

Biologia Molecolare e terapia genica nella Glicogenosi di tipo Ib

(Molecular biology and gene therapy for glycogen storage disease type Ib)

Chou J. Y, Cho J-H, Kim G-Y, Mansfield B. C.

Journal of Inherited Metabolic Disease, 2018

La glicogenosi tipo b o malattia da deposito del glicogeno tipo Ib (GSDIb), è una forma di glicogenosi da deficit del trasportatore della glucosio-6-fosfatasi (G6P) o della G6P translocasi (G6PT), dovute a mutazioni del gene SLC37A4 (11q23). A dimostrazione dell'eterogeneità allelica della malattia, sono state identificate diverse mutazioni. La GSDIb è una malattia metabolica e immunitaria, con alterazione dell'omeostasi del glucosio, neutropenia e disfunzione neutrofila con una conseguente suscettibilità maggiore alle infezioni. Le complicazioni tardive sono quelle epatiche (adenomi) e quelle renali (proteinuria e a volte insufficienza renale). Le anomalie metaboliche sono attualmente trattate con terapie dietetiche che permettono di mantenere la glicemia a livelli di normalità e rimuovere i primi segni sintomatici della malattia, lasciando però il paziente vulnerabile a complicanze a lungo termine come quelle a carico di rene e fegato. È stato utilizzato un modello murino privo dell'espressione del gene codificante per G6PT, per delineare la fisiopatologia della GSDIb e per sviluppare nuove opzioni di trattamento clinico, inclusa la terapia genica. Sono state inoltre valutate la sicurezza e l'efficacia dell'impiego di diversi vettori basati su virus ricombinanti adeno-associati (rAAV) esprimenti G6PT in topi con GSDIb. Gli autori, in seguito a un'attenta analisi di tutte le terapie disponibili allo stato attuale, si sono concentrati sui recenti sviluppi in campo molecolare e sulla terapia genica per il trattamento della GSDIb. I risultati delle ricerche dimostrano che il trasferimento e l'espressione genica a livello epatico correggono in modo sicuro le alterazioni metaboliche e prevengono lo sviluppo di un adenoma epatocellulare. Tuttavia, potrebbe essere necessario un secondo sistema vettoriale per correggere la disfunzione mieloide e renale. Questi risultati stanno aprendo la strada a una terapia genica sicura ed efficace da impiegare negli studi clinici futuri. La terapia genica somatica è un approccio promettente come trattamento della GSDIb. Evidenze scientifiche suggeriscono come non sia necessario ripristinare completamente la normale attività di G6PT per conferire benefici terapeutici significativi a livello epatico. Tuttavia, la terapia genica diretta al fegato non corregge la disfunzione renale o mieloide nei soggetti affetti da GSDIb; per il danno renale sembrerebbe essere promettente l'impiego della procedura che permetta la trasduzione rAAV9-mediata attraverso iniezione in vena renale retrograda, sebbene AAV8 e AAV9 non abbiano come target specifico le cellule ematopoietiche.

L'identificazione dei sierotipi virali che trasducono efficacemente tutti i tipi di tessuti danneggiati rimane una strada da esplorare, individuando una migliore procedura di trasmissione virale. Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia di vettori rAAV espressi in forma episomale e sono stati scelti per il trattamento della GSDIb.

Le ricerche future dovranno cercare di individuare un vettore con una specificità a più tessuti oppure utilizzare un approccio multivettoriale; inoltre è necessario prendere in considerazione tutti i fattori che influenzano la potenziale genotossicità associata ai vettori virali utilizzati.