

**14. Agosto**

a- **41** giorni dalla *“truffa elettorale perfetta”*

*Povera patria  
Schiacciata dagli abusi del potere  
Di gente infame, che non sa cos'è il pudore  
Si credono potenti e gli va bene quello che fanno  
E tutto gli appartiene.....  
Tra i governanti quanti perfetti e inutili buffoni*  
Franco Battiato  
Da Povera patria

## Come costruire un embrione senza utilizzare ovocellule e spermatozoi

*Un embrione rappresenta il convincimento di Dio  
che il mondo debba continuare.*  
Carl Sandburg

Ci siamo. Cellule *staminali embrionali*, **cellule ES**, possono, in vitro, generare intere strutture embrionali contenenti gli abbozzi di tutti gli organi.

Il primo agosto su *Cell* il team di **Jacob Hanna** del *Weizmann Institute of Science*, ha aperto una “nuova finestra” sullo sviluppo embrionale comunicando di aver sintetizzato in vitro per la prima volta **embrioni artificiali** di topo da **cellule staminali**, senza utilizzare gameti (spermatozoi/uova.)



Questo è solo una tappa di un progetto che prevede di estendere la sperimentazione su cellule staminali embrionali umane.

Questo eccezionale risultato è stato possibile grazie alla realizzazione di un *bioreattore innovativo* che ha consentito di sviluppare embrioni con somiglianze morfo-funzionali simili a quelle degli embrioni che si differenziano in vivo.

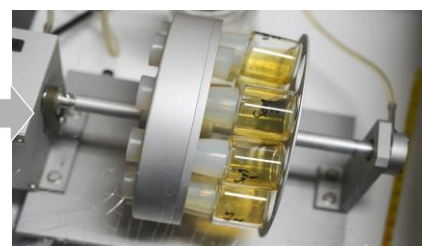
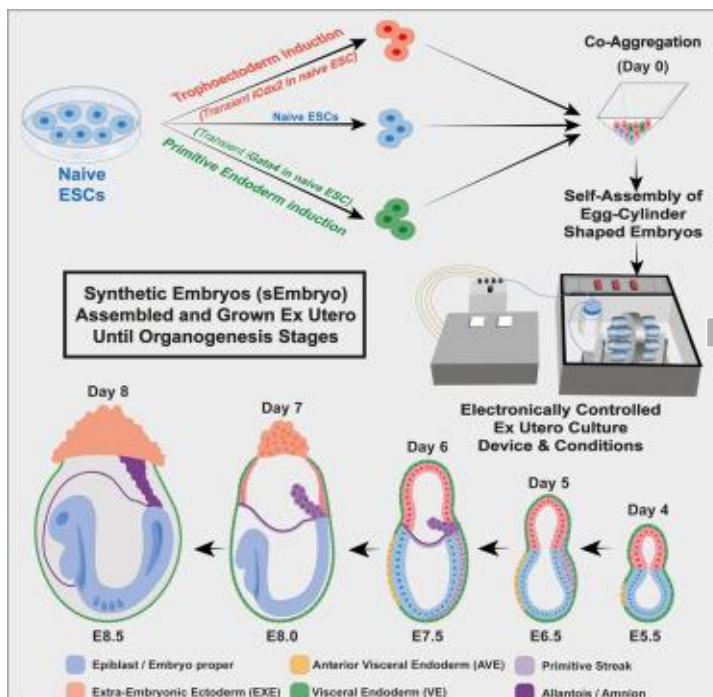
Ad oggi il team del **Weizmann** ha raggiunto il differenziamento *in vitro* fino alla stadio di **blastocisti**, stadio che consente l'impianto nell'utero, ed ha iniziato ad affrontare i problemi connessi alla **gastrulazione** in particolare il percorso che apre la strada al differenziamento dei **differenti tessuti** (epiteli, connettivi, nervoso, emolinfatico)

Tuttavia ad una iniziale *citodifferenziazione* non segue la *istodifferenziazione tessutale terminale*, lo sviluppo *in vitro* si arresta e non progredisce oltre **l'ottavo giorno**. (La gestazione tipica del topo è di circa 20 giorni.)



