

Degradazione dei corpi di Lafora mediante alfa-amilasi pancreatica, veicolata da vettore virale adeno-associato: studio in vitro ed in vivo su un modello murino di malattia di Lafora

Ricercatore: Paolo Prontera

I geni responsabili della Malattia di Lafora sono EPM2A, che codifica per la proteina laforina, ed EPM2B, che codifica per la proteina malina. Laforina e malina lavorano insieme in un complesso enzimatico che controlla la sintesi del glicogeno. La malattia di Lafora è caratterizzata dalla formazione dei corpi di Lafora (Lafora bodies, LB), accumuli anomali di glicogeno, chiamati poliglucosani. I corpi di Lafora sono la causa principale del processo neurodegenerativo della malattia e si formano sia nel sistema nervoso centrale che in altri organi, quali cuore, fegato e muscolo scheletrico dove, però, non sembrano causare patologia. I corpi di Lafora sono, quindi, stati identificati come un bersaglio terapeutico per la malattia di Lafora.

I dati della letteratura scientifica evidenziano il ruolo della terapia enzimatica con l'alfa-amilasi pancreatica umana nella degradazione dei corpi di Lafora in un modello murino di malattia di Lafora. Tuttavia, l'uso della terapia enzimatica negli esseri umani ha alcune limitazioni. Per superare questi limiti, questo studio si pone l'obiettivo di generare un nuovo approccio di terapia genica per la malattia di Lafora che prevede la veicolazione del gene che codifica per l'alfa-amilasi pancreatica umana nelle cellule neuronali, mediante l'utilizzo di virus adeno-associati.

I primi studi su modelli di cellule cerebrali prelevate da topi wild-type (senza mutazione) hanno dimostrato l'efficacia dell'approccio di indurre adeguati livelli di espressione di alfa-amilasi. L'approccio è stato, quindi, testato su modelli di cellule cerebrali prelevate da topi mutati per la proteina malina (topi Malina knock-out, o Epm2b -/-). Il trattamento con il vettore contenente l'alfa-amilasi ha dimostrato la sua efficacia nel ridurre l'accumulo di glicogeno in queste cellule. Si è passati, quindi, allo studio sul modello animale (in vivo), generando un vettore virale contenente il gene dell'alfa-amilasi umana e iniettato, per via endovenosa, in un modello murino mutato per la proteina laforina (topi laforina knock-out o Epm2a -/-). È stato dimostrato che il vettore virale iniettato per via endovenosa raggiunge il cervello dell'animale superando, quindi, la barriera ematoencefalica. È stata, inoltre, rilevata una riduzione dei corpi di lafora in una particolare zona dell'ippocampo dei topi Epm2a -/-, a 6 mesi dal trattamento. Sono in corso gli studi per valutare altri aspetti relativi all'efficacia clinica globale di questo trattamento.

Questo approccio di terapia genica può essere considerato innovativo poiché sarebbe potenzialmente applicabile per mutazioni a carico sia di EMP2A che di EMP2B. Inoltre, i risultati ottenuti dai modelli animali dimostrano una buona efficacia su modelli murini adulti, con ridotte reazioni immunologiche. Inoltre, i primi trattamenti sono stati condotti somministrando la terapia genica per via endovenosa, che ha il limite di trasportare una quantità di vettore virale nel cervello inferiore rispetto alle infusioni cerebrali dirette, come l'infusione intracerebroventricolare (ICV). La via di somministrazione ICV verrà, quindi, testata in parallelo a quella endovenosa. Inoltre, verrà testata l'efficacia della terapia genica in stadi più avanzati di crescita, tramite infusioni endovenose o ICV in modelli murini più anziani (a circa 6-8 mesi di vita).

L'Azienda Ospedaliera di Perugia ha attivo un progetto di ricerca che prevede lo sviluppo, a livello clinico, del vettore virale adeno-associato veicolante l'alfa-amilasi, per la malattia di Lafora. Il responsabile della ricerca è il sottoscritto, Dr. Paolo Prontera, responsabile del Coordinamento Malattie Rare Regione dell'Umbria e della SSD Genetica Medica e Malattie Rare dell'Azienda Ospedaliera di Perugia.

Ottobre 2024