

3. agosto

## Finishing straight per la cura dell'anemia falciforme: riprogrammazione in vivo

*Aggiusta l'interno e l'esterno si aggiusterà da solo.*

Hermann Hesse

Siddartha



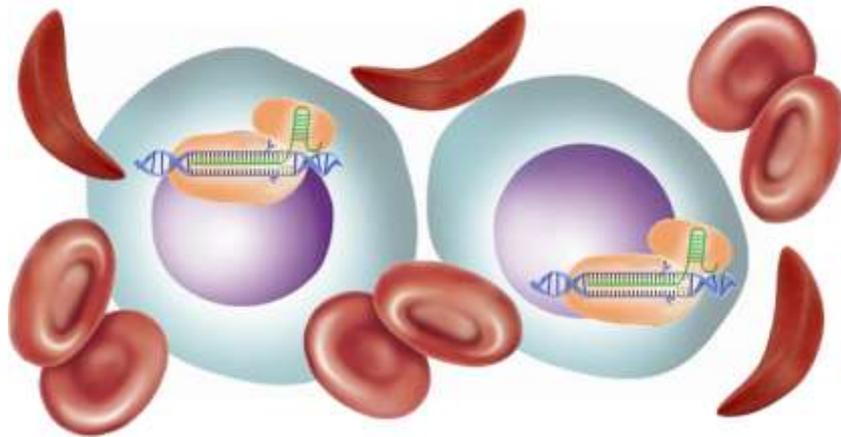
“Quelli della ricerca” stanno affrontando con successo molte malattie genetiche con la terapia genica, confezionano versioni normali dei geni in virus per sostituire quelli difettosi.

Lo stanno facendo anche “traghettonando” nelle cellule i componenti degli editor genetici (CRISPR) per riparare i geni.

Per fare questo per le malattie del sangue, le cellule devono essere rimosse dal corpo e geneticamente modificate in laboratorio.

In particolare questo innovativo, creato appena 8 anni fa, approccio terapeutico sta diventando realistico (Finishing straight)

per molte persone nate con **l'anemia falciforme** e un'altra grave malattia del sangue, la **beta-talassemia**



Entrambi i trattamenti fanno parte di un'ondata di strategie genetiche pronte a espandere ampiamente il numero di chi può essere liberato dalle due condizioni.

L'unica cura attuale, un trapianto di midollo osseo, è rischiosa e i donatori opportunamente abbinati sono spesso scarsi.

Le persone nate con **anemia falciforme** hanno mutazioni nelle loro due copie di un gene per l'emoglobina, la proteina che trasporta l'ossigeno nei globuli rossi. Le proteine alterate irrigidiscono i globuli rossi normalmente flessibili in una forma a falce. Le cellule possono ostruire i vasi sanguigni, scatenando forti dolori e aumentando il rischio di danni agli organi e ictus. L'anemia falciforme è tra le malattie ereditarie più comuni e colpisce 100.000 persone di colore solo negli Stati Uniti. (Le mutazioni falciformi si sono diffuse negli africani, poiché una copia protegge le cellule del sangue dai parassiti della malaria.)

