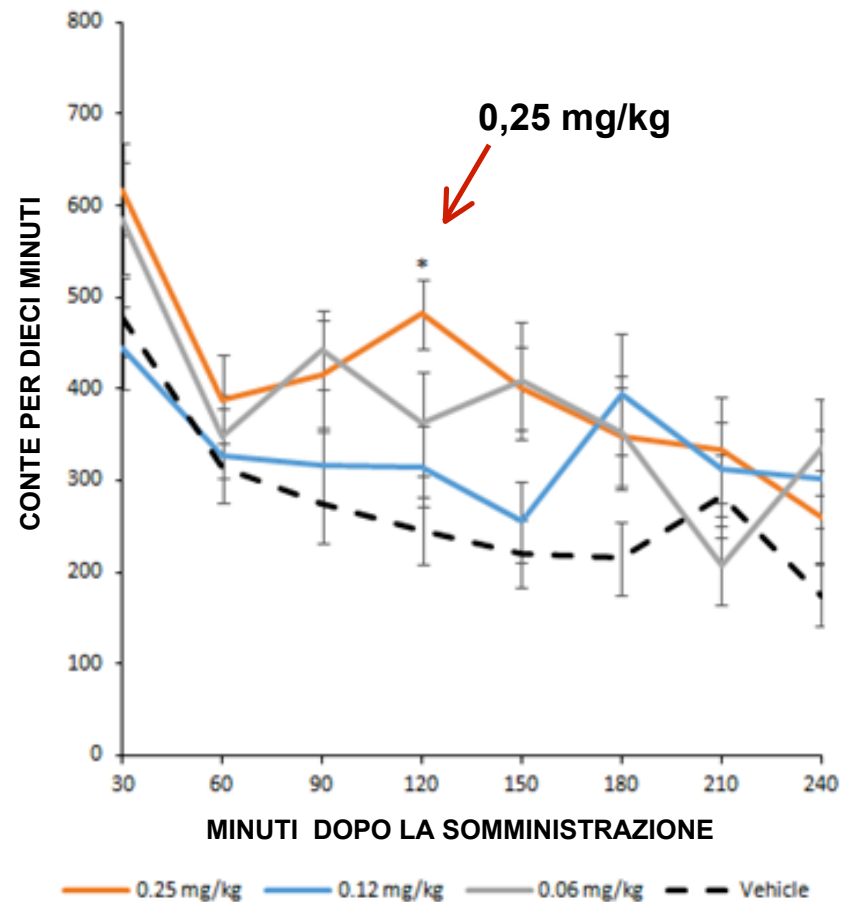


Floating (frequenza): i ratti MAT-HET esibiscono il comportamento di *floating* in maniera significativamente più frequente rispetto ai genotipi MIX-HET e WT.

Diving (durata totale): durante il test del nuoto forzato solo i ratti MIX-HET e MAT-HET hanno esibito il comportamento del *diving*, assente nei soggetti WT.

