PUBBLICAZIONE: NCF Notiziario Chimico Farmaceutico
PAESE: ITA
TIPOLOGIA: Print
AVE: €4040.00
REACH: 15148
AUTORE: N.D.
PAGINA: 52,53
SUPERFICE: 200.00 %
> 1 novembre 2026 alle ore 0:00



La voce del paziente

Giuliana Miglierini - PhD, giornalista scientifica

Il progetto sotto la lente

Dallo sviluppo della proteina ricombinante MMACHC alla messa a punto di un sistema di delivery stabile e scalabile: Laura Tinti, ricercatrice della Fondazione TLS e principal investigator della ricerca sull'acidemia metilmalonica con omocistinuria di tipo cblC ci guida per comprenderne meglio la genesi e gli obiettivi scientifici



***Laura Tinti**, ricercatrice Fondazione Toscana Life Sciences*

Il progetto di ricerca sull'acidemia metilmalonica con omocistinuria di tipo cblC, finanziato dall'Associazione cblC e coordinato dalla Fondazione Toscana Life Science, affonda le sue radici nei risultati preliminari ottenuti già nel 2014 da **Laura Tinti**, *principal investigator* del progetto.
Ieri come oggi, al centro dell'attenzione vi è la proteina ricombinante attiva MMACHC, che potrebbe sopperire all'inattività o alla mancanza dell'enzima endogeno alla base della comparsa del deficit di vitamina B12 che caratterizza la malattia.

Un po' di storia

«Nel 2014 avevamo ottenuto un piccolo finanziamento dalla Fondazione Telethon dedicato a progetti esplorativi di giovani ricercatori, grazie al quale eravamo riusciti a ottenere *in-house* un primo lotto di produzione della proteina ricombinante. Avevamo anche sviluppato un metodo per verificarne l'attività biologica in un modello *ex vivo*, non all'interno delle cellule. Avevamo dimostrato che la proteina MMACHC ricombinante poteva essere prodotta in modo semplice, mantenendo la propria attività. Ci eravamo spinti anche un po' oltre, lavorando a una proteina ricombinante funzionalizzata per un eventuale *delivery* e trasporto attraverso la barriera ematoencefalica, viste le problematiche che caratterizzano i pazienti affetti da questa patologia», racconta Tinti. Anche se quest'ultima proteina funzionalizzata non manteneva la sua attività, le basi erano state comunque gettate. «Per proseguire, avevamo bisogno di finanziamenti ulteriori; abbiamo scritto un progetto più ampio e l'abbiamo presentato a varie associazioni attive nel campo delle malattie metaboliche. Trattandosi, però, di associazioni non monomalattia, non c'è stato interesse e il progetto si è fermato fino a quando non ci ha contattato il presidente dell'Associazione cblC», continua Tinti. Da quell'incontro ha preso il via il nuovo progetto finanziato dall'Associazione con 150 mila euro.

I principali obiettivi

«Nel 2014 avevamo utilizzato un sistema di trasporto acquistato commercialmente e utilizzabile solo a scopi di ricerca per cercare di capire se fosse possibile far entrare la proteina ricombinante all'interno delle cellule; si trattava di un sistema con costi molto elevati e non scalabile. La sfida di questo nuovo progetto si basa su una vi-

Onclusive
Tutti i diritti riservati
https://onclusive.com/en-gb/talk-to-us/

PUBBLICAZIONE: NCF Notiziario Chimico Farmaceutico
PAESE: ITA
TIPOLOGIA: Print
AVE: €4040.00
REACH: 15148
AUTORE: N.D.
PAGINA: 52,53
SUPERFICE: 200.00 %
> 1 novembre 2026 alle ore 0:00



