

Effetti antinfiammatori e neuroprotettivi di un nuovo agonista del recettore FPR2 valutati in un modello umano di Sindrome dell'X Fragile

La sindrome dell'X fragile (FXS) è una malattia genetica ereditaria causata dall'espansione della tripletta CGG all'interno del gene FMR1, con conseguente riduzione/assenza della proteina FMRP. Quest'ultima regola l'espressione di molti geni, tra i quali quelli coinvolti nella sinaptogenesi e nella neuroplasticità. I soggetti affetti da FXS hanno ritardo neuropsicomotorio, disabilità intellettiva, disturbi dell'umore, convulsioni e disturbi dello spettro autistico (ASD). Studi preclinici su pazienti affetti da FXS e topi knockout per il gene Fmr1 hanno evidenziato un'alterata produzione delle citochine pro-infiammatorie, che potrebbero essere alla base dei danni neuronali e sinaptici riscontrati nell'FXS.

L'obiettivo della presente proposta è quello di studiare la correlazione tra neuroinfiammazione e le alterazioni neuronali riscontrate nell'FXS e testare la possibilità di recupero mediante la stimolazione del recettore FPR2 con l'agonista MR-39, in grado di ridurre la neuroinfiammazione e migliorare la plasticità neuronale in modelli murini di ASD (Cristiano et al., 2022). A tale scopo, utilizzeremo come modello sperimentale colture di neuroni ottenuti da cellule staminali pluripotenti di pazienti FXS e donatori sani (www.wicell.org), trattate e non con MR-39. Mediante la combinazione di analisi cellulari e molecolari, immunocitochimica, microscopia confocale e tecniche di elettrofisiologia, proponiamo di:

1. Analizzare, mediante qRT-PCR e Western Blot, l'espressione di geni coinvolti nelle vie di trasduzione del segnale alterate in pazienti FXS, quali mTORC1 e ERK/MAPK.
2. Analizzare l'espressione di specifici microRNA (miRNA) bersagli di FMRP e potenzialmente coinvolti nelle funzioni sinaptiche, come miR-34b e miR-148.
3. Analizzare le alterazioni della morfologia neuronale, quali allungamento e branching neuritico, numero, forma e densità delle spine dendritiche.
4. Valutare se tali alterazioni possano essere migliorate dal trattamento con MR-39.
5. Misurare mediante la tecnica del patch-clamp le correnti postsinaptiche eccitatorie mediate dai recettori AMPA e NMDA e valutare l'eventuale modulazione indotta da MR-39.