

Progetto:

“Sintesi proteica e metabolismo della proteina Amyloid Precursor Protein (APP) in fibroblasti da individui con Sindrome dell’X Fragile: biomarcatori e quadro clinico.”

Borsa di studio: 8000 euro.

Vincitrice: Dr. Giorgia Pedini.

Periodo: Agosto 2018- Gennaio 2019

Resoconto

(Agosto – Novembre 2018)

Il Laboratorio della Prof. Bagni, presso il Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione dell’Università di Tor Vergata, studia da anni i meccanismi che regolano il comportamento delle sinapsi, le strutture altamente specializzate che nei neuroni sono coinvolte nella comunicazione e nella plasticità neuronale. Particolare interesse è volto alle alterazioni sinaptiche che sono alla base delle disabilità intellettive quali la Sindrome dell’X Fragile (FXS). Un obiettivo importante che il gruppo della Prof. Bagni si è preposto in questi ultimi anni è quello di utilizzare le conoscenze acquisite dalle ricerche condotte per identificare possibili biomarcatori e strategie terapeutiche per la Sindrome.

La de-regolazione delle vie che controllano la sintesi delle proteine è tra i fenotipi chiave della FXS (Bagni et al. 2012). Con la collaborazione ed il supporto dell’Associazione il gruppo della Prof. Bagni ha esteso all’uomo le osservazioni già ottenute sul modello murino della sindrome, il topo *Fmr1* KO, analizzando cellule derivanti da un significativo numero di individui con la sindrome dell’X Fragile, al fine di correlare i livelli di sintesi proteica con il fenotipo clinico. I risultati dello studio indicano che solo un sottogruppo di pazienti mostra livelli elevati di sintesi proteica – rispetto alla media di individui non affetti suggerendo la possibilità di utilizzare i livelli di sintesi proteica come biomarcatore per determinare la severità del quadro clinico del paziente e successivamente disegnare una terapia personalizzata.

Per questo studio sono state utilizzate 32 linee di cellule –fibroblasti- derivanti da individui con FXS di differente età e quadro clinico. Tali cellule sono state caratterizzate per livelli dell’ RNA messaggero FMR1 codificante per FMRP, i livelli della proteina FMRP ed i livelli di sintesi proteica. Una importante conclusione dello studio è che nonostante la sintesi proteica rappresenti anche nell’uomo un fenotipo molecolare determinante, è verosimile

che altri fattori genetici e ambientali contribuiscano a modulare le molecole che determinano la plasticità sinaptica. Questi risultati sono stati pubblicati su una rivista scientifica internazionale di prestigio (Jacquemont et al. 2018).

Un precedente studio condotto sul modello murino per FXS ha dimostrato il ruolo di FMRP nella regolazione del metabolismo della proteina APP (proteina precursore dell'amiloide) e dell'enzima responsabile del suo processamento (Pasciuto et al. 2015); l'eccessivo rilascio del prodotto di APP, il sAPP α , è alla base di difetti molecolari, tra i quali l'aumento della sintesi proteica, la dismorfogenesi delle spine, insieme a disturbi comportamentali.

Sono state finora caratterizzate 27 linee di fibroblasti derivanti da individui FXS con caratteristiche cliniche ed età differenti. Ci proponiamo adesso di estendere le analisi ad un maggiore numero di individui e correlare i livelli di sintesi proteica di individui con diverso quadro clinico con la severità della patologia e con le alterazioni del metabolismo di APP.

Bibliografia

1. Bagni C, Tassone F, Neri G and Hagerman R (2012). "Fragile X Syndrome Year 2012: Causes Diagnosis, Mechanisms and Therapeutics". *J. Clin. Invest.*,122: 4314-2.
2. Jacquemont S, Pacini L, Jønch AE, Cencelli G, Rozenberg I, He Y, D'Andrea L, **Pedini G**, Eldeeb M, Willemsen R, Gasparini F, Tassone F, Hagerman R, Gomez-Mancilla B, Bagni C (2018). Protein synthesis levels are increased in a subset of individuals with Fragile X syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 27: 2039-2051.
3. Pasciuto E, Ahmed T, Wahle T, Gardoni F, D'Andrea L, Pacini L, Jacquemont S, Tassone F, Balschu D, Dotti CG, Vegh Z, D'Hooge R, Müller U, Di Luca M, De Strooper B and Bagni C (2015). Dysregulated ADAM10-mediated processing of APP during a critical time-window leads to synaptic deficits in fragile X syndrome. *Neuron*, 87: 382-98.

30 Novembre 2018