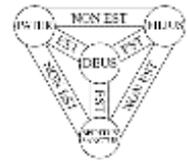


21. agosto

Tre organi in uno? I ricercatori decifrano i ruoli misteriosi del sacco vitellino umano

Trinità: un Dio unico in tre persone



Come i polli, gli ornitorinchi e altri animali che si schiudono dalle uova, anche noi umani allo stadio embrionale abbiamo avuto un **sacco vitellino** perfettamente funzionante



Per molti vertebrati, questa sacca svolge molteplici ruoli di sviluppo, tra cui tenere, principalmente il tuorlo, il liquido ricco di sostanze nutritive che aiuta a nutrire l'embrione.

Tuttavia, la funzione del sacco vitellino umano non è del tutto chiara. Non contiene tuorlo e diminuisce durante il secondo trimestre di gravidanza: la placenta fornisce invece la via chiave per nutrire la prole.

Oggi, 18 agosto, uno studio congiunto di 20 laboratori internazionali coordinati da **Muzlifah Haniffa** del Wellcome Sanger Institute, Wellcome Genome Campus, (Cambridge) e da **Sarah Teichmann**, immunologa del Wellcome Sanger Institute ha pubblicato su Science il report:

Goh I et al

Yolk sac cell atlas reveals multiorgan functions during human early development.

Science. 2023 Aug 18;381(6659):eadd7564.

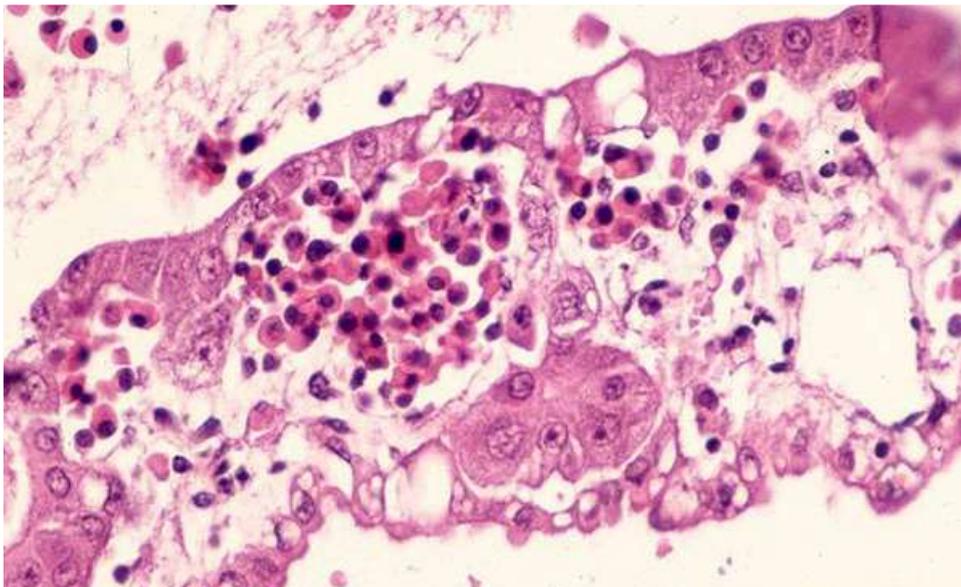
Che dimostra come il sacco vitellino umano (YS) sostituisce (anticipa) il funzionamento di organi come il fegato e i reni che sorgeranno più tardi nello sviluppo, un lavoro che rappresenta un

enorme passo avanti in termini di raccolta di dati" su ciò che accade nelle prime settimane dopo il concepimento.

Nel dettaglio: è stato realizzato una analisi multiomica del dell'YS umano da 3 a 8 settimane dopo il concepimento integrando dati di proteine uniformi e di espressione genica. Oltre al suo ruolo riconosciuto come sito di emopoiesi, sono stati evidenziati i ruoli nel metabolismo, nella coagulazione, nello sviluppo vascolare e nella regolazione ematopoietica. E' stato pertanto ricostruito Abbiamo ricostruito l'emergere e il declino delle cellule staminali emopoietiche e progenitrici di YS dall'endotelio emogenico e identificato un percorso accelerato specifico di YS verso la produzione di macrofagi distribuiti negli organi in via di sviluppo. Le funzioni multiorgano dell'YS verranno sostituite man mano che gli organi intraembrionali si svilupperanno , realizzando così un relè multiforme di funzioni vitali con il procedere della gravidanza.mentre la gravidanza procede.

