

15. Novembre

Controllo della ipercolesterolemia editing genetico mediato

*Se qualcosa doveva essere pieno di calorie e di colesterolo,
perché non potevano esserlo i broccoli, invece del gelato?*

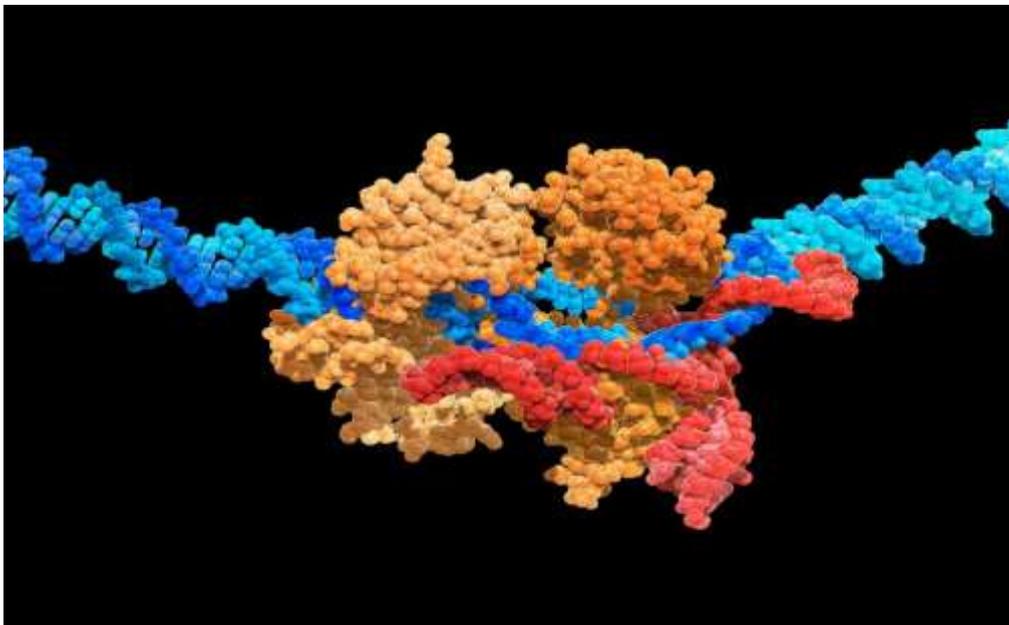
Doug Larson

Premessa

La terapia genica tradizionale, che trasporta un gene terapeutico nell'organismo, sta diventando sempre più comune. Anche CRISPR ha ottenuto vittorie cliniche. Le autorità di regolamentazione statunitensi sono pronte ad approvare l'editor genetico per l'anemia falciforme, e in piccoli studi un'infusione di CRISPR è stata utilizzata per disattivare una proteina del fegato per trattare due malattie genetiche. CRISPR funziona recidendo entrambi i filamenti di DNA e lasciando che le cellule stesse riparino imperfettamente la rottura. Ciò può provocare riarrangiamenti del DNA potenzialmente dannosi che potrebbero attivare un gene cancro correlato



Nel 2016 la creazione di **editor di base**, una modifica importante di CRISPR ideata da **David Liu** della *Harvard e del Broad Institute*, ha reso questa procedura più precisa perché taglia solo un filamento di DNA e scambia coppie delle quattro basi del DNA.



Presentati ieri al convegno **dell'American Heart Association di Filadelfia**, i risultati che riportano per la prima volta che questa variante CRISPR è stata infusa nelle persone per curare una malattia attraverso per un problema di salute comune come l'ipercolesterolemia piuttosto che per una malattia rara.

La tecnica ha consentito di riscrivere con precisione il codice genetico direttamente in vivo riducendo i livelli di colesterolo “cattivo” (per tutta la vita ?) in tre persone con livelli pericolosamente alti di colesterolo associati a deposizione massiva di grassi perivascolari ostruenti le arterie attraverso l’infusione nel sangue di un **editor di base**, progettato per disattivare una proteina epatica, **PCSK9**, che regola il metabolismo del colesterolo.

La sperimentazione clinica è sponsorizzata dall'azienda biotecnologica **Verve Therapeutica**.

Alcuni medici temono, tuttavia, che il costo del trattamento potrebbe essere esorbitante, alcune terapie geniche approvate hanno prezzi milionari, e impedire che raggiunga molte persone che potrebbero essere aiutate. E la sicurezza a breve e lungo termine **dell'editing di base** rimane poco chiara.

Due dei 10 partecipanti allo studio, quasi tutti nati con varie mutazioni genetiche che determinavano livelli elevati di colesterolo, hanno avuto un attacco cardiaco o un arresto cardiaco, in un caso probabilmente correlato al trattamento.

Nel primo test clinico del **Base Editing**, l'anno scorso i ricercatori hanno progettato cellule immunitarie donate in vitro per curare la leucemia di un adolescente, quindi le hanno infuse per mettere la sua malattia in remissione in modo da poter ottenere un trapianto di cellule staminali.

Nello **studio Verve**, tuttavia, l'editing è avvenuto all'interno del corpo, in particolare nel fegato, un organo relativamente facile da colpire perché è abile nel concentrare particelle estranee.

I soggetti dello studio avevano tutti una **ipercolesterolemia familiare eterozigote (FH)**, solitamente causata da un difetto in una copia di un gene che codifica per una proteina della superficie cellulare necessaria al fegato per purificare il sangue dalle lipoproteine a bassa densità (LDL), il (colesterolo “cattivo”).

