

# NUOVI MODULATORI METABOLICI ED EPIGENETICI NELLA PATOGENESI DELLA DISTROFIA MUSCOLARE DI DUCHENNE: ANALISI DI ESPRESSIONE GENICA E PROTEICA IN DIVERSI MODELLI MURINI.

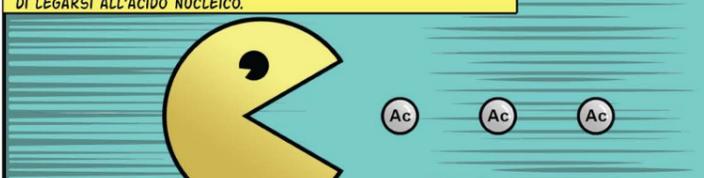
BRIGIDA BOCCANEGRA  
SEZIONE DI FARMACOLOGIA, DIPARTIMENTO DI FARMACIA - SCIENZE DEL FARMACO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI 'ALDO MORO'

I MODULATORI EPIGENETICI SONO MOLECOLE IN GRADO DI MODIFICARE L'ESPRESSIONE GENICA E DECIDERE SE UN GENE PUÒ ESSERE ON/OFF IN UN DATO MOMENTO E IN UNO SPECIFICO TIPO CELLULARE.



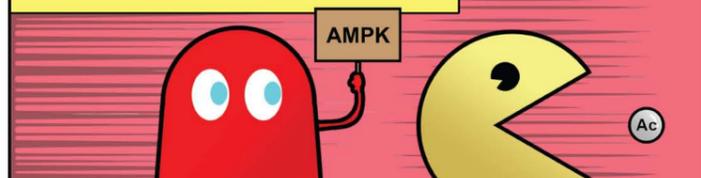
UN TIPO DI MODULAZIONE EPIGENETICA RIGUARDA GLI ISTONI, PROTEINE CHE AVVOLGONO IL DNA.

LE ISTONE DEACETILASI (HDAC) RIMUOVONO GRUPPI ACETILICI LEGATI AGLI ISTONI, CHE COSÌ POSSONO AVVOLGERSI PIÙ STRETTAMENTE AL DNA, IMPEDENDO AGLI APPARATI TRASCRIZIONALI DI LEGARSI ALL'ACIDO NUCLEICO.



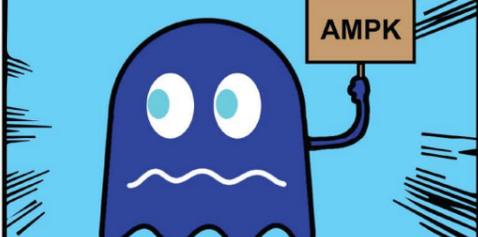
LE HDAC POSSONO QUINDI CONSIDERARSI SILENCERS EPIGENETICI!

LE HDAC POSSONO ESSERE INATTIVATE DA UNA PROTEINA CHIAMATA PROTEINA CHINASI ATTIVATA DA AMP (AMPK)



AMPK

TUTTAVIA, STUDI PRECEDENTI SUGGERISCONO CHE NEL MUSCOLO DISTROFICO AMPK NON FUNZIONA CORRETTAMENTE.



AMPK

IL MANCATO CONTROLLO DELLE HDAC DA PARTE DI AMPK POTREBBE SILENZIARE PIÙ DEL DOVUTO ALCUNI GENI CHIAVE NELLO SVILUPPO E NEL METABOLISMO MUSCOLARE.