Questi dati ribadiscono il concetto che sebbene il sacco vitellino non produca mai la sua sostanza omonima nella maggior parte dei mammiferi, non è una struttura vestigiale vestigiale.

Nei topi, il sacco vitellino produce le prime cellule del sangue dell'embrione e trasmette le molecole nutrienti prodotte dall'utero.



Ematopoiesi vitellina

Nel 2015 il team del *Centre for Molecular and Cellular Biology of Inflammation (CMCBI), del King's College* aveva dimostrato che in alcuni tessuti di roditori adulti, i macrofagi hanno origine dalle cellule del sacco vitellino, non dalle cellule del midollo osseo che danno origine alla maggior parte dei macrofagi

I progenitori con potenziale macrofagico in vitro sono stati descritti nel sacco vitellino prima dell'emergenza delle HSC e i macrofagi fetali possono svilupparsi indipendentemente da Myb, un fattore di trascrizione richiesto per le HSC, e possono persistere nei tessuti adulti. Tuttavia, l'origine dei macrofagi adulti e i contributi qualitativi e quantitativi di HSC e presunti progenitori non derivati da HSC non sono ancora chiari.

Nel dettaglio: Il lavoro dimostra che nei topi che la stragrande maggioranza dei macrofagi residenti nei tessuti adulti nel fegato (cellule di Kupffer), cervello (microglia), l'epidermide (cellule di Langerhans) e il polmone (macrofagi alveolari) provengono da un percorso cellulare Tie2(+) (noto anche come Tek) che genera progenitori eritro-mieloidi Csf1r(+) distinti dagli HSC. Le EMP si sviluppano nel sacco vitellino al giorno embrionale (E) 8.5, migrano e colonizzano il fegato fetale nascente prima di E10.5 e danno origine a eritrociti fetali, macrofagi, granulociti e monociti almeno fino a E16.5. Successivamente, le cellule derivate da HSC sostituiscono eritrociti, granulociti e monociti. Le cellule di Kupffer, la microglia e le cellule di Langerhans vengono sostituite solo marginalmente nei topi di un anno, mentre i macrofagi alveolari possono essere progressivamente sostituiti nei topi che invecchiano. Gli esperimenti di mappatura del destino identificano, nel fegato fetale, una sequenza di emopoiesi derivata dal sacco vitellino EMP e HSC
Gomez Perdiguero E et al Tissue-resident macrophages originate from yolk-sac-derived erythro-myeloid progenitors. Nature. 2015 Feb 26;518(7540):547-51.

Tecnicamente i ricercatori non sono stati in grado di stabilire se il sacco vitellino svolga ruoli simili o altri negli *embrioni umani*, sostanzialmente perché è difficile acquisire i campioni di tessuto pertinenti, che provengono da embrioni donati dopo aborti.

Alcuni studi hanno suggerito che, come nei topi, la struttura umana produce cellule del sangue primordiali per l'embrione, ma i risultati non sono stati conclusivi.

Nello studio **Yolk sac cell atlas reveals multiorgan functions during human early development.**

I team coordinati da Sarah Teichmann e Muzlifah Haniffa, hanno ottenuto campioni di tessuto del sacco vitellino umano da una biobanca nel Regno Unito.



Sarah Teichmann e Muzlifah Haniffa

I campioni provenivano da embrioni di età compresa *tra 4 e 8 settimane*. Successivamente, i ricercatori hanno profilato l'attività genica nei tessuti, cercando di identificare quali cellule erano presenti e cosa stavano facendo.

I dati hanno confermato che anche un embrione umano produce le sue prime cellule del sangue nel sacco vitellino. Solo 4 settimane dopo il concepimento, la struttura ospitava **cellule staminali emopoietiche, macrofagi e altri tipi di cellule del sistema circolatori**

Con il progredire dello sviluppo, il **sacco vitellino** passa questo lavoro al **fegato in formazione**, che poi lo passa al **midollo osseo**, il luogo di nascita delle cellule del sangue negli adulti.

Pertanto, come in altre specie, il **sacco vitellino umano** è una **struttura multitasking**.

Inoltre sintetizza e trasporta anche **proteine per neutralizzare tossine dannose** e produce **proteine necessarie per la coagulazione del sangue**, una capacità chiave nell'embrione precoce.

