

1. Record Nr.	TD13089772
Autore	Marcuzzi, Annalisa
Titolo	Effetto di composti isoprenoidi sul fenotipo infiammatorio del difetto di mevalonato chinasi (MKD) [Tesi di dottorato]
Editore	Università degli studi di Trieste, 2010-04-21T08 : 04 : 08Z
Lingua di pubblicazione	Italiano
Formato	Tesi di dottorato
Livello bibliografico	Monografia
Note	diritti: <a href="http://www.openstarts.units.it/dspace/default-license.jsp">http://www.openstarts.units.it/dspace/default-license.jsp</a> diritti: NO EMBARGO
Sommario	<p>Introduzione Il difetto di mevalonato chinasi (MKD), è una rara patologia autosomica recessiva, dovuta a mutazioni a carico del gene MVK, che codifica per la mevalonato-chinasi (MK), enzima chiave del metabolismo del colesterolo e degli isoprenoidi, la cui attività è ridotta -parzialmente (sindrome da Iper-IgD, HIDS) o in modo significativo (Mevalonico aciduria, MA). Tale patologia appartiene alla famiglia delle sindromi autoinfiammatorie caratterizzate da febbri periodiche (o ricorrenti) in cui ci sono dei disordini sistemici dell'organismo caratterizzati dalla comparsa di un'infiammazione spontanea non apparentemente attribuibile ad alcun evento esogeno (infezione microbica) o ad una patologia già presente (neoplasia, etc). Nel modello autoinfiammatorio della MKD non è ancora chiaro come il difetto a carico del gene MVK possa essere responsabile degli aspetti infiammatori della malattia stessa anche se la teoria più accreditata indica che la diminuzione dei prodotti finali isoprenoidi possa spiegare il fenotipo infiammatorio, tanto che recentemente è stato dimostrato che il blocco della via del mevalonato e la conseguente diminuzione di isoprenoidi induce elevata secrezione di IL-1? (marker specifico dell'indice di infiammazione per l'MKD) mediante l'auto-processamento della caspasi-1. Ad oggi l'MKD risulta orfana di una terapia eziologia specifica. Scopo Gli scopi principali di questa tesi di dottorato sono</p>

stati i seguenti: I. La costruzione di un modello cellulare e murino della malattia che riproducesse il fenotipo infiammatorio tipico dell' MKD II. Valutazione di diversi interventi farmacologici su tali modelli malattia. Materiali e Metodi ? La parte di lavoro svolto in vivo si è basata prima su una linea cellulare murina (Raw 264.7) poi su monociti umani di donatori ed infine su monociti di pazienti di MKD; mentre gli studi condotti in vivo si sono avvalsi di topi Balb/c. ? II blocco della via metabolica del mevalonato è stato realizzato con 2 classi di inibitori : gli aminobifosfonati e la statine. ? I principali interventi farmacologici valutati sono stati gli isoprenoidi naturali (NEIs)(geraniolo, farnesolo, geranylgeraniolo, mentolo) e gli inibitori della farnesiltransferasi (FTIs)(Manumicina A, Tipifarnib, Lonafarnib). Risultati I. L'utilizzo dell'aminobifosfonato (alendronato) e/o della statina (lovastatina) seguiti da un stimolo pro-flogogeno quale LPS o MDP, riproduce sia in vivo sia in vitro il modello malattia dell'MKD. II. Gli NEIs parimenti agli FTIs risultano essere efficaci nel reinvertire lo stato infiammatorio indotto nei modelli malattia. In particolare, in alcuni casi, si può riscontrare anche un loro effetto sinergico che aumenta la capacità anti-infiammatoria dei singoli. Conclusioni e prospettive future I risultati, fino ad oggi ottenuti, risultano molto promettenti nell'inquadrare gli isoprenoidi e gli inibitori della farnesil transferasi come dei validi interventi farmacologici nella cura dell'MKD. Nel prossimo futuro ci riproponiamo di approfondire lo studio di questi composti e di valutare un loro impiego per la cura e la prevenzione dei danni neurologici caratteristici della forma più grave della MKD, ossia della mevalonico aciduria. 2008/2009

---

Localizzazioni e accesso

[http://memoria.depositolegale.it/\\*/http://hdl.handle.net/10077/3454](http://memoria.depositolegale.it/*/http://hdl.handle.net/10077/3454)

---