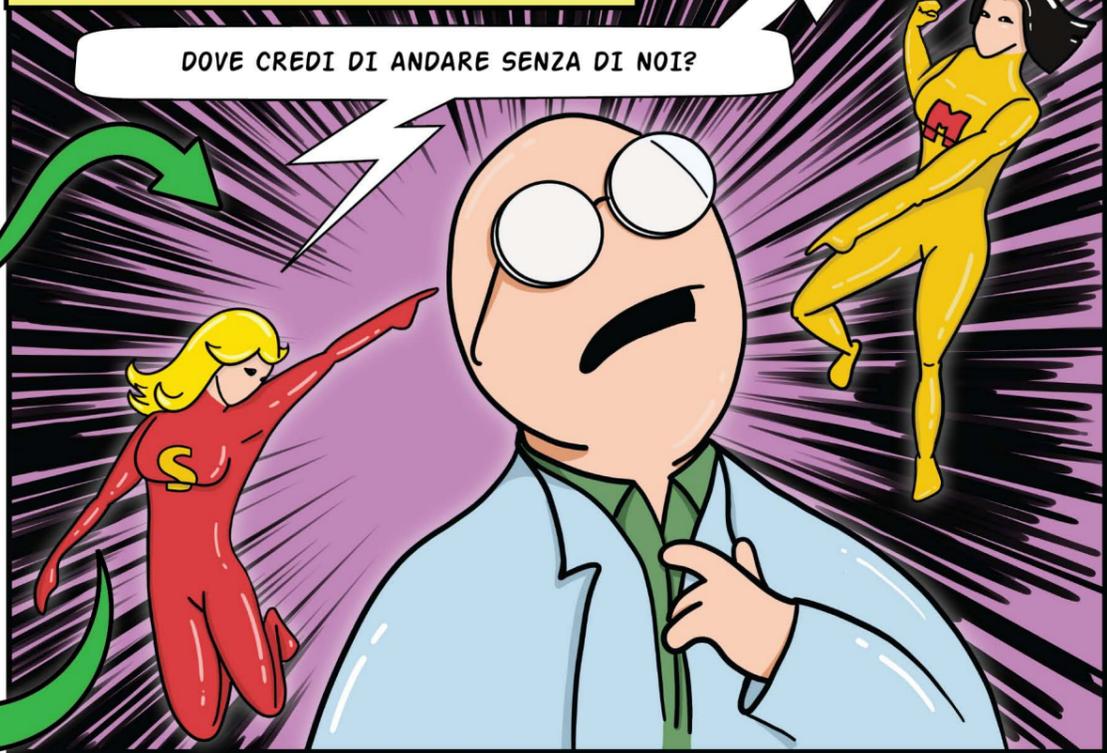
INDAGHIAMO SUL POSSIBILE RESPONSABILE...



IO SONO LKBI! COLUI CHE ATTIVA A MONTE AMPK!

...MA LKBI NON FUNZIONA SENZA DUE FEDELI ALLEATE: LE PROTEINE M025 E STRADA!

DOVE CREDI DI ANDARE SENZA DI NOI?



M025

STRADA

ABBIAMO QUINDI ANALIZZATO L'ESPRESSIONE GENICA E PROTEICA DI LKBI-M025-STRADA IN DUE DIVERSI MODELLI ANIMALI DI TOPOLINI DISTROFICI (MDX E D2 MDX) IN DIFFERENTI CONDIZIONI SPERIMENTALI E IN TOPOLINI SANI, UTILIZZATI COME CONTROLLO.



ED ECCO COSA ABBIAMO SCOPERTO...