sione più ampia e che guarda al futuro: puntiamo a sviluppare un nuovo sistema di *delivery* che possa essere applicabile in un modello *in vivo*, e speriamo in futuro anche nella clinica», indica Tinti. La sfida principale nella messa a punto di un sistema di *delivery* per la proteina ricombinante MMACHC deriva dall'instabilità intrinseca che caratterizza questo tipo di enzimi. L'obiettivo identificato è quello di rendere stabile la proteina, evitando la degradazione proteolitica e rendendola così adatta a una somministrazione. «Le terapie enzimatiche hanno spesso anche un'elevata immunogenicità: andando a proteggere la proteina con un particolare sistema di *delivery*, l'idea è di non innescare il sistema immunitario dell'organismo, cosicché non la riconosca come estranea - aggiunge Tinti - Un altro aspetto molto importante che abbiamo voluto prendere in considerazione fin da subito è la producibilità. Stiamo lavorando per sviluppare sia la proteina che il sistema di *delivery* sulla base di un sistema semplice, che possa avere un eventuale sviluppo industriale senza costi eccessivi. In questo modo, lo rendiamo sostenibile da parte di chi potrebbe essere in futuro interessato a sviluppare ulteriormente il progetto. Dal nostro punto di vista, se riusciamo a realizzare una formulazione in grado di proteggere efficacemente l'enzima, che consenta la distribuzione senza che questo si degradi nell'organismo e che possa essere facilmente prodotta, abbiamo già raggiunto obiettivi per noi molto importanti». Il nuovo progetto si focalizzerà dapprima proprio sull'ottimizzazione del sistema di produzione della proteina ricombinante in un'ottica di futuro *scale-up*, per poi andare a valutare l'attività biologica del costrutto sia in un modello *ex vivo* che in un modello cellulare. «Abbiamo già ottenuto il parere positivo di un comitato etico per la raccolta dei campioni da pazienti affetti da cblC, somministreremo la proteina ricombinante alle cellule così ottenute per poi valutare alcuni dei parametri biochimici che si innalzano molto nei pazienti affetti dalla patologia. Valuteremo anche come il fenotipo può cambiare dopo il trattamento», spiega la ricercatrice. Al progetto partecipano anche la Sezione di Biofisica del CNR di Palermo, per quello che riguarda l'ottimizzazione del sistema di produzione della proteina e la verifica della sua funzionalità, e l'Università di Ferrara, dove verrà sviluppato il sistema di *delivery* per il trattamento sulle cellule. «Tutto questo arriverà infine a noi, che raccoglieremo i campioni dai pazienti e valuteremo i parametri disregolati, augurandoci ovviamente che ritornino alla funzionalità normale dopo il trattamento», aggiunge Laura Tinti. Tra le sfide aperte per il futuro, dopo la conclusione ci si augura positiva della sperimentazione sulle cellule da pazienti, vi è la selezione del modello animale da utilizzare per proseguire la ricerca. Sono attualmente disponibili due modelli molto diversi tra loro, uno murino e uno di zebrafish, adatti a testare aspetti diversi dell'approccio proposto, spiega Laura Tinti: «Il modello di zebrafish, ad esempio, è interessante per gli aspetti fenotipici legati alla maculopatia. È ancora molto prematuro parlare delle eventuali tempistiche per arrivare in clinica, la ricerca è fare un passo avanti e guardarsi indietro per capire come affrontare le problematiche in cui si incorre», conclude Laura Tinti.

Il valore aggiunto della collaborazione

«Il valore aggiunto della collaborazione con cblC aps è che se non ci fossimo incontrati, non saremmo qui a parlare di questo progetto. Ringraziamo tantissimo Alessandro Costetti per averci creduto fin da subito, di aver capito le potenzialità. L'associazione è anche un facilitatore di connessioni, ci ha messo in contatto con l'Università di Palermo e con l'Università di Ferrara. Da qui, parlando tra di noi ricercatori ci siamo accorti che eravamo i tasselli di un *puzzle* che poteva e doveva essere riunito. Grazie al dottor Costetti, siamo anche entrati in contatto con il Policlinico di Milano e con la dottoressa Francesca Menni, che si è resa subito disponibile a collaborare per fornirci i campioni biologici dei pazienti che saranno utilissimi per il progetto», commenta Tinti. Non meno importante è la lunga esperienza vantata dalla Fondazione TLS in tema di terapie enzimatiche sostitutive: un *background* che, secondo Laura Tinti, ha permesso di affrontare il nuovo progetto sulla cblC in maniera trasversale. «Siamo riusciti, sulla base dell'esperienza passata, a capire quali potessero essere le problematiche associate alla ricerca di base degli approcci di terapia enzimatica sostitutiva; ad esempio, oltre al problema della stabilità della proteina stiamo lavorando fin da subito a un sistema di *delivery* che possa essere compatibile. Bisogna pensare fin dall'inizio a un progetto che abbia un respiro più ampio e sia vicino anche al mondo dell'industria».

Onclusive Tutti i diritti riservati https://onclusive.com/en-gb/talk-to-us/