

ID: 54 - Mucopolisaccaridosi: identificazione di nuovi meccanismi patogenetici (L'abstract non partecipa alla selezione per le CO)

Mariangela Ciampa¹, Melania Scarcella¹, Chiara Fiorentino¹, Federica Rossin², Gianluca Scerra¹, Marianna Caterino³, Michele Costanzo³, Margherita Ruoppolo³, Massimo D'Agostino¹, Valeria De Pasquale², Luigi Michele Pavone¹ ¹Università di Napoli Federico II, Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Napoli, Italia, ²Università di Napoli Federico II, Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali, Napoli, Italia, ³CEINGE Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli, Italia

Introduzione. Le mucopolisaccaridosi (MPS) sono un gruppo di malattie ereditarie da accumulo lisosomiale associate alla carenza di enzimi coinvolti nel catabolismo dei glicosaminoglicani (GAG). L'accumulo di GAG comporta una varietà di manifestazioni cliniche, tra cui declino cognitivo, disturbi comportamentali, malattie cardiache, anomalie scheletriche e articolari. Le terapie ad oggi disponibili non risultano curative, ma riducono unicamente i sintomi non neurologici. Pertanto, nel nostro laboratorio è stato sviluppato un nuovo approccio terapeutico che si basa sull'utilizzo della proteina ricombinante NK1 che è in grado di ridurre il prodotto di accumulo e i difetti lisosomiali sia nel modello cellulare che in quello animale della Sindrome di Sanfilippo B (MPS IIIB).

Metodi. La riduzione dei difetti lisosomiali in seguito al trattamento con NK1 nel modello cellulare di MPS è stata identificata mediante immunofluorescenza. Inoltre, i meccanismi molecolari alla base della patogenesi delle MPS sono stati ulteriormente approfonditi attraverso analisi metabolomiche e tecniche di silenziamento genico.

Risultati. I nostri risultati dimostrano che l'accumulo di eparan solfato (HS), causativo della Sindrome di Sanfilippo, provoca un'inattivazione del pathway a valle dei fattori di crescita e un deficit dell'esocitosi lisosomiale. Il trattamento con NK1 è in grado di ristabilire l'equilibrio fisiologico tra fattori di crescita e traffico cellulare. Inoltre, studi omici applicati a modelli cellulari e murini della MPS IIIB hanno consentito di identificare vie metaboliche deregolate che vengono normalizzate in seguito al trattamento con il nostro approccio terapeutico.

Discussione. Questi risultati, oltre a svelare un nuovo ruolo patogeno dell'HS nelle MPS, indicano che agire sulle vie metaboliche alterate potrebbe essere un promettente approccio terapeutico per le MPS e altre malattie da accumulo lisosomiale con coinvolgimento neurologico.

Link alla sessione poster: https://congressosimmesn.it/2024/poster_edit.php