TITOLO DEL PROGETTO:
Le citochine come biomarcatori e bersagli terapeutici nelle malattie da invecchiamento precoce legate a mutazioni della lamina A/C.

LETTERA DI INTENTI - ABSTRACT

Ricercatori, titolo, Istituzione, e ruolo del progetto

Giovanna Lattanzi, PhD, Principal Investigator, Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR, Istituto di Genetica Molecolare, Unità di Bologna IOR

Durata del progetto: 2 anni

Progetto presentato il: 31/01/2011

INTRODUZIONE:
La lamina A / C è un costituente della lamina nucleare implicato in una serie di malattie ereditarie denominate laminopathies, che colpiscono muscoli, tessuto adiposo, ossa e nervi o causano invecchiamento precoce. Circa 400 mutazioni LMNA sono state identificate e sette geni lamina A-correlati sono stati associati a malattie. La maggior parte delle laminopatie sindromiche (lipodistrofia familiare parziale, Displasia Mandibuloacrale, Progeria di Hutchinson-Gilford e sindrome di Werner atipica) presentano lipodistrofia parziale, invecchiamento accelerato e osteolisi. Il coinvolgimento muscolare è predominante nella distrofia muscolare di Emery-Dreifuss e nella cardiomiopatia dilatativa con difetto di conduzione da mutazione della lamina A/C. A parte l'accumulo di prelamina A nelle laminopatie progeroidi e nelle lipodistrofie, non esistono biomarcatori di malattia per la maggior parte delle laminopatie. Nel nostro laboratorio, abbiamo dimostrato alterati livelli di TGFbeta2 e osteoprotegerina nelle cellule di pazienti affetti da una sindrome di invecchiamento accelerato con osteoporosi e osteolisi, la Displasia Mandibuloacrale, causata da mutazioni LMNA. È stato anche dimostrato un ruolo di TGFbeta2 nell'attività d'innesco del riassorbimento osseo, che può essere inibita da anticorpi neutralizzanti diretti contro il TGFbeta stesso. Altri laboratori hanno recentemente riportato aumentata espressione di osteoprotegerina in progeria di Hutchinson-Gilford. Inoltre, nostri dati preliminari hanno mostrato chiaramente un drammatico aumento di interleuchina 6 (IL-6) nelle laminopatie progeroidi (Progeria di Hutchinson-Gilford e Displasia Mandibuloacrale). Tuttavia, un'analisi completa dei pattern di espressione delle citochine e degli effetti biologici nelle laminopatie progeroidi non è stata effettuata.

OBIETTIVI:
Lo scopo di questo studio è determinare se le citochine, mediatori di infiammazione, sono aumentate nelle cellule e nel sangue di pazienti affetti da malattie da invecchiamento accelerato, correlano con la gravità della malattia, e possono essere utilizzate come biomarcatori di progressione della malattia e/o bersagli terapeutici nei pazienti.

Risultati attesi:
1) Identificazione di citochine differenzialmente espresse in laminopatie progeroidi.
2) Individuazione degli effetti biologici di up / down-regolazione di citochine in termini di potenziale differenziativo alterato delle cellule bersaglio.
3) Identificazione di biomarcatori delle malattie.
4) Individuazione di anticorpi neutralizzanti e farmaci in grado di favorire il recupero del fenotipo non patologico.

Impatto previsto:
1) migliore conoscenza dei meccanismi patogenetici nelle laminopatie.
2) Identificazione di biomarcatori delle malattie.
3) Identificazione di farmaci in grado di contrastare i percorsi patogenetici.

Significato e rilevanza:
La gestione clinica di pazienti affetti da laminopatie è ostacolato dalla limitata conoscenza dei biomarcatori delle malattie. I trial clinici attualmente in corso che coinvolgono pazienti affetti da Mandibuloacral displasia e di Hutchinson-Gilford Progeria dovrebbero beneficiare di biomarcatori di malattia. In prospettiva, questo studio porterà anche alla progettazione di approcci terapeutici più efficaci basati sull'uso di anticorpi inibitori (neutralizzanti) diretti contro citochine sovraespresse e/o iperattivate.

Costo totale del progetto: **€ __27.000_**

Rifinanziamento nell'anno 2014: **€ __30.000_**