



## ***Caricamento di globuli rossi umani con enzimi in grado di metabolizzare ornitina per il trattamento dell'Atrofia Girata***

Il programma di ricerca si inserisce all'interno del progetto Fondo Integrativo Speciale per la Ricerca (FISR) dal titolo "Terapia enzimatica cellulosa-mediata per il trattamento dell'atrofia girata", che ha come obiettivo l'applicazione della strategia di caricamento di enzimi in grado di metabolizzare ornitina in globuli rossi per la cura dell'atrofia girata (GA) della corioide e della retina, una malattia autosomica recessiva rara del metabolismo degli amminoacidi.

La GA è causata da una mutazione del gene OAT, il quale codifica l'enzima mitocondriale ornitina- $\delta$ -aminotransferasi (OAT). Tale enzima catalizza la transaminazione reversibile dell'amminoacido Lornitina in glutammato-5-semialdeide e lega, come cofattore, il piridossale 5'-fosfato. Da un punto di vista biochimico la GA è caratterizzata da un aumento del livello plasmatico di ornitina e i soggetti affetti vanno incontro alla completa cecità attorno ai 40-60 anni di età a causa dello sviluppo di cataratta ed alterazioni maculari.

Attualmente le strategie terapeutiche si basano principalmente sull'adesione ad un regime dietetico che permette di ridurre l'elevato livello sistemico di ornitina e sulla somministrazione di vitamina B6, precursore del cofattore PLP. Tuttavia, la progressione della malattia, nonostante un buon controllo metabolico, non è rara. Grande interesse è stato rivolto ad identificare un approccio terapeutico adeguato a tenere sotto controllo l'iperornitinemia e presso il Dipartimento di Scienze Biomolecolari dell'Università degli Studi di Urbino, in collaborazione con l'Università degli Studi di Perugia e l'Università degli Studi di Padova è iniziata una fase di sperimentazione preliminare basata sull'utilizzo di eritrociti caricati con enzimi in grado di metabolizzare ornitina, in particolare, con i seguenti obiettivi:

- sviluppo e ottimizzazione della procedura di caricamento di eritrociti umani con enzimi in grado di metabolizzare ornitina;
- valutazione dell'efficacia degli eritrociti caricati nel metabolizzare l'eccesso di ornitina in due matrici, HEPES e plasma;
- valutazione della stabilità degli enzimi incapsulati in globuli rossi umani durante 48 h di incubazione a 37°C con ornitina in HEPES e in plasma.

La ricerca consentirà di selezionare l'enzima con la maggiore capacità di metabolizzare ornitina e con la maggiore stabilità quando incapsulato all'interno della cellula rossa. I risultati conseguiti con tali studi permetteranno di porre le basi per una traslazione verso uno studio preclinico sul modello murino di GA.