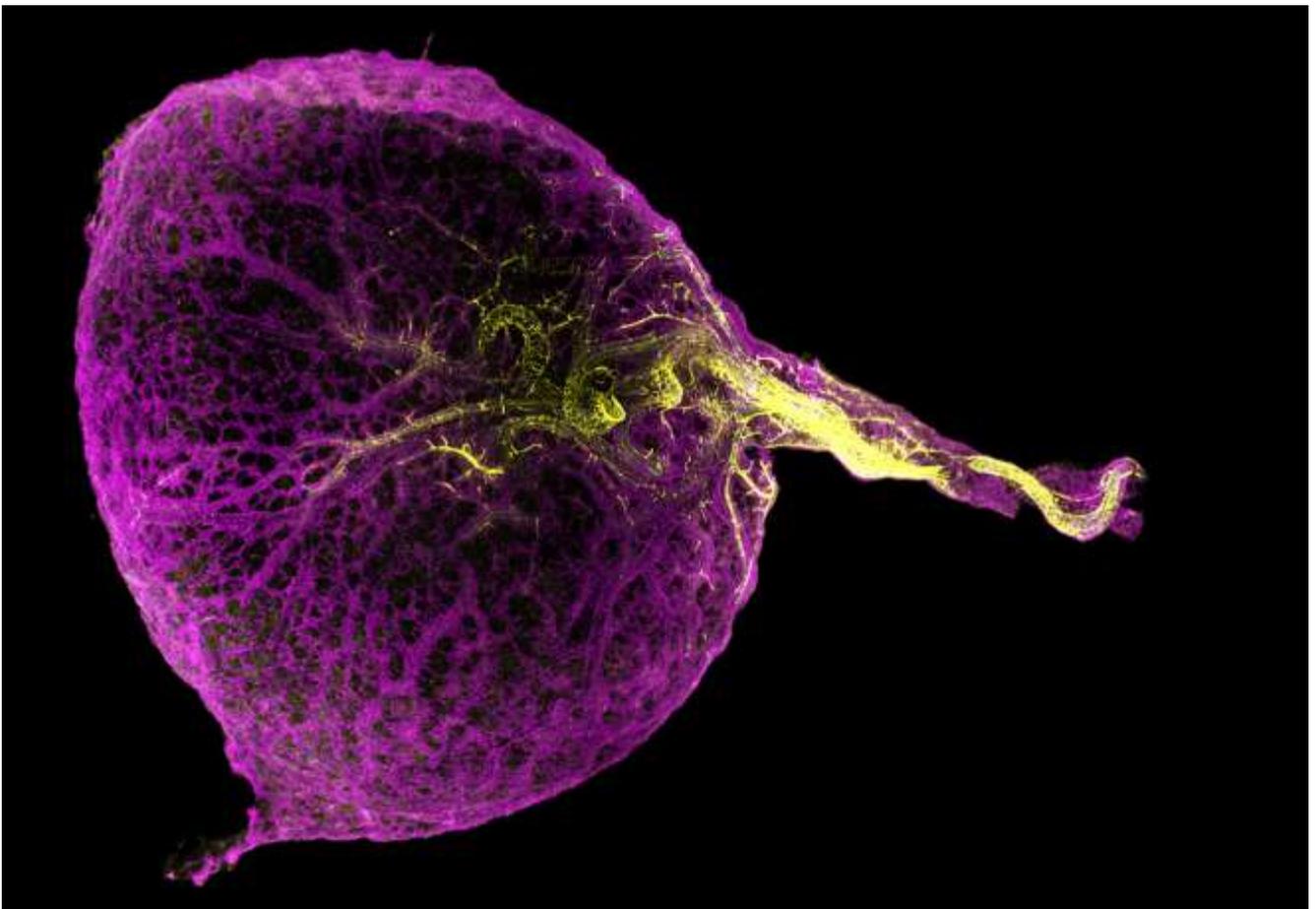
Diversi enzimi presenti nel **sacco vitellino umano** prendono parte al **metabolismo dei lipidi** e **degli zuccheri**, un dato questo che suggerisce come nonostante la mancanza di tuorlo, il sacco fornisce ancora nutrimento attraverso **enzimi** che intervengono nella produzione di molecole che supportano lo sviluppo embrionale.

Più gli scienziati guardavano, più possibili funzioni trovavano. I reni degli adulti sfornano eritropoietina, un ormone che stimola la formazione di nuovi globuli rossi, e il sacco vitellino sembra essere la fonte dell'embrione precoce per la sostanza.

Il team ha anche scoperto che il sacco vitellino utilizza una “scorciatoia inaspettata” per produrre **macrofagi**. Man mano che una di queste cellule immunitarie matura, di solito passa attraverso uno stadio intermedio noto come monocita, ma i macrofagi del sacco vitellino aggirano questo passaggio.

