



PhD week 15-19 Aprile 2024



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI BRESCIA

DOUNIA FADEL

Tutor: Prof.ssa Chiara Fiorentini

**SCIENZE BIOMEDICHE E
MEDICINA TRASLAZIONALE**

STUDIO DEI MECCANISMI MOLECOLARI ALLA BASE DEI DEFICIT COGNITIVI IN MODELLI SPERIMENTALI DI SINDROME DI NOONAN

**MODELLO IN VITRO:
Cellule staminali
pluripotenti indotte (iPSCs)**

1) Le iPSCs sono cellule staminali capaci di autorinnovarsi e differenziarsi in qualsiasi tipologia cellulare

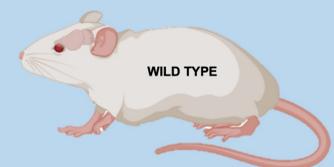


Tra il 30% e il 50% dei pazienti affetti da sindrome di Noonan presenta deficit cognitivi dei quali non si conoscono i meccanismi molecolari alla base, e di conseguenza non esistono trattamenti farmacologici



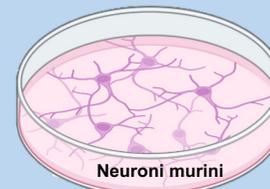
**MODELLO IN VIVO:
Topi transgenici**

1) Come modello *in vivo* di sindrome di Noonan si possono utilizzare topi portatori della mutazione in grado di ricapitolare i sintomi della malattia, tra cui i deficit cognitivi!

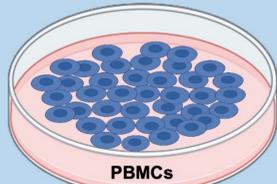


**DEFICIT
COGNITIVI**

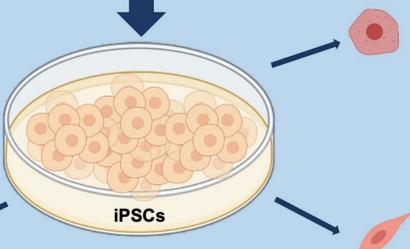
2) Le cellule mononucleate del sangue del paziente sono isolate e riprogrammate in iPSCs con i fattori di Yamanaka



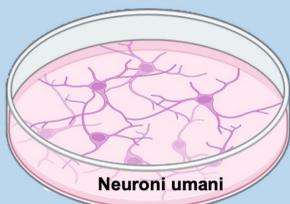
Sox2 Klf4
c-Myc Oct3/4



RIPROGRAMMAZIONE



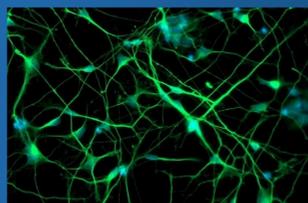
DIFFERENZIAMENTO



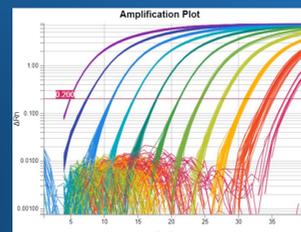
50 GIORNI

**QUALI TECNICHE SI UTILIZZANO
CON QUESTI MODELLI?**

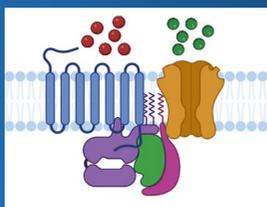
IMMUNOFLUORESCENZA



REAL TIME PCR



TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

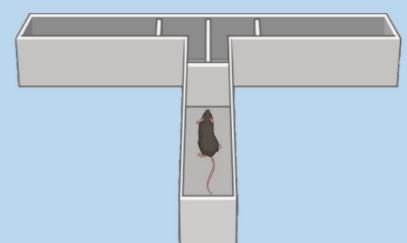
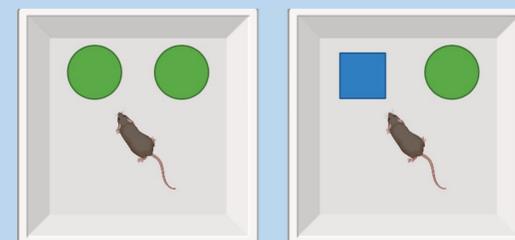


WESTERN BLOT



2) Con questo modello è possibile:

- ottenere colture neuronali primarie come ulteriore modello *in vitro*
- effettuare specifici test comportamentali in seguito a trattamenti farmacologici



3) Dalle iPSCs, in seguito al differenziamento, è possibile ottenere i neuroni d'interesse dotati dello stesso genoma del paziente affetto dalla malattia!



L'utilizzo di questi due modelli complementari ha come obiettivo quello di identificare i meccanismi molecolari che causano deficit cognitivi e i potenziali target farmacologici per il loro trattamento

Questo studio è supportato da: