

9. Giugno

## Ciao micio! una terapia genica sterilizza i gatti senza intervento chirurgico

*Ironici e distratti, i gatti di città hanno un che di fragile, di febbrile, che mi affligge.  
Non sanno attraversare la strada, e sono vittime del panico. La città è la loro giungla.  
Animale diffidente e crudele, il gatto insegue volatili e topi e zanzare.  
Ama i davanzali e ignora le vertigini. I cani li odiano e li temono.*

**Giorgio Manganelli**

*Improvvisi per macchina da scrivere, 1973/88*

Più della metà dei circa **1,5 miliardi di cani e gatti** sulla Terra sono senz'atetto. Molti muoiono per strada, vittime di auto o malattie; altri vengono uccisi in campagne di abbattimento di massa che cercano di proteggere la fauna selvatica o impedire la diffusione della rabbia .



**Quasi 1 milione** viene soppresso ogni anno in rifugi sovraffollati solo negli Stati Uniti. Gli interventi chirurgici di sterilizzazione/castrazione possono aiutare, ma l'approccio non è fattibile per campagne di sterilizzazione su larga scala.

L'ottanta per cento dei circa **600 milioni di gatti domestici nel mondo sono in libertà**. Questi gatti in genere sperimentano un benessere non ottimale e infliggono alti livelli di predazione alla fauna selvatica. Inoltre, l'eutanasia di animali sani in rifugi sovrappopolati solleva considerazioni etiche. Sebbene la sterilizzazione chirurgica sia il cardine del controllo della popolazione animale, vi è la necessità di alternative contraccettive permanenti efficienti, sicure ed economiche.



In uno studio pubblicato oggi su *Nature Communications* ,

**Durable contraception in the female domestic cat  
using viral-vectored delivery of a feline anti-Müllerian hormone transgene.**

i ricercatori del *Center for Conservation and Research of Endangered Wildlife (CREW), Cincinnati Zoo & Botanical Garden, Cincinnati, OH, USA.*

riportano un approccio di terapia genica che sembra prevenire il concepimento nelle gatte senza apparenti effetti collaterali. Un singolo trattamento con un vettore virale adeno-associato che fornisce un transgene dell'ormone anti-Mülleriano produce contraccezione a lungo termine nel gatto domestico.

Le femmine trattate sono state seguite per oltre due anni, durante i quali è stata monitorata l'espressione del transgene, gli anticorpi anti-transgene e gli ormoni riproduttivi.

Il comportamento di accoppiamento e il successo riproduttivo sono stati valutati attraverso due studi di accoppiamento.

**Risultato:**

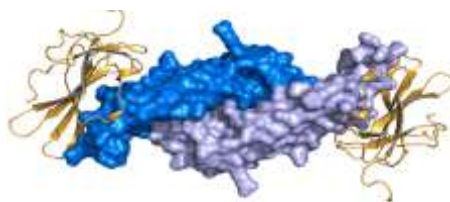
L'utilizzo di AAV9 per fornire un transgene AMH di gatto domestico (*Felis silvestris catus*) (denominato fcMISv2) in gatti domestici adulti. previene l'ovulazione indotta dall'allevamento, si traduce in completa infertilità e può costituire una strategia sicura e duratura per controllare la riproduzione nel gatto domestico. L'espressione ectopica dell'ormone anti-Mülleriano non compromette gli steroidi sessuali né il ciclo estrale, ma previene l'ovulazione indotta dall'allevamento, risultando in una contraccezione sicura e duratura nella gatta domestica.

Nel dettaglio

**L'ormone antimulleriano (AMH)** (o sostanza inibente mulleriana, MIS) è un membro della superfamiglia di ligandi del fattore di crescita trasformante beta (TGF $\beta$ ) che è cruciale per la determinazione del sesso nello sviluppo fetale



**Müllerian Hormone**



**Anti-Müllerian Hormone**

**Cate RL et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. Cell. 1986 Jun 6;45(5):685-98.**

Nelle donne sia ***l'AMH che il suo recettore di tipo II (AMHR2)*** sono altamente espressi nelle cellule della granulosa dei follicoli ovarici , compresi quelli dell'ovaio felino .