Imparare a replicare questo percorso in vitro potrebbe rendere più facile coltivare cellule macrofagiche in coltura ed aiutare i ricercatori che stanno cercando di sfruttare le cellule per curare il cancro e riparare i tessuti danneggiati.

Infine il team ha anche testato se, come nei topi, i **macrofagi** derivati dal sacco vitellino sono ancora presenti nei tessuti adulti. **I risultati preliminari suggeriscono che lo siano.**



I sacco vitellino di un embrione di 7 settimane è ricco di vasi sanguigni, qui in giallo

Ciò che i risultati dello studio mostrano chiaramente è che c'è una struttura fugace durante lo sviluppo iniziale che è assolutamente fondamentale per l'embrione.

Il versatile sacco vitellino "è tre organi in uno" (uno e trino) svolgendo compiti che in seguito saranno delegati al fegato, ai reni e al midollo osseo.

Resta da vedere se il sacco vitellino umano assuma altri compiti - in alcune specie, ad esempio, trasferisce gli anticorpi materni agli embrioni. Tuttavia [Sarah](#) e [Muzlifah](#) ritengono emozionante studiare questo piccolo organo all'inizio che ha così tanti compiti.



[July 20, 2023](#)

N Engl J Med 2023; 389:278-281

Silencing Angiotensinogen in Hypertension

Silenziamento dell'angiotensinogeno nell'ipertensione

(rielaborato ed integrato da BADAEKER)



Rhian M. Touyz, MB, B.Ch., Ph.D.

McGill University Health Centre Montreal

L'ipertensione definita come una pressione arteriosa persistente di **130/80 mm Hg o superiore**, è tra le malattie non trasmissibili più comuni al mondo.

Aumenta il rischio di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e renali. L'ipertensione non trattata riduce l'aspettativa di vita di 5 anni e contribuisce in modo sostanziale al carico sanitario globale.

Nonostante il miglioramento delle terapie antiipertensive che dovrebbero abbassare la pressione sanguigna in quasi tutti i pazienti, esiste una malattia incontrollata, un paradosso descritto da Chobanian nel 2009.

Quasi 15 anni dopo, la situazione è peggiorata. La mortalità dovuta all'ipertensione è aumentata di oltre il 30% dagli anni '90 e la prevalenza dell'ipertensione nelle contee a reddito medio-basso continua ad aumentare. L'ipertensione è adeguatamente controllata in meno del 25% dei pazienti trattati.

I fattori che contribuiscono al controllo subottimale dell'ipertensione includono la scarsa aderenza, la necessità di più farmaci antipertensivi, la difficoltà nell'adottare stili di vita sani, le disparità di salute e l'apatia del medico.

Inoltre, oltre il **10%** dei pazienti con ipertensione presenta resistenza agli attuali farmaci antipertensivi.

Le ragioni della scarsa reattività ai farmaci possono essere correlate a farmaci che non prendono di mira i percorsi appropriati che regolano la pressione sanguigna, l'inibizione incompleta dei percorsi e lo sviluppo di sistemi compensatori quando i singoli sistemi sono completamente sottoregolati.

Queste ragioni sono particolarmente rilevanti per il **sistema renina-angiotensina**, che svolge un ruolo chiave nel controllo a lungo termine della pressione arteriosa ed è uno dei principali bersagli del trattamento antipertensivo.

Numerose classi di farmaci prendono di mira questo sistema, compresi gli inibitori diretti della renina, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e i bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB, che bloccano il recettore di tipo 1 dell'angiotensina II).

Sebbene i benefici clinici degli ACE-inibitori e degli ARB siano chiari, la riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari è inferiore al rischio residuo con l'uso a lungo termine di questi farmaci. Inoltre, il blocco a lungo termine del sistema renina-angiotensina porta ad un aumento compensatorio dei livelli di renina (un fenomeno di fuga).

In sintesi Le ragioni di ciò sono multifattoriali e si riferiscono in parte al fatto che i farmaci antipertensivi disponibili potrebbero non colpire i percorsi che regolano la pressione sanguigna in modo specifico per malattia o meccanismo.

Interessante è quindi uno studio della Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston (A.S.D.) coordinato da **Akshay Desai**



Desai AS et al

Zilebesiran, an RNA Interference Therapeutic Agent for Hypertension.

N Engl J Med. 2023 Jul 20;389(3):228-238.

Lo studio ha esaminato un nuovo farmaco chiamato **zilebesiran** un agente terapeutico di interferenza dell'RNA che mira specificamente alla sintesi epatica dell'angiotensinogeno.

