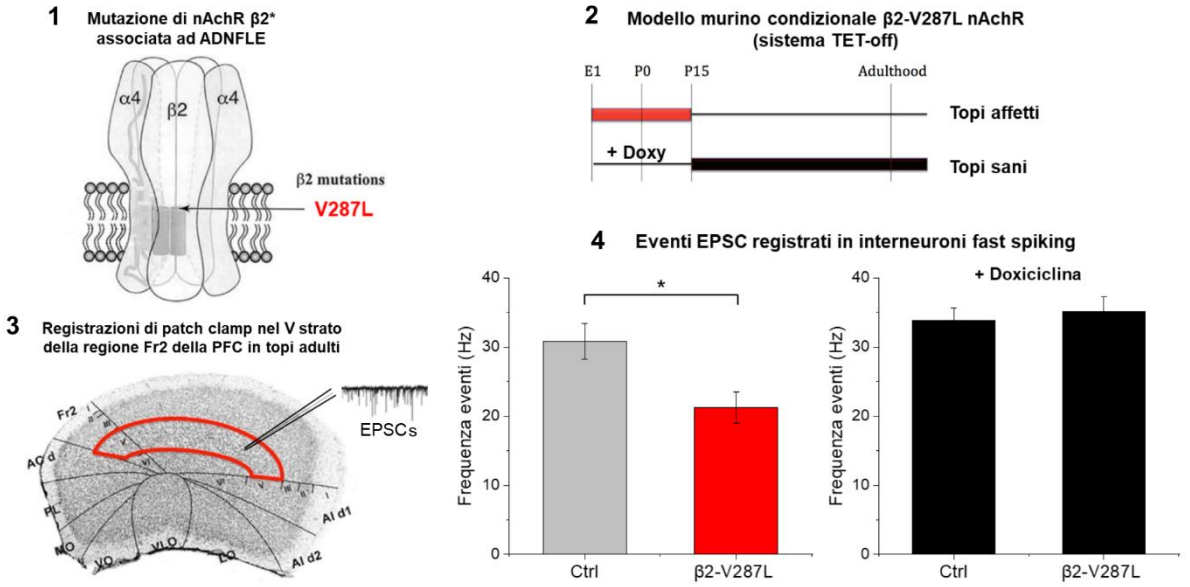
GRAPHICAL ABSTRACT



L'espressione della subunità mutante β2-V287L del recettore nicotinico eteromerico riduce il rilascio di glutammato sugli interneuroni fast-spiking del V strato della corteccia prefrontale

Martina Simonti, Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, UNIMIB
Simone Meneghini, gruppo Becchetti

ADNFLE è una forma di epilessia focale a trasmissione autosomica dominante.
È caratterizzata da crisi ipercinetiche con focus nel lobo frontale, che si manifestano durante lo stadio II del sonno non-REM.
Circa il 10-15% dei pazienti affetti presenta una mutazione su geni che codificano per le subunità del recettore nicotinico eteromerico (nAchR) β2* **(fig.1)**. In particolare, è stato osservato che la mutazione β2-V287L induce una *gain of function* del recettore: aumenta l'affinità verso l'agonista e rende la cinetica di desensitizzazione più lenta.
Come modello di ADNFLE è stato utilizzato un modello murino che esprime la mutazione β2-V287L in modo condizionale (sistema TET-off) **(fig.2)**. La somministrazione di doxiciclina è in grado di silenziare l'espressione del gene mutante e ha permesso di dimostrare che l'espressione della subunità mutante β2-V287L durante lo sviluppo (E1-P15) è necessaria per portare a un fenotipo epilettico.
Per studiare possibili alterazioni elettrofisiologiche indotte dalla mutazione β2-V287L è stata utilizzata la tecnica del *patch clamp* su fettine di corteccia prefrontale (PFC) di topi adulti (dove possono originarsi le crisi epilettiche). Sono state registrate le correnti postsinaptiche eccitatorie (EPSC) negli interneuroni *fast spiking* (FS) del V strato della regione Fr2 **(fig.3)** e si è osservato che la mutazione β2-V287L riduce la frequenza degli eventi **(fig.4)**, come conseguenza di una riduzione della probabilità di rilascio di glutammato sugli interneuroni FS. Questi interneuroni sono deputati all'inibizione selettiva dei neuroni piramidali in caso di loro iperattivazione. La riduzione dell'attività eccitatoria in ingresso sui FS potrebbe quindi tradursi in una minore capacità di controllo dei neuroni piramidali e nella generazione di crisi epilettiche.