

Poster P.01.13

SPERMIDINE AS NEW CANDIDATE FOR THE TREATMENT OF COL6 MYOPATHIES (SPECTRE-COL6)

Castagnaro S.^[1], Gambarotto L.^[1], Metti S.^[1], Da Ros F.^[1], Sabatelli P.^[3], Basso D.^[2], Bonaldo P.^[1]

^[1]University of Padova, Dept. of Molecular Medicine ~ Padova ~ Italy, ^[2]University Hospital Padova, Dept. of Medicine ~ Padova ~ Italy, ^[3]Rizzoli Hospital, IGM-CNR, Laboratory of Molecular Genetics ~ Bologna ~ Italy

Broad objectives and specific aims.

Our focus is laying the foundations for prospective clinical trials in patients affected by Collagen VI (COL6)-related myopathies, namely Ullrich Congenital Muscular Dystrophy (UCMD) and Bethlem Myopathy (BM) (1). This translational project is aimed at: i) elucidating in detail the effects of a non-toxic nutraceutical agent, using the most promising molecule we identified for therapeutic approaches in BM and UCMD, namely spermidine (Spd); ii) establishing novel non-invasive biomarkers and previously undescribed preclinical outcome measures for COL6-related myopathies, in collaboration with Prof. Daniela Basso (Dept. of Medicine, University Hospital Padova).

Background/Rationale.

We previously demonstrated that Spd is capable to rescue the myopathic phenotype of COL6 null mice by reactivating autophagy (2,3), the pro-survival pathway we found to be deregulated in both mutant mice and BM/UCMD patients (4). A pilot clinical trial by low-protein diet in BM/UCMD patients showed the efficacy of this approach in modulating autophagy and counteracting disease progression (5), pointing at autophagy as a valuable therapeutic target. As a non-toxic natural compound promoting autophagy, Spd represents an excellent choice for therapy.

Research design and methods for achieving the stated objectives.

We will characterize autophagic defects of patient-derived primary myoblasts and fibroblasts, obtained from our international clinical collaborators. Further, we will validate Spd efficacy on patient-derived in vitro myoblasts and fibroblasts. Finally, we will assess the use of blood-derived leukocytes and exosomes as non-invasive biomarkers for monitoring Spd in vivo effects. For the completion of these tasks, we will collaborate with the experienced clinical research team of Prof. Basso, who will perform proteomic assays on cell- and blood-derived exosomes and will design standard operating procedures for biomaterial handling.

Anticipated output.

The achievement of our goals will provide key information and new standardized procedures, paving the way for Spd use in clinical settings. Validation of the identified Spd molecular targets using BM/UCMD in vitro models will allow establish its efficacy and safety. Moreover, the identification of novel non-invasive biomarkers for diagnostic purposes and for the evaluation of Spd effects will be of great help for future clinical studies and trials in these rare diseases.

Dal laboratorio alla clinica: la spermidina come nuovo candidato per il trattamento delle miopatie da deficit di COL6.

Il nostro gruppo studia da anni le malattie muscolari da carenza di collagene VI (COL6), le cui forme principali sono la distrofia congenita di Ullrich e la miopatia di Bethlem (1,3). I nostri studi precedenti avevano contribuito a chiarire i meccanismi patologici che le caratterizzano e a identificare possibili

terapie in grado di migliorarne i sintomi ed i difetti muscolari (2-5). Ora, ci proponiamo di valutare le potenzialità di una molecola chiamata spermidina, solubile in acqua e presente in numerose sostanze naturali, che in studi recenti abbiamo dimostrato essere in grado di attivare una risposta cellulare nota come autofagia (2). L'autofagia rappresenta la "via di smaltimento rifiuti" della cellula: se non funziona bene, i rifiuti si accumulano e creano danni (6). Proprio l'autofagia è alterata nei pazienti Ullrich e Bethlem e nel modello murino privo di COL6, e la sua riattivazione risulta benefica e migliora lo stato del muscolo ammalato (4).

Questo progetto mira a testare l'efficacia della spermidina in cellule dei pazienti Ullrich e Bethlem e nei topi privi di COL6. In particolare: (a) verranno caratterizzati i difetti di autofagia nelle cellule umane prive di COL6 ottenute da pelle e da muscolo; (b) verrà fornita la spermidina ai topi nell'acqua da bere, per testare la sua capacità di recuperare il calo di forza muscolare osservato in assenza di COL6; (c) si indagherà quali parametri biologici siano misurabili nel sangue e nelle cellule ottenute sia da questi animali, sia dai pazienti Ullrich e Bethlem, in risposta ai trattamenti con spermidina.

I risultati di questo studio potranno le basi necessarie per poter progettare nuovi trial clinici a favore dei pazienti affetti da miopatie con deficit di COL6, che prevedano l'utilizzo di un nutraceutico facilmente assumibile e potenzialmente privo di effetti collaterali sgraditi. Inoltre, al fine di aumentare il benessere dei pazienti, cercheremo di individuare nuovi strumenti per il monitoraggio delle risposte terapeutiche che riducano il ricorso ad interventi invasivi quali i prelievi di biopsie muscolari (ad esempio, tramite analisi del sangue o piccoli prelievi di pelle).

(1) Cescon et al., J Cell Sci 2015

(2) Chrisam et al., Autophagy 2015

(3) Bonaldo et al., Hum Mol Genet 1998

(4) Grumati et al., Nat Med 2010

(5) Castagnaro et al., Autophagy 2016

(6) Levine and Kroemer, Cell 2019

Distrofia Muscolare Congenita di Ullrich; Miopatia di Bethlem

Coordinator: Paolo Bonaldo

Duration (N. Years): 2

Starting year: 2020

Telethon Project (nr):

GGP19229

Disease Name:

Ullrich Muscular Dystrophy; Bethlem Myopathy

Keywords:

Collagen VI disorders, Spermidine, Biomarkers