

**Cod. progetto 5M-2021-23683985**

**Responsabile Scientifico:**

Dott.ssa Stefania Ottaviani

**Unità Operativa:**

Pneumologia

**Titolo progetto:**

Preparation of large-scale patient-specific induced pluripotent stem cells (iPSC) library for cell gene editing for the treatment of Alpha1-antitrypsin deficiency.

**Sintesi Progetto - Abstract:**

L'alfa1-antitripsina (AAT) è una proteina prodotta dagli epatociti e la sua funzione principale è la regolazione degli effetti proteolitici dell'elastasi neutrofila (NE) nei polmoni. Sono state descritte oltre 420 varianti del gene SERPINA1; le varianti patologiche causano una diminuita produzione di AAT e talvolta l'accumulo in forma di polimeri della proteina all'interno degli epatociti, predisponendo i pazienti a malattie polmonari e/o epatiche.

Le attuali opzioni terapeutiche nei pazienti con deficit severo di AAT (DAAT) comprendono il trapianto di polmone o di fegato o la terapia sostitutiva, che consiste in infusioni per via endovenosa di AAT umana derivata da plasma purificato. I trapianti di polmone o fegato sono associati a complicazioni tecniche e immunologiche ed entrambi comportano un elevato onere finanziario. La terapia sostitutiva standard richiede la somministrazione endovenosa settimanale di AAT, riducendo così la qualità della vita.

Recentemente, alcuni meccanismi di editing genico (base editor) sono stati testati e segnalati come più efficienti e sicuri rispetto ad altri metodi per correggere malattie causate da varianti a singolo nucleotide come il DAAT. I base editor (BE) correggono le basi nucleotidiche senza richiedere rotture del DNA a doppio filamento e minimizzano anche le conseguenze indesiderate dell'editing genico come grandi delezioni, inserzioni/delezioni, traslocazioni o altre anomalie cromosomiche.

Il Registro Italiano per il deficit di AAT (RIDA1), coordinato dal Centro di Riferimento Italiano per la Diagnosi del deficit di AAT presso l'Unità di Pneumologia dell'IRCCS Policlinico San Matteo, ha già arruolato circa 700 pazienti con DAAT causato da mutazioni differenti.

Il nostro obiettivo è quello di generare cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) dal sangue e dalle urine di pazienti DAAT con diversi genotipi patologici e differenziarle in epatociti (iHep). Poiché gli epatociti sono i principali produttori di AAT, utilizzeremo iHep per testare diversi approcci di editing genico per correggere varie mutazioni. Ci aspettiamo così di correggere definitivamente le mutazioni presenti nel gene SERPINA1, aprendo la strada a nuove opzioni terapeutiche per il trattamento del DAAT.

**Inizio Progetto:**

01/09/2023

**Fine Progetto:**

31/08/2025

**Costo complessivo del progetto:**

100.000,00

**Totale quote 5 x mille:**

31.000,00

**Anno riferimento 5 x mille:**

2021

**Data percezione fondi 5 x mille:**

22/11/2022

Budget	
Voce	Quota assegnata
Personale di ricerca	0,00
Apparecchiature	0,00
Materiale uso destinato alla ricerca	31.000,00
Spese di organizzazione	0,00
Elaborazione dati	0,00
Spese amministrative	0,00
Altro (indicare quali)	0,00
	31.000,00