TITOLO DEL PROGETTO
Trattamento di topi transgenici G609G Lmna con farmaci in grado di ridurre la progerina.

Progetto presentato il: 31/07/2015

Utilizzatore
CNR Istituto di Genetica Molecolare - Unità di Bologna

Parole chiave
Italiano: HGPS, progerina, invecchiamento precoce, osteolisi, osteoporosi
Inglese: HGPS, progerin, premature ageing, osteolysis, osteoporosis

Responsabile del progetto di ricerca
Dr.ssa **GIOVANNA LATTANZI**
Dipartimento di afferenza: CNR Istituto di Genetica Molecolare - Unità di Bologna
Indirizzo: via di Barbiano 1/10 - Bologna
recapito telefonico: 051 6366857
e-mail: giovanna.lattanzi@cnr.it

Durata del progetto di ricerca: 36 mesi

Obbiettivi del progetto di ricerca
Lo scopo di questo progetto è testare in un modello animale di sindrome progerica di Hutchinson-Gilford (HGPS) l'efficacia di All Trans Retinoic Acid (ATRA), rapamicina, tricostatina A, anticorpoi anti IL6 , da utilizzarsi singolarmente o in combinazione, nel contrastare il fenotipo patologico. La progerina, una forma mutata di prelamina A (a sua volta precursore della lamina A/C, componente della lamina nucleare localizzata all'interno della membrana nucleare interna) è accumulata nei nuclei delle cellule progeriche sia nell'uomo che nel modello animale ed è la base molecolare della sindrome progerica di Hutchinson- Gilford. I topi HGPS mostrano invecchiamento accelerato con morte prematura, alopecia e osteoporosi. La riduzione o l'abolizione di uno o più di queste caratteristiche patologiche saranno l'end-point della nostra ricerca. Il nostro studio è supportato dai risultati di precedenti esperimenti in colture cellulari primarie da pazienti HGPS o da altre sindromi progeroidi associate a difetti dello stesso gene *LMNA* in cui i farmaci qui proposti (All Trans Retinoic Acid (ATRA), rapamicina, tricostatina A, anticorpoi anti IL6) hanno dimostrato di potere ridurre la quantità di progerina e in alcuni casi anche di prelamina A. Nonostante i farmaci considerati per questo studio siano già in uso per la cura di altre patologie, l'impiego per patologie non previste (off-label) richiede una sperimentazione su organismi completi. La recente disponibilità presso l'Università di Oviedo (Spagna) di un appropriato modello murino transgenico permette la sperimentazione non solo nell'animale affetto più gravemente dalla malattia (omozigote) ma anche nell'animale eterozigote per la mutazione, che rispecchia il genotipo umano (eterozigote dominante). In particolare, in queste condizioni è possibile anche valutare se i farmaci inducano la prevalenza dell'espressione della proteina WT su quella mutata per mezzo di un duplice meccanismo di inibizione trascrizionale associato ad un potenziamento della degradazione selettiva della proteina mutata.

Originalità e/o interesse dello studio (valore scientifico)
Lo studio è assolutamente originale, non essendo allo stato attuale in corso nessuno studio di validazione della rapamicina come farmaco anti-progerico nei modelli animali. Analogamente non è stata validata l'efficacia di ATRA e rapamicina in combinazione nei modelli animali di progeria. È interessante che la rapamicina sia stata già associata all'aumento dell'aspettativa di vita in modelli murini non patologici.
Per quanto riguarda la sperimentazione di Tricostatina A e anticorpi anti-IL6, l'uso di tali molecole nel modello murino di HGPS non è stato riportato. La tricostatina A è un farmaco in grado di indurre il rimodellamento della cromatina e in cellule progeriche contrasta le aberrazioni cromatiniche proprie della patologia. L'IL6 è una citochina associata alla senescenza cellulare che risulta aumentata in cellule progeriche e nel modello murino qui proposto (topo *Lmna* G609G). In cellule HGPS, La ricerca da noi proposta è mirata a testare l'efficacia di tali molecole somministrate singolarmente nel contrastare la patologia progeroide. Se verrà dimostrata l'efficacia di tricostatina A e inibitore di IL6 in somministrazione singola, se ne valuterà anche l'opportunità dell'uso in combinazione con gli altri farmaci oggetto di questo studio in una ricerca successiva.
Il valore aggiunto dello studio riguarda l'obiettivo specifico di esaminare l'efficacia dei farmaci citati sul processo osteolitico e osteoporotico già ampiamente documentato nell'animale. Tale aspetto, insieme agli aspetti legati all'invecchiamento accelerato (il topo G609G invecchia a una velocità 4 volte superiore rispetto al wild-type) rappresenta un fattore che rende lo studio proposto estremamente rilevante per la comprensione non solo della patologia della progeria e del relativo trattamento farmacologico, ma anche delle malattie ossee e cardiovascolari legate al normale processo di invecchiamento.

Eventuali ricadute nell'ambito della salute pubblica umana e/o animale (valore sociale)
La società europea ha raggiunto un'età media molto elevata. In questo contesto, la percentuale di patologie legate all'invecchiamento è in continuo aumento rispetto al totale delle malattie che affliggono i cittadini europei. Il progetto proposto affronta direttamente, in un modello animale geneticamente definito di invecchiamento accelerato, il problema del deterioramento osseo e dell'intero processo di invecchiamento allo scopo di validare potenziali farmaci in grado di contrastare la progeria e impedire l'osteolisi e l'osteoporosi. Di rilievo è il fatto che i farmaci proposti sono attualmente in uso per scopi terapeutici nel trattamento dei tumori o di patologie cutanee o autoimmuni o sono stati utilizzati in passato come immunosoprressori. L'utilizzo off-label che deriverebbe dalla loro validazione nel modello animale consentirebbe pertanto una rapida e sicura applicazione sull'uomo.

Eventuali ricadute nell'ambito della formazione (valore didattico)
I dati derivanti dallo studio proposto contribuiranno ad ampliare e approfondire le conoscenze sulla funzione delle lamine, proteine chiave nei processi d'invecchiamento e nella regolazione della funzionalità muscolare, del tessuto adiposo e osseo. Consentiranno inoltre di fornire nuovi elementi utili alla comprensione del processo d'invecchiamento normale e patologico.

Collaborazioni
Il progetto proposto si avvarrà delle seguenti collaborazioni:
Il Prof. Carlos Lopez-Otin (Departamento de Bioquìmica y Biologìa Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, 33006 Oviedo, Spagna) fornirà i fondatori della colonia murina e fornirà l'esperienza necessaria a svolgere le procedure sperimentali allo stato dell'arte ottimizzando il benessere di questi animali.
La Dott.ssa Maria Rosaria D'Apice (Fondazione Policlinico Tor Vergata, U.O.C. Laboratorio di Genetica Medica, 00133 Roma) porterà a termine la caratterizzazione genetica degli animali.

Previsione di spesa: € __40.000_