

## **ID: 100 - La terapia genica lentivirale in vivo è efficace e sicura a lungo termine in un modello murino di acidemia metilmalonica**

**Elena Barbon**<sup>1</sup>, Chiara Simoni<sup>1</sup>, Elisabetta Manta<sup>1</sup>, Francesca Sanvito<sup>1</sup>, Giancarlo la Marca<sup>2</sup>, Alessio Cantore<sup>1</sup><sup>1</sup> Istituto San Raffaele - Telethon per la terapia genica (SR-Tiget), <sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche Cliniche e Sperimentali Università di Firenze

**Background:** L'acidemia metilmalonica è una malattia congenita del metabolismo, causata da mutazioni nel gene della metilmalonil-coA mutasi (MUT), che provocano un accumulo di acido metilmalonico (MMA). La terapia genica integrativa basata su vettori lentivirali (LV) ha il potenziale di consentire un beneficio clinico stabile anche in pazienti pediatriche nella fase iniziale della malattia. **Metodi:** Abbiamo valutato l'efficacia e la sicurezza della terapia genica diretta al fegato in un modello murino intermedio (MCK-Mut<sup>-/-</sup>) della malattia. Abbiamo impiegato un LV che codifica un transgene MUT umano sotto il controllo di una cassetta di espressione specifica per gli epatociti (LV.MUT). **Risultati:** i livelli di MMA nel fegato e nei reni dei topi MCK-Mut<sup>-/-</sup> di 2 settimane erano significativamente più alti di quelli di topi normali della stessa età. Topi MCK-Mut<sup>-/-</sup> trattati con terapia genica a 2 settimane di vita hanno mostrato una rapida, sostanziale e duratura diminuzione dell'MMA circolante (media di 146 µM e 979 µM negli animali trattati rispetto a quelli non trattati 1 anno dopo LV) con normalizzazione di FGF-21 plasmatico, un biomarcatore della funzione mitocondriale. Abbiamo trasdotto fino al 20% del fegato, ottenendo over espressione dell'enzima MUT di circa 5 volte superiore al normale, parallelamente alla normalizzazione della forma e della struttura mitocondriale. L'istologia epatica era completamente normale nei topi trattati, paragonabile ai controlli normali, e non mostrava le alterazioni riscontrate nei topi malati non trattati. La concentrazione di MMA intraepatico era quasi completamente normalizzata (media di 0,3 µM, 5,3 µM e 300 µM rispettivamente negli animali normali, trattati e non trattati malati), mostrando disintossicazione degli epatociti non corretti da parte di quelli corretti. Abbiamo osservato una significativa riduzione dell'MMA anche nel cervello e nel rene (28µM e 93 µM, 81 µM e 552 µM, rispettivamente negli animali trattati rispetto a quelli non trattati), indicando un beneficio terapeutico extraepatico ottenuto mediante l'over espressione di MUT nel fegato. Abbiamo anche osservato globale miglioramento del profilo di metaboliti, lipidi e proteine, sia nel fegato che nel circolo sanguigno in topi trattati con terapia genica. **Conclusione:** questi dati forniscono evidenza dell'efficacia a lungo termine, della sicurezza e del beneficio extraepatico della terapia genica lentivirale in vivo per l'acidemia metilmalonica.