Il *team* lo scorso anno aveva già messo a punto una procedura che consentiva di far crescere embrioni di topo standard al di fuori del corpo della madre per un periodo di **11 giorni**.

L'empasse tecnologico è stato superato coltivando gli embrioni in un'incubatrice dotata di un dispositivo simile a una ruota panoramica, che ruotando consente all'embrione in sviluppo Di essere perfuso dall'ossigeno, dai nutrienti e dai fattori di crescita che regolano il differenziamento ed assicurano gli effetti del "cross-talk"



Inoltre ha **cellule ES** di topo di base sono state co-coltivate *con lignaggi cellulari ES geneticamente modificati* per generare tessuti all'esterno dell'embrione che modellano e supportano la sua crescita. Dopo aver inizialmente coltivato le aggregazioni cellulari su piastre di coltura, il quinto giorno sono state trasferite all'interno delle su bottiglie rotanti.

All'ottavo giorno, gli "embrioni" erano molto simili agli embrioni naturali di 8,5 giorni e mostravano un **cuore pulsante**, *estremità distinte della testa e della coda*, i segmenti simili a **somiti** che iniziano a evolvere nel mesoderma parassiale insieme ad un primitivo abbozzo del tubo neurale che darà origine al midollo spinale ed al cervello.

La contemporanea analisi genomica di più di 40.000 cellule embrionali ha evidenziato l'espressione dei *fenotipi caratteristici* dei tessuti ora descritti

Questo dimostra che le **cellule ES** da sole possono generare intere strutture embrionali contenenti gli abbozzi degli organi completamente *in vitro*

Al momento attuale, per ragioni collegate alla ancora rudimentale tecnologia di sviluppo gli *embrioni artificiali* si sono bloccati all'ottavo giorno di sviluppo.

Tuttavia per un embriologo questo ostacolo è irrilevante in quanto **gli embrioni derivati da cellule staminali** hanno un vantaggio rispetto ai normali embrioni di topo controllo utilizzati per la ricerca in quanto le **cellule ES** sono disponibili in numero teoricamente infinito e possono essere analizzate e manipolate attraverso un approccio omico globale.

Anche se l'attuale procedura per realizzare gli *embrioni simulati* fallisce la maggior parte delle volte, (meno dell'1% delle aggregazioni cellulari iniziali formano *imitazioni di embrioni*), tuttavia l'enorme vantaggio della tecnica del **Weizmann** è che possiamo produrre milioni di aggregati in un singolo lotto sperimentale.

Quando si riuscirà a mettere a punto lo sviluppo tessutale da **cellule ES di topo** sarà la volta di differenziare in tessuti le **cellule ES umane** avremo così una *alternativa etica* all'uso di embrioni umani e incredibili possibilità di applicazioni in medicina.



Intanto **Jacob Hanna** ha co-fondato una società che studierà la *fattibilità traslazionale* di cellule staminali pluripotenti indotte dall'uomo, derivate da cellule adulte piuttosto che da embrioni. La prima crescita delle cellule staminali in embrioni artificiali potrà fornire un modo migliore per produrre tipi di cellule e tessuti che potranno essere trapiantate per curare le malattie umane attualmente senza terapia

### Riferimento

Shadi Tarazi et al **Post-Gastrulation Synthetic Embryos Generated Ex Utero from Mouse Naïve ESCs**  
*Cell* 1 agosto



Visione traslazionale di un embriologo

### Un anno fa... Baedeker/Replay del 14 agosto

*Corticofobia controversa*

Nella periodico aggiornamento delle varie sezioni di versonondove durante nella sezione SINOSI sono mi sono chiesto rileggendo la #26 Il “controverso” impiego dei corticosteroidi (Tanaka, et al , Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 8, 959–970 (2016).

