

23. Giugno

Sindrome dell' X fragile

*E tu, chissà dove sei
Anima fragile
Che mi ascoltavi immobile
Ma senza ridere.*
Vasco Rossi

La **sindrome dell'X fragile** è la forma più comune di *ritardo mentale ereditario* attualmente conosciuta, associata a un'ampia gamma di *disabilità dello sviluppo* sia nei maschi che nelle femmine, causata da un'ampia espansione di una ripetizione (CGG)_n nel primo esone del **gene FMR1**.

La **sindrome dell'X fragile** si verifica in tutti i gruppi razziali ed etnici ed è una condizione di grande importanza epidemiologica tra i maschi con handicap mentale. Pertanto, questa malattia deve essere considerata nella diagnosi differenziale di qualsiasi bambino con ritardo dello sviluppo, ritardo mentale o difficoltà di apprendimento.



Ritratti di bambini affetti da sindrome dell'X fragile.
Per gentile concessione del Dr. Carlo Paribello MD,
Presidente della Fragile X Research Foundation of Canada.

La **sindrome dell'X fragile** è dovuta all'interruzione della trascrizione del **gene FMR1** e la patogenesi di questa sindrome è una conseguenza dell'assenza del prodotto proteico del gene **FMR1 (FMRP)**.

Poiché la grande maggioranza dei pazienti affetti da **X fragile** presenta lo stesso tipo di mutazione in una posizione specifica del gene, l'analisi molecolare è estremamente accurata per la diagnosi della malattia e importante per la consulenza genetica dei membri della famiglia.

Pimentel MM. Fragile X syndrome (review). Int J Mol Med. 1999 Jun;3(6):639-45.

La mutazione del gene del ritardo mentale *dell'X fragile 1 (FMR1)* causa due disturbi: la *sindrome dell'X fragile (FXS)* in quelli con la mutazione completa e la *sindrome del tremore/atassia associata all'X fragile (FXTAS)* in alcuni individui più anziani con la premutazione.

FXS è causato da una carenza della proteina FMR1 (FMRP) che porta alla disregolazione di molti geni che creano un fenotipo con ADHD, ansia e autismo.

FXTAS è causato dall'elevazione di FMR1-mRNA a livelli da 2 a 8 volte normali nella premutazione. Ciò provoca un aumento della tossicità funzionale dell'RNA che porta all'atrofia cerebrale, alla malattia della sostanza bianca, alla formazione di inclusioni neuronali e astrocitiche e alla successiva atassia, tremore intenzionale, neuropatia periferica e declino cognitivo.

La neurobiologia e la fisiopatologia di **FXS** e **FXTAS** sono descritte in dettaglio in *Hagerman RJ. Lessons from fragile X regarding neurobiology, autism, and neurodegeneration. J Dev Behav Pediatr. 2006 Feb;27(1):63-74.*

I **disturbi dello spettro autistico (ASD)** sono caratterizzati da *compromissione del linguaggio*, abilità sociali e comportamenti ripetitivi, spesso accompagnati da *disabilità intellettiva*. I progressi nella genetica degli **ASD** stanno fornendo nuovi scorci sui meccanismi neurobiologici sottostanti interrotti in queste condizioni.

Questi scorci da un lato rafforzano l'idea che lo *sviluppo* delle sinapsi e la loro *plasticità* siano uno dei principali percorsi interrotti nell'autismo, ma oltre a ciò stanno fornendo un nuovo supporto molecolare all'idea di parallelismi meccanicistici tra *ASD idiopatico* e specifici disturbi dello sviluppo neurologico sindromico come appunto la *sindrome dell'X fragile (FXS)*.

La *sindrome dell'X fragile* è già riconosciuta come la causa genetica identificabile più comune di disabilità intellettiva e ASD, con molte caratteristiche fenotipiche sovrapposte, è associata come abbiamo visto, a una varietà di problemi cognitivi, comportamentali, fisici e medici, che vengono gestiti attraverso un trattamento di supporto specifico.

I recenti importanti progressi nella comprensione della neurobiologia alla base della FXS hanno portato alla scoperta di agenti che salvano i fenotipi nel modello murino FXS e ai primi studi clinici di trattamenti mirati negli esseri umani con FXS. Pertanto le strategie traslazionali in FXS possono essere pronte a servire come modelli per ASD e altri disturbi cognitivi.

Yu TW et al. Autism and fragile X syndrome. Semin Neurol. 2014 Jul;34(3):258-65.