I livelli sopra fisiologici di AMH, derivanti dalla terapia genica con il vettore del virus adeno-associato (AAV), possono sopprimere la follicologenesi e indurre la contraccezione permanente nei topi adulti di sesso femminile . Il meccanismo della contraccezione è diverso da quello di altri contraccettivi ormonali, poiché agisce principalmente sulle prime fasi gonadotropine-indipendenti dello sviluppo del follicolo, inibendo sia l'attivazione del follicolo primordiale che la maturazione dei follicoli pre-antrali

**Meinsohn MC et al Single-cell sequencing reveals suppressive transcriptional programs regulated by MIS/AMH in neonatal ovaries. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021 May 18;118(20):e2100920118..**

Per il controllo della popolazione della fauna selvatica, sono state ampiamente valutate diverse strategie contraccettive, compresi i vaccini <sup>10</sup> e altri metodi non chirurgici come gli analoghi degli steroidi sessuali, gli agonisti e gli antagonisti dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e i dispositivi di barriera fisica.

Questi approcci non hanno finora dimostrato di rappresentare una contraccezione efficace a lungo termine in grado di sostituire i metodi di sterilizzazione chirurgica nessuno è attualmente approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) o dall'Agencia europea per i medicinali (EMA) per la contraccezione o la sterilizzazione di gatti maschi o femmine.

Tuttavia, i progressi nello sviluppo e nel perfezionamento della terapia genica basata su AAV per uso umano hanno ampliato le opportunità di applicare questa tecnologia alla contraccezione animale

**Li J et al. Vectored antibody gene delivery mediates long-term contraception. Curr Biol. 2015 Oct 5;25(19):R820-2.**

**Vandenbergh LH et al . Tailoring the AAV vector capsid for gene therapy. Gene Ther. 2009 Mar;16(3):311-9.**

**Joyce Briggs**, presidente dell'*Alliance for Contraception in Cats & Dogs*, un'organizzazione no profit che dal 2000 sostiene la ricerca per un contraccettivo non chirurgico.



ritiene che questa ricerca è un enorme passo in avanti e se questo approccio può essere ampliato

potrebbe avere un "enorme impatto" nella crisi della sovrappopolazione di cani e gatti in tutto il mondo.

Nel 2009, per accelerare gli sforzi per trovare alternative non chirurgiche, un'organizzazione no profit



ha annunciato un finanziamento di **50 milioni di dollari e un premio di 25 milioni di dollari**

Da allora il programma ha erogato 41 sovvenzioni, sostenendo di tutto, dalle sostanze tossiche che prendono di mira le cellule riproduttive ai farmaci a base di RNA che tentano di mettere a tacere il meccanismo genetico che porta al concepimento.

### Come è nato il lavoro di Cincinnati

**David Pépin**, un biologo della riproduzione presso il Massachusetts General Hospital, ha trascorso la sua prima carriera alla ricerca **dell'ormone antimülleriano (AMH)**, prodotto dai follicoli dell'ovaio che danno origine alle uova.

Quando, in un esperimento, ha amplificato l'espressione dell'ormone nei topi femmina, le loro ovaie hanno smesso di formare follicoli, sterilizzando gli animali, contemporaneamente **William Swanson** nel **Center for Conservation and Research of Endangered Wildlife di Cincinnati** stava cercando soluzioni per migliorare il concepimento negli ocelot e in altri gatti selvatici.

Durante un incontro avvenuto presso la **fondazione Michelson** I due decisero di unire le forze.



**David Pépin & William Swanson**

**Pépin & Swanson** e colleghi hanno inserito la versione felina del gene *AMH* in un virus innocuo ampiamente utilizzato nella terapia genica per traghettare i geni sostitutivi nelle cellule. Il team ha quindi iniettato il virus nel muscolo della coscia di sei giovani gatte domestiche che vivevano in una colonia allo zoo di Cincinnati.

La strategia ha funzionato. Oltre ad avere bassi livelli di progesterone, un ormone prodotto dopo l'ovulazione, gli ormoni sessuali dei gatti sono rimasti normali. Ma i gatti trattati non hanno ovulato. E quando sono state messe in una stanza con un maschio per diverse ore al giorno per un

periodo di 4 mesi - un esperimento ripetuto sia 8 mesi che 20 mesi dopo la terapia genica - nessuna è rimasta incinta. Quattro delle femmine si sono rifiutate di accoppiarsi; gli altri due si accoppiarono ma non riuscirono a concepire. Nel frattempo, tre femmine di controllo a cui è stata somministrata un'iniezione virale che non conteneva il gene *AMH* sono rimaste incinte e hanno dato alla luce dei gattini.

