

**11.Novembre**

**Il trattamento enzimatico somministrato direttamente al feto previene i sintomi di malattie genetiche rare**

*There is divinity in your DNA. Live your light.*

Carlos Santana

I pazienti con malattie da *accumulo lisosomiale ad esordio precoce* sono “candidati ideali” per la terapia prenatale perché il danno d'organo inizia *in utero*.

Per la prima volta in campo medico, è stato iniettato un enzima durante lo sviluppo embrio-fetale per curare una rara malattia genetica del feto, aiutando a scongiurare i difetti cardiaci e muscolari. L'embrione, che non avrebbe potuto produrre l'enzima da solo, ora è una bimba di 16 mesi, apparentemente sana, che è sfuggita al destino di due dei suoi fratelli, entrambi deceduti per la stessa malattia.



Il team di **Tippi Mackenzie** chirurgo pediatrico presso *l'Università della California, San Francisco (UCSF)*, ha “semplicemente” aperto la strada al trattamento di altre malattie genetiche nei feti infondendo un enzima necessario, iniettandolo attraverso la vena ombelicale di una persona incinta, concludono i ricercatori nel loro report su il *New England Journal of Medicine (NEJM)* pubblicato oggi, 9 novembre .

Cohen JL et al. [In Utero Enzyme-Replacement Therapy for Infantile-Onset Pompe's Disease](#). *N Engl J Med*. 2022 Nov 9.

**Dall' Abstract:** *Riportiamo i risultati di sicurezza ed efficacia della terapia sostitutiva enzimatica in utero (ERT) in un feto con malattia di Pompe CRIM (materiale immunologico cross-reattivo) a esordio infantile negativo. La storia familiare era positiva per la malattia di Pompe ad esordio infantile con cardiomiopatia in due fratelli deceduti precedentemente colpiti. Dopo aver ricevuto ERT in utero e terapia postnatale standard, il paziente attuale aveva una normale funzione cardiaca e motoria adeguata all'età postnatale, raggiungeva le tappe dello sviluppo, aveva livelli normali di biomarcatori e si nutriva e cresceva bene a 13 mesi di età.*

La bimba di questo studio, di nome **Ayla**, ha (aveva?) la **malattia di Pompe**, che si verifica quando un bambino eredita da entrambi i genitori un gene difettoso per un enzima che depolimerizza il glicogeno. Il gene difettoso determina bassi livelli dell'enzima, chiamato **alfa-glucosidasi acida (GAA)**, consentendo così al glicogeno di accumularsi nei **muscoli** e nelle cellule miocardiche, causando **ingrossamento del cuore e debolezza muscolare**.

Dal 2006, le prospettive terapeutiche per i bambini con **Pompe** sono migliorate grazie alla **terapia enzimatica sostitutiva**, che eroga infusioni di una **versione sintetica di GAA** ogni settimana o due a partire dalla nascita o dopo la scoperta della malattia. Ma con la forma di **Pompe di Ayla**, chiamata ad **esordio infantile**, non viene prodotto **GAA** e il danno cardiaco inizia già in utero.

**Tippi Mackenzie** si è chiesta se la semplice **infusione di GAA** nella vena ombelicale di una persona incinta potesse proteggere un feto affetto da **Pompe**. La procedura assomiglierebbe alle trasfusioni di sangue in utero, somministrate di routine a feti con determinate condizioni



Il razionale è che fornire l'enzima a un feto potrebbe "addestrare" il suo sistema immunitario ancora in via di sviluppo ad accettare la proteina sintetica piuttosto che produrre anticorpi che la bloccano, come spesso fanno i bambini che ricevono **GAA** dopo la nascita. L'enzima dovrebbe anche raggiungere il cervello più facilmente, poiché la barriera ematoencefalica non è completamente formata all'inizio dello sviluppo fetale. Ciò potrebbe aiutare a prevenire il danno cerebrale visto con altri disturbi in cui la proteina mancante è necessaria per lo sviluppo del sistema nervoso centrale.

Il trattamento non è stato un “salto nel buio”: Due anni fa, il team di Mackenzie aveva testato l’approccio nei topi con una **mucopepolisaccaridosi di tipo VII (MPS7)** malattia simile a Pompe, che fa parte di un gruppo chiamato malattie da accumulo lisosomiale che portano all’accumulo di rifiuti nocivi nelle cellule.