La ricerca "di base" sulla **FXS** ha fornito una grande quantità di informazioni su come la perdita di funzione della **fragile proteina X** del ritardo mentale si traduca in processi biochimici, disfunzione anatomica e fisiologica che porta alla scoperta di interventi che correggono molti dei principali fenotipi patologici associati a modelli animali di FXS.

Molto promettente, tali strategie hanno portato allo sviluppo di farmaci che sono attualmente in fase di sperimentazione clinica.

Wijetunge LS et al. Fragile X syndrome: from targets to treatments. Neuropharmacology. 2013 May;68:83-96.

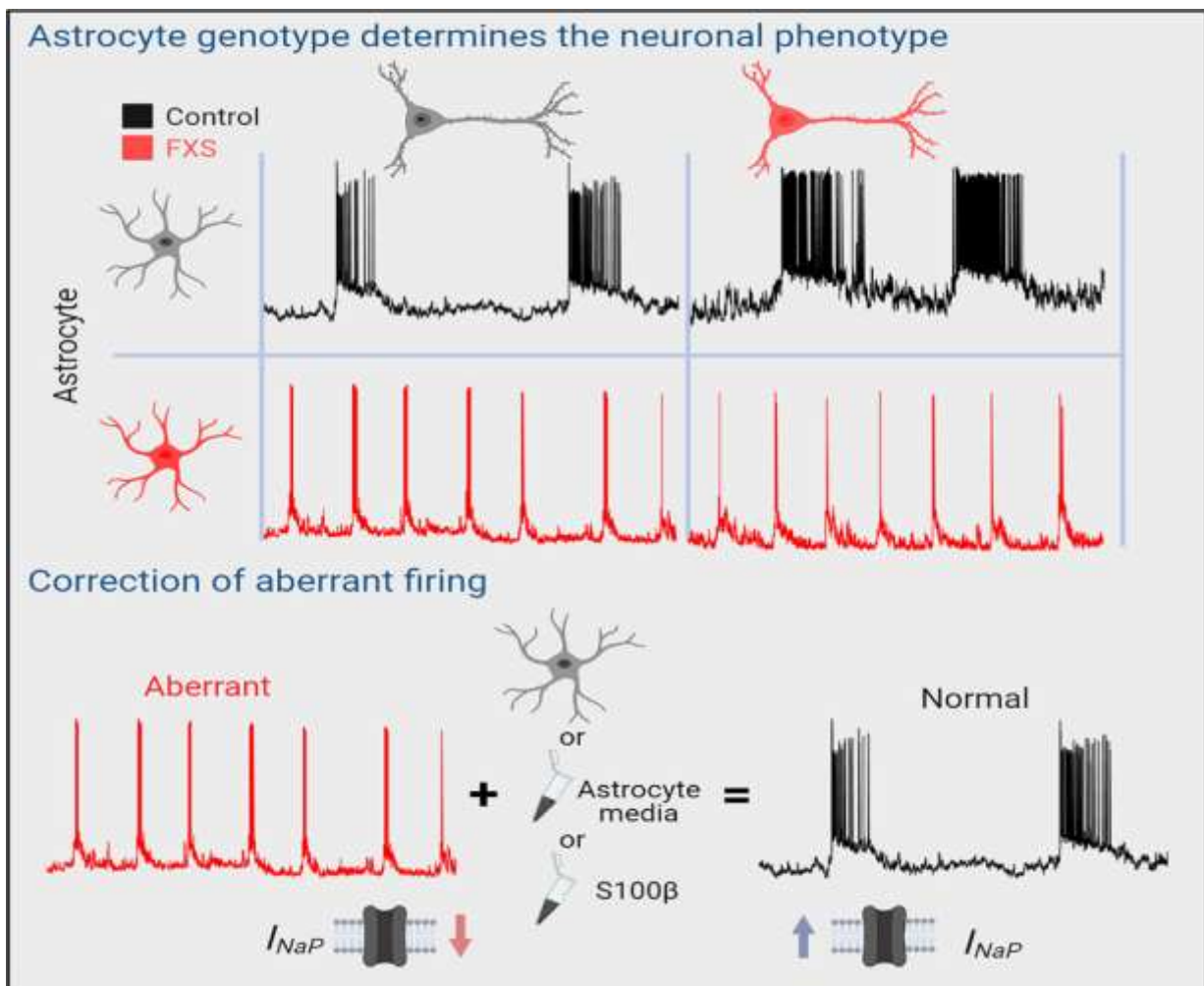
Il team del *National Centre for Biological Sciences, Tata Institute of Fundamental Research, Bangalore* e *Centre for Clinical Brain Sciences, University of Edinburgh*, ha scoperto che la perdita

di **FMR1** negli astrociti causava la perdita di una proteina secreta che, una volta ripristinata, correggeva un fenotipo neuronale associato a **FXS**.