Una singola dose di **zilebesiran** riduceva il **sistema renina-angiotensina** e induce un abbassamento della pressione arteriosa di lunga durata nei pazienti con ipertensione.

Nel dettaglio:

in questo studio di fase 1, i pazienti con ipertensione sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 2:1 a ricevere una singola dose sottocutanea ascendente di **zilebesiran** (10, 25, 50, 100, 200, 400 o 800 mg) o placebo e sono stati seguiti per 24 settimane (Parte A).

La Parte B ha valutato l'effetto della dose di 800 mg di **zilebesiran** sulla pressione arteriosa in condizioni di dieta a basso o alto contenuto di sale, e la Parte E l'effetto di quella dose quando co-somministrata con irbesartan.

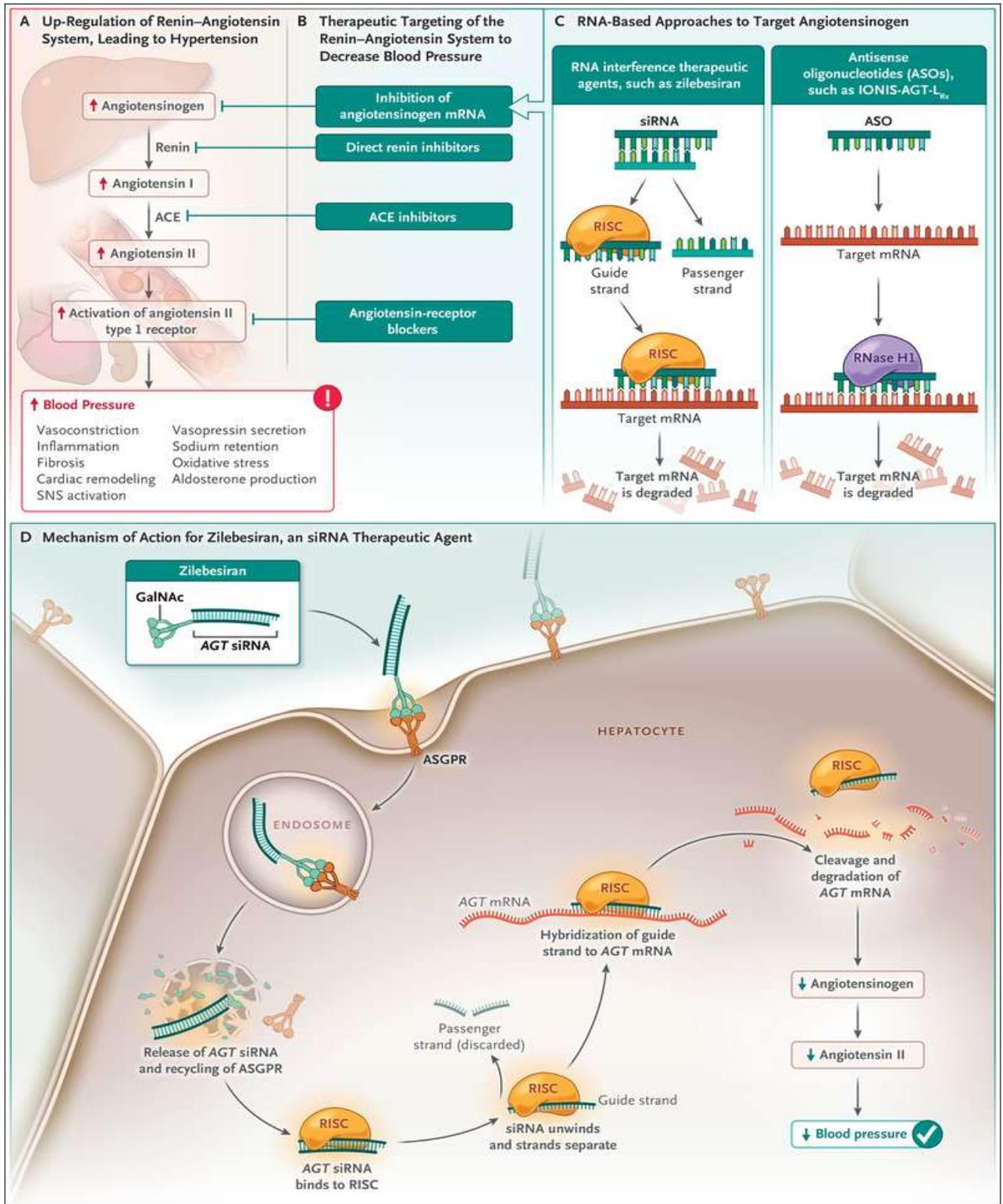
Gli endpoint includevano la sicurezza, le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche e la variazione rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e diastolica, misurata mediante monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa per 24 ore.

