



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



RELAZIONE DIVULGATIVO-SCIENTIFICA

Nuove evidenze sul ruolo della via JNK nella Sindrome di Angelman

Analisi dello studio di Alari et al. (2026) “Phenotyping iPSC-derived neurons from Angelman patients and partial rescue via JNK pathway inactivation”

1. Perché questo studio è importante

Lo studio coordinato da Silvia Russo affronta uno dei passaggi più delicati della ricerca sulla Sindrome di Angelman: comprendere che cosa accade direttamente nei neuroni umani quando viene meno la normale funzione di UBE3A e verificare se una delle vie cellulari alterate possa essere farmacologicamente modulata.

Il valore del lavoro risiede innanzitutto nel modello utilizzato. I ricercatori hanno generato cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) a partire da pazienti con Sindrome di Angelman e le hanno differenziate in neuroni corticali. La coorte comprende 11 pazienti rappresentativi dei principali meccanismi genetici della sindrome: tre delezioni 15q11-q13, tre mutazioni di UBE3A, tre disomie uniparentali paterne e due difetti di imprinting.

Si tratta quindi di un modello umano specifico del paziente, che consente di osservare in laboratorio alcune conseguenze cellulari della perdita di UBE3A. Questo non equivale a studiare direttamente il cervello di una persona con Angelman, ma costituisce un passaggio sperimentale molto importante tra i modelli animali e la futura ricerca traslazionale.

2. Che cosa hanno osservato nei neuroni Angelman

Già nelle fasi precoci della differenziazione, i neuroni derivati dai pazienti con le forme più severe mostravano alterazioni morfologiche riconoscibili: minore ramificazione dendritica, neuriti più corti e un aumento di sottili protrusioni simili a filopodi. Nei controlli prevalevano neuroni multipolari più complessi; nei campioni Angelman era invece maggiore la quota di neuroni uni- o bipolari.

Questi risultati suggeriscono un ritardo o un'alterazione del processo di maturazione neuronale. Le protrusioni sottili osservate sono particolarmente interessanti perché la corretta formazione e maturazione delle strutture dendritiche è strettamente collegata alla costruzione delle connessioni sinaptiche.



Un secondo risultato riguarda la motilità dei neuriti. Nei neuroni con delezione, le estremità neuritiche raggiungevano uno spostamento finale inferiore rispetto ai controlli. Gli autori interpretano questo dato come indicativo di una esplorazione meno efficiente dell'ambiente circostante, potenzialmente rilevante per la capacità del neurone di stabilire connessioni appropriate.

3. Le alterazioni non sono soltanto morfologiche

Lo studio ha analizzato anche il funzionamento elettrico dei neuroni mediante registrazioni patch-clamp. Nei neuroni dei pazienti con delezione sono state osservate riduzioni di parametri della trasmissione sinaptica eccitatoria spontanea, tra cui frequenza, ampiezza e carica delle sEPSC. Inoltre, l'attività spontanea della rete risultava ridotta.

Un elemento interessante è che non tutti i genotipi si comportavano allo stesso modo. I neuroni con mutazione troncante N-terminale di UBE3A mostravano importanti anomalie morfologiche, ma un profilo elettrofisiologico complessivamente più vicino ai controlli rispetto ai neuroni con delezione. Questo rafforza l'idea che differenti meccanismi genetici possano produrre conseguenze cellulari parzialmente diverse.

4. Il ruolo della via JNK

Il punto centrale del lavoro è l'analisi della via JNK, una cascata di segnalazione cellulare coinvolta, tra l'altro, nelle risposte allo stress e nella regolazione di processi neuronali e sinaptici. Nei neuroni corticali maturi derivati dai pazienti con delezione, gli autori hanno riscontrato una maggiore attivazione della via JNK, misurata attraverso l'aumento del rapporto tra JNK fosforilata e JNK totale. Questa osservazione è particolarmente significativa perché non nasce isolatamente. Un precedente studio sul modello murino con deficit materno di Ube3a aveva già evidenziato l'attivazione di JNK nel cervello e aveva mostrato che l'inibizione della via con D-JNKI1 poteva correggere alterazioni della componente postsinaptica e migliorare deficit cognitivi nel topo.

Il nuovo lavoro compie quindi un passaggio concettualmente importante: verifica che l'alterazione della via JNK sia osservabile anche in neuroni umani ottenuti da pazienti con Sindrome di Angelman.

5. Che cosa succede bloccando JNK con D-JNKI1

I ricercatori hanno trattato i neuroni con D-JNKI1, un peptide inibitore della via JNK. Dopo sette giorni di trattamento, nei neuroni Angelman è stata osservata una significativa riduzione dell'attivazione della via.



Il risultato più interessante è che all'effetto biochimico si sono associati cambiamenti cellulari. Il trattamento ha ridotto in maniera marcata il numero delle protrusioni immature e ha migliorato alcuni parametri della morfologia neuronale, tra cui la lunghezza media delle ramificazioni. Non tutti i parametri, tuttavia, sono tornati alla normalità.

Anche sul piano elettrofisiologico il recupero è stato parziale: il trattamento ha migliorato significativamente la frequenza delle sEPSC e ha prodotto un lieve incremento della loro ampiezza, mentre la carica è rimasta alterata. È proprio questa combinazione di risultati positivi e incompleti a giustificare l'espressione utilizzata dagli autori: “partial rescue”, cioè recupero parziale.