Le persone **affette da FH** devono assumere statine e altri farmaci ogni giorno per controllare i livelli di colesterolo, ma molti hanno difficoltà a mantenere il regime per tutta la vita. Senza alcun trattamento, molti andrebbero incontro a infarto o ictus entro i 50 anni.

I pazienti **affetti da FH** producono ancora alcuni recettori per le LDL e la strategia di Verve è quella di mantenere quelle molecole in circolazione più a lungo alterando il gene del fegato per PCSK9, un enzima che normalmente rimuove i recettori dalle cellule. Il suo trattamento consiste nell'RNA messaggero (mRNA) che istruisce le cellule a produrre i componenti proteici dell'editor genetico. Confezionato in **minuscole nanoparticelle lipidiche**, utilizzate anche nei vaccini mRNA contro il COVID-19, viaggia verso il fegato, dove un ulteriore filamento di RNA trasportato anch'esso nelle particelle guida l'**editor di base** al gene per **PCSK9**. La combinazione apporta un cambiamento di una coppia di basi in modo che le cellule possano produrre solo versioni accorciate e non funzionali dell'enzima.

In tre pazienti che hanno ricevuto le dosi più elevate **dell'editor di base**, i livelli ematici della proteina **PCSK9** funzionante sono scesi tra il **47% e l'84%** e i livelli di **LDL** sono scesi tra il **39% e il 55%** per un periodo di 6 mesi.

Questo è più o meno paragonabile al calo delle **LDL** nei pazienti a cui sono stati somministrati farmaci bloccanti **PCSK9** iniettati relativamente nuovi, che alcuni pazienti ora assumono al posto delle statine.

Tuttavia, due pazienti che avevano già gravemente bloccato le arterie hanno avuto problemi cardiaci dopo l'infusione dell'editor di base. Uno è deceduto per arresto cardiaco, un caso che secondo **Verve** un comitato di sicurezza ha riscontrato non era correlato all'infusione. L'altra

persona è sopravvissuta a un attacco di cuore, ma è arrivato solo un giorno dopo il trattamento e potrebbe essere correlato. L'uomo, però, prima del processo accusava dolori al petto di cui non ha parlato. "Se avesse segnalato i sintomi agli investigatori, non sarebbe stato arruolato", afferma **Sek Kathiresan, CEO di Verve**.

Alcuni medici sono preoccupati anche per un altro potenziale rischio legato alla modifica di base. Notano che, come il CRISPR standard, potrebbe apportare modifiche ad altri geni non mirati.



L'endocrinologa **Anne Goldberg della Washington University School of Medicine di St. Louis**, che cura i **pazienti con FH**, afferma che sebbene il trattamento con Verve "potrebbe essere un punto di svolta", desidera vedere più dati sulla sicurezza. "CRISPR negli esseri umani mi rende un po' nervoso", dice.

Verve prevede di testare il suo trattamento su un totale di circa 40 pazienti **con FH**. Gli attuali partecipanti si trovano in Nuova Zelanda e nel Regno Unito, ma le autorità di regolamentazione statunitensi hanno recentemente aperto la strada ai test dopo che la società ha prodotto dati che indicano che l'editore non altererebbe il DNA negli spermatozoi e negli ovociti.

Si prevede di confrontare l'approccio con un placebo in uno studio più ampio a partire dal 2025.

La società non ha dettagliato quanto costerebbe il trattamento, ma **Kathiresan** ha detto che sarà più conveniente di alcune terapie geniche con prezzi da milioni di dollari. Dice che un giorno **l'editor di base PCSK9** potrebbe essere utilizzato per curare le persone che non hanno **FH** ma hanno malattie cardiache precoci. Potrebbe anche essere ampiamente somministrato agli anziani per scongiurare le malattie.

CATERINA

Caterina, 64 anni, con ipertensione, diabete di tipo 2 e obesità (BMI, 54) si presenta per discutere della *sindrome da obesità-ipoventilazione (OHS)* e *apnea ostruttiva del sonno (OSA)* di recente diagnosi.

Inizialmente si era presentata un mese fa con *eccessiva sonnolenza diurna, russamento e apnee notturne*.

Il suo livello di bicarbonato nel siero in quel momento era elevato e la sua pressione parziale di anidride carbonica (PaCO₂) durante la misurazione diurna dei gas nel sangue arterioso era di **53 mm Hg** (intervallo di riferimento, 35-45).

Un *polisonnogramma diagnostico* in laboratorio ha rivelato un'OSA moderata con un indice di apnea-ipopnea di 21 eventi all'ora (normale, <5); il test non ha rivelato apnee centrali ma ha mostrato diversi *episodi di desaturazione* durante la notte fino all'83% con una saturazione media dell'89%.

La *capnometria* continua ha mostrato livelli medi di anidride carbonica di fine espirazione di 52 mm Hg.

Caterina non fuma, non consuma alcolici né assume oppioidi o benzodiazepine.

Oltre agli interventi aggressivi per ottenere la perdita di peso, quale delle seguenti terapie è più appropriata per questo paziente?

1. **Terapia medica con modafinil**
2. **Terapia a pressione positiva notturna delle vie aeree**
3. **Terapia medica con acetazolamide**
4. **Ossigeno notturno tramite cannula nasale**
5. **Terapia medica con metilfenidato**