Risultati: Dei 107 pazienti arruolati, 5 hanno avuto reazioni lievi e transitorie al sito di iniezione. Non sono stati segnalati casi di ipotensione, iperkaliemia o peggioramento della funzione renale con conseguente intervento medico.

Nella Parte A, i pazienti trattati con **zilebesiran** hanno avuto diminuzioni dei livelli sierici di angiotensinogeno correlati alla dose somministrata ($r = -0,56$ alla settimana 8; intervallo di confidenza al 95%, da $-0,69$ a $-0,39$). Dosi singole di zilebesiran (≥ 200 mg) sono state associate a riduzioni della pressione arteriosa sistolica (>10 mm Hg) e della pressione arteriosa diastolica (>5 mm Hg) entro la settimana 8; questi cambiamenti sono stati coerenti per tutto il ciclo diurno e sono stati mantenuti a 24 settimane.

I risultati delle parti B ed E erano coerenti rispettivamente con l'attenuazione dell'effetto sulla pressione arteriosa da una dieta ad alto contenuto di sale e con un effetto potenziato dalla co-somministrazione con irbesartan.

In conclusione, le riduzioni dose-dipendenti dei livelli sierici di angiotensinogeno e della pressione arteriosa ambulatoriale nelle 24 ore sono state mantenute fino a 24 settimane dopo una singola dose sottocutanea di zilebesiran di 200 mg o più; sono state osservate lievi reazioni al sito di iniezione



Zilebesiran è un siRNA (un breve RNA a doppio filamento) che, nel contesto di uno specifico complesso proteico, può essere separato in due filamenti: uno di questi filamenti (il filamento "guida") si lega a uno specifico bersaglio impedendo la traduzione e la sintesi proteica.

Lo **zilebesiran** è un siRNA terapeutico di prim'ordine che post-trascrizionalmente silenzia l'espressione epatica di *AGT*, che porta a una diminuzione della produzione della proteina angiotensinogena, alla soppressione della sintesi di angiotensina I e angiotensina II e al conseguente abbassamento della pressione sanguigna.

Perché è mirato al fegato?

L'angiotensinogeno circolante deriva principalmente dal fegato, quindi è essenziale mirare al sistema in modo specifico per tessuto e cellula. Per fare ciò, il siRNA è coniugato con *N*-acetilgalattosamina (GalNAc), che si lega al recettore dell'asialoglicoproteina, che è abbondante sulla superficie degli epatociti.

La coniugazione GalNAc migliora quindi la consegna di siRNA agli epatociti, facilitando il targeting di **zilebesiran** al suo gene bersaglio.

A causa della sua specificità epatica, lo **zilebesiran** probabilmente non influenza l'espressione dell'*AGT* nel tessuto extraepatico, inclusi il rene, il cervello e il tessuto adiposo: questi tessuti non contribuiscono in modo sostanziale all'angiotensinogeno circolante.

C'è un altro modo per colpire l'angiotensinogeno derivato dal fegato?

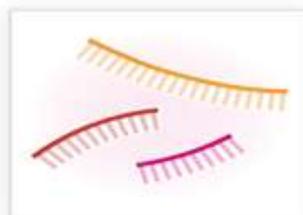
Sì. Un'altra strategia utilizza un DNA a filamento singolo che si lega al suo mRNA bersaglio. Gli enzimi endogeni (p. es., la ribonucleasi [RNasi] H1) scindono l'mRNA, impedendo la traduzione della proteina bersaglio. IONIS-AGT-L Rx è un oligonucleotide antisense coniugato con ligando di seconda generazione che prende di mira l'mRNA dell'*AGT*.

Come lo **zilebesiran**, questo farmaco è legato in modo covalente al GalNAc 3, che facilita il rilascio degli epatociti. La porzione oligonucleotidica del farmaco ha una sequenza nucleotidica che si lega a una parte non codificante dell'mRNA dell'*AGT*; il duplex risultante viene scisso dall'RNasi H1, impedendo così la produzione della proteina angiotensinogena.

Studi clinici hanno dimostrato che IONIS-AGT-L Rx riduce i livelli plasmatici di angiotensinogeno e diminuisce la pressione sanguigna nei pazienti a basso rischio.