6. Cosa significa realmente “recupero parziale”

È importante interpretare correttamente questo termine. Lo studio non dimostra che D-JNKI1 curi la Sindrome di Angelman e non dimostra ancora che il trattamento produca benefici clinici nelle persone. Dimostra invece che, in un modello neuronale umano della sindrome, l'inibizione di una via molecolare risultata anormalmente attiva è capace di correggere una parte delle anomalie osservate. Dal punto di vista della ricerca, questo è un risultato rilevante perché collega tre elementi: perdita di UBE3A, alterazione della segnalazione JNK e presenza di specifici difetti neuronali. Il fatto che intervenendo su JNK alcuni di questi difetti migliorino rafforza l'ipotesi che questa via non sia semplicemente un indicatore della malattia, ma possa contribuire al meccanismo patologico.

Resta però da stabilire quanto questo meccanismo sia importante nell'organismo nel suo complesso, quali manifestazioni della sindrome possa influenzare, quale sia il momento migliore per intervenire e se l'inibizione della via possa essere utilizzata in modo efficace e sicuro in un contesto terapeutico.

7. Perché il passaggio dal topo ai neuroni umani è significativo

Nel precedente modello murino, D-JNKI1 aveva mostrato risultati incoraggianti, compreso il miglioramento di alterazioni postsinaptiche e di alcuni deficit cognitivi. Un risultato ottenuto nel topo, tuttavia, non è sufficiente per prevedere ciò che avverrà nell'uomo.

Il lavoro del 2026 aggiunge una prova diversa: nei neuroni umani derivati da pazienti si osserva l'attivazione della stessa via e la sua inibizione determina un recupero di alcuni fenotipi cellulari. La concordanza tra le evidenze ottenute nel modello animale e quelle ottenute nel modello cellulare umano rende l'ipotesi JNK più solida e meritevole di ulteriore approfondimento, senza trasformarla automaticamente in una terapia già disponibile.



8. Limiti dello studio

Gli stessi autori sottolineano alcuni limiti. Tra questi vi è l'assenza di controlli isogenici corretti mediante CRISPR, che consentirebbero di confrontare cellule geneticamente quasi identiche differenziate soltanto per la specifica alterazione responsabile dell'Angelman. Il background genetico individuale dei pazienti può infatti contribuire ad alcune differenze osservate.

Inoltre, un neurone coltivato in vitro non riproduce la complessità di un cervello umano, delle reti neuronali, dello sviluppo dell'organismo e delle interazioni tra differenti tipi cellulari. Infine, lo studio valuta endpoint cellulari e non endpoint clinici quali linguaggio, cognizione, epilessia, sonno o funzione motoria.

9. Quali prospettive apre

Lo studio identifica JNK come un possibile bersaglio terapeutico downstream, cioè situato a valle della perdita di UBE3A. Questo aspetto è concettualmente diverso dalle strategie che mirano direttamente a ripristinare l'espressione di UBE3A paterna: qui l'obiettivo è intervenire su una conseguenza molecolare della carenza di UBE3A.

In prospettiva, approcci di questo tipo potrebbero essere studiati anche come strategie complementari rispetto alle terapie dirette a UBE3A. Tuttavia, questa è una prospettiva di ricerca e non una conclusione dimostrata dall'articolo. Saranno necessari ulteriori studi preclinici per definire riproducibilità, sicurezza, dosaggio, finestra temporale e reale rilevanza terapeutica.

10. Il messaggio per le famiglie

Il messaggio più corretto è di prudente interesse. Questo lavoro non annuncia una nuova cura, ma individua un meccanismo biologico concreto e mostra che alcune anomalie presenti nei neuroni umani Angelman non sono necessariamente immodificabili nel modello sperimentale: intervenendo sulla via JNK, una parte di esse può essere migliorata.

È un risultato che amplia la conoscenza della biologia della Sindrome di Angelman e indica una nuova direzione da esplorare. Il valore dello studio sta soprattutto nell'avere collegato osservazioni precedentemente ottenute nel modello animale con risultati ottenuti ora su neuroni derivati direttamente da pazienti.

Per le famiglie, quindi, è ragionevole considerarlo un segnale positivo della vitalità e della diversificazione della ricerca, mantenendo però una distinzione netta tra una promettente evidenza preclinica e una terapia dimostrata nell'uomo.



ORGANIZZAZIONE SINDROME DI ANGELMAN

Via Bressa n° 8 31100 **TREVISO**

Tel. **0422411132** Fax. **0422319571**

C.F.94047800266

<http://www.sindromediangelman.org>

Email: orsa@sindromediangelman.org



Conclusione

Lo studio di Alari e collaboratori fornisce una nuova caratterizzazione dei difetti di maturazione e funzione dei neuroni corticali derivati da pazienti con Sindrome di Angelman e identifica una maggiore attivazione della via JNK. L'inibizione con D-JNKI1 determina un recupero parziale di alterazioni morfologiche ed elettrofisiologiche.

Il risultato rafforza l'ipotesi che JNK partecipi ai meccanismi cellulari conseguenti alla perdita di UBE3A e indica questa via come un possibile bersaglio per ulteriori ricerche. Il passaggio successivo non è considerare D-JNKI1 una terapia già validata, ma verificare con studi preclinici più avanzati se questi risultati siano robusti, riproducibili, sicuri e traducibili in un beneficio terapeutico.

Riferimenti essenziali

Alari V, Cambria C, De Cesari C, et al. Phenotyping iPSC-derived neurons from Angelman patients and partial rescue via JNK pathway inactivation. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2026. DOI: 10.1186/s11689-026-09728-7.

Musi CA, Agrò G, Buccarello L, Camuso S, Borsello T. JNK signaling activation in the Ube3a maternal deficient mouse model: its specific inhibition prevents post-synaptic protein-enriched fraction alterations and cognitive deficits in Angelman Syndrome model. *Neurobiology of Disease*. 202

Il Team OR.S.A.

Il Presidente OR.S.A.

Organizzazione Sindrome di Angelman

