

IL METABOLISMO MITOCONDRIALE COME NUOVO TARGET PER PROMUOVERE IL COMPLETO SVILUPPO NEURONALE IN UN MODELLO IN VITRO DI AHDS

Dott. ILARIA DECIMO

Università di Verona

La sindrome di Allan-Herndon-Dudley (AHDS) è un raro disturbo dello sviluppo del cervello che causa gravi disabilità intellettive e problemi di movimento. I bambini affetti hanno inoltre disturbi del linguaggio, limitata capacità di comunicare e di muoversi. AHDS è causata da mutazioni del gene SLC16A2, che fornisce istruzioni per la produzione di una proteina, detta MCT8, che ha un ruolo chiave nello sviluppo del sistema nervoso.

MCT8 trasporta un ormone tiroideo, chiamato triiodotironina o T3, all'interno dei neuroni. T3 serve per il normale sviluppo del cervello e regola le reazioni chimiche che producono energia (metabolismo), agendo sui mitocondri, le centrali elettriche delle cellule.

Il normale sviluppo del cervello richiede necessariamente mitocondri funzionanti. La nostra ipotesi è che in assenza di T3, i mitocondri non possano funzionare correttamente, producendo meno energia ed inficiando lo sviluppo neuronale. Vogliamo studiare "lo stato di salute" dei mitocondri nella AHDS; per fare ciò, genereremo un modello 3D di cervello in provetta, chiamato organoide.

Ciò ci consentirà di studiare la generazione delle connessioni neuronali e la funzione dei mitocondri negli organoidi cresciuti in provetta senza T3, come avviene nell'AHDS. Estrarremo e analizzeremo anche piccole molecole che regolano il metabolismo neuronale, chiamate miRNA. Infine, sfrutteremo nuovi approcci terapeutici mirati a migliorare la funzione mitocondriale, usando un farmaco chiamato nicotinamide riboside, che è già noto per i suoi effetti benefici sui mitocondri, e molecole che possono modulare i miRNA e quindi la funzione neuronale.

I nostri risultati faranno luce sul ruolo dei mitocondri nell'AHDS e apriranno nuove prospettive terapeutiche.