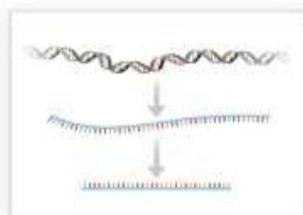
Come funziona Zilebesiran?

Key Concepts



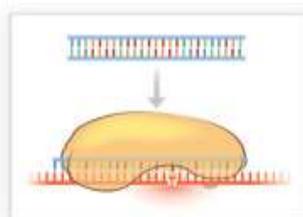
Antisense oligonucleotide

A short (typically 12 to 30 nucleotides) single strand of chemically modified nucleotides that target messenger RNA (mRNA) to prevent translation into protein. Antisense oligonucleotides can bind directly to mRNA, leading to mRNA degradation; can inhibit generation of mature mRNA by blocking splicing of precursor forms of mRNA; or can block ribosome recruitment to inhibit protein translation. Antisense oligonucleotides can also be designed to target other RNAs, such as microRNAs and long noncoding RNAs.



Messenger RNA (mRNA)

Edited RNA (introns removed) that serves as a template for protein synthesis.



Small (or short) interfering RNA (siRNA)

A short, double-stranded regulatory RNA molecule (21 to 23 nucleotides) that interferes with the expression of a specific gene by binding to a complementary sequence in the messenger RNA of that gene. The siRNA is processed from a longer double-stranded RNA molecule by the enzyme Dicer. One strand of the siRNA (the guide RNA) creates a complex with other proteins to form the RNA-induced silencing complex (RISC). The other strand (the passenger RNA) is degraded during or after the formation of the RISC. The guide RNA snares its complementary sequence in the mRNA, targeting it for degradation by the RISC. Chemically modified siRNAs are the basis of some approved drugs and drugs in development.

 *An expanded illustrated glossary is available at [NEJM.org](https://www.nejm.org)*

E i rischi di prendere di mira l'angiotensinogeno con siRNA?

Si raccomanda cautela nelle condizioni in cui è necessaria un'attivazione acuta del sistema renina-angiotensina, come shock, grave ipotensione, ipovolemia e gravidanza. È stata quindi sviluppata una piattaforma chiamata REVERSIR per una rapida e potente inversione del silenziamento genico mediato da siRNA

Questa piattaforma utilizza un oligonucleotide ad alta affinità a filamento singolo coniugato con GalNAc complementare al filamento guida siRNA, che inverte l'attività siRNA. Altre strategie per superare potenzialmente il targeting siRNA dell'angiotensinogeno in situazioni di emergenza includono vasopressori, sale e fludrocortisone.

Qual è il prossimo?

La soppressione dell'angiotensinogeno nel fegato da parte del siRNA è un mezzo nuovo ed entusiasmante per colpire il sistema renina-angiotensina: offre specificità, efficacia a lungo termine e abbassamento prolungato della pressione sanguigna. Sebbene lo zilebesiran offra nuove possibilità come agente antipertensivo, può anche avere benefici terapeutici in altre condizioni associate all'attivazione del sistema renina-angiotensina, come malattie renali e cardiache.

E i nuovi farmaci antipertensivi?

