



Corso di Laurea Magistrale in Biologia per la ricerca molecolare,  
cellulare e fisiopatologica  
Anno Accademico 2017/2018

Relatore  
Prof.ssa Viviana Trezza

Candidato:  
Emilia Carbone  
Matricola: 469442

### **Ruolo del sistema endocannabinoide in un modello preclinico di Sindrome dell’X Fragile**

La Sindrome dell’X Fragile (FXS) è la forma ereditaria di disabilità cognitiva più frequente, ma è anche la causa monogenica più comune del Disturbo dello Spettro Autistico (*Autism Spectrum Disorder*, ASD) ed è provocata dall’espansione di una tripletta nucleotidica, CGG, all’interno della regione 5' non tradotta (5'UTR) del gene FMR1, localizzato sul cromosoma X. Tale mutazione risulta nella perdita del prodotto proteico correlato, ovvero la *Fragile X Mental Retardation Protein*, FMRP.

A livello comportamentale, la FXS è caratterizzata da ritardo mentale e da un progressivo declino delle capacità cognitive. Attualmente non vi è alcun farmaco in grado di agire selettivamente sui fattori causali di questa patologia, pertanto urge la necessità di nuove terapie che possano migliorare la sintomatologia dei pazienti affetti. Studi recenti hanno dimostrato che i pazienti autistici presentano delle alterazioni nei livelli plasmatici di endocannabinoidi. In tale contesto, lo scopo del presente progetto di tesi è stato quello di studiare il ruolo del sistema endocannabinoide (ECS) e le sue alterazioni in un modello preclinico della FXS: i ratti *knockout* (KO) per il gene FMR1, Fmr1-KO. A tal proposito sono state innanzi tutto analizzate le concentrazioni degli endocannabinoidi 2-AG e AEA in diverse aree cerebrali rilevanti per la sindrome dello spettro autistico (amigdala, corteccia prefrontale e ippocampo) nei ratti maschi Fmr1-KO e *wild type* (WT) (gruppo di controllo). Nelle stesse aree cerebrali all’interno dei due gruppi sperimentali (KO e WT), abbiamo poi analizzato le concentrazioni dei maggiori enzimi responsabili della biosintesi e della degradazione degli endocannabinoidi. Inoltre, sono stati condotti i test comportamentali del *Three-Chamber* e dell’*Object Recognition* sui due gruppi sperimentali di ratti WT e KO, allo scopo di evidenziare, e quindi validare, la presenza di deficit di tipo sociale e di tipo cognitivo nei ratti Fmr1-KO.

Nell’ultima parte di questo lavoro di tesi, è stato effettuato il test comportamentale dell’*Object Recognition*, durante il quale agli animali dei due gruppi sperimentali (WT e KO) è stato somministrato l’inibitore selettivo dell’idrolisi dell’AEA, URB597, o il suo veicolo, allo scopo di valutare se la modulazione nella neurotrasmissione mediata dall’AEA abbia un ruolo nei deficit cognitivi esibiti dai ratti Fmr1-KO.

I risultati di questo lavoro non solo validano il modello di ratto Fmr1-KO quale modello preclinico della FXS, ma dimostrano l’esistenza di una alterazione nelle concentrazioni degli endocannabinoidi 2-AG e AEA all’interno di aree cerebrali rilevanti per lo svolgimento di importanti funzioni cognitive e di apprendimento. A supporto dei dati ottenuti, in animali Fmr1-KO è stata riscontrata una deregolazione dell’espressione genica di alcuni dei principali enzimi responsabili del metabolismo degli endocannabinoidi. A conferma del coinvolgimento del sistema endocannabinoide nella FXS, i nostri risultati mostrano un miglioramento significativo della memoria a breve termine nei ratti Fmr1-KO trattati con l’inibitore dell’idrolisi dell’AEA, URB597.

Nel loro insieme quindi, questi dati contribuiscono a chiarire il ruolo del sistema endocannabinoide nella FXS.