

9. Dicembre

## E' iniziata l'era dell'editing genetico terapeutico

*Ogni cosa che puoi immaginare la natura l'ha già creata.*

Albert Einstein



Nel 1949 **Linus Pauling**, vincitore di due premi nobel (chimica e pace) descrisse e definì **l'anemia falciforme** come la prima "malattia molecolare" su cui in un futuro non molto lontano saremmo potuti intervenire



L' **anemia falciforme**, una malattia ereditaria del sangue in cui una mutazione genetica fa sì che i globuli rossi, normalmente a forma di luna piena, si formino in mezzelune e rimangano bloccati all'interno dei vasi sanguigni, limitando il flusso sanguigno e causando attacchi di dolore lancinante.

La malattia è più comune in Africa, dove il **gene dell'anemia falciforme** aiuta a proteggere dalla malaria. Le persone con una copia della mutazione di solito non presentano alcun sintomo della malattia, mentre le persone con due copie, una per ciascun genitore, possono sviluppare gravi complicazioni.

La malattia colpisce circa 100.000 persone negli Stati Uniti, molte delle quali sono nere.

Esistono pochi trattamenti e l'unica cura è il **trapianto di midollo osseo** in cui un paziente riceve cellule staminali del sangue sane da un donatore.

Nel 2012, **Jennifer Doudna ed Emmanuelle Charpentier** hanno pubblicato il loro articolo fondamentale su un sistema per modificare i geni chiamato **CRISPR-Cas9** premiato con il conferimento del premio Nobel e sviluppato ai fini di editing terapeutico secondo in una metodologia definita **EXA-CELL** di proprietà della



**CRISPR Therapeutics AG** è una società di editing genetico con sede in

Svizzera focalizzata sullo sviluppo di terapie basate su CRISPR/Cas9. CRISPR/Cas9 sta per Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR)/CRISPR-associated protein 9 (Cas9) ed è una tecnologia per l'editing genetico, il processo di alterazione precisa di sequenze specifiche del DNA genomico.

*L'azienda mira ad applicare questa tecnologia per interrompere, eliminare, correggere e inserire geni per curare malattie geneticamente definite e per progettare terapie cellulari avanzate. La Società ha acquisito i diritti sulla proprietà intellettuale (IP) che comprendono CRISPR/Cas9 e le tecnologie correlate ed è anche coinvolta nella propria ricerca sulla proprietà intellettuale e in ulteriori sforzi di concessione di licenze. Le strategie di sviluppo e partnership dei prodotti dell'Azienda sono progettate per sfruttare tutto il potenziale della piattaforma CRISPR/Cas9 massimizzando al contempo la probabilità di sviluppare con successo i propri prodotti candidati.*

**L'anemia falciforme** è emersa come obiettivo terapeutico primario come presagito da Pauling

Una modifica ai geni di un paziente tramite la tecnologia **CRISPR/EXA-CELL** avrebbe potuto attivare la produzione di emoglobina fetale, una proteina che normalmente si spegne subito dopo la nascita, per aiutare i globuli rossi a mantenere la loro forma sana. Le cellule staminali del sangue vengono estratte, modificate e quindi reinfuse nel flusso sanguigno del paziente secondo secondo la modalità **EXA-CELL**.

Nel **2015** i creatori di **CRISPR** hanno iniziato una collaborazione con **VERTEX** per sviluppare congiuntamente trattamenti di modifica genetica per le malattie genetiche, inclusa l'anemia falciforme.



**Vertex Pharmaceuticals Incorporated** è un'azienda biotecnologica globale. La Società è focalizzata sullo sviluppo di farmaci che trattano la causa alla base della fibrosi cistica (CF).