Una domanda aperta è per quanto tempo rimarrà l'*AMH* extra. Il gene introdotto non diventa parte del DNA delle cellule muscolari del gatto, quindi è possibile che scompaia nel tempo man mano che le cellule muscolari si rigenerano. Pépin osserva che i livelli di *AMH* sono diminuiti nel corso dello studio, ma sono rimasti elevati in tutti i gatti trattati, compreso uno seguito per 5 anni.

**Rebecca Robker**, biologa della riproduzione presso l'Università di Adelaide.



si interroga sul meccanismo e in particolare come esattamente il trattamento prevenga il concepimento

**Pépin & Swanson** sospettano che l'ormone impedisca ai follicoli ovarici dei gatti di svilupparsi normalmente, ma ammettono che il meccanismo esatto non è ancora chiaro. "

**Julie Levy**, direttrice del *Shelter Medicine Program* presso l'Università della Florida,



afferma che l'approccio potrebbe essere un vantaggio per combattere le popolazioni di gatti selvatici. Ma si chiede se i proprietari di cani e gatti preferirebbero la terapia genica rispetto alla sterilizzazione/castrazione, che potrebbe avere l'ulteriore vantaggio di proteggere dal cancro mammario e da altre malattie; interrompe anche il miagolio e altri comportamenti indesiderati associati all'estro. "*Non è divertente vivere in una casa con un gatto in calore*"

**Pépin & Swanson** continuano a monitorare i gatti trattati, seguendo da vicino la loro salute e i loro comportamenti.

Tutto questo è ovviamente gradito dalla **fondazione Michelson** che si è offerta di aiutare a commercializzare qualsiasi prodotto fattibile; I mese prossimo incontrerà la Food and Drug Administration degli Stati Uniti per tracciare studi più ampi sulla sicurezza e l'efficacia.

Swanson afferma che ci vorranno almeno 5 anni prima che un prodotto commerciale sia disponibile. Per essere una soluzione praticabile per i paesi in via di sviluppo, una dose dovrebbe essere economica.

Per aggiudicarsi il **premio Michelson** da 25 milioni di dollari, dovrebbe funzionare anche sui cani. (Dovrebbe funzionare anche nei maschi, il che sembra fuori dalla portata dell'approccio attuale.)

Ma attualmente i soldi non sono la motivazione di Swanson. Il suo obiettivo principale, dice, è *tenere gli animali randagi lontani dalle strade e il maggior numero possibile di cani e gatti in case amorevoli. Questo è il vero premio*





## 8 giugno giornata mondiale dell oceano

Poche notizie e non buone.

Quasi il 90 per cento del calore aggiunto al sistema Terra tra il 1971 e il 2020 è andato nell'oceano. Quando il sole splende, riscalda l'aria, l'acqua e il suolo. Ma anche la Terra riflette e rilascia calore nello spazio. Se la quantità di radiazione solare in entrata è maggiore della radiazione in uscita, allora crea uno squilibrio energetico.

I ricercatori hanno recentemente determinato che la Terra ha aggiunto circa **381 zettajoule di calore** tra il 1971 e il 2020. Uno **zettajoule** è un numero quasi insondabile: un sestilione (ovvero uno seguito da 21 zeri) della misura metrica standard dell'energia nota come joule . Per mettere in prospettiva questa enorme quantità di energia, per gentile concessione del pratico calcolatore equivalente di Hiroshima di Alex Wellerstein: **dal 1971, la Terra ha assorbito l'equivalente di calore di oltre 6 miliardi di esplosioni atomiche delle dimensioni che hanno decimato Hiroshima nel 1945, più o meno alcune esplosioni .**

La maggior parte di questo calore, **l'89 per cento**, è andato nell'oceano. Tutto sommato, potrebbe essere più accurato chiamare il riscaldamento globale, il riscaldamento degli oceani.

I ricercatori, guidati da **Karina von Schuckmann**,



hanno anche confermato le precedenti scoperte secondo cui il tasso di riscaldamento globale è aumentato dal 2006.

Ulteriori ricerche pubblicate all'inizio di quest'anno hanno mostrato che l'oceano nel 2022 era più caldo che mai. Il contenuto di calore dell'oceano è stato maggiore di quasi **10 zettajoule** (circa 159 milioni di equivalenti di Hiroshima) rispetto al 2021, che in precedenza aveva detenuto il primato di anno oceanico più caldo mai registrato.

