



EUROPEAN BIOTECH WEEK

Le nuove applicazioni biotecnologiche: laboratorio Inail di Biotecnologie e Sicurezza

Roma, 1-2 Ottobre 2020



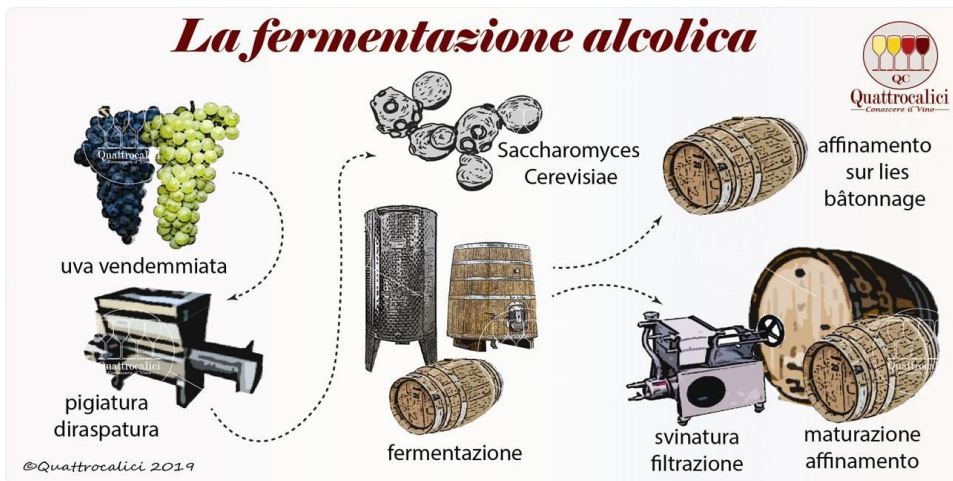
SANTA LUCIA
NEUROSCIENZE
E RIABILITAZIONE

Le nuove tecniche Biotech

Paola Bonsi

***Laboratorio di Neurofisiologia e Plasticità
Fondazione Santa Lucia, Roma***

Le biotecnologie risalgono a tempi antichi
 Il lievito di birra (*Saccharomyces cerevisiae*) è stato scoperto dagli Egizi nel 1500a.C.



Le biotecnologie oggi

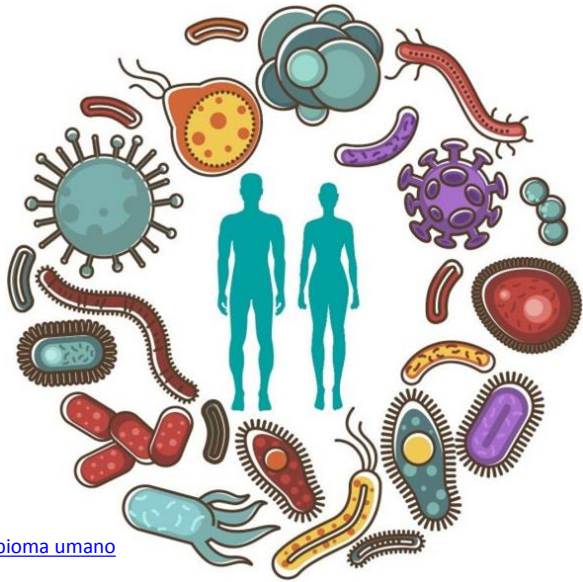


<https://assobiotec.federchimica.it/biotecnologie/le-biotecnologie>



La metagenomica: dal microbioma ai mammut

Utilizzo di tecniche genomiche e bioinformatiche avanzate per estrarre da campioni di diversa origine tutto il materiale genetico che contengono, per individuare ad organismi noti.



[Il microbioma umano](#)



Metodica applicata allo studio del microbioma, la metagenomica è stata di recente utilizzata per analizzare il DNA presente nel suolo, residuo della presenza di animali e piante che hanno vissuto in quell'area.

