

## ABSTRACT

Il normale ritmo cardiaco è garantito da un importante sistema di giunzioni intercellulari, le Gap Junction (GJ). Ogni GJ è formata da due unità, dette connessioni, formati a loro volta da sei specifiche proteine trans-membrana, le connesine (Cx). Recenti studi suggeriscono la presenza della Cx43 anche nella membrana interna del mitocondrio dove svolge un importante meccanismo di cardioprotezione. Alterazioni nella distribuzione e nell'espressione della Cx43 sono state osservate in diverse malattie cardiache, quali per esempio, cardiomiopatia ipertrofica, insufficienza cardiaca e ischemia.

Lo scopo di questo progetto di dottorato è stato quello di studiare il ruolo della Cx43, e in particolare della Cx43 mitocondriale, nei diversi modelli di cardiomiopatia.

L'obiettivo del primo anno di dottorato è stato quello di valutare il coinvolgimento della Cx43 in un modello *in vitro* di ipossia chimica. L'ipossia è stata indotta somministrando Cloruro di Cobalto ( $\text{CoCl}_2$ ) su cellule H9c2, cardiomioblasti di ratto, sia in assenza che in presenza del Radicol, un inibitore di Hsp90 che blocca la traslocazione della Cx43 sul mitocondrio. I nostri studi hanno mostrato che il  $\text{CoCl}_2$  riduce l'espressione della Cx43 sulla membrana cellulare. Inoltre, il  $\text{CoCl}_2$  aumenta l'espressione della Cx43 a livello mitocondriale, dove essa è coinvolta nella regolazione della produzione delle specie reattive

dell'ossigeno, nella regolazione dell'omeostasi del calcio e nella depolarizzazione della membrana mitocondriale.

L'obiettivo del secondo anno è stato quello di evidenziare gli effetti della cardiotoxicità in seguito alla somministrazione di Doxorubicina (DOXO), sull'espressione della Cx43 in un modello *in vivo* su topi C57BL6/j a tempi brevi (24h- 3giorni-7 giorni). I dati ottenuti mostrano che la DOXO è capace di indurre un'alterazione significativa dell'omeostasi del calcio e dell'espressione e localizzazione della Cx43. Tali effetti sono evidenti già nei cuori di topi che hanno ricevuto una singola somministrazione di DOXO.

Infine, l'obiettivo del terzo anno di dottorato è stato quello di valutare l'attività sinergica della Cx43 mitocondriale con il Diazossido (DZX), attivatore dei canali del  $K_{ATP}$ , nel meccanismo di cardioprotezione, in un modello sperimentale *in vivo*, di cardiotoxicità indotta da DOXO a tempi brevi (24h- 3giorni-7giorni) su topi C57BL6/j. I nostri dati dimostrano che il DZX rappresenta un intervento protettivo contro la cardiotoxicità indotta da DOXO, contrastando l'alterazione dell'omeostasi del calcio e cercando di migliorare i principali parametri della funzionalità cardiaca alterati dal trattamento con la DOXO. Questi dati sono in accordo con la nostra ipotesi che la Cx43 mitocondriale e il DZX sono coinvolti nel meccanismo di cardioprotezione.