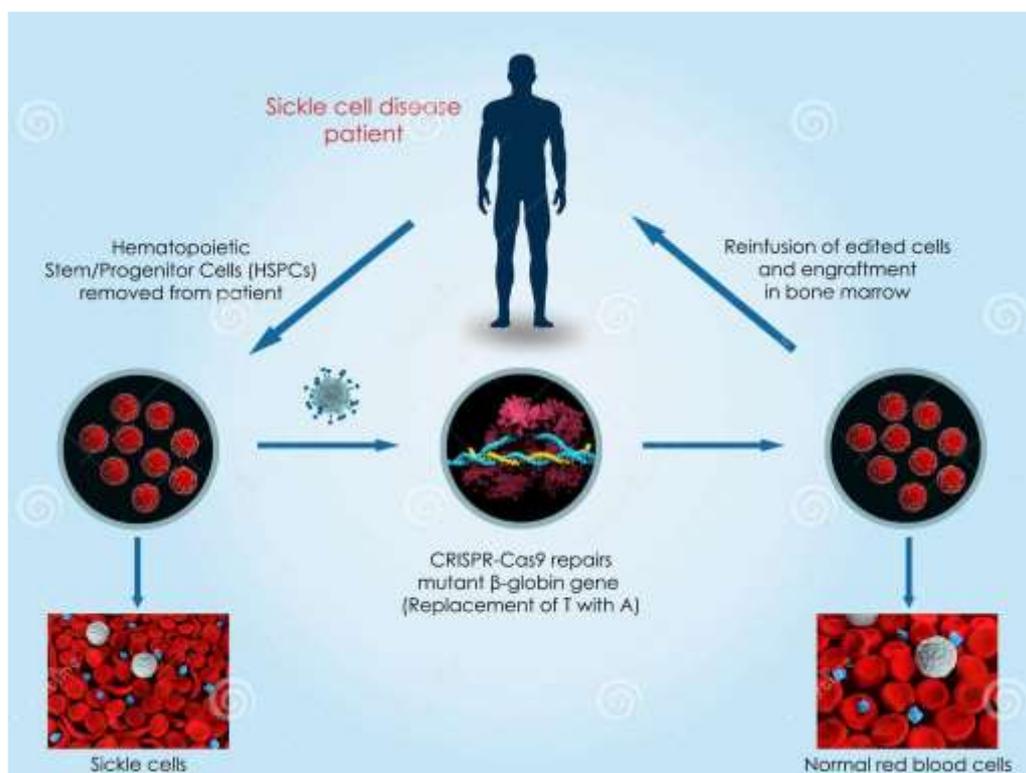
Le persone affette da **beta-talassemia** producono poco o nessun emoglobina funzionante, a causa di mutazioni che colpiscono la stessa subunità della proteina. Circa 60.000 bambini nascono ogni anno in tutto il mondo con sintomi della malattia, in gran parte di origine mediterranea, mediorientale e dell'Asia meridionale. Le trasfusioni di sangue sono il trattamento standard per entrambe le malattie, alleviando la grave anemia che possono causare, e i farmaci possono in qualche modo ridurre le "crisi" debilitanti che spesso mandano i pazienti con anemia falciforme all'ospedale.

Nei due nuovi trattamenti, i ricercatori hanno armeggiato con i geni per contrastare il malfunzionamento dell'emoglobina.

Rimosse le cellule staminali del sangue di un paziente, in laboratorio, disabilitano un interruttore genetico chiamato **BCL11A** che, all'inizio della vita, spegne il **gene** per una forma fetale di emoglobina. Il paziente riceve quindi la **chemioterapia** per eliminare le cellule malate e le cellule staminali alterate vengono infuse.

Con il gene **fetale ora attivo**, la proteina fetale ripristina l'emoglobina mancante nella **talassemia**.

**Nell'anemia falciforme** sostituisce parte dell'emoglobina adulta difettosa e impedisce anche a qualsiasi residuo di formare polimeri "appiccicosi".



Entrambi questi approcci ex vivo in genere richiedono la **chemioterapia** per eliminare le cellule del sangue difettose del paziente.

Pertanto questa procedura è **estenuante, rischiosa, costosa e complessa**, ed è ovviamente fuori della portata di molti pazienti nei paesi poveri

Pochi giorni fa il team del *Department of Pediatrics, Hematology, Children's Hospital of Philadelphia*, diretto da **Hamideh Parhiz**



Nel report

*Breda L et al.*

**In vivo hematopoietic stem cell modification by mRNA delivery.**

*Science. 2023 Jul 28;381(6656):436-443.*

ha dimostrato di poter riprogrammare le cellule del sangue direttamente **all'interno del corpo** veicolando "palline" di grasso ingegnerizzate e geneticamente caricate direttamente al midollo osseo.

**Nel dettaglio** è stato sviluppato un RNA messaggero CD117/LNP (mRNA), una nanoparticella lipidica (LNP) che incapsula l'mRNA ed è mirata al recettore del fattore delle cellule staminali (CD117) sulle HSC. Una tecnologia simile senza l'anticorpo viene utilizzata dai vaccini mRNA COVID-19 per produrre la proteina spike di SARS-CoV-2.)

La consegna del sistema di editing basato su **CD117/LNP anti-umano** ha prodotto una correzione **quasi completa** delle **cellule falciformi ematopoietiche**.

Inoltre, la somministrazione in vivo di mRNA pro-apoptotico PUMA (modulatore up-regolato dell'apoptosi p53) con **CD117/LNP** ha influenzato la funzione HSC e ha consentito il condizionamento non genotossico per l'HSCT.

