1° COMUNICAZIONE ORALE

ID: 44 - Definizione della minima dose terapeutica di terapia genica lentivirale in vivo per l'acidemia metilmalonica

Elena Barbon1, Chiara Simoni1, Elisabetta Manta1, Francesca Sanvito1, Giancarlo la Marca2, Alessio Cantore1
1 Istituto San Raffaele-Telethon per la terapia genica (SR-Tiget), **2** Università di Firenze

Background: L'acidemia metilmalonica (MMA) è una malattia congenita del metabolismo, causata da mutazioni nel gene metilmalonil-coA mutasi (MUT), che provocano un accumulo di acido metilmalonico (MMAc). La terapia genica integrativa basata su vettori lentivirali "immunoschermati" (ISLV) ha il potenziale di consentire un beneficio clinico stabile anche in pazienti pediatrici. Metodi: Abbiamo valutato la dose-risposta e la sicurezza della terapia genica diretta al fegato in un modello murino intermedio della malattia, mediante ISLV codificante MUT in una cassetta di espressione specifica per gli epatociti (ISLV.MUT). Per definire la dose di ISLV necessaria alla trasduzione degli epatociti umani, abbiamo somministrato dosi crescenti di ISLV.MUT a topi umanizzati nel fegato (FRGN) con epatociti umani ≥60%.
Risultati: Topi MMA trattati con terapia genica a 2 settimane di vita hanno mostrato una rapida, sostanziale e duratura diminuzione dell'MMAc circolante con normalizzazione di FGF-21, un biomarcatore della funzione mitocondriale. Abbiamo ottenuto over espressione dell'enzima MUT di circa 5 volte superiore al normale, parallelamente al miglioramento della mitocondriopatia. L'istologia epatica era completamente normale nei topi trattati e non mostrava le alterazioni riscontrate nei topi malati non trattati. MMAc intraepatico era quasi completamente normalizzato e significativamente ridotto anche nel cervello e nel rene, indicando un beneficio extraepatico, accompagnato da un miglioramento del profilo di metaboliti sia nel fegato che nel circolo in topi trattati con terapia genica. Abbiamo osservato trasduzione epatica dose-dipendente (fino >80%) e un miglioramento dei biomarcatori e del fenotipo della malattia, con un evidente vantaggio selettivo degli epatociti corretti alle dosi più basse di ISLV. Abbiamo dimostrato una trasduzione epatica efficiente e dose-dipendente nel topo umanizzato, raggiungendo livelli comparabili a quelli osservati nel modello murino a dosi inferiori, grazie all'arricchimento di CD47, un inibitore della fagocitosi, sulla superficie di ISLV, riconosciuto nei topi FRGN, che protegge ISLV dalla cattura da parte dei macrofagi e aumenta quindi il trasferimento genico negli epatociti. Conclusione: Questi dati ci informano sulla minima dose terapeutica di ISLV necessaria per la correzione genica, fornendo ulteriori dati a supporto dell'avvio di una sperimentazione clinica basata su vettori lentivirali in vivo in pazienti affetti da MMA.