Attivazione del recettore 5-HT7 tramite TP-22

Pilota multidose con il composto TP-22



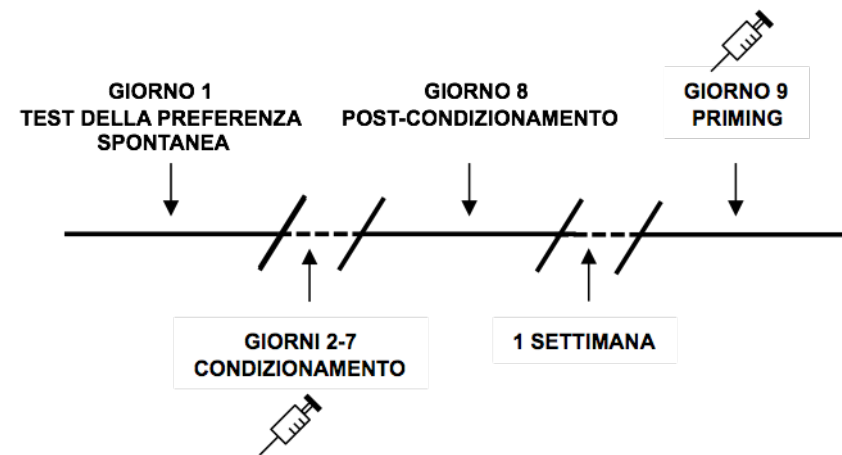
N = 31
* *P*-value = 0,0653

Conditioned place preference test con TP-22

Black/White box