Mi sono chiesto cosa fosse cambiato negli ultimi due anni e se l’utilizzo del cortisone fosse ancora un argomento “controverso”. Due anni fa scrivevo che Nelle ARDS associate alla sepsi vengono spesso somministrati corticosteroidi. Tuttavia, l'uso di corticosteroidi nei pazienti con SARS e MERS non ha migliorato la mortalità e ha comportato una ritardata clearance virale. Di conseguenza, il consenso degli esperti da parte delle autorità per le malattie infettive e dell'OMS è attualmente quello di evitare corticosteroidi sistemici nei pazienti COVID-19. Una possibilità teorica è che la soppressione dell'infiammazione da parte dell'antagonismo dell'IL-6 possa ritardare la clearance virale. Tuttavia, il blocco di IL-6 provoca anche una rapida riduzione dell'IL-10 sierico, una citochina

immunosoppressiva secreta dai macrofagi, che può mitigare le preoccupazioni relative al prolungamento della clearance virale. Inoltre, è improbabile che una o due dosi di un antagonista dell'IL-6 provochino complicazioni, come infezioni fungine o osteonecrosi della mascella, che si verificano in pazienti a dosaggio mensile di questi farmaci per patologie croniche come l'artrite reumatoide

Pochi giorni fa ho letto il lavoro di Theorasis Theoharides del Dipartimento di Immunologia della University School of Medicine, Boston e di Pio Conto dell'Università di Chieti che ritornano nano sull'argomento con il lavoro dal titolo dal titolo intrigante Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. Gli autori fanno riferimento ad osservazioni recenti che dimostrano come il desametasone può ridurre la mortalità solo dei pazienti affetti da COVID-19 gravi. La sindrome respiratoria acuta grave (SARS)-CoV-2), ha un'elevata morbilità e mortalità a causa delle reazioni autoimmuni dei polmoni causate dal rilascio di una tempesta di citochine pro-infiammatorie. La difesa contro questo virus richiede cellule T attivate e anticorpi specifici. Le citochine sono responsabili delle gravi sequele di COVID-19 che danneggiano i polmoni. Il desametasone è un corticosteroide sintetico approvato dalla FDA 1958 come immunosoppressore ad ampio spettro ed è circa 30 volte più attivo e con una durata d'azione più lunga (2-3 giorni) del cortisone.

Il desametasone limiterebbe la produzione e l'effetto dannoso delle citochine, ma inibirebbe anche la funzione protettiva delle cellule T e impedirebbe alle cellule B di produrre anticorpi, portando potenzialmente a un aumento della carica virale plasmatica che persisterà dopo se un paziente sopravvive alla SARS. Inoltre, il desametasone impedirebbe ai macrofagi di eliminare le infezioni secondarie, nosocomiali. La loro conclusione è che il desametasone può essere utile a breve termine in pazienti COVID-19 gravi, intubati, ma potrebbe essere addirittura pericoloso durante il recupero poiché il virus non solo persisterà, ma al sistema immunitario del paziente verrà impedito di generare anticorpi protettivi. Invece, una somministrazione di desametasone per via endovenosa può essere seguito dalla somministrazione di triamcinolone nebulizzato (6 volte più attivo del cortisone) da concentrare solo nei polmoni.

Questi corticosteroidi potrebbero essere somministrati insieme al flavonoide naturale luteolina per le sue proprietà antivirali e antinfiammatorie, in particolare per la sua capacità di inibire i mastociti, che sono la principale fonte di citochine nei polmoni.

*Riferimento: Theoharides TC, Conti P. Dexamethasone for COVID-19? Not so fast. J Biol Regul Homeost Agents. 2020 Jul-Aug;;34(3):1241-1243..*

Per completezza ho effettuato una micro-metanalisi personale e ho trovato 5 lavori che con motivazioni, non molto differenti continuano a considerare "controverso" l'impiego del cortisone anche se tuttavia ognuno riporta considerazioni interessanti che vale la pena di leggere.

I lavori selezionati sono i seguenti e possono essere acquisiti direttamente dalla rete cliccando sui numeri arancione

**(Per continuare vai all'originale)**