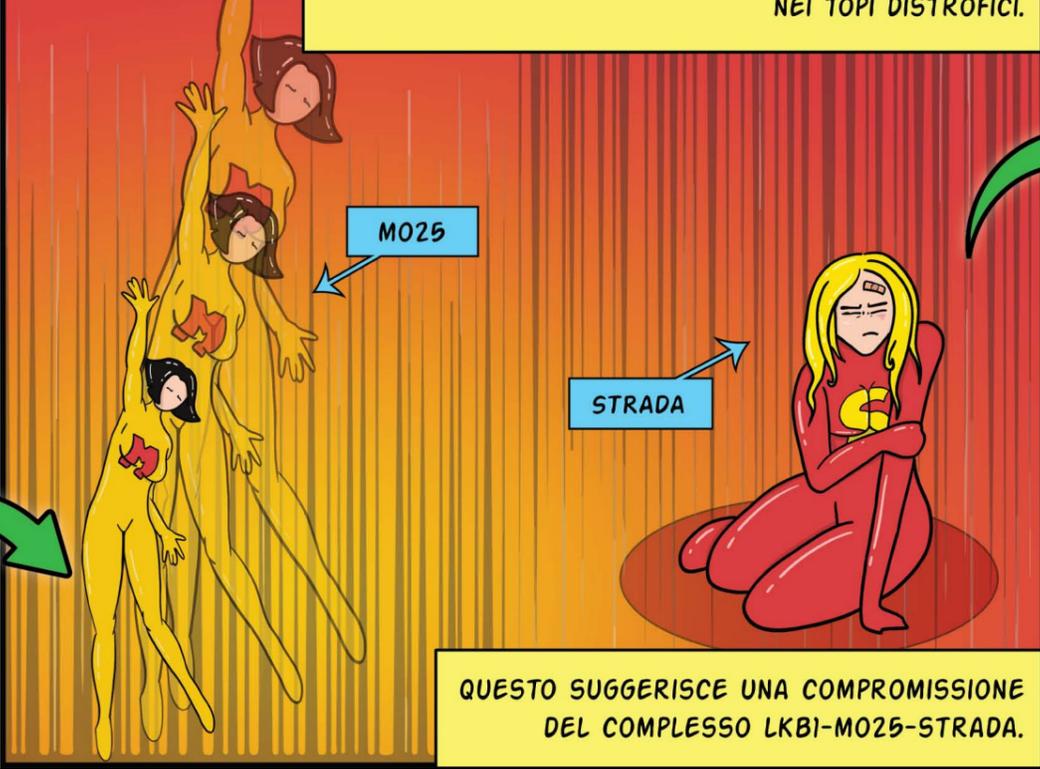
L'ESPRESSIONE DI LKBI È RIDOTTA IN TUTTI I TOPOLINI DISTROFICI ANALIZZATI.



LKBI

QUESTO POTREBBE SPIEGARE IL DIFETTO DI ATTIVAZIONE DI AMPK.

ANCHE I LIVELLI DELLE DUE PROTEINE ACCESSORIE M025 E STRADA SONO SIGNIFICATIVAMENTE PIÙ BASSI NEI TOPI DISTROFICI.



M025

STRADA

QUESTO SUGGERISCE UNA COMPROMISSIONE DEL COMPLESSO LKBI-M025-STRADA.

ABBIAMO INOLTRE ANALIZZATO L'ESPRESSIONE DI UN IMPORTANTE GENE CONTROLLATO DA HDAC

IO SONO MEF2C! UN FATTORE MIOGENICO CHE STIMOLA IL METABOLISMO OSSIDATIVO NELLE CELLULE MUSCOLARI!



O<sub>2</sub>

L'ESPRESSIONE DI MEF2C È RIDOTTA SIA NEL TOPO BLIO MDX CHE D2 MDX -- NEL TOPO BLIO MDX ESERCITATO, SI OSSERVA UNA ULTERIORE RIDUZIONE DI MEF2C RISPETTO AL TOPO BLIO MDX SEDENTARIO.



MEF2C

NEL TOPO BLIO MDX ESERCITATO È COMPROMESSO L'ACCOPIAMENTO MECCANICO METABOLICO, CON LA RIDUZIONE DEI GENI CORRELATI AL METABOLISMO OSSIDATIVO NEL MUSCOLO.

I NOSTRI RISULTATI APRONO NUOVE PROSPETTIVE PER FUTURI ESPERIMENTI UTILI PER APPROFONDIRE IL RUOLO DI LKBI E DELLE HDAC NELLA PATOLOGIA DISTROFICA.

LO SCOPO È QUELLO DI IDENTIFICARE NUOVI BIOMARKERS E BERSAGLI FARMACOLOGICI E VALIDARE POSSIBILI ASSOCIAZIONI DI FARMACI IN STUDI PRECLINICI.

E LA RICERCA NON FINISCE QUI!  
ABBIAMO STUDIATO IL COMPORTAMENTO DI LKBI...  
...MA PERCHÉ È COSÌ COMPROMESSO NELLA MALATTIA DISTROFICA?  
ESISTONO FARMACI IN GRADO DI RIMETTERLO IN SESTO?

**CONTINUA...**