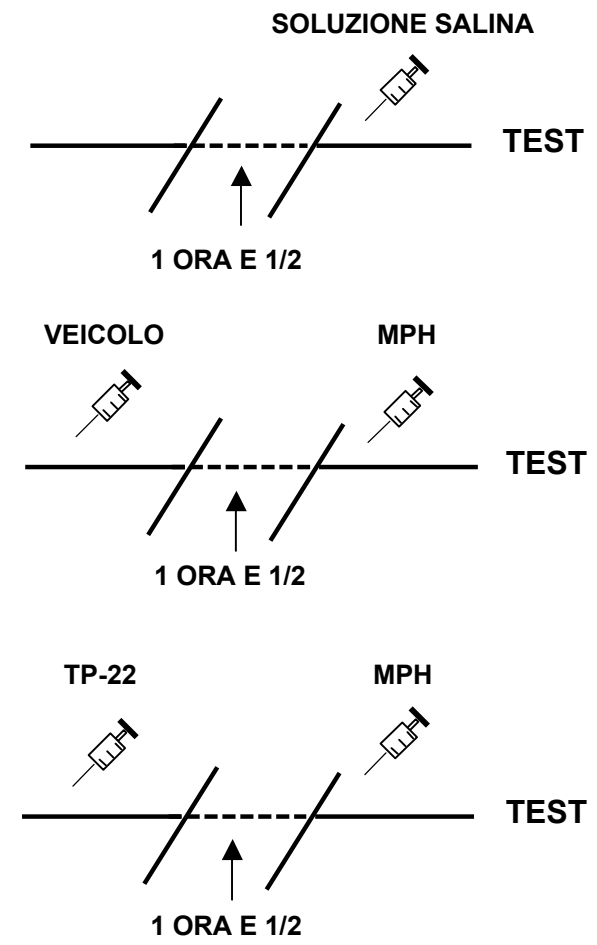
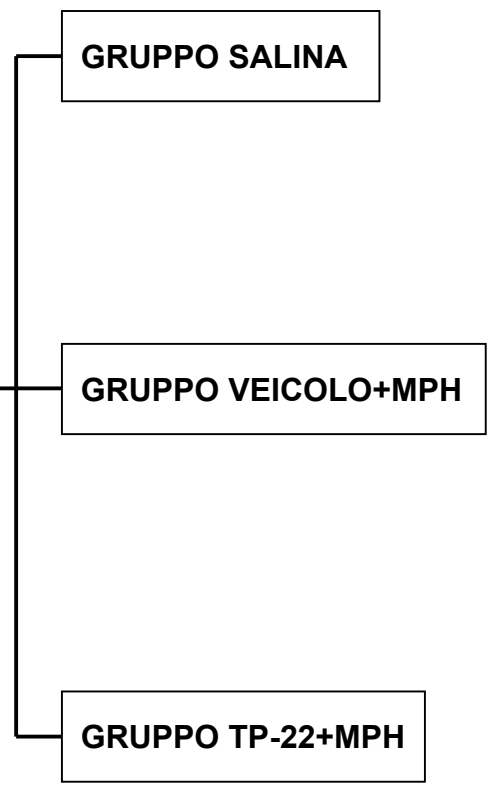


Cronologia conditioned place preference test



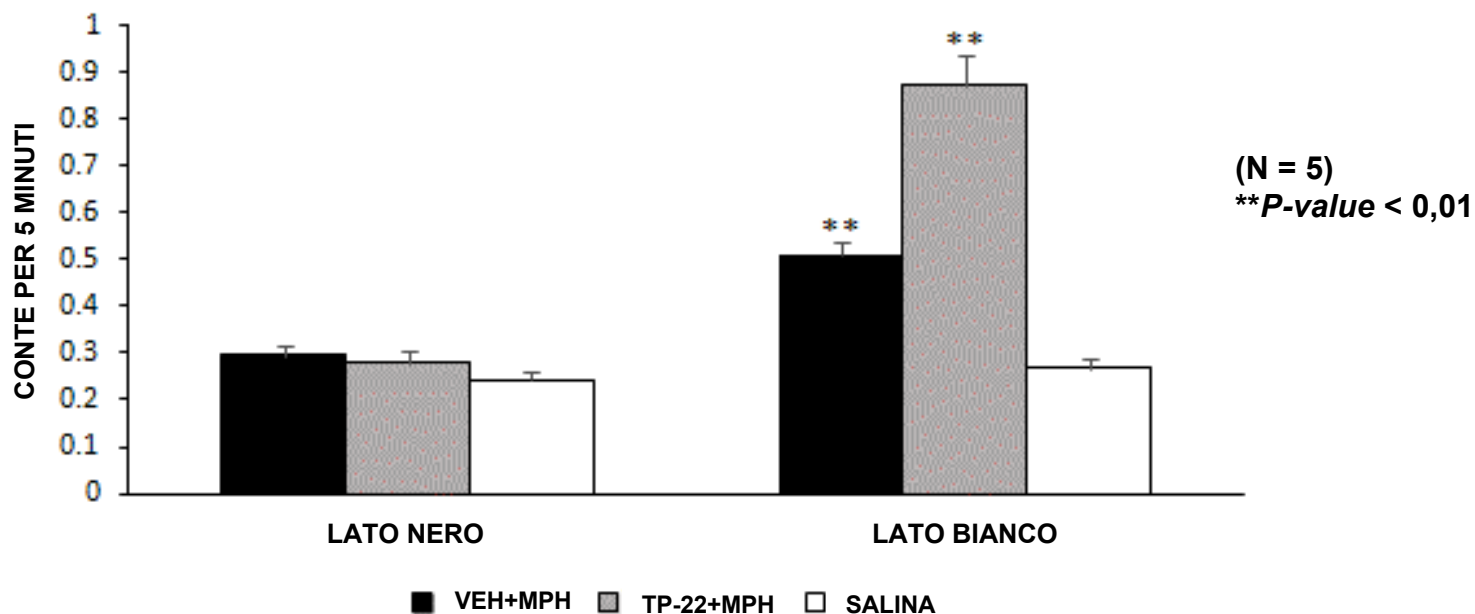
Condizionamento con metilfenidato e TP-22

