

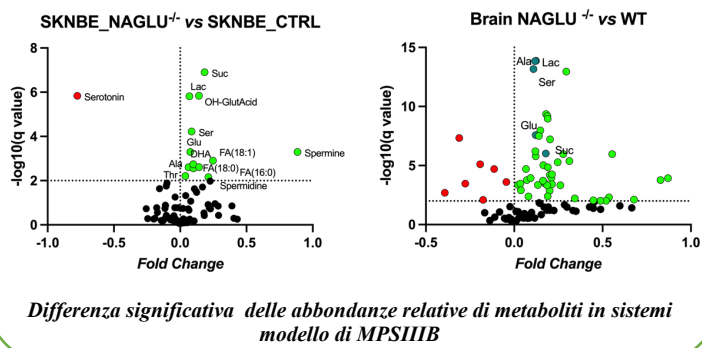
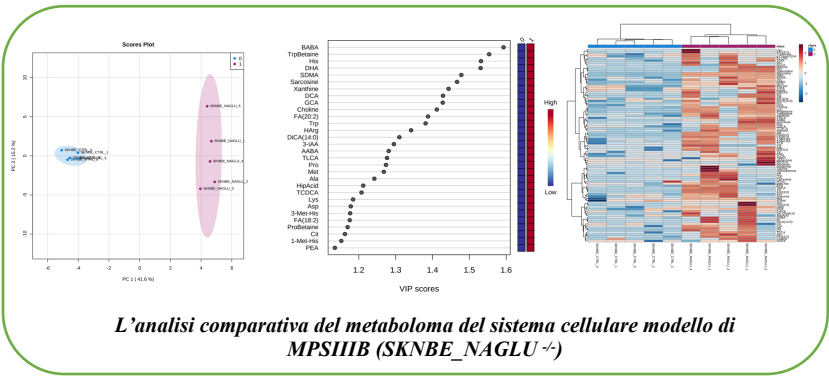
Caratterizzazione di una *signature* metabolica in modelli di Mucopolisaccaridosi IIIB

Marianna Caterino^{1,2}, Valeria De Pasquale³, Michele Costanzo^{1,2}, Roberta Fedele², Melania Scarcella¹, Mariangela Ciampa¹, Luigi Michele Pavone¹ e Margherita Ruoppolo^{1,2}.

1. Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università degli studi di Napoli “Federico II”, Napoli, Italia
2. CEINGE Biotecnologie Avanzate s.c.ar.l., Napoli, Italy.
3. Dipartimento di Medicina Veterinaria e Produzioni Animali, Università degli studi Napoli “Federico II”, Napoli, Italia

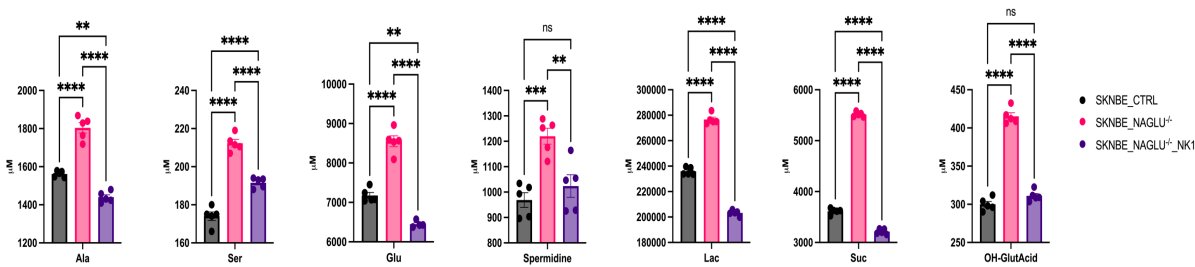
Introduzione. La Mucopolisaccaridosi (MPS) IIIB è una malattia da accumulo lisosomiale dovuta alla carenza dell'enzima NAGLU (α -N-acetilglucosaminidasi) coinvolto nel catabolismo dell'eparan solfato (HS). La difettiva *clearance* lisosomiale di suddetti polimeri ne determina l'accumulo sulla superficie cellulare, nella matrice extracellulare e nei lisosomi stessi. Un approccio terapeutico innovativo, basato sull'uso di un legante competitivo dell'HS, NK1 variante naturale di splicing del fattore di crescita epatocitario, è stato testato in una linea cellulare SK-NBE non esprimente NAGLU (SK-NBE NAGLU^{-/-}). Il trattamento determina la riduzione di HS e il recupero del fenotipo lisosomiale.

Metodi. Sono stati analizzati i profili metabolici di cloni SK-NBE NAGLU^{-/-}, in presenza e in assenza di trattamento con NK1, mediante un approccio sperimentale di metabolomica e lipidomica *targeted*. Inoltre, tessuti di cervello di topi modello per MPS IIIB sono stati impiegati in dosaggi di validazione.



Risultati. I risultati indicano una *signature* metabolica caratteristica della linea cellulare SK-NBE NAGLU^{-/-} che include la disregolazione quantitativa di metaboliti e lipidi. L'analisi statistica, che tiene conto dello score VIP (*variable importance in projection*), identifica oltre 40 molecole come variabili discriminanti tra le condizioni analizzate. Le variazioni metaboliche e lipidiche osservate sono state validate in tessuti neuronali del modello murino MPS IIIB. Infine, il profilo metabolico ritorna alle condizioni basali in seguito al trattamento con NK1 in cloni cellulari SK-NBE NAGLU^{-/-}.

Profilo delle abbondanze relative di alcuni metaboliti in SKNBE_CTRL, SKNBE_NAGLU^{-/-} e SKNBE_NAGLU^{-/-} trattati con NK1



Discussione. I risultati prodotti consentono di definire una ‘signature metabolica’ caratteristica per il fenotipo neuronale della MPS IIIB e di identificare metaboliti chiave che potrebbero essere utilizzati come possibili marcatori sia per la progressione della malattia che per la valutazione dell'efficacia di nuovi approcci terapeutici.