**Inoltre è stata testata un'alternativa alla chemioterapia.**

Hanno infuso nei topi nanoparticelle lipidiche ricche di **mRNA che codificano per una proteina che provoca l'autodistruzione delle cellule**. Questo ha spazzato via solo una piccola frazione delle cellule staminali del sangue degli animali che tuttavia potrebbe essere sufficiente per sostituire la fase della chemioterapia in cui solo una piccola frazione di cellule deve essere corretta per curare una malattia, affermano i ricercatori. La capacità di colpire le HSC in vivo offre un regime di condizionamento non genotossico per HSCT,

Il metodo descritto su *Science*, ad oggi, funziona solo nei topi, ma se potesse trasferire negli esseri umani potrebbe fornire un modo più rapido ed economico per curare **l'anemia falciforme** e altre malattie del sangue nelle persone,

Hans-Peter Kiem dell'Università di Washington,



che lavora al *editing genetico* per le malattie del sangue ritiene che siamo ancora molto lontani da una sperimentazione clinica in quanto la dose di *nanoparticelle* ancora abbastanza alta e dovrà essere ulteriormente testata per definire la potenziale tossicità. Inoltre in modelli sperimentali murini alcune *nanoparticelle* sono finite nel fegato e nel tessuto polmonare, dove non sono necessarie e potrebbero causare problemi. Le particelle potrebbero richiedere ulteriori modifiche per indirizzarle solo alle cellule del sangue.

Nonostante queste perplessità **Daniel Anderson** genetista-ingegnere chimico del MIT

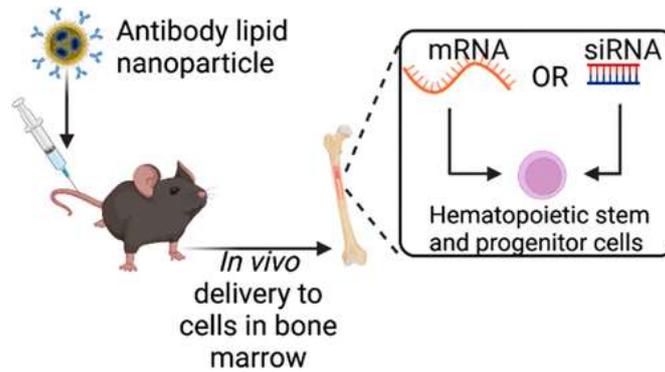


ha di recente pubblicato il report

*Shi D et al*  
***In Vivo* RNA Delivery to Hematopoietic Stem and Progenitor Cells  
via Targeted Lipid Nanoparticles.**

*Nano Lett.* 2023 Apr 12;23(7):2938-2944.

Che descrive una *nanoparticella lipidica (LNP)* mirata all'anticorpo c-kit (CD117) che, a seguito di una singola iniezione endovenosa, può fornire RNA (sia siRNA che mRNA) alle HSC in vivo nei roditori .



Questo sistema di consegna mirato non richiede la raccolta di cellule staminali, la coltura o la mobilizzazione di HSC per facilitare il rilascio mirato. L' mRNA Cre alla dose di 1 mg kg<sup>-1</sup> può facilitare *l'editing genico* a quasi tutte (~ 90%) cellule staminali e progenitrici ematopoietiche (HSPC) in vivo, e le cellule modificate mantengono la loro staminalità e funzionalità per generare alti livelli di cellule immunitarie mature modificate.

*Un ulteriore passo verso il traguardo finale*

## Economic long COVID



Nonostante le aspettative che l'economia cinese sarebbe aumentata dopo la revoca dei severi blocchi dell'era COVID, il paese è invece bloccato in un ciclo economico al ribasso, o in un caso di *"COVID economico lungo"*, scrive **Adam Posen** in un nuovo saggio per *Foreign Affaire*. Come un paziente che soffre di quella condizione cronica, il corpo economico della Cina non ha riacquisito la sua vitalità e rimane pigro". Il 16 agosto BAEDEKER proporrà il saggio di Posen che presenta inquietanti analogie con la gestione del long COVID virale.

# Buone Vacanze



**L'uomo che vola su un aeroplano  
deve credere nell'invisibile.**

Richard Bach