*La sua pipeline comprende programmi clinici in fase intermedia e avanzata nell'anemia falciforme, nella beta talassemia, nel dolore acuto e neuropatico, nella malattia renale mediata da APOL1, nel diabete di tipo 1 e nel deficit di alfa-1 antitripsina, e programmi in fase iniziale in malattie come distrofie muscolari. I medicinali commercializzati sono **TRIKAFTA/KAFTRIO** (elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor), **SYMDEKO/SYMKEVI** (tezacaftor/ivacaftor e ivacaftor), **ORKAMBI** (lumacaftor/ivacaftor) e **KALYDECO** (ivacaftor).*

*La Società ha una pipeline di terapie sperimentali su piccole molecole, cellule e genetiche in altre malattie gravi in cui ha una conoscenza approfondita della biologia umana causale, tra cui **l'anemia falciforme, la beta talassemia, la malattia renale mediata da APOL1, il dolore, il diabete di tipo 1, l'alfa-1 deficit di antitripsina e distrofia muscolare di Duchenne.**Meno*

Nel 2021 la **VERTEX** ha cosviluppato la metodologia **EXA-CELL** e ha iniziato la sperimentazione clinica su **Joe Tsogbe** un ragazzo africano del Togo di sedici anni (*vedi in allegato la storia*)

Si prevede che le autorità di regolamentazione statunitensi approvino l'uso di **EXA-CELL** nei pazienti affetti da *anemia falciforme* entro la fine di questa settimana.

Il Regno Unito ha approvato l'uso della tecnologia con il marchio **Casgevy** il mese scorso

Le autorità di regolamentazione negli Stati Uniti stanno anche esaminando un'altra terapia genica La **LOVO-CELL** prodotta dalla **BLUEBIRD** che funziona diversamente da **EXA-CELL** ma viene somministrato in modo simile e ha lo scopo di eliminare anche le crisi dolorose. Si prevede che venga approvato entro la fine del mese.



**bluebird bio**, Inc. è una società di biotecnologia. La Società è focalizzata sulla ricerca, sullo sviluppo e sulla commercializzazione di terapie geniche potenzialmente curative per gravi malattie genetiche basate sulla sua piattaforma di aggiunta genica del vettore lentivirale (LVV).

*È a capo di programmi di terapia genica per l'anemia falciforme, la talassemia B e l'adrenoleucodistrofia cerebrale e sta portando avanti la ricerca per applicare nuove tecnologie a queste e ad altre malattie.*

*Ha due terapie geniche: **ZYNTEGLO** (betibeglogene autotemcel) e **SKYSONA** (elivaldogene autotemcel).*

*ZYNTEGLO è la prima terapia genica per le persone affette da talassemia B che necessitano di trasfusioni regolari di globuli rossi.*

***SKYSONA** (elivaldogene autotemcel), noto anche come eli-cel, è utilizzato per rallentare la progressione della disfunzione eurologica nei ragazzi di età compresa tra 4 e 17 anni affetti da adrenoleucodistrofia cerebrale attiva (CALD) precoce.*

*È inoltre in fase di sviluppo (lovotibeglogene autotemcel), noto anche come lovo-cel, come trattamento unicum per i pazienti affetti da anemia falciforme (drepanocitosi).*

L'approvazione di **EXA-CELL** da parte della *Food and Drug Administration* statunitense segnerà una pietra miliare scientifica circa un decennio dopo la scoperta di CRISPR e una svolta per i pazienti alla disperata ricerca di un'opzione migliore. Inoltre potrebbe anche rappresentare un test importante per il sistema sanitario americano, con Wall Street che punta a un prezzo di circa 2 milioni di dollari per paziente. Decine di migliaia di persone potrebbero averne diritto. Un trattamento unico nel suo genere



**Markus Mapara**, direttore dei trapianti di sangue e midollo presso *l'Irving Medical Center di New York-Presbyterian/Columbia University*, che cura la sperimentazione clinica ha dichiarato: *“Stiamo più o meno addestrando le cellule a esprimere e a produrre una maggiore quantità di emoglobina fetale”*

Sebbene il trattamento stesso venga somministrato una sola volta, l'intero processo richiede mesi. Le **cellule staminali** del sangue vengono estratte e isolate prima di essere inviate al laboratorio di **VERTEX**, dove vengono geneticamente modificate. Una volta pronti, i pazienti ricevono la chemioterapia per alcuni giorni per eliminare le cellule vecchie e fare spazio a quelle nuove. Dopo che le nuove cellule sono state infuse, i riceventi trascorrono settimane in ospedale per riprendersi.

