



UNIVERSITÀ DI MILANO
“CENTRO DINO FERRARI”

PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE MALATTIE
NEUROMUSCOLARI E NEURODEGENERATIVE



FONDAZIONE IRCCS CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

FONDAZIONE DI RICOVERO E CURA A CARATTERE
SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA

**“REALIZZAZIONE DI UN MODELLO MATEMATICO PREDITTIVO
DEL COMPORTAMENTO BIOMECCANICO DEL MUSCOLO
SCHELETRICO SANO E DISTROFICO”**

Laboratorio di Cellule Staminali
“Centro Dino Ferrari”

Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti
Università degli Studi di Milano
Fondazione IRCCS Ca' Granda - Ospedale Maggiore Policlinico
Responsabile Prof. Yvan Torrente

in collaborazione con
Dipartimento di Chimica, Materiali e Ingegneria Chimica “Giulio Natta”
Politecnico di Milano
Referente: Prof. José Félix Rodríguez Matas



UNIVERSITÀ DI MILANO
“CENTRO DINO FERRARI”

PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELLE MALATTIE
NEUROMUSCOLARI E NEURODEGENERATIVE



FONDAZIONE I.R.C.C.S. CA' GRANDA
OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

FONDAZIONE DI RICOVERO E CURA A CARATTERE
SCIENTIFICO DI NATURA PUBBLICA

Realizzazione di un modello matematico predittivo del comportamento biomeccanico del muscolo scheletrico sano e distrofico

Introduzione.

Le distrofie muscolari sono un gruppo eterogeneo di malattie muscolari, caratterizzate dalla perdita progressiva di muscolo scheletrico.

Tra le diverse forme, la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è certamente una delle più aggressive e comune.

La DMD è una patologia degenerativa causata da una mutazione del gene che codifica per la distrofina, ovvero una proteina del citoscheletro essenziale per la stabilità della membrana delle miofibrille nei muscoli scheletrici, la cui mancanza causa un aumento della fragilità del sarcolemma. I pazienti affetti da distrofia soffrono di una progressiva perdita della funzione muscolare. Nella DMD i ricorrenti danni alla miofibrille determinano un costante bisogno di rigenerazione che non è controbilanciato dalla proliferazione di nuove fibre muscolari.

L'assenza della distrofina determina un indebolimento della membrana plasmatica (sarcolemma) delle miofibrille tale da provocare microlesioni indotte dalla contrazione muscolare.

Di conseguenza il sarcolemma si rompe determinando l'attivazione della degradazione proteica calcio dipendente, il disaccoppiamento mitocondriale e l'accelerazione dei processi ossidativi. L'incremento dei processi ossidativi determina la disregolazione della macchina proteosomica con conseguente incremento della risposta infiammatoria, necrosi muscolare, atrofia (perdita massa muscolare) e sostituzione del tessuto muscolare con tessuto connettivo (fibrosi) e adiposo. Tale sostituzione del tessuto muscolare con tessuto connettivo e adiposo determina alterazioni a livello di collegamento tra le varie fibre che non riescono più a lavorare in maniera coordinata (sincrona), facendo perdere al muscolo la propria forza contrattile. Inoltre, la perdita di tessuto muscolare, a vantaggio di un aumento di tessuto connettivo e adiposo, causa una riduzione della contrattilità muscolare.

Obiettivo.

Il nostro progetto consiste nello sviluppo di un modello matematico in grado di prevedere il comportamento meccanico dei muscoli affetti da distrofia muscolare e i numerosi fenomeni di tipo chimico-meccanico, che si verificano all'interno del muscolo scheletrico e che permettono la contrazione del muscolo.

Lo scopo è quello di ottenere un modello che, basandosi su dati reali raccolti, selezionati ed elaborati, sarà in grado di studiare i diversi meccanismi relativi alle funzionalità

COORDINATORE SCIENTIFICO PROF. NEREO BRESOLIN

Via F. Sforza, 35 - 20122 Milano - Tel. 02.5503.3809 - Fax 02.503.20448

E-mail: nereo.bresolin@unimi.it - centro.dinoferrari@policlinico.mi.it - www.centrodinoferrari.com

deteriorate nei muscoli distrofici e potrà essere utilizzato dai ricercatori per predire la risposta muscolare in condizioni che non sono esplorabili in laboratorio, comprendere meglio i meccanismi biofisici che controllano la meccanica del muscolo e, prevedendo l'andamento della patologia e la risposta del muscolo a un determinato farmaco, valutare l'efficacia di nuovi trattamenti.

In sostanza con questo progetto, che si basa sull'analisi del comportamento meccanico del muscolo distrofico, si testerà, dopo aver identificato tutti i possibili meccanismi associati con la funzionalità muscolare alterata, l'efficacia di nuovi trattamenti, verificando così la possibilità di utilizzare nuovi approcci farmacologici per curare l'atrofia muscolare in condizione patologiche.

Modello matematico.

Il nostro progetto consiste principalmente nello studiare modelli e algoritmi, scrivere codici, elaborare dati, svolgere prove meccaniche sperimentali e analizzare al microscopio la microstruttura del muscolo distrofico, sviluppando così il modello matematico in grado di prevedere il comportamento meccanico dei muscoli affetti da distrofia muscolare.

Il suddetto modello consiste in un sistema di equazioni differenziali che tengono conto dei numerosi fenomeni di tipo chimico-meccanico che si verificano all'interno del muscolo scheletrico e che permettono la contrazione dello stesso; i parametri ed i dati iniziali di ogni singola equazione sono ricavati da dati reali e, per la risoluzione delle equazioni, si utilizzano vari software di calcolo numerico.

Il modello matematico del muscolo che sarà sviluppato è un modello attivo multiscala che include sia la caratterizzazione del comportamento meccanico della singola fibra muscolare che quella dell'intero muscolo.

Per la validazione del modello matematico saranno eseguiti test sperimentali di trazione monoassiale e sarà analizzata la macro e micro struttura del muscolo tramite microscopio confocale a fluorescenza.

Il muscolo, colorato in immunofluorescenza per visualizzare le singole fibre muscolari, sarà analizzato mediante microscopia a fluorescenza mentre viene sottoposto alla prova di trazione monoassiale, al fine di caratterizzare la macrostruttura muscolare sottoposta a deformazione meccanica controllata.

La prova di trazione verrà eseguita utilizzando un dispositivo su misura che garantisce la compatibilità con il microscopio e il sistema ottico.

Il campo di deformazione a livello microscopico (fibra muscolare) sarà calcolato utilizzando la correlazione digitale di immagini e messo in relazione al campo di deformazione a livello macroscopico (tessuto) per determinare i meccanismi di danno micromeccanico che compromettono la funzionalità muscolare nella DMD.