



Finanziato
dall'Unione europea
NextGenerationEU



Ministero
dell'Università
e della Ricerca



Italiadomani
PIANO NAZIONALE
DI RIPRESA E RESILIENZA



Consiglio Nazionale
delle Ricerche

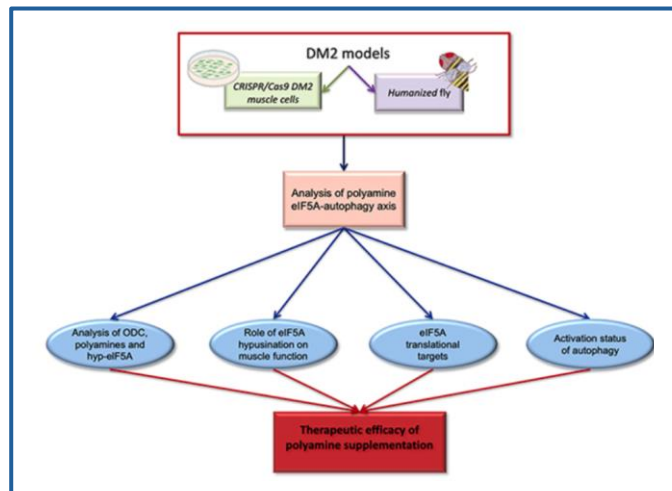
Titolo del progetto: Analisi del ruolo di eIF5A e dell'autofagia nella patogenesi della Distrofia Miotonica di tipo Type 2

Acronimo RoAD-M2

Partners:

- IBPM-CNR: Maria Patrizia Somma
- Università Sapienza: Laura Ciapponi PI

mariapatrizia.somma@cnr.it



Descrizione:

La Distrofia Miotonica di tipo 2 (DM2) è una malattia genetica multisistemica del muscolo scheletrico causata dall'espansione della sequenza CCTGn nell'introne 1 del gene CNBP/ZNF9. La deplezione di CNBP nei tessuti muscolari di *Drosophila melanogaster* causa disfunzioni locomotorie reminiscenti la DM2 e una ridotta traduzione dell'ornitina decarbossilasi (ODC), enzima essenziale per la sintesi delle poliammine. La deplezione di CNBP compromette anche l'ipusinazione di eIF5A mediata dalle poliammine e l'autofagia e la ridotta ipusinazione di eIF5A fenocopia i difetti locomotori dipendenti da CNBP. Il nostro modello di lavoro è che la alterazione della via CNBP-ODC-poliammina causi difetti locomotori influenzando l'autofagia mediata da eIF5A.

Finalità:

La nostra ipotesi è che la mutazione del gene CNBP causi: i. ridotta biosintesi di ODC; ii. deplezione delle poliammine; iii. diminuzione dell'ipusinazione di eIF5A; iv. riduzione dei suoi target coinvolti nell'autofagia. Per dimostrare questa ipotesi intendiamo 1). generare e caratterizzare nuovi modelli animali e cellulari di DM2; 2) studiare l'asse poliammina-eIF5A-autofagia nella patogenesi di DM2; 3) valutare l'efficacia terapeutica della somministrazione di poliammine nei modelli di DM2

Risultati attesi:

I nostri risultati forniranno nuove conoscenze sui meccanismi della patogenesi della DM2 e su possibili futuri strumenti terapeutici. Se i nostri risultati confermeranno il ruolo chiave svolto dalla carenza di poliammina nella disfunzione muscolare DM2 e l'efficacia terapeutica dell'integrazione di poliammina nei nostri modelli, ciò porterà a ulteriori studi in modelli preclinici e in pazienti con DM2 per valutare sia a livello diagnostico che terapeutico la rilevanza clinica di questi risultati