

Ruolo della via di transulfurazione nella fisiopatologia del muscolo scheletrico

La via di transulfurazione (TSP) è un complesso sistema di reazioni enzimatiche deputato alla biosintesi di diversi metaboliti solforati, quali L-cisteina, glutatione, taurina e acido solfidrico (H₂S). È noto che la TSP ha un ruolo fondamentale nel controllo dello stato redox cellulare, ed alterazioni della sua attività comportano un aumento dello stress ossidativo con conseguenze dannose per tutti gli organi e i tessuti. Tuttavia, il coinvolgimento della TSP nella fisiopatologia del muscolo scheletrico (SKM) non è ancora stato chiarito. Recentemente, il nostro gruppo di ricerca ha evidenziato un ruolo della TSP nella funzionalità del SKM. Abbiamo infatti dimostrato che la biosintesi di H₂S è aumentata nell'ipertermia maligna, una sindrome umana caratterizzata da un'anomala iper-contrattilità del SKM in seguito all'esposizione ad anestetici volatili. Viceversa, nella distrofia muscolare di Duchenne, nota miopatia genetica caratterizzata da atrofia muscolare, la TSP risulta fortemente ridotta. Queste evidenze suggeriscono un ruolo centrale della TSP, e in particolare dell'H₂S, nella contrattilità del SKM. Tale ipotesi è confermata dall'evidenza che i topi in cui è assente l'enzima cistationina γ -liasi, uno degli enzimi principali della TSP, vanno incontro a danno ossidativo del SKM, sviluppando una grave miopatia. Pertanto, questo progetto di ricerca mira a studiare il ruolo del TSP nella funzionalità del SKM sia in condizioni fisiologiche che patologiche. A tal fine, sarà valutata l'espressione di geni ed enzimi che regolano il TSP, in modelli cellulari e animali di diverse miopatie mediante analisi trascrittomica, proteomica e modificazioni post-traduzionali, seguite da studi *in vivo*. Quando disponibili, saranno analizzati campioni umani di SKM di pazienti affetti da diverse miopatie. Attraverso una strategia di silenziamento genico e/o trattamenti farmacologici selettivi per i geni alterati e/o le proteine che regolano la TSP, il progetto mira anche a identificare nuovi bersagli terapeutici per le miopatie per le quali non esiste ancora un trattamento efficace.