Nell'ambito dell'accordo del 2015 **VERTEX** assumerà la guida del lancio di exa-cel, in attesa dell'approvazione.

Il consorzio **VERTEX/EXA-CELL** prevede profitti multimiliardaria. L'azienda prevede di concentrarsi sulle circa 32.000 persone negli Stati Uniti e in Europa affette dalle forme più gravi della malattia,.

**VERTEX** sta inoltre cercando l'approvazione per utilizzare **EXA-CELL** per il trattamento di un'altra malattia del sangue chiamata beta talassemia. La decisione della FDA è prevista per marzo.

Tuttavia gli **analisti di Wall Street** sono scettici sul fatto che **EXA-CELL** possa diventare un grande business. Gli analisti prevedono **1,2 miliardi di dollari** di vendite di exa-cel per Vertex nel 2028, una frazione dei **14 miliardi di dollari** di entrate previste per l'intera azienda quell'anno, secondo FactSet.

Sebbene **Mapara** affermi che è troppo presto per definire **EXA-CELL** una cura, mostra i grafici dei potenziali pazienti provenienti da studi clinici che mostrano quante crisi di dolore hanno sperimentato prima e dopo il trattamento. Per la maggior parte dei partecipanti, il nuovo numero è zero a conferma di quanto sia efficace il trattamento

Ma i tempi lunghi del trattamento, insieme al rischio di infertilità indotta dalla chemioterapia, potrebbero rendere **EXA-CELL** un'opzione difficile per alcuni pazienti. Inoltre, sarebbe disponibile solo in un numero limitato di strutture sanitarie specializzate, il che potrebbe ridurre ulteriormente la disponibilità. E poi c'è il costo.

**Wall Street** prevede che **VERTEX** addebiterà circa **2 milioni di dollari a paziente** per il trattamento. Ciò renderebbe **EXA-CELL** la terapia genica più costosa di sempre, con trattamenti recentemente approvati che superano i **3 milioni di dollari a persona**. Ma potrebbe essere reso disponibile a decine di migliaia di pazienti in più rispetto ad altre terapie geniche, un fattore che potrebbe rendere gli assicuratori più riluttanti a coprirlo su larga scala.

## La storia di Joe Tsogbe

Da bambino, nel paese dell'Africa occidentale del Togo, **Joe Tsogbe** piangeva mentre le dita delle mani, dei piedi, delle ginocchia e altre articolazioni si gonfiavano. Sua madre lo portò da diversi medici finché uno specialista diagnosticò a Tsogbe l'anemia falciforme. A quel tempo non c'erano molti trattamenti disponibili.

Ma Tsogbe promise a sua madre che sarebbe andato negli Stati Uniti e avrebbe trovato una cura per l'anemia falciforme in modo da non ammalarsi più. Si è trasferito negli Stati Uniti all'età di 16 anni e alla fine ha trovato il procedimento EXTA-CELL.

All'età di 19 anni, Joe Tsogbe ha subito la sua prima sostituzione dell'anca. Quando aveva vent'anni, aveva una media di nove ricoveri all'anno. Verso i 30 anni il numero salì a più di una dozzina.

Da quando ha ricevuto il trattamento circa due anni fa non ha avuto crisi dolorose. Non ha "cancellato il danno" che il suo corpo aveva già accumulato, né ha eliminato completamente i dolori e i dolori. Ma questo lo ha tenuto fuori dall'ospedale ed è più occupato che mai. Dirige due compagnie di spettacolo e insegna danza, attività che ha sempre amato ma che prima non poteva esercitare.

L'anno scorso è tornato in Togo per far visita a sua madre per la prima volta da quando se n'era andato nel 2003 e, secondo le sue parole, adesso era una persona completamente diversa.



**Joe Tsogbe oggi con sua madre.**

# DAVP

## Deep-penetration acoustic volumetric printing

Stampa volumetrica acustica a penetrazione profonda

Alcuni scienziati stanno tentando di spingere ulteriormente la stampa 3D trovando modi per produrre oggetti all'interno del corpo umano, una tecnica che un giorno potrebbe eliminare la necessità di procedure mediche invasive.

