

Progetto: Validazione di un nuovo trattamento antiossidante multi-target per la terapia della distrofia muscolare di Duchenne.

Background - Sebbene la mancanza di una distrofina funzionale sia la causa diretta ed iniziale della distrofia muscolare di Duchenne (DMD), molti altri eventi conseguenti, come ad esempio lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica, contribuiscono al danno muscolare sia scheletrico che cardiaco nei pazienti. Tutti questi eventi sono considerati possibili bersagli di terapie mirate per attenuare i sintomi e rallentare il progredire della malattia. A questo scopo abbiamo testato nel modello animale di DMD (topi *mdx*) l'efficacia dell'estere etilico della N-acetilcisteina (NACET), un composto di semplice ed economica sintesi, derivato dall'aminoacido cisteina, con molteplici e importanti proprietà non riscontrate insieme in nessuno degli agenti precedentemente sperimentati per la terapia della DMD: elevata biodisponibilità, potente attività antiossidante e, come da noi recentemente riportato, capacità di attivare NRF2, un regolatore genico in grado di agire positivamente sui numerosi eventi che portano alla degenerazione del muscolo distrofico.

Risultati ottenuti - A topi *mdx* giovani (ancora in accrescimento) è stata somministrata per quattro settimane NACET diluita nell'acqua da bere. Sono state testate due diverse concentrazioni e, come atteso viste le caratteristiche della molecola, entrambe sono state tollerate senza problemi; rispetto agli animali non trattati non sono state evidenziate differenze né nella curva di crescita né nella morfologia e nel peso di fegato, milza, reni e cuore. Dal punto di vista della efficacia terapeutica sono stati valutati gli effetti sulla forza muscolare, nel muscolo gastrocnemio (il polpaccio), e sul quadro istologico, nel muscolo tibiale anteriore (parte anteriore della gamba). **Il trattamento con la dose maggiore di farmaco ha portato ad un aumento del 14% della forza contrattile del muscolo.** Tale differenza si è mantenuta pressoché inalterata anche in presenza di contrazioni eccentriche, che solitamente sono assai deleterie per il muscolo distrofico. Le analisi istologiche al contrario non hanno mostrato differenze statisticamente significative a livello di fibrosi e infiammazione, che però andranno meglio valutate in animali sottoposti ad un trattamento più prolungato. Sempre dal punto di vista del quadro istologico i risultati indicano un possibile aumento della rigenerazione muscolare ed una concomitante diminuzione del numero di fibre necrotiche (ovverosia di fibre in corso di eliminazione in quanto troppo danneggiate per essere riparate); tali misurazioni hanno però riguardato sinora un numero limitato di animali e bisognerà quindi attendere il completamento delle analisi per trarre conclusioni statisticamente significative.

Sviluppi futuri – Nel breve periodo (all'interno dell'arco temporale del progetto finanziato) ci proponiamo di analizzare più nel dettaglio l'effetto di NACET sul muscolo distrofico e su un numero maggiore di animali, in modo da confermare la diminuzione del numero delle fibre necrotiche e l'aumento della rigenerazione muscolare. A lungo termine i dati ottenuti ci permetteranno di richiedere ulteriori finanziamenti allo scopo di valutare l'effetto di NACET con trattamenti più prolungati nel tempo arrivando fino alla fase stazionaria della malattia ed ottenere risultati ancora migliori. Ancora più a lungo termine, se i risultati continueranno a essere positivi, potremo pensare di passare a studi clinici più complessi, che rappresentano il passo necessario per portare questa possibile terapia un giorno ai pazienti.

Contatti per ulteriori informazioni:

Prof. Federico Galvagni – Università di Siena - +39 0577 232424 - federico.galvagni@unisi.it

Prof. Libero Vitiello – Università di Padova - + 39 049 827 6212 - libero.vitiello@unipd.it