Gruppi sperimentali



Condizionamento con metilfenidato e TP-22

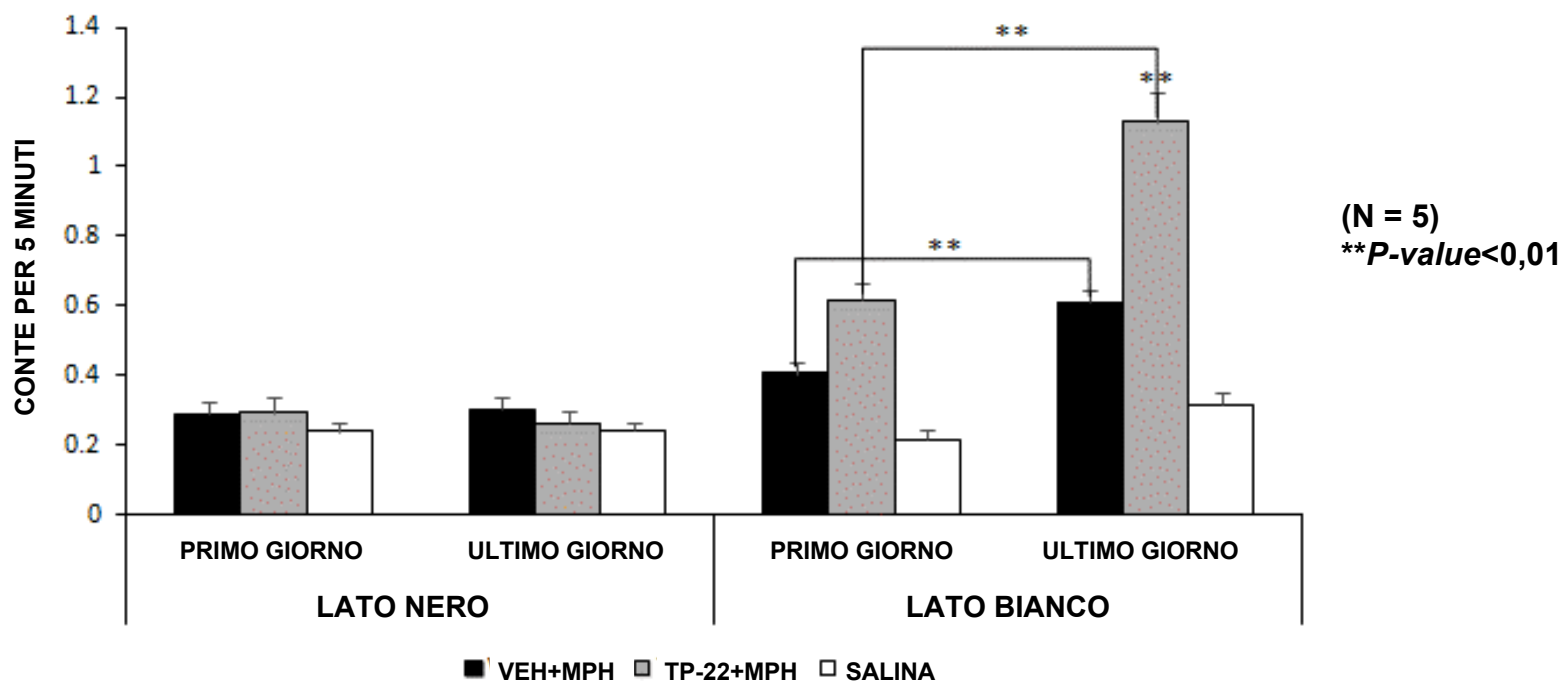
CONDIZIONAMENTO: ATTIVITÀ LOCOMOTORIA



Nei gruppi VEH+MPH e TP-22+MPH l'attività locomotoria appare aumentata nei giorni di somministrazione dei farmaci (ambiente bianco) rispetto ai giorni di somministrazione del veicolo (ambiente nero). Il gruppo TP-22+MPH ha una attività locomotoria superiore agli altri due.

Condizionamento con metilfenidato e TP-22

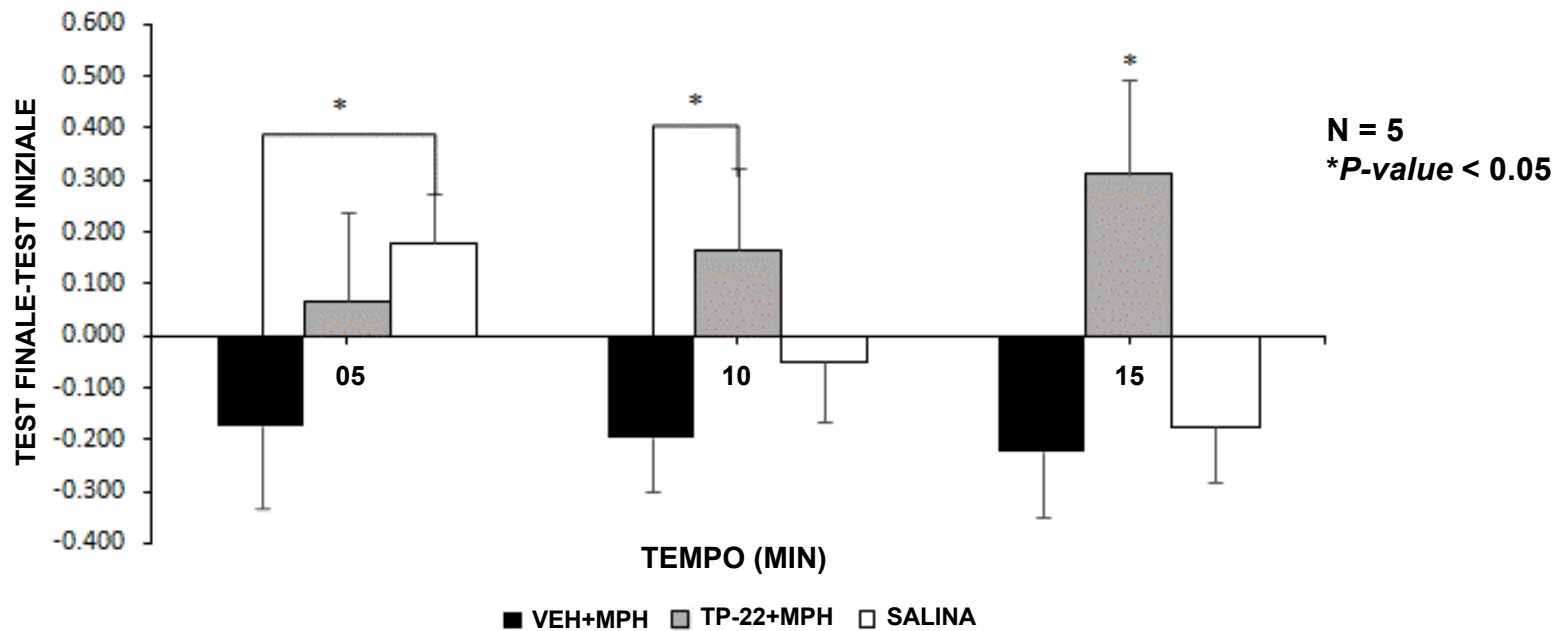
CONDIZIONAMENTO: ATTIVITÀ LOCOMOTORIA (ultima sessione vs prima sessione)



il gruppo TP-22+MPH mostra un incremento dell'attività locomotoria durante l'ultima sessione di condizionamento in confronto alla prima rispetto ai due gruppi di confronto, solo nel lato bianco.

