



I meeting del Laboratorio

Aperti a tutti

10 Dicembre 2021, Ore 14.00

IDENTIFICATION AND VALIDATION OF NOVEL MEASURABLE OUT- COMES IN A MOUSE MODEL OF CDKL5 DEFICIENCY DISOR- DER THROUGH MRI AND PRECLINICAL STUDIES

Dr.ssa Sara Carli

San Raffaele Rett Research Unit — Ospedale San Raffaele

ABSTRACT DELLA PRESENTAZIONE

La sindrome da deficienza di *CDKL5* (CDD) è una grave patologia del neurosviluppo causata da mutazioni nel gene *CDKL5*. La caratteristica principale della malattia è l'insorgenza precoce di crisi epilettiche resistenti ai farmaci, accompagnata da disabilità intellettuale e comportamenti autistici. Attualmente non esistono biomarcatori traslazionali capaci di dare un'indicazione oggettiva della progressione della patologia e del buon esito di un trattamento. Lo scopo del progetto è volto alla loro identificazione, utilizzando per la prima volta diversi approcci di una tecnica non invasiva come la risonanza magnetica (MRI) nel modello murino KO per *Cdkl5*. Grazie alla Manganese Enhanced MRI (MEMRI) abbiamo selezionato l'ippocampo come area target della patologia, mentre la Spettroscopia Magnetica (^1H -MRS) ha rivelato una diminuzione di N-Acetil Aspartato e Creatina, suggerendo un difetto nell'omeostasi mitocondriale. Di conseguenza, tramite approcci di biologia molecolare sono stati osservati ridotti livelli di ATP nell'ippocampo, associati a una forte deregolazione della forma attiva di AMPK, un importante sensore energetico della cellula. Grazie a uno studio longitudinale *ex-vivo*, abbiamo meglio caratterizzato il difetto mitocondriale, individuando come P70 sia il time point elettivo per l'insorgenza del difetto. Dati preliminari con un farmaco che agisce su AMPK mostrano un miglioramento in test comportamentali legati all'attività locomotoria e all'interesse per l'ambiente circostante. Per concludere, i nostri dati mostrano l'importanza dell'omeostasi mitocondriale nello sviluppo di una strategia terapeutica per la sindrome da deficienza di *CDKL5*.

BIOSKETCH DR.SSA SARA CARLI

Sara Carli è dottoranda al terzo anno all'Università Vita-Salute San Raffaele. Dopo un'esperienza come borsista in un laboratorio di Neuroanatomia Funzionale in Spagna (Universidad Jaume I, Castellón), attualmente lavora nella divisione di Neuroscienze presso l'unità "San Raffaele Rett Research Unit" sotto la guida della Prof.ssa Landsberger. Durante il suo percorso al San Raffaele ha studiato patologie del neurosviluppo quali la sindrome di Rett (RTT) e la sindrome da deficienza di *CDKL5* (CDD). Dapprima si è occupata della caratterizzazione di un nuovo modello animale knock-in della sindrome di Rett, il topo *Mecp2* Y120D. In seguito, durante il dottorato ha maturato esperienza in diverse tecniche di risonanza magnetica presso il Centro di Imaging Sperimentale del San Raffaele. Assieme alla Dott.ssa Chaabane ha settato un protocollo per studi longitudinali di MRI e ^1H -MRS al fine di identificare biomarcatori per la RTT e la CDD.

Evento su Teams [Fai clic qui per partecipare alla riunione](#)

