Titolo del progetto:
NUOVI BERSAGLI FARMACOLOGICI NELLA PROGERIA DI HUTCHINSON-GILFORD

acronimo: TARGETS

Responsabile del progetto:
Giovanna Lattanzi
Dirigente di Ricerca CNR
Istituto di Genetica Molecolare CNR unità di Bologna 40136 Bologna

Durata del progetto: 36 mesi

Progetto presentato il: 19/07/2021

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 osteolisi. 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 progerina. Non esiste ancora una cura per l'HGPS ed è quindi di primaria importanza sviluppare nuove strategie per il trattamento della malattia. Nel nostro Istituto (IGM-CNR), 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. **Tuttavia, non è stato chiarito come la progerina determini un incremento di interleuchina 6 e quali siano le molecole coinvolte nel processo di attivazione di interleuchina 6. Tra gli induttori di interleuchina 6 c'è il recettore dei mineralcorticoidi (MR), una proteina attivata dall'aldosterone che viene internalizzata nel nucleo dove funziona da fattore di trascrizione. In cellule HGPS, nostri recenti studi di espressione mediante analisi in microarray hanno evidenziato un incremento significativo dell'espressione di MR**. Studi preliminari in immunofluorescenza hanno confermato un aumento del MR in cellule HGPS. Questi risultati sono molto importanti perché MR è un induttore di interleuchina 6 e l'inibizione di MR mediante farmaci specifici già largamente utilizzati nella pratica clinica quali lo spironolattone, potrebbe portare a una riduzione dei livelli di interleuchina 6 in pazienti HGPS. È stato anche dimostrato che l'alterata regolazione di MR altera il differenziamento del tessuto adiposo, un importante organo bersaglio in HGPS, non solo perché la perdita di grasso determina problemi meccanici, ma anche perché la regolazione di alcuni ormoni e citochine (ad esempio la leptina) dipende dalla funzionalità degli adipociti.
Questo progetto ha lo scopo di chiarire il ruolo di MR nella patogenesi dell'HGPS e di valutare se l'inibizione di MR mediante spironolattone può ridurre i livelli di IL6 e gli effetti deleteri della progerina in parte mediati da IL6 nelle cellule progeriche Il coinvolgimento di MR nei processi di invecchiamento sarà determinato in cellule HGPS mediante analisi di marcatori di senescenza, analisi dell'interazione HDAC2-lamina A/C, già identificata come bersaglio della progerina, e analisi dei livelli di MR in topi transgenici LmnaG609G. L'efficacia dello spironolattone nel recupero del fenotipo cellulare sarà misurata in tutte le condizioni sperimentali.

Costo del progetto: **€ __50.000_**