

Poster P.01.3

DETRIMENTAL ROLE OF COMPLEMENT C1/WNT AXIS IN DYSTROPHIC MUSCLE

Florio F.*, Papa F., Libergoli M., Accordini S., Gharat V., Biressi S.

1 Dulbecco Telethon Institute, University of Trento ~ Trento ~ Italy

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is the most common inherited muscle disease of childhood. Although under normal conditions muscle stem cells present a very powerful regenerative response, the regenerative potential is progressively lost in patients affected by DMD and fibrotic tissue progressively replaces muscle fibers leading to an impairment of muscle function.

Recent observations from different laboratories, including our, are indicating that an elevated WNT-signaling in dystrophic muscles plays a detrimental role in the regenerative process and promotes the accumulation of fibrotic tissue^{1,2}. Still, the molecular and cellular events responsible for the elevated WNT-signaling in dystrophic muscle are completely unexplored. Importantly, in addition to the role in innate immunity, the complement complex C1q has been recently reported to activate the canonical WNT-signaling³. Based on these observations we formulated the hypothesis that complement C1 complex could be responsible for the enhanced activity of the WNT-signaling pathway in DMD. By combining in vitro and in vivo approaches, we obtained compelling evidence supporting this idea. In particular, our observations indicate that cells colonizing the muscles of the dystrophic mdx mice can secrete distinct subunits of the complement complex C1 and can therefore act as combinatorial source of WNT-activity.

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è la malattia muscolare genetica infantile più comune. Sebbene in condizioni normali le cellule staminali muscolari presentino una risposta rigenerativa molto potente, il potenziale rigenerativo si perde progressivamente nei pazienti affetti da DMD e il tessuto fibrotico sostituisce progressivamente le fibre muscolari portando ad una compromissione della funzione muscolare.

Recenti osservazioni di diversi laboratori, incluso il nostro, indicano che un'elevata attivazione della via del segnale del WNT nei muscoli distrofici svolge un ruolo dannoso nel processo rigenerativo e promuove l'accumulo di tessuto fibrotico^{1,2}. Tuttavia, gli eventi molecolari e cellulari responsabili dell'elevata attivazione della via del WNT sono completamente inesplorati. È importante sottolineare che, oltre al ruolo nell'immunità innata, il complesso di complemento C1q è stato recentemente segnalato essere capace di attivare la via del segnale di WNT³. Abbiamo quindi formulato l'ipotesi che il complesso del complemento C1 potrebbe essere responsabile dell'aumento della attività della via del segnale di WNT nella DMD. Combinando approcci in vitro e in vivo, abbiamo ottenuto diverse evidenze a sostegno di questa idea.

1. Biressi, S. et al. A Wnt-TGFβ2 axis induces a fibrogenic program in muscle stem cells from dystrophic mice. *Sci. Transl. Med.* 6, 267ra176–267ra176 (2014).
2. Trenz, F. et al. A muscle resident cell population promotes fibrosis in hindlimb skeletal muscles of mdx mice through the Wnt canonical pathway. *Am.J.Physiol Cell Physiol* 299, C939–C947 (2010).
3. Naito, A. T. et al. Complement C1q activates canonical Wnt signaling and promotes aging-related phenotypes. *Cell* 149, 1298–1313 (2012).

Distrofia Muscolare di Duchenne

Coordinator: Stefano Biressi
Duration (N. Years): 5
Starting year: 2014

Telethon Project (nr):

TCP 13007

Disease Name:

Duchenne Muscular Dystrophy

Keywords:

Duchenne muscular dystrophy, Stem cell dysfunction, Fibrosis