In uno studio pubblicato in questi giorni, i ricercatori hanno utilizzato questo metodo su campioni di permafrost, recuperati da quattro siti nello Yukon. In questi piccoli campioni di terreno (circa 200 milligrammi) è stato ritrovato materiale genetico di cavalli, bisonti, renne e mammut, oltre a migliaia di piante, permettendo di identificare la presenza di mammut e cavalli nello Yukon migliaia di anni più tardi rispetto a quanto suggerito dai fossili.

<https://www.labroots.com/>



Le biotecnologie per la salute

CHI SIAMO COMITATO SCIENTIFICO REDAZIONE CONTATTI

OSSERVATORIO TERAPIE AVANZATE

IL PORTALE ITALIANO DEDICATO ALL'INFORMAZIONE E ALLA DIVULGAZIONE SULLE TERAPIE AVANZATE
TERAPIA GENICA, TERAPIA CELLULARE, EDITING GENOMICO, CAR-T E ALTRE TERAPIE DI PRECISIONE

HOME TERAPIE AVANZATE ▾ TERAPIE APPROVATE INNOVAZIONI TECNOLOGICHE ▾ REGOLATORIO E ACCESSO BIOETICA EVENTI OTA ▾

Sei in: Home | Terapie avanzate |

- Terapia Genica
- Terapia Cellulare
- CRISPR & Editing Genomico
- CAR-T & Immunoterapia
- Terapie su RNA
- Organoidi & Bioingegneria

Editing genomico

CRISPR babies: He Jiankuan, 23 anni di reclusione

tre alla prigione, una multa salata e il divieto di lavorare nell'ambito della medicina riproduttiva. È stata anche infermata la nascita di un terzo bambino geneticamente modificato.

Cerca nel sito

Twitter, Facebook, LinkedIn

Newsletter

Iscriviti alla nostra Newsletter

TERAPIE AVANZATE:

**TERAPIA GENICA,
TERAPIA CELLULARE
INGEGNERIA TISSUTALE**

Attualmente, **9 sono approvate in Europa**

3 sono state ideate e sviluppate in Italia



LE TERAPIE AVANZATE IN EUROPA E IN ITALIA



TERAPIA GENICA

NOME COMMERCIALE	INN*	AZIENDA	INDICAZIONE	AIC*	IN EUROPA	IN ITALIA
Glybera®	alipogene tiparvovec	uniQure biopharma B.V.	deficit familiare di lipasi lipoproteica con gravi o ripetuti attacchi di pancreatite	ottobre 2012 farmaco orfano	✗ da ottobre 2017	✗ da ottobre 2017
Imlygic®	talimogene laherparepvec	Amgen Europe B.V.	melanoma inoperabile con metastasi regionali o a distanza (Stadio IIIB, IIIC e IVM1a)	dicembre 2015	✓	✗ Classe C(nn)
Strimvelis®	Frazione cellulare arricchita di cellule autologhe CD34+ contenente cellule CD34+ geneticamente modificate con un vettore retrovirale contenente la sequenza di cDNA che codifica per l'ADA umana	Orchard Therapeutics BV	ADA-SCID nei casi di assenza di donatore consanguineo	maggio 2016	✓	✓ Classe H*
Kymriah®	tisagenlecleucel	Novartis Europharm Limited	leucemia linfoblastica acuta a cellule B e linfoma diffuso a grandi cellule B	agosto 2018 farmaco orfano	✓	✓ Classe H* farmaco innovativo
Yescarta®	axicabtagene ciloleucel	Kite Pharma EU B.V.	linfoma diffuso a grandi cellule B e linfoma primitivo del mediastino a grandi cellule B refrattari o recidivanti	agosto 2018 farmaco orfano	✓	✓ Classe H*
Luxturna™	voretigene neparvovec	Novartis Europharm Limited	distrofia retinica ereditaria	novembre 2018 farmaco orfano	✓	✗ Classe C(nn)* in valutazione CTS*











