TITOLO DEL PROGETTO
Ruolo di fattori sistemici nella Progeria di Hutchinson-Gilford: azione internazionale per lo sviluppo di terapie innovative.

Presentazione del Progetto: 25/07/2014

DESCRIZIONE DEL PROGETTO

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

INTRODUZIONE:
La lamina A / C è un costituente della lamina nucleare implicato in una serie di malattie ereditarie denominate laminopatie, 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 e attivazione della via di segnale NF-kB-interleuchina 6 in topi progerici (Osorio et al., 2012). Inoltre, nostri dati preliminari hanno mostrato chiaramente un drammatico aumento di interleuchina 6 (IL-6) nelle laringopatie progeroidi (Progeria di Hutchinson-Gilford e Displasia Mandibuloacrale). Abbiamo inoltre osservato che inibizione del recettore solubile dell'interleuchina 6 (IL6r) in mezzi da colture di fibroblasti di progeria reduce l'effetto di invecchiamento cellulare. Inoltre, grazie ai finanziamenti AIProSaB, nel corso del 2013 e del 2014 abbiamo evidenziato un ruolo dell'IL6 nel riassorbimento osseo caratteristico delle laminopatie progeroidi e l'efficacia dell'anticorpo neutralizzante anti-IL6.
Rimane da valutare quale o quali siano gli approcci farmacologici più utili per la progeria di Hutchinson-Gilford. I dati pubblicati da noi e da altri ricercatori suggeriscono l'utilizzo di 1) molecole che modificano la cromatina (come Tricostattina A) in combinazione con statine, 2) inibitori di citochine con azione anti-infiammatoria (acido acetilsalicilico) o anti-ossidante (N-acetilcisteina), 3) rapamicina con azione di degradazione della progerina; 4) molecule che inibiscono l'espressione di progerina a livello di RNA messaggero.

OBIETTIVI:
Lo scopo di questo studio è determinare, a partire dall'osservazione che la risposta infiammatoria è aumentata in cellule e sieri da laminopatie progeroidi, quali sono i farmaci più appropriati per ridurre i livelli di citochine pro-senenscenza e quali possono essere potenzialmente utili per scopi terapeutici nei pazienti.

Principali Risultati attesi e impatto:

Risultati attesi:
1) Identificazione di biomarcatori e meccanismi della progeria di Hutchinson-Gilford.
2) Individuazione di anticorpi neutralizzanti e farmaci in grado di favorire il recupero del fenotipo non patologico in osteoclasti e fibroblasti condizionati con mezzo da progeria.

Impatto previsto:
1) Creazione di una rete europea per lo studio delle laminopatie e della progeria di Hutchinson-Gilford
2) Migliore conoscenza dei meccanismi patogenetici della progeria di Hutchinson-Gilford.
3) Identificazione di farmaci in grado di contrastare la progeria di Hutchinson-Gilford.

Significato e rilevanza:
La gestione clinica di pazienti affetti da progeria di Hutchinson-Gilford è ostacolata dalla limitata efficacia dei farmaci in uso. I trial clinici attualmente in corso che coinvolgono pazienti affetti da Mandibuloacral displasia e di Hutchinson-Gilford Progeria dovrebbero beneficiare di biomarcatori di malattia. Lo studio proposto porterà alla progettazione e verifica di approcci terapeutici più efficaci basati sull'uso di anticorpi inibitori (neutralizzanti) diretti contro citochine sovraespresse e/o iperattivate, molecole antinfiammatorie o farmaci combinati.

Costo totale previsto del progetto: € __26.500_