

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

Background -Sebbene la mancanza della distrofina sia la causa diretta della distrofia muscolare di Duchenne (DMD), molti altri eventi conseguenti, come ad esempio lo stress ossidativo e l'infiammazione, contribuiscono al danno del tessuto muscolare e cardiaco. Tutti questi eventi sono possibili bersagli di terapie mirate per attenuare i sintomi e rallentare il progredire della malattia. In questo progetto abbiamo verificato i possibili effetti terapeutici dell'estere etilico della N-acetilcisteina (NACET) nel modello animale di DMD più comunemente utilizzato: i topi *mdx*. NACET è un derivato dell'aminoacido cisteina, facile da sintetizzare e poco costoso, che presenta molteplici e importanti proprietà non riscontrate insieme in nessuno degli agenti precedentemente sperimentati per la terapia farmacologica sintomatica della DMD. NACET ha infatti una elevata biodisponibilità, una potente attività antiossidante e, come da noi recentemente riportato, la capacità di attivare NRF2, un regolatore genico in grado di contrastare diversi meccanismi fisiopatologici propri del muscolo distrofico.

Risultati ottenuti - Sono stati trattati animali di sei settimane di età, ai quali è stata somministrata per quattro settimane NACET diluita nell'acqua da bere ed entrambe le concentrazioni utilizzate sono state tollerate senza problemi. Infatti, il confronto tra animali trattati e non trattati non ha evidenziato 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 gastrocnemio.** Tale differenza si è mantenuta pressoché inalterata anche dopo contrazioni eccentriche ripetute, un tipo di sollecitazione che solitamente è assai deleteria per la funzionalità del muscolo distrofico. **Inoltre, negli animali trattati con la dose maggiore di farmaco è stato possibile apprezzare una riduzione maggiore del 50% del numero di fibre necrotiche (fibre in degenerazione non reversibile) nel muscolo tibiale anteriore.** Nelle stesse sezioni sono state analizzate anche l'area delle fibre muscolari, la sostituzione fibrosa e l'infiammazione, senza evidenziare differenze statisticamente significative tra le condizioni sperimentali prese in considerazione. A tale riguardo va però sottolineato come a dieci settimane di età i topi *mdx* si trovino ancora nel periodo di degenerazione/rigenerazione muscolare acuta che caratterizza le loro fasi iniziali di accrescimento. Per tale motivo gli effetti del trattamento con NACET sul quadro istologico andranno ripetute trattando animali per un periodo più prolungato, così da raggiungere un'età alla quale il fenotipo distrofico si sia stabilizzato.

Sviluppi futuri –Al momento stiamo procedendo alla analisi di attivazione genica nei muscoli tibiali anteriori e diaframma prelevati da animali trattati e non trattati, nonché da animali di controllo non distrofici. Tali analisi hanno lo scopo di ottenere indicazioni specifiche sui meccanismi molecolari alla base degli effetti terapeutici di NACET. Stiamo inoltre completando le analisi istologiche sui campioni già raccolti, per misurare l'eventuale effetto del trattamento sui processi di rigenerazione muscolare. I dati ottenuti sinora sono inoltre stati utilizzati per richiedere finanziamenti ad altre agenzie, allo scopo di valutare l'effetto di NACET con trattamenti più prolungati nel tempo arrivando fino alla fase stazionaria della malattia, come indicato sopra. In prospettiva, se i risultati si confermassero positivi ci sarebbero le basi per poter pensare a studi clinici più complessi, che rappresenterebbero il passo necessario per portare NACE T ad essere una nuova opzione terapeutica disponibile per i pazienti affetti da DMD.

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