

# SARCOGLICANOPATIE, LE PROMESSE DEL CORRETTORE C17

PREMIO  
AIM 2023 - GFB

—  
**Alberto Benetollo**

Dipartimento di Scienze biomediche  
dell'Università di Padova

**S**ono Alberto Benetollo e sono al terzo anno del Dottorato di ricerca presso il Dipartimento di Scienze biomediche dell'Università di Padova. Lavoro nel laboratorio della Prof.ssa Dorianna Sandonà che, da anni, studia delle rare forme di distrofia muscolare chiamate sarcoglicanopatie.

A giugno dell'anno scorso, il lavoro che ho svolto negli ultimi due anni ha ricevuto un premio da parte dell'associazione GFB (Gruppo Familiari Beta-sarcoglicanopatie), durante il congresso AIM (Associazione Nazionale di Miologia) 2023. Perciò vorrei, prima di tutto, ringraziare i GFB per il riconoscimento e per il loro grandissimo lavoro di supporto e sostegno a favore della ricerca e delle famiglie delle persone con sarcoglicanopatia.

Vorrei ora spiegarvi meglio di cosa mi occupo e raccontarvi i risultati raggiunti finora con la mia ricerca. All'interno del nostro gruppo, il mio compito è quello di caratterizzare le proprietà farmacologiche di una molecola chiamata 'correttore C17'.

Questa piccola molecola chimica sembra essere un promettente candidato farmaco per il trattamento delle sarcoglicanopatie, in particolare le forme causate da mutazioni missenso, cioè mutazioni che cambiano un solo amminoacido all'interno del sarcoglicano e che rappresentano circa il 59% di tutte le mutazioni identificate a oggi di questi geni.

Cosa sono i sarcoglicani e perché sono importanti? I sarcoglicani sono 4 proteine ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) che formano un complesso sulla membrana delle cellule muscolari scheletriche e cardiache. Qui hanno una funzione strutturale e rinforzano la membrana durante la contrazione muscolare. Di conseguenza, quando una di queste proteine è mutata assistiamo a una perdita di funzione e la stabilità della membrana delle cellule muscolari è compromessa. Il risultato è un danno muscolare che peggiora nel tempo. Sulla base del sarcoglicano mutato, si possono identificare 4 diverse forme di sarcoglicanopatia ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ), dette anche LGMDR3-6.

Quando una mutazione missenso colpisce un sarcoglicano, viene prodotta una proteina con una struttura/forma scorretta, che viene immediatamente riconosciuta dalla cellula come "sbagliata" e quindi distrutta, causando così la perdita di funzione. Se trattiamo le cellule isolate dal muscolo di pazienti con sarcoglicanopatia con la molecola C17 osserviamo un recupero della proteina, che ritorna sulla membrana della cellula. Se questi trattamenti vengono effettuati in un modello di  $\alpha$ -sarcoglicanopatia sviluppato in topo, osserviamo che il recupero è accompagnato da un aumento della forza muscolare. In altre parole, quando il sarcoglicano mutato incontra il correttore C17, la proteina viene aiutata a raggiungere una struttura capace di interagire con gli altri sarcoglicani, permettendo all'intero complesso di raggiungere la membrana delle cellule muscolari, dove può riprendere a svolgere il proprio ruolo.

Questo risultato è molto importante perché ci dice che, anche se la forma di un sarcoglicano mutato è "scorretta", esso ha la potenzialità di funzionare ugualmente se viene aiutato dalla presenza del correttore C17.

Il correttore C17 non è ad oggi un farmaco approvato per altre malattie, di conseguenza, prima di iniziare qualsiasi sperimentazione sui pazienti, sono necessari studi farmacologici che stabiliscano oltre l'efficacia, anche la sicurezza della molecola che deve inoltre possedere caratteristiche adatte per essere assunta come farmaco.

A questo scopo, in questi anni ho cercato di comprendere al meglio il comportamento del composto C17 nell'organismo, ovvero come la molecola viene assorbita e si distribuisce ai diversi organi e tessuti. In secondo luogo ho verificato se la molecola avesse qualche effetto tossico su cellule modello, in vitro, infine ho valutato quali effetti potesse avere a livello di organi come fegato, reni, milza, polmoni, ecc.

Questo lavoro è stato possibile grazie alla collaborazione tra diversi laboratori del Dipartimento di Scienze biomediche dell'Università di Padova e non solo. Grazie infatti al prezioso aiuto delle Dr.sse Sofia Parrasia, Lucia Biasutto, Eylem Emek Akyurek e della mia collega, vicina di bancone, Dr.ssa Martina Scano, siamo riusciti a caratterizzare al meglio il composto e i dati verranno prossimamente pubblicati.

Ciò che abbiamo evidenziato grazie a questi studi sul topo è che il composto viene assorbito velocemente, si distribuisce bene nel corpo senza causare danni collaterali evidenti, l'organismo è in grado di metabolizzarlo ed eliminarlo.

Un aspetto molto interessante è che il correttore C17 raggiunge in quantità terapeuticamente efficace il muscolo scheletrico e il cuore, ovvero i due bersagli principali ai quali dobbiamo mirare in prospettiva di curare la malattia.

Abbiamo anche osservato che, allungando l'intervallo tra una iniezione e l'altra del correttore C17, ovvero trattando ogni due giorni, otteniamo lo stesso beneficio del trattamento giornaliero descritto negli studi pubblicati dalla Dott.ssa Scano nel 2022.

Quello che ora vorrei indagare più approfonditamente è la durata dell'effetto terapeutico. Vorrei cioè capire per quanto tempo il sarcoglicano mutato, ma recuperato grazie al trattamento con il correttore C17, rimane al proprio posto a svolgere il compito di stabilizzatore della membrana. Inoltre, vorrei verificare altre possibili vie di somministrazione (orale o sottocutanea) della molecola. Questo è un aspetto importante considerando che, qualora il correttore C17 venisse approvato come farmaco, il trattamento sarebbe comunque cronico e la somministrazione orale potrebbe essere facilmente accettata dai pazienti. Il nostro obiettivo è dunque quello di completare la fase pre-clinica di studio della molecola e raggiungere velocemente la fase clinica, così che un giorno non troppo lontano il correttore C17 possa diventare un farmaco per i pazienti con la sarcoglicanopatia. Questo è il mio obiettivo e quello del nostro gruppo di ricerca.

Come ultima cosa vorrei mandare un grande abbraccio a tutte le persone con sarcoglicanopatia e ai loro caregiver, persone preziose e di fondamentale importanza nella vita di ogni giorno. Vorrei inoltre ringraziare UILDM, tutte le associazioni di pazienti e familiari che ogni giorno lavorano duro per migliorare la vita dei pazienti. Infine, una menzione alla Fondazione Telethon che ci dà la possibilità di portare avanti la ricerca per questa malattia rara.



Il team della professoressa Dorianna Sandonà (al centro a sinistra), di cui fa parte anche Alberto Benetollo (in alto a sinistra).