

SVILUPPO DI UNA TERAPIA GENICA PER LA CURA DELLA ATASSIA SPINOCEREBELLARE DI TIPO 1

Finanziato dalla Fondazione A.C.A.R.E.F Onlus (Allied Community Ataxia Research Foundation)/AISA (Associazione Italiana per la lotta alle Sindromi Atassiche).

Le sindromi atassiche di tipo ereditario sono un gruppo di malattie genetiche rare del sistema nervoso centrale il cui sintomo principale è la progressiva perdita di coordinazione motoria (atassia). La patologia comprende una progressiva degenerazione del midollo spinale del tronco cerebrale e del cervelletto, la quale determina l'insorgenza di sintomi sempre più gravi fino a indurre insufficienza respiratoria, che è la principale causa di morte.

Le forme di atassia spinocerebellare più diffuse nel nostro paese sono quelle di tipo I e tipo II, indicate rispettivamente come SCA1 e SCA2. L'Atassia Spinocerebellare di tipo 1 (SCA1) è una malattia genetica autosomica dominante, caratterizzata da neurodegenerazione progressiva, ed è causata da un'espansione eccessiva delle ripetizioni del trinucleotide CAG, codificanti per l'amminoacido glutammina, motivo per cui tali ripetizioni prendono il nome di PolyQ, presenti nell'esone 8 del gene ATXN1, principalmente espresso nelle cellule del cervelletto.

Lo scopo del progetto è di sviluppare strategie terapeutiche in grado di bloccare o correggere il gene ATXN1 direttamente nel suo locus genico, effettuando quello che viene chiamato "gene editing", cioè modifica diretta del genoma. Per modificare direttamente la sequenza genica, si sta utilizzando il sistema CRISPR/Cas, composto da una endonucleasi in grado di tagliare la doppia elica di DNA in siti specifici grazie alla sua interazione con piccole molecole di RNA (RNA guida o sgRNA).

OBIETTIVI

- isolamento di fibroblasti da pazienti SCA1, a partire da biopsie cutanee, mantenimento in coltura e congelamento
- analisi genetica dell'aplotipo dei pazienti SCA1, con lo scopo di identificare i polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) che forniscono una discriminazione tra alleli mutati e alleli normali, e che possono essere utilizzati per la progettazione di approcci personalizzati CRISPR / Cas9 in grado di silenziare l'allele mutato.
- sviluppo del metodo di gene editing basato sul sistema CRISPR/Cas9 per sviluppare strategie terapeutiche atte a correggere il difetto genetico e l'ottimizzazione di approcci personalizzati per l'inattivazione dell'unico allele mutante e la loro validazione nei fibroblasti SCA1.

STRUMENTAZIONI E METODI

Tecniche di virologia, biologia molecolare e cellulare. La strumentazione utilizzata è quella standard per la biologia molecolare, virologia e colture cellulari.

DISCIPLINE COINVOLTE

Biologia molecolare, biologia cellulare, genetica, microbiologia

GRUPPO DI LAVORO

Peggy Marconi

COLLABORAZIONI

Tugnoli Valeria (Azienda Ospedaliera- Universitaria di Ferrara, Cona), Unità operativa di Medicina legale