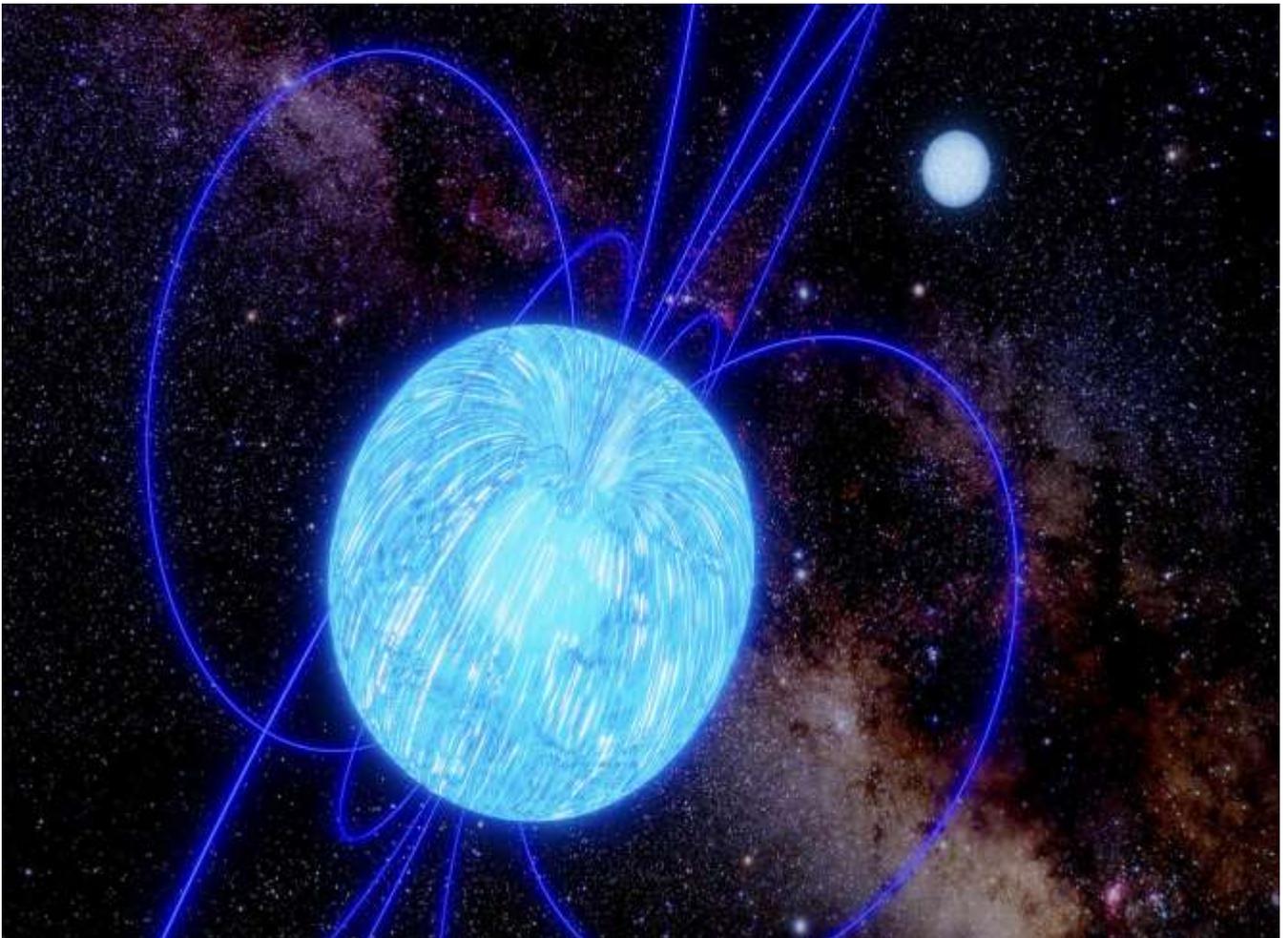
Affrontare le sfide per migliorare la terapia antipertensiva insieme all'urgenza di un migliore controllo della pressione arteriosa ha portato a un rinnovato interesse per lo sviluppo di approcci terapeutici mirati e semplificati. Per la prima volta in quasi 20 anni, numerose nuove classi di farmaci sono state testate negli studi clinici. Questi farmaci sono tipicamente mirati con maggiore precisione rispetto ai farmaci precedenti, hanno meno effetti collaterali, sono facili da usare e hanno un effetto duraturo. Alcuni nuovi approcci promettenti includono gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi non steroidei (p. es., finerenone), gli inibitori dell'aldosterone sintasi (p. es., baxdrostat), gli antagonisti del recettore dell'endotelina (p. es., apocritentan), i doppi inibitori del recettore dell'angiotensina-neprilisina (p. es., sacubitril-valsartan) e l'RNA terapeutico agenti.

Gli agenti terapeutici a base di RNA sono particolarmente interessanti nel contesto della non aderenza, perché possono essere somministrati come singola iniezione ogni pochi mesi.

MAGNETAR

Le magnetar sono stelle di neutroni con campi magnetici estremamente forti, la cui origine è dibattuta. Una possibilità è l'amplificazione di un campo magnetico nel nucleo della stella madre, che produce la stella di neutroni durante l'esplosione di una supernova. Tuttavia, tali campi non sono stati osservati nelle stelle che stanno per esplodere. Shenar *et al.* ha utilizzato la spettropolarimetria per identificare un campo magnetico elevato in un Wolf-Rayet, il nucleo di elio esposto di una stella che ha perso i suoi strati esterni di idrogeno. La massa del Wolf-Rayet è abbastanza alta da produrre una stella di neutroni in una supernova, e il campo è sufficientemente forte da generare una magnetar durante il collasso del nucleo

SCIENCE .17 agosto 2023 Vol 381 , Numero 6659 pp. 761 - 765



Rappresentazione artistica di una massiccia stella di elio con un forte campo magnetico