



## PROGETTO DI RICERCA

### *Iperossaluria secondaria e strategie terapeutiche innovative*

Il progetto di ricerca prevede la messa a punto di una strategia terapeutica per il trattamento dell'iperossaluria secondaria basata sulla somministrazione orale di una formulazione farmaceutica di un enzima in grado di degradare gli ossalati intestinali.

L'iperossaluria è caratterizzata da un'aumentata escrezione urinaria di ossalato e presenta due diverse espressioni cliniche: l'iperossaluria primaria e secondaria. Mentre l'iperossaluria primaria è un errore ereditario del metabolismo dovuto ad un deficit enzimatico, l'iperossaluria secondaria è causata da un aumento dell'ingestione alimentare di ossalato, di precursori dell'ossalato, da un'alterazione della microflora e da malattie che comportano malassorbimento intestinale. Lo spettro della malattia si estende dai calcoli renali ricorrenti, alla nefrocalcinosi e alle infezioni del tratto urinario, fino alla malattia renale cronica e alla malattia renale allo stadio terminale. Ad oggi l'approccio standard nella cura dei pazienti include la gestione della causa sottostante (in base alla tipologia di iperossaluria) e un elevato apporto di liquidi. Alcune terapie prevedono la somministrazione di probiotici (vedi *O. formigenes*) tuttavia, studi effettuati in questo senso hanno evidenziato come questo intervento richieda un intervallo di tempo importante prima di mostrare miglioramenti ed è comunque notevolmente influenzata dalla variabilità individuale. Per questi motivi, un approccio che prevede la somministrazione di un enzima in grado di degradare l'ossalato potrebbe rappresentare una strategia vincente.

Pertanto, l'obiettivo del progetto di ricerca oggetto della richiesta dell'attivazione della borsa di studio, è volto alla produzione e purificazione di una forma ricombinante ingegnerizzata dell'enzima ossalato decarbossilasi (OxDc) da *Bacillus subtilis*. Si valuterà successivamente la formulazione farmaceutica ottimale per il delivery orale di tale proteina, formulazione che sarà testata su un modello murino di iperossaluria secondaria già messo a punto dai ricercatori all'interno del progetto PRIN — Prot. P202284WZH. L'efficacia del trattamento sarà valutata tramite la determinazione di alcuni parametri quali: livelli plasmatici di creatinina; espressione del marcatore di danno renale KIM-1; presenza di proteinuria, cristalli di ossalato di calcio urinari e di depositi renali di ossalato di calcio.