NOME COMMERCIALE	INN*	AZIENDA	INDICAZIONE	AIC*	IN EUROPA	IN ITALIA
Zynteglo®	Cellule autologhe CD34+ codificanti per il gene della β A-T87Q globina	bluebird bio B.V.	beta talassemia trasfusione dipendente senza genotipo β 0/ β 0 (sopra ai 12 anni)	marzo 2019 CMA* farmaco orfano	✓	✗ in valutazione CTS*
Zolgensma®	onasemnogene abeparvovec	AveXis	atrofia muscolare spinale (SMA) di tipo 1; oppure di pazienti con SMA che hanno fino a tre copie del gene SMN2	maggio 2020 farmaco orfano	✓	✗

TERAPIA CELLULARE

Chondro-Celect®	Cellule cartilaginee autologhe vitali caratterizzate ex vivo ed esprimenti proteine marker specifiche	TiGenix N.V.	single lesioni sintomatiche a carico della cartilagine del condilo femorale del ginocchio	ottobre 2009	✗ da novembre 2016	✗ da novembre 2016
Provenge®	Cellule sipuleucel-T	Dendreon UK Ltd	carcinoma della prostata asintomatico o lievemente sintomatico metastatico (non viscerale)	settembre 2013	✗ da maggio 2015	✗ da maggio 2015
Zalmoxis®	Linfociti T allogenici geneticamente modificati con un vettore retrovirale codificante per una forma troncata del recettore umano a bassa affinità del fattore di crescita nervoso e la timidina chinasi del virus herpes simplex I	MolMed	trattamento aggiuntivo nei casi di trapianto di staminali per neoplasie maligne ematologiche ad alto rischio	agosto 2016 CMA* farmaco orfano	✗ da ottobre 2019	✗ da ottobre 2019
Alofisel®	darvadstrocel	Takeda Pharma A/S	fistole perianali complesse in pazienti adulti con malattia di Crohn luminale non attiva/lievemente attiva	marzo 2018 farmaco orfano	✓	✓ Classe C*





	NOME COMMERCIALE	INN*	AZIENDA	INDICAZIONE	AIC*	IN EUROPA	IN ITALIA
TERAPIA TISSUTALE	Maci®	Condrociti autologhi vitali caratterizzati, espansi ex vivo esprimerenti geni marker specifici per i condrociti, seminati su una membrana di collagene di tipo I/III di origine suina con marchio CE	Vericel Denmark ApS	difetti sintomatici a tutto spessore della cartilagine ginocchio	giugno 2013	 da luglio 2018	 da luglio 2018
	Holoclar®	Cellule epiteliali corneali umane autologhe espanse ex vivo e contenenti cellule staminali	Chiesi Farmaceutici S.p.A.	deficit di cellule staminali limbari da moderato a grave, causato da ustioni oculari da agenti fisici o chimici	febbraio 2015 farmaco orfano		 Classe H*
	Spherox (chondrosphere®)	Sferoidi di condrociti umani autologhi associati a matrice per impianto sospesi in soluzione isotonica di cloruro di sodio	CO.DON AG	difetti sintomatici della cartilagine articolare del condilo femorale e della rotula del ginocchio	luglio 2017		 non sottomesso

LEGENDA

INN: international non-proprietary name

AIC: autorizzazione all'immissione in commercio

CMA: conditional marketing authorisation

Classe C(nn): farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità

Classe H: medicinali erogabili a carico del SSN solo in ambito ospedaliero

Classe C: farmaci a carico del cittadino

CPR: Comitato Prezzi e Rimborso

CTS: Commissione Tecnico Scientifica



tabella aggiornata a maggio 2020



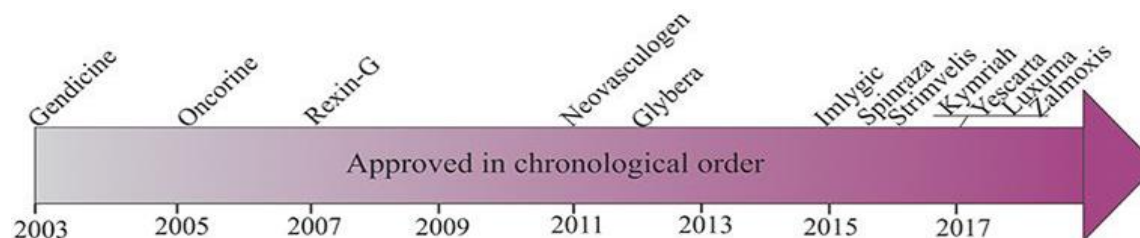
La terapia genica

Una delle maggiori conquiste della medicina per trattare le patologie genetiche è la **terapia genica**.