Post-condizionamento

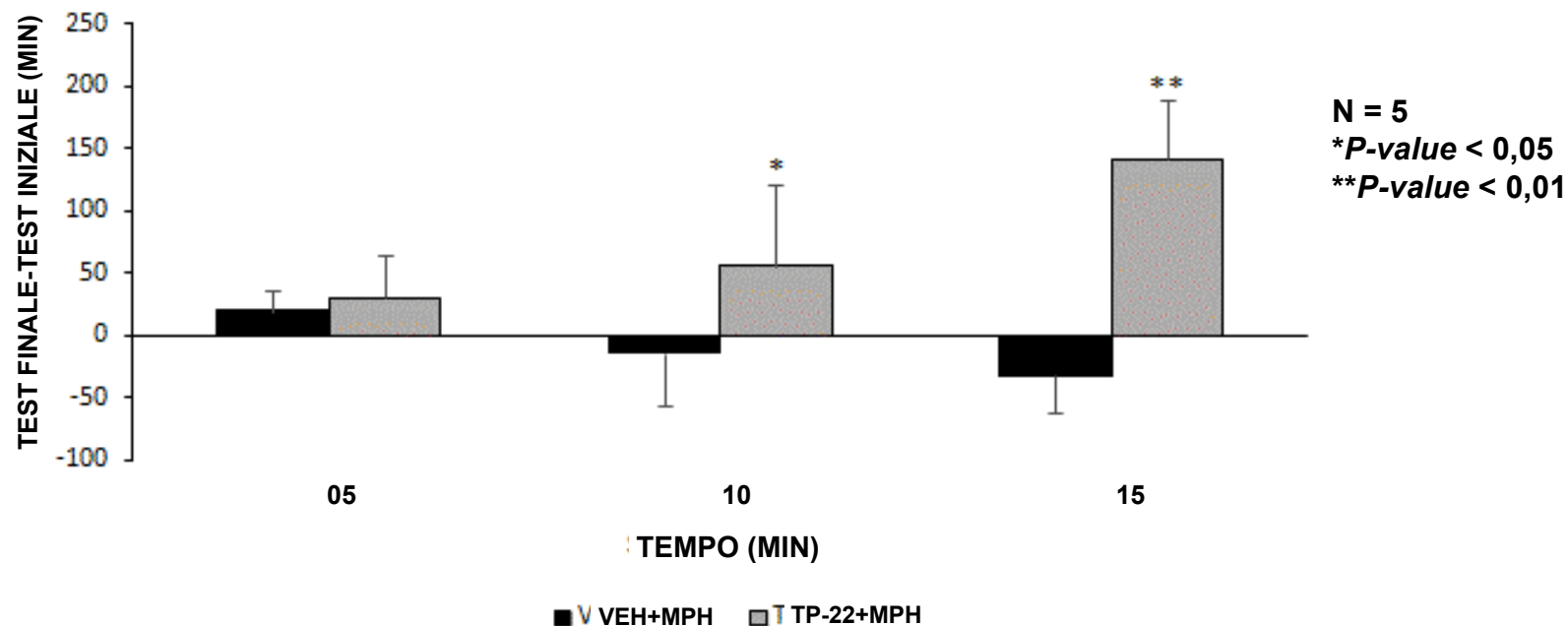
POST-CONDIZIONAMENTO: ATTIVITÀ LOCOMOTORIA



Il gruppo di controllo mostra nel tempo un calo dell'attività. Il gruppo sottoposto a VEH+MPH mostra un importante decremento, costante nel tempo. Al contrario, i soggetti TP-22+MPH esibiscono un'attività crescente nel tempo.

Priming con TP-22

POST-CONDIZIONAMENTO CON PRIMING: TEMPO TRASCORSO NEL LATO BIANCO

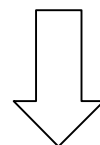


Il gruppo TP-22+MPH (*priming*) ha trascorso un tempo notevole e progressivamente crescente nell'ambiente bianco, significativamente maggiore rispetto al gruppo VEH+MPH.

Conclusioni

Modello di ratto MAT-HET:

- *Behavioral despair*
- Azzardo
- Iperlocomozione
- Disturbi del sonno
- Risposta incongruente a MPH

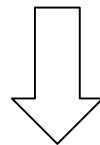


Possibile modello di disturbo bipolare

Conclusioni

Agonismo recettori 5-HT7 viaTP-22:

- Consolidamento della componente emotiva della memoria
- Consolidamento della componente visiva della memoria
- Rinforzo nella associazione tra ambiente ed esperienza edonica



Possibile segnale di ricompensa combinato

Grazie per la cortese attenzione

Ringraziamenti

- Professor Luciano Saso
- Dottor Walter Adriani
- Dott.ssa Rosanna Mancinelli