Ora, un team di ricercatori della **Harvard Medical School** e della **Duke University**

*Kuang X et al.*

**Self-enhancing sono-inks enable deep-penetration  
acoustic volumetric printing.**

*Science. 2023 Dec 8;382(6675):1148-1155.*

ha sviluppato un nuovo metodo sofisticato, che hanno soprannominato **stampa volumetrica acustica a penetrazione profonda**, o **DAVP**. La tecnica è veloce e precisa e può essere utilizzata per **stampare in modo non invasivo materiali biologici all'interno dei tessuti viventi**.

Tavola allegata

La maggior parte delle stampanti 3D utilizza un approccio strato per strato. Ogni foglio di materiale stampato viene depositato, lasciato il tempo di solidificare, e poi ricoperto con un ulteriore strato.

Con questo metodo la forma dell'oggetto previsto si rivela gradualmente, fino all'aggiunta del foglio finale. La stampa volumetrica, al contrario, tenta di creare l'intero volume del materiale in un colpo solo.

Questa tecnica di solito comporta la sabbiatura di una vasca di resina sensibile alla luce con più raggi laser focalizzati, facendo emergere il prodotto finale completamente formato dalla sostanza appiccicosa.

La stampa volumetrica è più veloce e produce oggetti con superfici più lisce rispetto alla tradizionale stampa 3D. Ma questa tecnologia emergente presenta anche degli inconvenienti che ne limitano le applicazioni funzionali.

Poiché fa affidamento sulla luce, funziona solo con alcuni tipi di inchiostri trasparenti e fotosensibili; inoltre i raggi laser non penetrano molto in profondità nella maggior parte dei materiali.

Per superare queste limitazioni, la **DAVP** utilizza gli ultrasuoni, le stesse onde sonore che si utilizzano in una ecografia convenzionale grazie alla loro capacità di penetrare in profondità nei tessuti umani. A differenza della luce, le onde sonore di solito non provocano reazioni chimiche, ma possono disturbare i mezzi liquidi mentre viaggiano, risultando in bordi sfocati.

Gli autori descrivono dettagliatamente un modo per aggirare questi problemi creando un inchiostro specializzato che si solidifica in risposta ai piccoli cambiamenti di temperatura causati dagli ultrasuoni. Utilizzando tessuti asportati infusi con questo “[sono-inchiostro](#)”, i ricercatori sono stati in grado di fabbricare [osso artificiale](#) e persino eseguire una procedura [chiamata chiusura dell'appendice atriale sinistra](#), in cui un piccolo dispositivo viene inserito all'interno del cuore per prevenire la formazione di coaguli di sangue. (tavola allegata E ,F)

Gli ingegneri [Yuxing Yao](#) della [Division of Chemistry and Chemical Engineering, California Institute of Technology](#), e [Mikhail Shapiro](#) della [Howard Hughes Medical Institute, California Institute of Technology](#), di Pasadena , USA.



Nel report

*Yao Y, Shapiro MG.*

**Using ultrasound to 3D-print materials.**

*Science. 2023 Dec 8;382(6675):1126.*

Ritengono che questi approcci potrebbero essere un modo promettente per convertire gli interventi chirurgici a cielo aperto in trattamenti meno invasivi basati sugli ultrasuoni.

Naturalmente, prima che ciò accada, gli scienziati devono superare diverse sfide. Il [metodo DAVP](#) richiede alte concentrazioni di inchiostro sonoro, la cui sicurezza non è stata testata sugli esseri umani, e l'aumento della temperatura associato alle onde ultrasoniche potrebbe danneggiare i tessuti vicini.

Ma nonostante queste limitazioni, Yao e Shapiro nutrono grandi speranze per il [DAVP](#). “È concepibile”, scrivono, “che le scarpe da corsa del futuro possano essere stampate con lo stesso metodo acustico che ripara le ossa”.

# Deep-penetration acoustic volumetric printing

