



Distrofia di Duchenne, un gene artificiale apre la strada a nuove terapie

Progettati nuovi geni artificiali "immuno-mimetici" in grado di favorire il recupero muscolare. I risultati dello studio, condotto dal CNR (Istituti di biologia e patologia molecolare e di biologia cellulare e neurobiologia), sono stati pubblicati su BBA Molecular Basis of Disease

Si chiama Jazz-Zif1 (JZif1) il nuovo gene artificiale capace di aumentare i livelli di *utrofina*, una proteina in grado di supplire parzialmente l'assenza o il mal funzionamento della *distrofina*, causa di una delle malattie genetiche più difficili da trattare, la Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD). A descriverne l'azione terapeutica, uno studio condotto dagli Istituti di biologia e patologia molecolare (Ibpm) e di biologia cellulare e neurobiologia (Ibcn) del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr) di Roma, dal titolo *Utrophin up-regulation by artificial transcription factors induces muscle rescue and impacts the neuromuscular junction in mdx mice*. Il lavoro è stato pubblicato su *BBA Molecular Basis of Disease*.

“La Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia genetica che colpisce un bambino maschio su 3.500 e provoca una degenerazione del tessuto muscolare in tessuto fibroso e adiposo, con progressiva perdita di forza muscolare e delle abilità motorie”, spiega Claudio Passananti ricercatore dell'Ibpm-Cnr, coordinatore della ricerca. “La DMD è dovuta alla mancanza di una proteina chiamata *distrofina*: è stato dimostrato che l'*utrofina* è in grado di vicariarne le funzioni, migliorando le condizioni dei topi *mdx*, modello murino della Distrofia Muscolare di Duchenne. L'obiettivo della ricerca è definire possibili strategie terapeutiche che vadano al di là dei trattamenti palliativi, disponibili al momento”.

Da qui la realizzazione di un gene regolatore artificiale denominato *Jazz* che è in grado di riconoscere il gene dell'*utrofina* e di aumentare la produzione di proteina nel muscolo scheletrico. “Gli avanzamenti della ricerca si sono articolati, quindi, nella realizzazione di nuovi geni artificiali *immuno-mimetici*, a partire dal gene prototipo *Jazz*”, aggiunge il ricercatore. “In particolare, il gene artificiale di ultima generazione Jazz-Zif1 (JZif1) è estremamente simile a un gene normalmente presente ed espresso nel genoma umano. La forte somiglianza dei geni artificiali a quelli naturali sarebbe in grado di diminuire, se non azzerare, un'eventuale risposta immunitaria dell'ospite”. È stato, infatti, progettato e brevettato un vettore virale chiamato *adeno-associato* (AAV) per la

Capo ufficio stampa
Marco Ferrazzoli
tel. 06/4993.3383, cell.333.2796719
marco.ferrazzoli@cnr.it
skype marco.ferrazzoli1

ufficio stampa
Silvia Mattoni
tel. 06/4993.3194
silvia.mattoni@cnr.it

Piazzale Aldo Moro 7 – 00185 Roma
tel. 06/4993.3383, fax 06/4993.3074, e-mail ufficiostampa@cnr.it
sito web www.cnr.it, www.almanacco.cnr.it, www.cnrweb.tv
Twitter @StampaCnr
Facebook Almanacco della scienza CNR, CNR WEB TV

terapia genica, in cui l'espressione dei geni artificiali è preferenzialmente diretta al distretto muscolare. "Questo nuovo vettore, chiamato *muscle AAV* (mAAV), con alto tropismo muscolare, garantisce un'ottima tessuto specificità, contribuendo ad abbassare l'eventuale risposta immunitaria diretta contro i geni artificiali immuno-mimetici", prosegue Passananti. "Il recupero muscolare, indotto dal trattamento con i geni artificiali (Jazz e JZif1) nei topi distrofici mdx, è stato verificato nel muscolo adulto, in particolare studiando le giunzioni neuromuscolari in cui si concentra la presenza dell'*utrofina*. Sia in linee cellulari muscolari in coltura che in muscoli di modello murino sani e distrofici, il trattamento con Jazz e JZif1 incrementa quantità e qualità delle giunzioni neuromuscolari. Questi dati, che nel lungo periodo potrebbero rappresentare una strategia terapeutica molto promettente per la DMD, hanno dato il via a numerosi brevetti internazionali a firma Cnr, concessi in licenza alla company Israeliana Zingenix Ltd".

Immagini allegate

<https://filesender.garr.it/filesender/?vid=39b1ddef-5c1a-5f48-8aa1-00001d676fe9>

Figura 1

Modello della strategia terapeutica proposta per la Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD).

La strategia si basa sull'uso di geni artificiali regolatori dell'*utrofina*, veicolati nel muscolo da vettori AAV di ultima generazione. L'aumento dell'*utrofina*, indotto dai geni artificiali "Jazz e JZif1", compensa l'assenza della proteina distrofina, migliorando la morfologia della membrana muscolare (sarcolemma). Tale evento favorisce la comunicazione intra ed extra-cellulare, contrastando il decorso della patologia distrofica.

Figura 2

Effetto dei geni artificiali sulle giunzioni neuromuscolari (NMJ) nel diaframma sano. Il prodotto del gene artificiale immuno-mimetico di ultima generazione "JZif1" lega il promotore del gene *Utofina*, ne aumenta i livelli di espressione impattando positivamente sulla giunzione neuromuscolare e sulla funzionalità muscolare.

Roma, 28 marzo 2018

La scheda

Chi: Istituti di biologia e patologia molecolare (Ibpm) e di biologia cellulare e neurobiologia (Ibcn) del Consiglio nazionale delle ricerche (Cnr),

Che cosa: Progettati nuovi geni artificiali "immuno-mimetici" in grado di favorire il recupero muscolare. Lo studio è stato pubblicato su *BBA Molecular Basis of Disease*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443918300413?via%3Dihub>

La produzione di brevetti internazionali e la loro concessione in licenza è stata curata dal CNR-Valorizzazione della Ricerca.

Capo ufficio stampa
Marco Ferrazzoli
tel. 06/4993.3383, cell.333.2796719
marco.ferrazzoli@cnr.it
skype marco.ferrazzoli

ufficio stampa
Silvia Mattoni
tel. 06/4993.3194
silvia.mattoni@cnr.it

Piazzale Aldo Moro 7 – 00185 Roma
tel. 06/4993.3383, fax 06/4993.3074, e-mail ufficiostampa@cnr.it
sito web www.cnr.it, www.almanacco.cnr.it, www.cnrweb.tv
Twitter @StampaCnr
Facebook Almanacco della scienza CNR, CNR WEB TV

Per informazioni

Claudio Passananti, ricercatore dell'Ibpm-Cnr, tel. 06 49255125, cell. 3333852996, e-mail: claudio.passananti@uniroma1.it (*recapiti per uso professionale da non pubblicare*)

Capo ufficio stampa

Marco Ferrazzoli

tel. 06/4993.3383, cell.333.2796719

marco.ferrazzoli@cnr.it

skype marco.ferrazzoli1

ufficio stampa

Silvia Mattoni

tel. 06/4993.3194

silvia.mattoni@cnr.it

Piazzale Aldo Moro 7 – 00185 Roma

tel. 06/4993.3383, fax 06/4993.3074, e-mail ufficiostampa@cnr.it

sito web www.cnr.it, www.almanacco.cnr.it, www.cnrweb.tv

Twitter [@StampaCnr](https://twitter.com/StampaCnr)

Facebook Almanacco della scienza CNR, CNR WEB TV