Titolo del progetto:

EFFETTI TESSUTO-SPECIFICI DELLA PROGERINA MEDIATI DA INTERLEUCHINA 6 NEL MODELLO ANIMALE DI HGPS: STUDIO DELL'EFFICACIA DI MOLECOLE INIBITORIE.

acronimo: HGPS TISSUES

Responsabile del progetto:

Giovanna Lattanzi Primo ricercatore CNR Istituto di Genetica Molecolare CNR unità di Bologna 40136 Bologna

Durata del progetto: 36 mesi.

Abstract

La Progeria di Hutchinson-Gilford (HGPS) è una malattia genetica rara caratterizzata da invecchiamento accelerato e disturbi cardiovascolari associati ad alopecia, lipodistrofia generalizzata e osteolisi¹. È causata da una mutazione del gene *LMNA* sul cromosoma 1 che porta all'accumulo di una prelamina A mutata farnesilata in modo permanente chiamata progerina¹. Non esiste ancora una cura per l'HGPS e le sperimentazioni cliniche che avevano come obiettivo la riduzione della farnesilazione della progerina hanno mostrato un incremento medio di sopravvivenza di soli 1,6 anni nei pazienti trattati. È quindi di primaria importanza sviluppare nuove strategie per capire gli effetti della progerina nei tessuti più colpiti dalla malattia. I n q u e s t o contesto, abbiamo recentemente individuato l'interleuchina 6 come un effettore del danno cellulare causato dalla progerina e abbiamo dimostrato in animali progerici che l'inibizione di interleuchina 6 migliora il fenotipo di alcuni tipi cellulari e dell'intero organismo.

Questo progetto ha lo scopo di individuare i meccanismi molecolari che portano all'invecchiamento dei tessuti più colpiti nei pazienti HGPS: tessuto cardiaco, vascolare, osseo, adiposo. Lo studio sarà

effettuato nel modello preclinico di progeria di Hutchinson-Gilford, il topo *Lmna* G609G. Il coinvolgimento dell'interleuchina 6 nei processi di invecchiamento sarà determinato mediante somministrazione agli animali di anticorpi neutralizzanti il recettore della citochina e successiva valutazione del fenotipo. La comprensione dei meccanismi biomolecolari sarà approfondita in cellule umane da pazienti affetti da progeria di Hutchinson-Gilford già disponibili presso la biobanca BioLaM dell'IGM.

Obiettivi specifici

- 1. 1) Valutare se l'interleuchina 6 è in grado di impedire o accelerare il turnover delle cellule endoteliali e delle cellule muscolari lisce derivate da vasi di animali eterozigoti Lmna G609G/G609G.
- 2. 2) Valutare se l'interleuchina 6 è in grado di impedire o accelerare il turnover degli osteoblasti e degli osteoclasti da precursori ottenuti da animali eterozigoti Lmna G609G/G609G.
- 3. 3) Valutare se l'interleuchina 6 è in grado di impedire o accelerare il turnover dei preadipociti ottenuti da animali eterozigoti Lmna G609G/G609G.
- 4. 4) Identificare le proteine che trasmettono il segnale dell'interleuchina 6 specificamente in ogni tipo cellulare e testare potenziali inibitori di questo segnale.
- 5. 5) Valutare l'effetto degli inibitori di interleuchina 6 o di altre molecole del segnale intracellulare stimolato dalla progerina in ciascun tipo cellulare e nei tessuti dopo somministrazione in vivo ad animali eterozigoti Lmna G609G.

Costo del progetto: € __45.000_