*La **mucopepolisaccaridosi di tipo VII (MPS7)** è una malattia da accumulo lisosomiale (LSD) risultante da mutazioni nel gene della  $\beta$ -glucuronidasi, che porta a disfunzione multiorgano e morte fetale. Mentre la terapia sostitutiva enzimatica postnatale (ERT) e il trapianto di cellule staminali ematopoietiche hanno portato ad alcuni miglioramenti fenotipici, il trattamento prenatale potrebbe sfruttare una finestra di sviluppo unica per penetrare la barriera ematoencefalica o indurre tolleranza alla proteina mancante, affrontando due importanti carenze di terapia postnatale per più LSD. **Abbiamo eseguito in utero ERT (IUERT) a E14.5 nei topi MPS7** e migliorato la sopravvivenza dei topi colpiti alla nascita. IUERT è penetrato nella microglia cerebrale, mentre la somministrazione postnatale no, e i test neurologici (dopo IUERT più somministrazione postnatale) hanno mostrato una diminuzione dell’infiammazione microgliale e una migliore forza di presa nei topi trattati. IUERT ha impedito lo sviluppo di anticorpi antienzimatici anche dopo ripetuti test postnatali. Per testare una strategia di trattamento più duratura, abbiamo eseguito il trapianto di cellule staminali ematopoietiche in utero (IUHCT) utilizzando topi congenici CX3C chemochine recettore 1-proteina fluorescente verde (CX3CR1-GFP) come donatori, in modo tale che la microglia derivata dal donatore sia identificata dall’espressione GFP. Nei riceventi wild-type, il chimerismo ematopoietico ha provocato l’attecchimento della microglia in tutto il cervello senza irradiazione o condizionamento; i trascrittomi della microglia del donatore e dell’ospite erano simili. IUHCT nei topi MPS7 ha consentito la correzione incrociata delle cellule di Kupffer del fegato e ha migliorato il fenotipo in più tessuti. La microglia innestata è stata osservata nei topi chimerici, con una ridotta infiammazione vicino alla microglia del donatore. Questi risultati suggeriscono che la terapia fetale con IUERT e/o IUHCT potrebbe superare le carenze delle attuali strategie di trattamento per migliorare il fenotipo in MPS7 e altri LSD.*

**Nguyen QH et.al. Tolerance induction and microglial engraftment after fetal therapy without conditioning in mice with Mucopolysaccharidosis type VII. *Sci Transl Med.* 2020 Feb 26;12(532):eaay8980.**

Questi risultati hanno incoraggiato il **team di Mackenzie** ad avviare un processo nell’uomo Hanno arruolato una coppia a Ottawa, in Canada, che aveva due figli sani ma ha perso due bimbe a causa di **Pompe ad esordio infantile**, di cui una morta nonostante il trattamento enzimatico dalla nascita.

Quando la mamma, **Sobia Qureshi**, è rimasta incinta di nuovo di **Ayla**, i test fetali hanno rivelato che anche lei aveva ereditato **due copie difettose del gene GAA** dai suoi genitori e avrebbe avuto la malattia di Pompe.

L’**UCSF** ha collaborato con il team di assistenza di Qureshi presso l’Ottawa Hospital e l’Ospedale pediatrico dell’Ontario orientale per somministrare l’enzima sei volte a partire dalla 24a settimana di gravidanza.

Quando **Ayla** è nata nel giugno 2021, non ha mostrato segni dei problemi cardiaci tipici del **Pompe** a esordio infantile. **Ayla** continua a ricevere la terapia enzimatica e si è sviluppata normalmente, camminando a 11,5 mesi.

Formattato



Ayla e i genitori oggi

Nell'ambito della stessa sperimentazione clinica, i ricercatori prevedono di provare la strategia in utero su otto diverse malattie da accumulo lisosomiale e hanno già somministrato enzimi ad altri due feti. Tutti i partecipanti saranno seguiti da vicino dopo la nascita.

Poiché la barriera ematoencefalica si chiude con l'età dei bambini, la terapia enzimatica alla fine smetterà di raggiungere i loro cervelli, il che potrebbe causare danni.

Tuttavia la *speranza* è che il trattamento in utero ritarderà l'insorgenza di questi problemi fino a quando i bambini non diventeranno idonei a trattamenti che potrebbero essere permanenti, come un trapianto di cellule staminali o terapie geniche attualmente in fase di sviluppo avanzato.