Si avvale di materiale genetico modificato che viene somministrato ad un paziente con lo scopo di regolare, riparare, sostituire, aggiungere o eliminare una sequenza genetica.

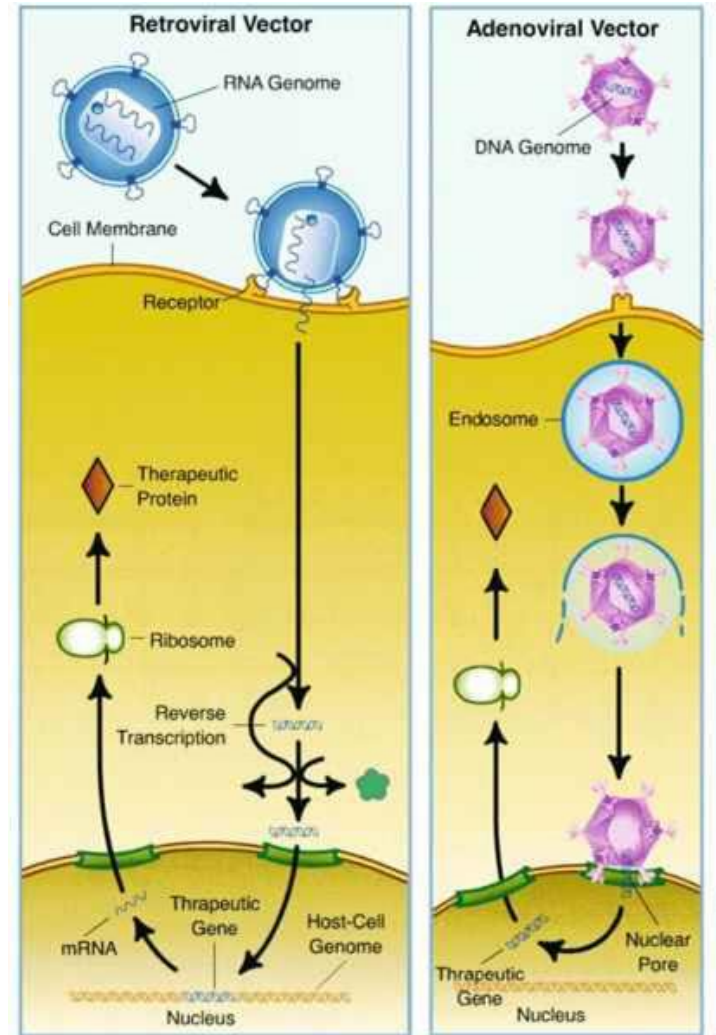
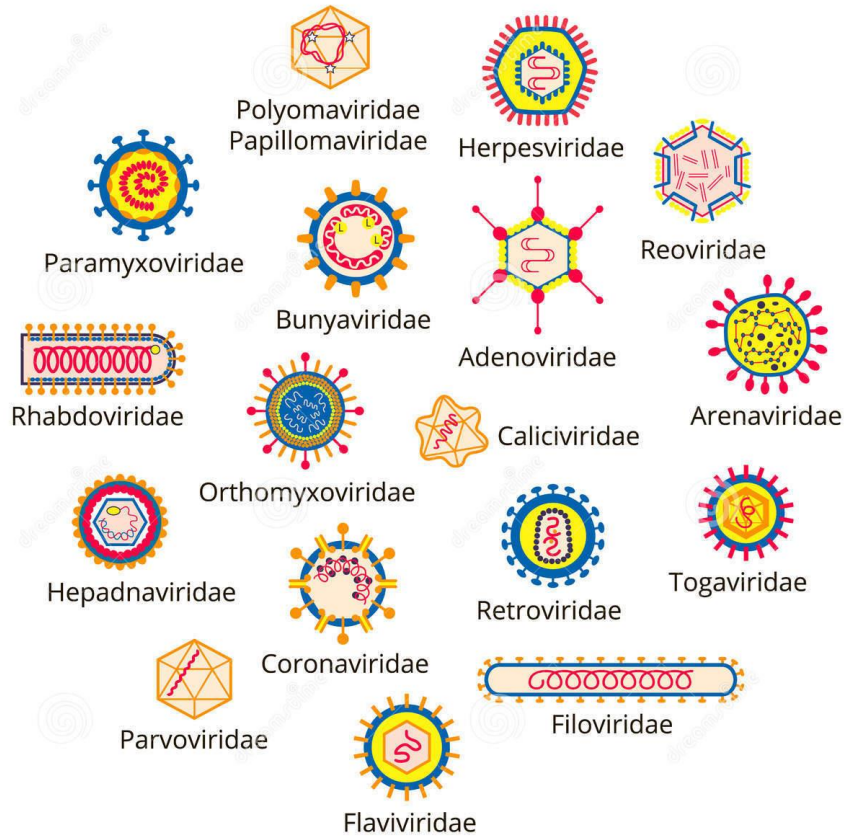
Gene Therapy-based drugs in the market

