

Nuovo uso dei correttori del CFTR nella sindrome di Allan Herndon Dudley

Dott. Dorianna Sandonà Università di Padova

Importo Finanziato : 49.980

La sindrome di Allan Herndon Dudley (AHDS), è una rara malattia genetica che provoca ritardo nello sviluppo del cervello con conseguente grave disabilità intellettiva e disordini del movimento. La malattia è causata dalla carenza di alcuni ormoni tiroidei nel cervello perché la proteina che li trasporta, chiamata MCT8, è malfunzionante o assente. Nonostante le differenze dal punto di vista clinico e genetico, alcune mutazioni causa di AHDS condividono lo stesso meccanismo molecolare responsabile della perdita funzionale della proteina mutata con altre patologie quali la fibrosi cistica (CF), le sarcoglicanopatie e la malattia di Brody (BD). Ricerche precedenti hanno mostrato in maniera robusta che i correttori della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica, chiamati CFTR, farmaci nati per trattare la CF, siano efficaci anche per il trattamento di sarcoglicanopatie, BD e altre malattie con meccanismo molecolare simile. Nel progetto Seed appena concluso è stata testata l'efficacia di alcuni CFTR nel ripristinare la funzione di mutanti di MCT8 che mantengono una attività residua. I correttori CFTR testati in modelli cellulari hanno migliorato la quantità di MCT8 funzionale. Il nuovo progetto Seed ha lo scopo di proseguire nello studio di altri correttori CFTR e verificare l'efficacia su altri mutanti di MCT8. Dopo un primo screening su cellule modello, è prevista la valutazione dell'efficacia dei correttori più promettenti nel ripristinare la funzione di MCT8 in cellule umane patologiche, cioè derivate da cellule staminali pluripotenti inducibili (iPSCs) riprogrammate a partire da cellule del sangue donate da persone affette da questa sindrome.