

Poster P.09.55

DROSOPHILA MELANOGASTER AS A MODEL TO STUDY THE ROLE OF FMRP PROTEIN, INVOLVED IN THE FRAGILE-X SYNDROME, IN THE PI-RNA-MEDIATED GENOME STABILITY

Specchia V.^[1], D'Attis S.^[1], Puricella A.^[1], Cattenoz P.^[2], Giangrande A.^[2], Bozzetti M.G.*^[1]

^[1]DiSteBA - University of Salento ~ Lecce ~ Italy, ^[2]IGBMC - Illkirch ~ Strasbourg ~ France

Fragile-X Syndrome represents the most common form of hereditary mental retardation. The disorder originates with mutations in the Fmr1 gene coding for the FMRP protein, which, with its paralogs FXR1 and FXR2, constitute a well-conserved family of RNA-binding proteins. The dFmr1 gene is the Drosophila ortholog of the human gene (Fmr1) involved in the syndrome (1). Drosophila melanogaster is considered a good model for the study of the molecular mechanisms at the bases of the different phenotypes exhibited by patients. Drosophila has a unique fragile X-related gene, the dFmr1 gene, whose mutants exhibit defects in neuronal structure and function, behavior, as well as germline development, resembling those observed in patients (2,3). During the first part of the project, we identified and validated a new role for the dFmr1 gene in the silencing of transposable elements and repetitive sequences mediated by the piRNA pathway in the gonads (2,4-6). The starting point was the observation that the crystal-Stellate interaction (2), depending on the correct function of the piRNA pathway, was deregulated in dFmr1 mutants. We also demonstrated that dFmr1 interacts genetically and co-localizes with Aubergine and Vasa, two key components of the pathway. We thoroughly investigated the genetic and physical interaction of dFmr1 in the gonads, looking at the rescue of the "crystal phenotype" in testes and at the fertility of dFmr1 mutants in a genetic background overexpressing genes with a role in the piRNA pathway. These results will be useful for clarifying the role of dFmr1 in the gonads as well as in the nervous system (6-8). During the last part of the project we analyzed the possible role of the piRNA pathway in the nervous system, gaining information on its presence in this tissue and on the function of dFmr1 in the pathway. In addition, we started studying a possible physiological role of transposable elements during brain development. Our research will define whether the phenotypes exhibited by dFmr1 mutants due to genome instability share a common molecular pathway.

La Drosophila melanogaster come modello per lo studio del ruolo della proteina FMRP, coinvolta nella sindrome della X-fragile, nella stabilità genomica mediata dai piRNA.

La sindrome della X-fragile rappresenta la forma più comune di ritardo mentale ereditario. Il disturbo è dovuto a mutazioni nel gene Fmr1 che codifica per la proteina FMRP, che, con i suoi paraloghi FXR1 e FXR2, costituisce, nell'Uomo, una famiglia ben conservata di proteine che legano l'RNA. Il gene dFmr1 in Drosophila è l'ortologo del gene umano (Fmr1) coinvolto nella sindrome (1). Drosophila melanogaster è considerato un buon modello per lo studio del meccanismo molecolare alla base dei diversi fenotipi esibiti dai pazienti con la sindrome. La Drosophila possiede un singolo gene, collegato a quello responsabile della sindrome, il gene dFmr1. I mutanti di questo gene presentano difetti nella struttura neuronale e nella funzione, nel comportamento e nello sviluppo delle gonadi, simili a quelli osservati nei pazienti (2,3). Durante la prima parte del progetto, abbiamo identificato un nuovo ruolo per il gene dFmr1 in un processo cellulare che regola elementi genetici mobili e sequenze ripetute assicurando la stabilità del genoma. Questo processo si chiama "piRNA pathway" ed è mediato dai piRNA che sono piccoli RNA che "silenziano" gli elementi mobili del genoma (2,4-6). Il nostro punto di partenza è stata l'osservazione che l'interazione tra crystal e Stellate, che dipende da un corretto

funzionamento del piRNA pathway, è deregolata in mutanti dFmr1 e questo causa la presenza di aggregati cristallini nei testicoli di moscerini mutanti e questo è un fenotipo molto semplice da seguire (2). Abbiamo anche dimostrato che dFmr1 interagisce geneticamente e co-localizza con proteine che fanno parte del piRNA pathway, in particolare Aubergine e Vasa. Studiare le interazioni genetiche sarà utile per chiarire il ruolo di dFmr1 nel pathway di silenziamento genico degli elementi trasponibili e delle sequenze ripetute, nelle gonadi e nel sistema nervoso (6-8), in quanto, durante l'ultima parte del progetto abbiamo analizzato il possibile ruolo del piRNA pathway nel sistema nervoso, ottenendo informazioni sulla sua presenza anche in questo tessuto e sulla funzione di dFmr1 nel pathway. Inoltre, abbiamo iniziato a studiare un possibile ruolo fisiologico degli elementi trasponibili durante lo sviluppo del cervello. La nostra ricerca intende chiarire, usando *Drosophila* come modello per lo studio della sindrome X-fragile, se nella maggior parte dei fenotipi esibiti dai mutanti dFmr1 e causati dall'instabilità del genoma sia presente una base molecolare comune.

1. Jin and Warren, *Hum Mol Genet* (2000) 9, 901-8
2. Bozzetti, Specchia et al., *J Cell Sci* (2015) 128, 2070-84
3. Zhang et al., *Cell* (2001) 107, 591-03
4. Bozzetti et al., *IJMS* (2017) 18, 1066
5. Specchia et al., *Front. Genet.* (2019) 10:10
6. Cook et al., *Cell*, (2004) 116, 817–829
7. Specchia et al., *Nature* (2010) 463, 662-665
8. Zhou et al., *Mol Cell* (2008) 32, 592-599

Sindrome della X-fragile

Coordinator: Maria Giuseppina Bozzetti

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2014

Telethon Project (nr):

GGP14181

Disease Name:

Fragile-X Syndrome

Keywords:

Fragile-X syndrome, *Drosophila melanogaster*, Transposable elements