Questa tendenza generale è continuata nel 2023; le temperature superficiali del mare oceanico alla fine di marzo e aprile sono state le più alte mai registrate.

### Il ghiaccio marino sta diminuendo a entrambi i poli.

La quantità di ghiaccio marino antartico È inferiore ora rispetto a quattro decenni nello stesso periodo dell'anno. L'attuale copertura totale del ghiaccio marino è di circa **1,8 milioni di chilometri quadrati** (all'incirca l'area del paese della Libia) inferiore alla media.

Fino al 2016, la copertura media di ghiaccio marino in Antartide era leggermente aumentata negli ultimi quattro decenni, ma nel 2016, i livelli di ghiaccio marino sono scesi precipitosamente ai minimi storici di ottobre, novembre e dicembre. I ricercatori hanno attribuito questo al cambiamento dei modelli del vento e alle temperature oceaniche più calde.

Il ghiaccio marino ha isolato la calotta glaciale antartica (il ghiaccio che ricopre la massa terrestre dell'Antartide) e le gigantesche piattaforme di ghiaccio (la parte della calotta glaciale che si estende sull'acqua dell'oceano) dalle temperature oceaniche più calde. Il timore è che se la copertura del ghiaccio marino continua a diminuire, la calotta glaciale antartica sarebbe più esposta ad acqua e aria più calde, il che potrebbe causarne la frattura e lo scioglimento, portando a un drastico e drammatico innalzamento del livello del mare in tutto il mondo.

### Il ghiaccio marino all'altro polo non se la passa molto meglio.

Un articolo pubblicato su *Nature Communications* questa settimana ha rilevato che il sesto rapporto di valutazione **dell'Intergovernmental Panel on Climate Change** ha sottovalutato la velocità con cui il ghiaccio marino estivo nell'Artico sta diminuendo.

Ora, i ricercatori prevedono che entro i prossimi due decenni, il ghiaccio marino estivo nell'Artico potrebbe essere completamente inesistente per la prima volta nella storia umana. Anche se le emissioni di gas serra saranno ridotte in modo significativo, si prevede che il ghiaccio marino artico estivo scomparirà entro la metà del secolo.

*“Sfortunatamente è diventato troppo tardi per salvare il ghiaccio marino artico estivo* ha detto al *Guardian* il professor **Dirk Notz**, membro del gruppo di ricerca dell'Università di Amburgo, in Germania .



*“Come scienziati, abbiamo avvertito per decenni della perdita di ghiaccio marino artico estivo. Questo è ora il primo componente importante del sistema Terra che perderemo a causa del riscaldamento globale. La gente non ha ascoltato i nostri avvertimenti”*.

Il modo in cui questo cambiamento potrebbe influire sul ciclo e sullo stoccaggio del carbonio nell'Oceano Artico rimane poco compreso.

### Meltwater sta cambiando le correnti oceaniche.

Quello che è più certo è che l'acqua di disgelo in Antartide sta cambiando i modelli di circolazione nell'oceano.

