

## **ID: 111 - Modelli di malattia di Gaucher neuronopatica rivelano un difetto di crescita associato all'iperattivazione del pathway di Hippo**

**Daria Messelodi**<sup>1</sup>, Annalisa Astolfi<sup>1</sup>, Silvia Strocchi<sup>2</sup>, Daniela Grifoni<sup>3</sup>, Andrea Pession<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, <sup>2</sup> Laboratorio di Ricerca Traslazionale, USL-IRCCS di Reggio Emilia, <sup>3</sup> Dipartimento di Medicina clinica, Sanità pubblica, Scienze della vita e dell'ambiente, Università dell'Aquila, <sup>4</sup> Unità di Pediatria, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

---

### **Background**

La malattia di Gaucher, una delle più comuni malattie da accumulo lisosomiale, è causata da mutazioni nel gene *GBA1* e caratterizzata da un ampio spettro di manifestazioni fenotipiche che, nelle forme più severe, può includere un grave coinvolgimento neuronale. I pazienti affetti dalla forma neuronopatica mostrano infatti un elevato livello di disfunzionalità cerebrale accompagnato da un netto aumento della neuroinfiammazione, le cui basi molecolari sono ad oggi ancora poco chiare.

### **Metodi**

Utilizzando una combinazione di modelli di malattia, il primo basato su *Drosophila Melanogaster* dGBA1b-KO e il secondo su iPSC derivate da pazienti affetti da malattia di Gaucher differenziate in precursori neuronali e neuroni maturi, abbiamo studiato i meccanismi alla base della neurodegenerazione.

### **Risultati**

Nel modello *Drosophila* dGBA1b-KO abbiamo dimostrato come a livello cerebrale e in diversi altri tessuti si verifici un'alterazione dei meccanismi di crescita con un aumento del tasso di morte cellulare e una riduzione della proliferazione. Questi fenotipi sono risultati associati alla *down*-regolazione di diversi *target* trascrizionali del *pathway* di Hippo, principalmente coinvolto nei meccanismi di controllo della crescita di cellule e tessuti. Le cellule neuronali differenziate a partire da iPSC derivate da pazienti affetti da malattia di Gaucher (di tipo 1 e 3), mostrano un analogo difetto di crescita accompagnato da una diminuzione dei livelli di espressione di CTGF e CYR61, a valle del *pathway* di Hippo, e un aumento dei livelli citoplasmatici di YAP, principale fattore trascrizionale della via di segnalazione. È inoltre interessante notare che il *knock-down* di Hippo nei moscerini dGBA1b-KO vada a compensare il difetto proliferativo, ripristinando in parte anche i livelli di espressione dei *target* di Hippo.

### **Discussione**

L'inibizione del *pathway* di Hippo rappresenta dunque un nuovo promettente approccio per il trattamento della malattia di Gaucher di tipo neuronopatico.

---