L'obiettivo primario è riuscire a prevenire il danno neurologico che inizia in utero e fermare la progressione e, costruire un ponte per interventi risolutivi.

### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 11 Novembre *Pandemia cattolica***

Diceva Gilbert Keith Chesterton che la Chiesa cattolica è il luogo dove tutte le verità si danno appuntamento e a questo "infodemico rendez vous" non potevano mancare i vaccini. Nella mia vita ho capito che non bisogna temere i cattolici non praticanti, ma dei praticanti non cattolici, specialmente nella versione no-vax.

Giorni fa ho etichettato la giornalista (?) Emerald Robinson in maniera troppo aggressiva (volgare?). Me ne scuso ma purtroppo ci sono dei momenti in cui bisogna dire "adesso basta !" ed essere irriverenti e maleducati. Stamattina, a mente fredda, mi rendo conto che Lucifero (il diavolo) che non può nulla contro la volontà, pochissimo sull'intelligenza e tutto sulla fantasia è da valutare meglio poiché è il solo ateo che crede in Dio e che in fondo è un ottimista se crede di poter peggiorare gli uomini.

Mi rendo conto di non aver compreso il ruolo centrale del diavolo in questa tragica commedia vaccinale. Della Divina Commedia, Emil Cioran scriveva : L'Inferno – esatto quanto un verbale. Il Purgatorio, falso come ogni allusione al Cielo. Il Paradiso, sfoggio di invenzioni e di insulsaggini. La Trilogia di Dante è la maggiore riabilitazione del Diavolo che un cristiano abbia intrapreso. Non vorrei, nel mio piccolo, aver contribuito anche 'io.

Formattato

Formattato

Il mio amico Ernesto mi ha inviato l'articolo I no vax di Dio: la rete clandestina dei cattolici tradizionalisti anti-vaccino dall'inchiesta del The Post Internazionale che **riporto come ulteriore testimonianza di questa "squallida pandemia cattolica"**.

*Siamo a San Giuseppe a Capo le Case, nel rione Colonna, a Roma. Una delle poche chiese della città dove, in barba al distanziamento sociale, si può ancora fare la comunione ricevendo l'ostia direttamente dalle mani del sacerdote in bocca. Sul pulpito, a celebrare la messa c'è Don Giorgio Ghio, il sacerdote responsabile.*

*Nato nel 1964, ordinato nel 1995, don Giorgio è a detta dei presenti «una persona garbata, colta e di grande spiritualità». Da qui dice messa in latino secondo l'antico rito: guardando l'altare e dando le spalle ai fedeli. Vestito di bianco con il copricapo nero, il sacerdote punta alle coscienze dei membri della sua comunità quando sostiene che «il vaccino anti-Covid va contro la morale perché è un farmaco che è stato prodotto e testato su cellule che hanno avuto a che fare con feti abortiti nel novecento». A dispetto della linea ufficiale della Congregazione della Chiesa per la quale «vaccinarsi è un atto d'amore e non c'è nulla d'immorale», don Giorgio diffonde nella sua parrocchia un messaggio opposto: «Vaccinarsi è peccato» quindi «disubbidire è lecito». Durante la messa, pochi indossano la mascherina. Chiedo a un signore seduto vicino se posso levarla anch'io. Con grande naturalezza mi risponde che «qui dentro si può scegliere». Perché «le regole le decide la comunità». E non lo Stato italiano. Posso fare come mi pare quindi, come d'altra parte ha già fatto il signore inginocchiato sulla panca alla mia destra. Porta una fede d'oro spessa, stretta intorno al dito gonfio. La noto perché durante la messa si batte con forza il pugno contro il petto facendo il mea culpa contenuto nell'Atto di dolore. Scoprirò poi che ha due figlie femmine, inginocchiate accanto a lui, e che «per colpa del green pass» ha perso il lavoro perché «io il vaccino non me lo faccio». Il signore era alla manifestazione no vax a Roma con Forza Nuova. Lì con la sua famiglia ha «inscenato un esorcismo intorno a Palazzo Chigi dove si è insediato il diavolo». Per Stanislaw Jerzy Lec i diavoli si dividono in angeli decaduti e in gente che ha fatto carriera, adesso anche sull'onda dei no-vax*