

Background: Oltre che nei muscoli, alcune varianti di distrofina sono espresse in diversi tipi di cellule del sistema nervoso. Nei soggetti con Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) si osservano alterazioni nei circuiti neuronali, ben studiate nel cervello, ma non nel midollo spinale, la regione del sistema nervoso a diretto contatto con i muscoli scheletrici. Questa connessione è mediata dai motoneuroni, responsabili della contrazione muscolare, e dai neuroni sensoriali, che trasmettono informazioni dal muscolo al midollo spinale. Nella DMD, entrambe le vie potrebbero essere compromesse, sia direttamente dalla mancanza di distrofina, che indirettamente, attraverso il contatto con i muscoli danneggiati.

Obiettivo specifico Il progetto si propone di studiare, in un modello murino di DMD (topo *mdx*), le proprietà strutturali e funzionali dei neuroni motori e sensoriali, e delle loro connessioni nel midollo spinale. L'obiettivo è valutare se e come la loro interazione sia alterata e se questo si traduca in anomalie del movimento. Inoltre, verrà indagato se il farmaco TRAM-34, che ha mostrato proprietà muscolo-protettive nei topi *mdx*, eserciti questi effetti anche sul circuito sensori-motorio.

Rilevanza per i pazienti. Il circuito formato dai neuroni sensoriali, che trasmettono le informazioni dal muscolo al midollo spinale, e dai motoneuroni, che regolano il muscolo scheletrico in risposta a queste informazioni, è alla base della *propriocezione*, che si ipotizza possa essere alterata nei bambini con DMD. La propriocezione è fondamentale per il tono muscolare a riposo e durante la deambulazione, regolando l'andatura e contribuendo alla prevenzione delle cadute. Pertanto, le frequenti cadute dei bambini con DMD potrebbero dipendere non solo dalla debolezza muscolare, ma anche da propriocezione e tono muscolare inadeguate.

Risultati ottenuti. Le analisi finora condotte sul circuito sensori-motorio propriocettivo. Indicano che: 1) Nei neuroni sensoriali dei topi *mdx* l'ingresso di calcio in risposta alla stimolazione elettrica è ridotto, con la possibile riduzione della loro capacità di comunicare con i motoneuroni. 2) L'attività dei neuroni sensoriali messi in coltura con muscoli normali o con muscolo distrofico può variare in modo differente per i due genotipi, suggerendo differenze nell'interazione neurone-muscolo. 3) Il nervo sciatico dei topi *mdx* (che contiene fibre sia sensoriali che motorie) mostra alterazioni significative, implicando difetti nella conduzione nervosa. 4) La densità di motoneuroni nel midollo spinale dei topi *mdx* è ridotta rispetto ai topi normali mentre le dimensioni del soma aumentano, indicando sofferenza neuronale. 5) la segnalazione inibitoria mediata dal GABA potrebbe essere alterata in animali *mdx* a paragone con i wild-type.

Impatto dei risultati ottenuti sulla vita dei pazienti e sulla comunità scientifica. Questi risultati evidenziano la necessità di studiare in dettaglio il circuito muscolo-neuroni sensoriali-neuroni motori-muscolo, le cui alterazioni possono influire sul controllo motorio nella DMD. Poiché la propriocezione può essere "educata" tramite fisioterapia mirata, comprenderne le alterazioni offre spunti per terapie più efficaci. Inoltre, un farmaco analogo al TRAM-34 autorizzato per uso umano potrebbe in futuro essere validato in una sperimentazione clinica.

Sviluppi futuri. 1) caratterizzare in dettaglio gli effetti di muscoli normali e distrofici sulle colture di neuroni sensoriali; 2) studiare le proprietà funzionali dei motoneuroni e la risposta indotta dalla stimolazione dei neuroni sensoriali; 3) analizzare possibili alterazioni delle connessioni tra neuroni sensoriali e motori nel midollo spinale; 4) valutare differenze di coordinazione motoria in topi *mdx* di diversa età

Potenziali applicazioni dei risultati. Se confermata, l'ipotesi di lavoro potrà guidare lo sviluppo di terapie mirate a migliorare la propriocezione, intervento sempre più rilevante man

mano che le terapie farmacologiche e innovative allungano la fase deambulante nei pazienti DMD.

Contatti per ulteriori informazioni:

francesca.grassi@uniroma1.it; egle.destefano@uniroma1.it