**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI “ROMA TRE”**

****

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

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

La Sindrome dell’X Fragile (FXS) rappresenta sia la forma ereditaria di disabilità cognitiva più frequente, che la causa genetica più comune di Disturbo dello Spettro Autistico (*Autism Spectrum Disorder*, ASD) ed è causata da una mutazione all’interno del gene *FMR1* sul cromosoma X, a seguito della quale si verifica la mancata produzione della proteina FMRP, ovvero la *Fragile X Mental Retardation Protein*. L’assenza di tale proteina è responsabile della sintomatologia riscontrata nei pazienti affetti da FXS, caratterizzata principalmente da ritardo mentale e da un progressivo declino cognitivo. Ad oggi non esiste ancora una terapia specifica ed efficace per la cura di tale patologia, tuttavia recenti studi hanno dimostrato nei soggetti affetti da FXS l’esistenza di alterazioni delle vie di segnalazione del sistema endocannabinoide (ECS), importante per una moltitudine di funzioni tra cui quelle cognitive superiori e di neuroprotezione, nonché per lo sviluppo cerebrale.

In tale contesto, lo scopo del presente progetto è stato quello di studiare il ruolo dell’ECS e le sue alterazioni in un modello preclinico di FXS: i ratti con mutazione *knockout* (KO) per il gene FMR1, Fmr1-KO. A tal proposito, le aree cerebrali più rilevanti per l’ASD sono state analizzate dal punto di vista biochimico, riscontrando nei ratti Fmr1-KO l’effettiva presenza di alterazioni della concentrazione dei cannabinoidi endogeni, 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) e anandamide (AEA), e dell’espressione degli enzimi responsabili del loro metabolismo. Tali alterazioni sono supportate dai risultati ottenuti in seguito nei test comportamentali, i quali hanno evidenziato deficit di tipo sociale e cognitivo nei ratti Fmr1-KO. È quindi stato effettuato il test comportamentale dell’*Object Recognition*, per la valutazione delle capacità cognitive, durante il quale il farmaco URB597, inibitore selettivo dell’idrolisi dell’AEA, o il suo veicolo, sono stati somministrati agli animali dei due gruppi sperimentali (ratti Fmr1-KO e ratti controllo). Lo scopo è stato quello di valutare se la modulazione della neurotrasmissione mediata dall’AEA abbia un ruolo nei deficit cognitivi esibiti dai ratti Fmr1-KO, infatti, tali risultati mostrano un miglioramento significativo della memoria a breve termine nei ratti Fmr1-KO trattati con URB597. Pertanto, il presente lavoro non solo chiarisce il ruolo dell’ECS nella FXS, ma pone anche le basi per lo sviluppo di future nuove terapie.