Utilizzando neuroni corticali umani e astrociti generati da **cellule staminali di pazienti con FXS** e un donatore di controllo, gli autori hanno scoperto che derivato da **FXS (FMR1-deficienti)** i neuroni hanno mostrato uno schema di **attivazione aberrante** caratterizzato da una frequenza più alta di brevi scariche spontanee e una ridotta corrente di I_{NaP} .

Tuttavia, quando i neuroni **FXS** sono stati co-coltivati con astrociti di controllo o con astrociti FXS in cui **FMR1 è stato geneticamente ripristinato**, il loro schema di attivazione e le correnti I_{NaP} assomigliavano a quelle dei neuroni di controllo.

Allo stesso modo, quando i neuroni di controllo sono stati co-coltivati con gli astrociti FXS, il loro schema di attivazione e le correnti I_{NaP} assomigliavano a quelle dei neuroni FXS. Ripristino della corrente I_{NaP} aprendo Na^+ voltaggio-dipendenti canali con veratridina hanno ripristinato un normale pattern di attivazione.



Ulteriori esplorazioni hanno rivelato che gli astrociti non avevano bisogno di essere fisicamente presenti per mediare questi effetti; piuttosto, gli effetti derivavano da ciò che stavano secernendo o, per gli astrociti FXS, da ciò che non stavano secernendo.

L'aggiunta della **proteina specifica** per gli astrociti **S100β legante il Ca²⁺** ha ripristinato il normale / NaPcorrenti e schemi di attivazione sia in FXS che in neuroni di controllo coltivati con astrociti FXS o mezzo condizionato derivato da astrociti FXS.

Al contrario, l'aggiunta di **anticorpi bloccanti a S100β** ha indotto un'attivazione aberrante nei neuroni di controllo co-coltivati con astrociti di controllo.

Coerentemente con la sua assenza dal secretoma degli astrociti FXS, il blocco di S100β non ha avuto alcun effetto nei neuroni FXS co-coltivati con astrociti FXS.

Sebbene il meccanismo sottostante necessiti di ulteriori indagini, questi risultati si aggiungono alla crescente evidenza sia del **ruolo degli astrociti nella FXS sia dei potenziali bersagli per lo sviluppo terapeutico.**

Sharma SD et al. ***Astrocytes mediate cell non-autonomous correction of aberrant firing in human FXS neurons.*** Cell Rep. 2023 Apr 4;42(4):112344.

Considerazioni a margine del lavoro

E' indubbio che I neuroni derivati dalle cellule staminali pluripotenti umane (hPSC) offrono un utile sistema modello.

Tuttavia Tale *approccio neurocentrico* ignora il ruolo fondamentale della glia sullo sviluppo, mantenimento e regolazione della funzione neuronale e dell'omeostasi, inclusa la **ritmogenesi neuronale.**

-Allen NJ et al. . ***Cell Biology of Astrocyte-Synapse Interactions.*** Neuron. 2017 Nov 1;96(3):697-708.

Verkhatsky A et al. ***Physiology of Astroglia.*** Physiol Rev. 2018 Jan 1;98(1):239-389.

-Savtchenko LP et al. ***Regulation of rhythm genesis by volume-limited, astroglia-like signals in neural networks.*** Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2014 Oct 19;369(1654):20130614.

