

XII Congresso Nazionale SIMMESN 2022

Bari 9-11 novembre 2022

PREMIO MIGLIORE COMUNICAZIONE ORALE

Generazione di progenitori neuronali umani derivati da iPSC per lo studio della Gangliosidosi GM1

TONIN R¹, FEO F¹, FALLIANO S¹, CACIOTTI A¹, RINALDI M¹, CALAMAI M³, BANI D⁴, TESCO G⁵, VALLIER L⁶, GUERRINI R^{1,2}, MORRONE A^{1,2}

¹Lab Bio Mol Mal Neuromet, AOU Meyer, Fir, Firenze, Italy, ²Dip Neurofarba, UNIFI Firenze, Firenze, Italy, ³LENS, Unifi, CNR-INO, Firenze, Italy, ⁴Dip Med Sper e Clinic, UNIFI, Firenze, Italy, ⁵Alzheimer's Dis Res Lab, Tufts Univ, Boston, USA, United States, ⁶Wellcome Medical Res, Stem Cells, Cambridge, United Kingdom

INTRODUZIONE/BACKGROUND: La gangliosidosi GM1 (GM1) è una malattia neurodegenerativa ereditaria causata da mutazioni a carico del gene lisosomiale *GLB1* che codifica l'enzima β -galattosidasi (β -gal). Un'attività β -gal assente o ridotta determina l'accumulo del ganglioside GM1 nei tessuti, in particolare nel sistema nervoso centrale, con conseguente neurodegenerazione.

METODI: Coltura primaria di fibroblasti, riprogrammazione in Cellule Staminali Pluripotenti Indotte (iPSCs) e differenziamento in Progenitori Neuronali (GM1-NPc) di un paziente affetto da GM1 Gangliosidosi di tipo I e del suo controllo isogenico (NPC rev) ottenuto mediante genome editing (CRISPR-CAS9).

RISULTATI: I GM1-NPc hanno ricreato, *in vitro*, il fenotipo biochimico e molecolare della Gangliosidosi GM1. E' stata valutata l'assenza di attività β -gal ed il conseguente accumulo del ganglioside Gm1 a livello neuronale ed il suo ruolo critico nella patogenesi della malattia. La valutazione e la comparazione degli effetti fisiopatologici nei GM1-NPc è stata effettuata mediante comparazione con la linea NPC rev ed una linea derivata da un controllo sano. E' stata testata l'azione dell'inibitore specifico del substrato butyl-deoxynojirimycin (NB-DNJ), che ha potentemente alleviato i fenotipi correlati alla malattia nei GM1-NPC. E' stata valutata, inoltre, l'efficacia dei chaperoni molecolari sull'attività enzimatica dell'NPC rev e del controllo sano.

DISCUSSIONE: I GM1-NPC sono un prezioso modello cellulare di gangliosidosi GM1 e risultano essere essenziali per gli studi di correlazione genotipo-fenotipo delle varianti individuate, soprattutto per quelle di dubbia interpretazione. I GM1-NPc offrono un contributo fondamentale per lo sviluppo, lo screening e la validazione di nuovi farmaci per la cura o il trattamento della Gangliosidosi GM1.

Ringraziamenti e Fondi: *AMMeC ONLUS; LysoLate (DD 15397/2018)*