

## ***Titolo del Progetto***

Ingegnerizzazione di vettori per la produzione in vivo di proteine ricombinanti a scopo terapeutico

## ***Piano di Attività***

Uno degli approcci terapeutici potenzialmente più efficaci nel caso di patologie monogeniche, che comportano l'assenza della funzione di una proteina specifica, consiste nel ripristinare l'attività della proteina mancante con un approccio di terapia proteica sostitutiva. Tuttavia questa terapia richiede l'uso di metodi di somministrazione invasivi come iniezioni endovenose, sottocutanee o in situ della proteina di interesse per raggiungere la regione bersaglio. Inoltre, i costi di produzione delle proteine ricombinanti, che devono avere un grado di purezza estremamente elevato possono essere elevatissimi anche in considerazione del fatto che la terapia deve essere protratta per tutta la vita del paziente. Idealmente, strategie terapeutiche in grado di favorire la produzione della proteina direttamente all'interno dell'organismo del paziente potrebbero permettere di superare questi ostacoli.

Il presente progetto si basa sull'utilizzo dei batteri lattici, ad oggi riconosciuti come organismi sicuri per l'alimentazione umana, come fabbriche per la produzione in vivo di proteine terapeutiche. Verrà sfruttato un modello murino di un grave patologia rara del neurosviluppo, il disordine da deficit di CDKL5, per studiare l'efficacia della proteina ricombinante CDKL5, secreta in vivo dai batteri lattici, nel ripristinare l'alterato sviluppo cerebrale che caratterizza il modello murino della patologia. I risultati che otterremo tramite questo studio saranno preziosi per fornire le prime evidenze che i batteri lattici costituiscono un'alternativa promettente e sicura per la somministrazione in vivo di proteine ricombinanti per il trattamento delle malattie neurologiche.

Nel dettaglio le attività che dovrà svolgere il/la borsista consisteranno in:

- Progettare e ingegnerizzare i batteri del ceppo *Lactococcus lactis* per la produzione della proteina TATk-CDKL5 ad alta resa, a concentrazioni terapeuticamente rilevanti.
- Valutare la biodistribuzione della proteina TATk-CDKL5 nei diversi tessuti murini dopo somministrazione orale di *Lactococcus lactis* ingegnerizzato per l'espressione e la secrezione della proteina TATk-CDKL5 .