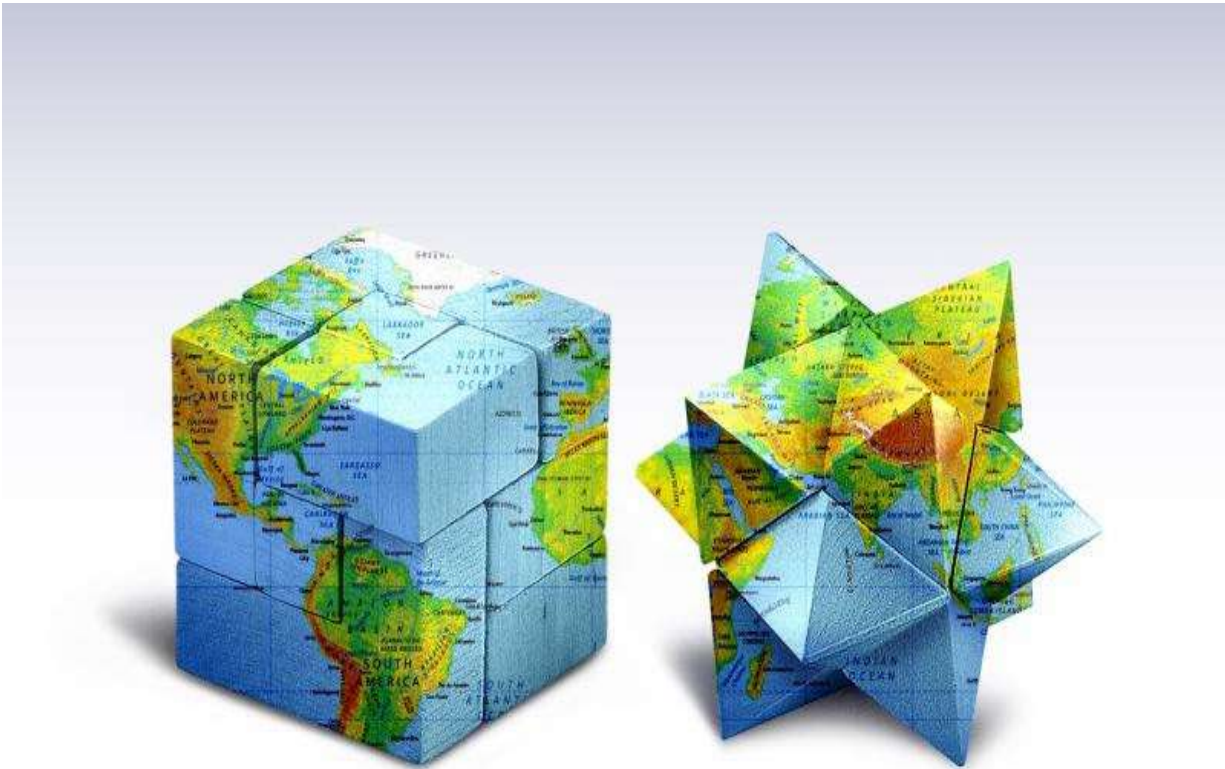
Nel contesto di FXS, la co-coltura di neuroni ippocampali da topi *Fmr1-^{-/-}* con astrociti wild-type previene l'emergere di una morfologia dendritica alterata che si osserva in co-culture in cui neuroni e astrociti non esprimono ciascuno FMRP. Inoltre, è stato riportato che la perdita specifica dell'espressione FMRP degli astrociti provoca un aumento della densità della colonna vertebrale nei neuroni corticali e un alterato apprendimento motorio nei topi.

E' stato proposto che le molecole secrete dagli astrociti siano necessarie per la formazione delle sinapsi e, quando assenti nel secretoma degli astrociti dai topi *Fmr1-^{-/-}*, questo porta ad alterazioni sia nella morfologia della colonna vertebrale che nella maturazione delle sinapsi.

Cheng C et al. *Astrocyte-secreted thrombospondin-1 modulates synapse and spine defects in the fragile X mouse model.* Mol Brain. 2016 Aug 2;9(1):74.

Insieme, questi studi sui roditori hanno contribuito ad aumentare costantemente le prove che gli astrociti svolgono ruoli essenziali nella modulazione della funzione dei neuroni e dei circuiti neurali. Tuttavia, mancano studi che esaminino il contributo della glia alla modulazione dei fenotipi elettrofisiologici neuronali in un modello umano di FXS.

Questo studio, oggettivamente complesso, evidenzia il ruolo non accessorio della glia nella patogenesi del X fragile. Le analisi elettrofisiologiche dettagliate in co-culture di neuroni corticali e astrociti derivati ciascuno da hPSC privi di FMRP rappresentano un importante contributo cellulare non autonomo degli astrociti umani nella correzione dell'attività elettrica aberrante nei neuroni FXS umani, suggerendo così un percorso per esplorare e sperimentare strategie terapeutiche mirate alle interazioni neurone-glia
Work in progress, to be continued...



O Dio! Come tediose, e insipide e inutili m'appaiono le piatte convenzioni di questo mondo!
William Shakespeare, Amleto