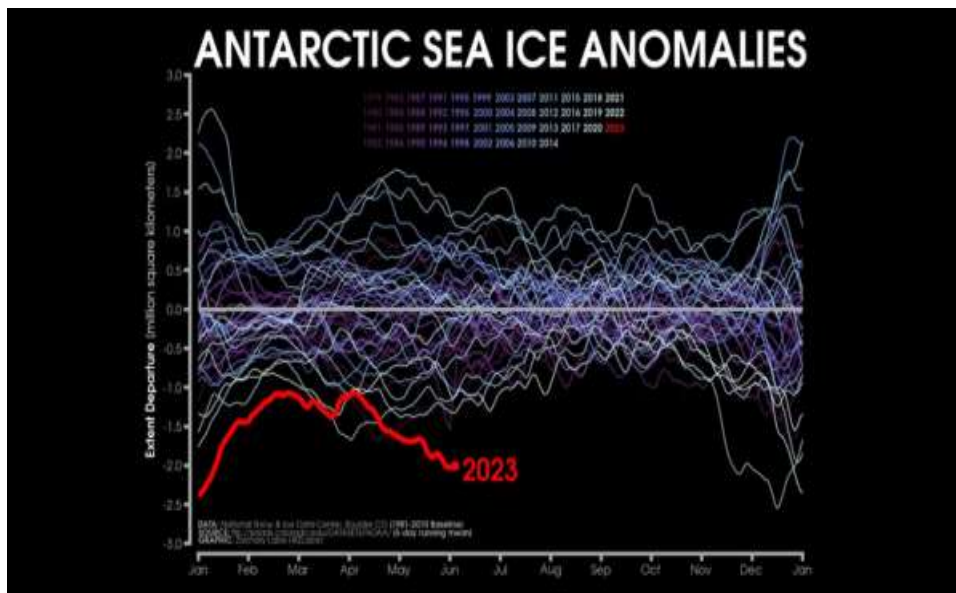


I modelli di circolazione oceanica globale sono guidati da acqua fredda densa (salata) che affonda sul fondo dell'oceano e sposta le acque più calde. Lo scioglimento dell'acqua dolce dell'Antartide sta interferendo con questo processo. I ricercatori affermano che i segni di un rallentamento della circolazione oceanica profonda sono già visibili e avvertono che in questo secolo potrebbe verificarsi un drammatico

In precedenza, le preoccupazioni per l'acqua di disgelo e il cambiamento dei modelli di circolazione oceanica si concentravano sul Nord Atlantico, Ma questa nuova ricerca mostra che i cambiamenti nell'Oceano Antartico sono altrettanto o anche più preoccupanti.

Se la circolazione oceanica crollasse, inibirebbe lo scambio di acque ricche di nutrienti dal fondo dell'oceano alla superficie, con conseguenze potenzialmente devastanti per la vita marina, e interferirebbe con il processo mediante il quale l'oceano sequestra il carbonio, accelerando potenzialmente il riscaldamento globale. Tutti gli scienziati non usano mezzi termini :

"La colpa è del cambiamento climatico".



Anomalie dell'estensione del ghiaccio marino antartico per ogni anno dal 1979 al 2023. Visualizzazione dei dati: Zachary Labe, Postdoctoral Research Associate presso la Princeton University e NOAA Geophysical Fluid Dynamics Laboratory.

**El Niño all'orizzonte.**

Oltre a queste tendenze a lungo termine, gli scienziati prevedono che quest'anno si svilupperà un evento El Niño. L'Oceano Pacifico tropicale attraversa periodi più caldi e più freddi all'incirca ogni due o sette anni. Gli anni di El Niño sono caratterizzati da temperature dell'acqua più calde lungo l'equatore nell'Oceano Pacifico, che a loro volta modificano i modelli climatici globali.

Si prevede che nei prossimi mesi si sviluppi un El Niño che si unirà al cambiamento climatico indotto dall'uomo per spingere le temperature globali in un territorio inesplorato

Ha dichiarato il segretario generale dell'Organizzazione meteorologica mondiale, **Petteri Taalas**.



*“Ciò avrà ripercussioni di vasta portata per la salute, la sicurezza alimentare, la gestione dell'acqua e l'ambiente. Dobbiamo essere preparati”.*

Ciò che è particolarmente allarmante, è che le temperature oceaniche da record osservate nel 2021 e poi di nuovo nel 2022 si sono verificate negli anni della Niña, quando il Pacifico orientale è più freddo del solito. Si ritiene che questo abbia mascherato alcuni degli impatti del riscaldamento globale degli oceani negli ultimi anni.

*La BBC* ha riferito che alcuni degli scienziati che hanno contattato per un commento sul recente riscaldamento degli oceani osservati erano riluttanti ad andare a verbale. Uno ha riassunto i loro sentimenti come "estremamente preoccupati e completamente stressati".

Il cambiamento climatico e il riscaldamento degli oceani potrebbero persino essere un fattore alla base degli incendi che hanno ricoperto di fumo la costa orientale questa settimana.

"Un'area di ricerca che è ancora una questione aperta è in qualche modo come [i cambiamenti climatici e il riscaldamento degli oceani] si relazionano a ciò che chiamiamo schemi di blocco.

Ciò significa essenzialmente che l'atmosfera rallenta, il che provoca eventi lunghi e persistenti. Questo fenomeno di blocco è un evento naturale, ma stiamo cercando di capire se questi eventi persistenti si siano in qualche modo amplificati a causa del cambiamento climatico.

Si prevede che gli eventi umidi e secchi di maggiore durata aumenteranno se le temperature mondiali superano i 2 gradi Celsius di riscaldamento rispetto ai livelli preindustriali.

