

Genetic and pharmacological rescue of TM4SF2 loss of function in animal model and iPS cells

Proponente: Maria Passafaro

La disabilità intellettiva è una patologia pediatrica che colpisce 2-3% della popolazione mondiale e nei pazienti causa problemi nel linguaggio e nelle abilità cognitive. Le mutazioni nel gene TM4SF2, che codifica la proteina TSPAN7, provocano una grave forma di disabilità intellettiva ed attualmente non ci sono terapie in grado di migliorarne le funzioni cognitive. Recentemente abbiamo scoperto che TSPAN7 regola il traffico del recettore per il glutammato di tipo AMPA inibendo l'interazione PICK1-GluA2.

Con questo progetto, utilizzando approcci genetici e farmacologici e studi comportamentali, ci proponiamo di migliorare deficit comportamentali e cognitivi causati da mutazioni in TM4SF2. A tale scopo cercheremo di ripristinare le normali funzioni sinaptiche normalizzando il traffico del recettore AMPA mediante la generazione di un doppio topo transgenico e mediante la modulazione positiva dei recettori AMPA. Inoltre studieremo i neuroni ottenuti da hiPSC derivati dai pazienti con mutazioni in TM4SF2 e i loro controlli isogeni (corrette nelle mutazioni per TM4SF2) e se nei neuroni derivati ai pazienti si evidenzieranno alterazioni nella funzionalità dei recettori AMPA si utilizzeranno i modulatori di AMPAR per fare rescue farmacologico (obiettivo 3). Questo studio eluciderà il ruolo degli AMPARs in ID causata da mutazioni in TM4SF2 e dei modulatori dei recettori AMPA come target terapeutici per i pazienti affetti da mutazioni del gene TM4SF2.

Finanziamento ottenuto: € 219.000,00 per tre anni