

ID: 24 - Studio dei meccanismi molecolari coinvolti nella sindrome di Marinesco-Sjogren e identificazione di biomarcatori diagnostici.

Ilaria Cicalini¹, Fabio Bellia¹, Laura Amodei¹, Anna Giulia Ruggeri¹, Francesca Potenza¹, Marianna Viele¹, Maria Concetta Cufaro¹, Fabio Di Ferdinando¹, Piero Del Boccio², Damiana Pieragostino¹, Claudia Rossi¹, Luca Federici¹, Vincenzo DeLaurenzi¹, **Michele Salles**¹
Dipartimento di Tecnologie Innovative in Medicina e Odontoiatria e Centro Studi e Tecnologie Avanzate (CAST), Università "G.d'Annunzio" Chieti-Pescara, ² Dipartimento di Farmacia Università "G. d'Annunzio" Chieti-Pescara

La sindrome di Marinesco-Sjogren (MSS) è una rara malattia neuromuscolare autosomica recessiva, ad esordio infantile, per la quale non esiste una cura. La sindrome è causata in circa il 50% dei casi da mutazioni che portano alla perdita di funzione del gene SIL1. Questo gene codifica per un fattore di scambio nucleotidico coinvolto nel metabolismo delle proteine neo-sintetizzate. La MSS si presenta con atassia cerebellare conseguente alla degenerazione dei neuroni di Purkinje, debolezza muscolare e cataratta bilaterale. Altri sintomi includono, ritardo mentale, alterazioni scheletriche e bassa statura.

Studi di proteomica e trascrittomica, svolti nel nostro laboratorio, con l'obiettivo di chiarire i meccanismi molecolari responsabili della MSS hanno indicato diverse possibili alterazioni metaboliche che includono cambiamenti nella matrice extracellulare, accumulo di lisosomi, riduzione del processo di splicing, della sintesi proteica, e lipidica, aumento della beta ossidazione e potenziamento del ciclo degli acidi tricarbossilici. Inoltre, le vie cataboliche di vari aminoacidi, tra cui valina, leucina, isoleucina, triptofano, lisina, aspartato e fenilalanina, erano potenziate, mentre le vie biosintetiche di arginina, serina, glicina e cisteina erano ridotte. Sulla base di questi risultati, abbiamo esaminato i cambiamenti nei metaboliti che potrebbero essere prodotti dalle alterazioni enzimatiche identificate dalle analisi omiche. In effetti, uno studio preliminare di metabolomica spaziale ad alta risoluzione mediante MALDI-HRMS-IMAGING condotto sul cervelletto di topi woody (modello rappresentativo di MSS) ha rivelato cambiamenti significativi in diversimetaboliti. Inoltre, un'analisi metabolomica su DBS (dried blood spot) ha evidenziato l'aumento di ornitina nel sangue di topi woody e in un paziente affetto da MSS.

L'identificazione di potenziali biomarkers potrebbe aprire la strada all'inclusione della MSS tra le malattie rilevabili nell'ambito dello screening neonatale. Bisogna però sottolineare che ad oggi non esistono trattamenti specifici per questa malattia, sebbene nostri studi preclinici di terapia genica basata su virus adenoassociati (AAV) hanno evidenziato miglioramenti significativi nel modello woody.

Link alla sessione poster: https://congressosimmesn.it/poster_edit.php