Imlygic™ Melanoma Amgen Inc. Europe and USA	Strimvelis™ Bubble Boy Syndrome GlaxoSmithKline Plc. Europe	Glybera™ Lipoprotein Lipase Deficiency UniQure Inc. Europe
Rexin-G™ Pancreatic Cancer Epeius Biotechnologies Corp Philippines	Gendicine™ Head and Neck Cancer Shenzhen SiBiono GeneTech China	Neovasculgen™ Peripheral Artery Diseases Human Stem Cells Institute Russia
Kymriah™ Lymphoblastic Leukemia Novartis International AG USA	Luxturna™ Inherited Blind Diseases Spark Therapeutic Inc. USA	Yescarta™ Non-Hodgkin's Lymphoma Gilead USA
Oncorine™ Nasopharyngeal carcinoma Shanghai Sunway Biotech Co. China	Spinraza® Spinal Muscular Atrophy Biogen Inc. USA, Canada, Japan, Brasil	Zalmoxis Leukemia MolMed S.p.A Europe



Vettori virali

Sono impiegati da lungo tempo per trasferire materiale genetico



<https://www.europeanmedical.info/>

Download from
Dreamstime.com
This watermarked comp image is for previewing purposes only.

68736220
Marina Efremova | Dreamstime.com



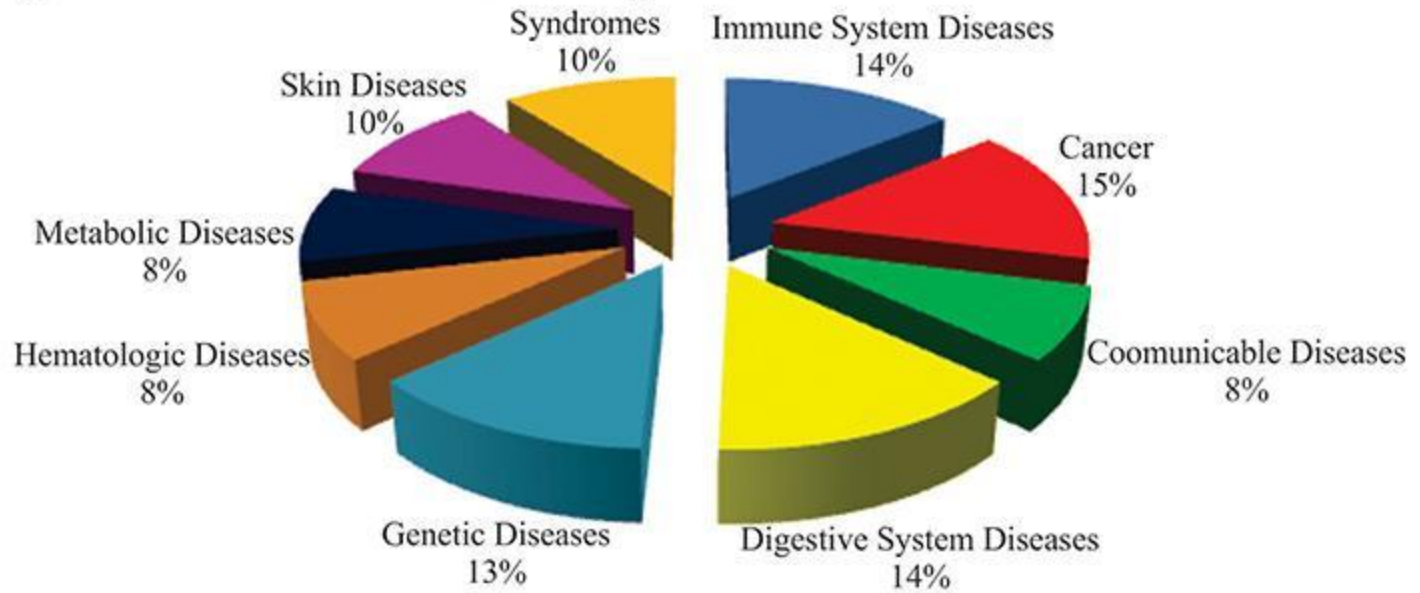
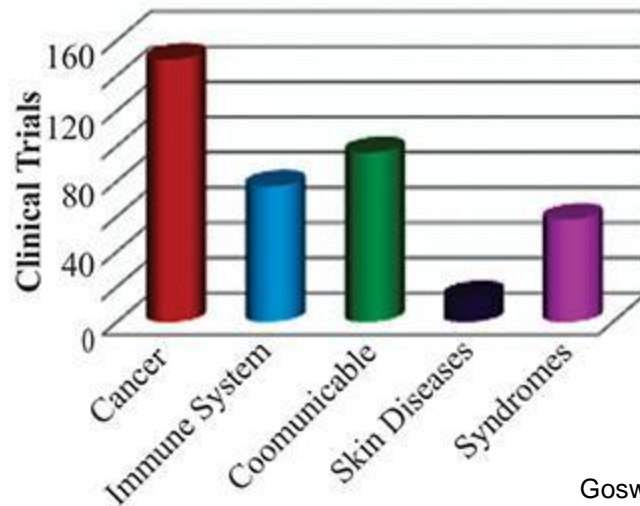
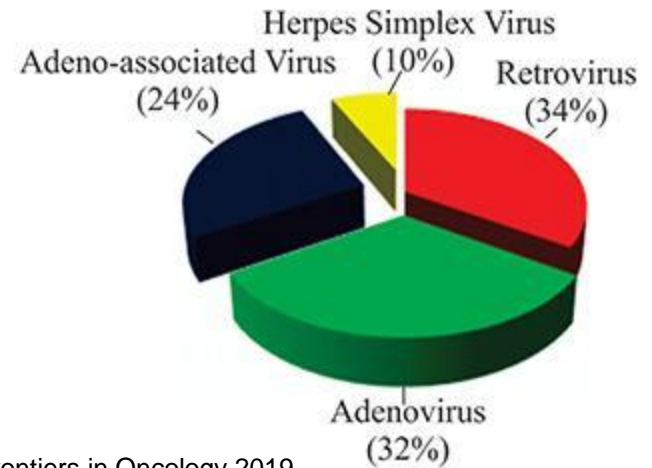
Lentivirus, adenovirus, retrovirus e virus adenoassociati (AAV)
sono utilizzati per trasferire materiale genetico in gene therapy e genome editing

	Adenovirus	AAV	Lentivirus	Retrovirus
Gene expression	Transient	Transient	Transient or Stable	Stable
Infect Dividing Cells	Yes	Yes	Yes	Yes
Infect Non-Dividing Cells	Yes	Yes	Yes	No
Integration into Target Cell Genome	No	No*	Yes	Yes
Immune Response in Target Cells	High	Very low	Low	Moderate
Relative Viral Titer	High	Moderate	Moderate	Moderate
Relative Transduction Efficiency	High	Moderate	Moderate	Moderate
*Native AV will integrate, but recombinant AAV rarely does.			https://www.biocompare.com	



A

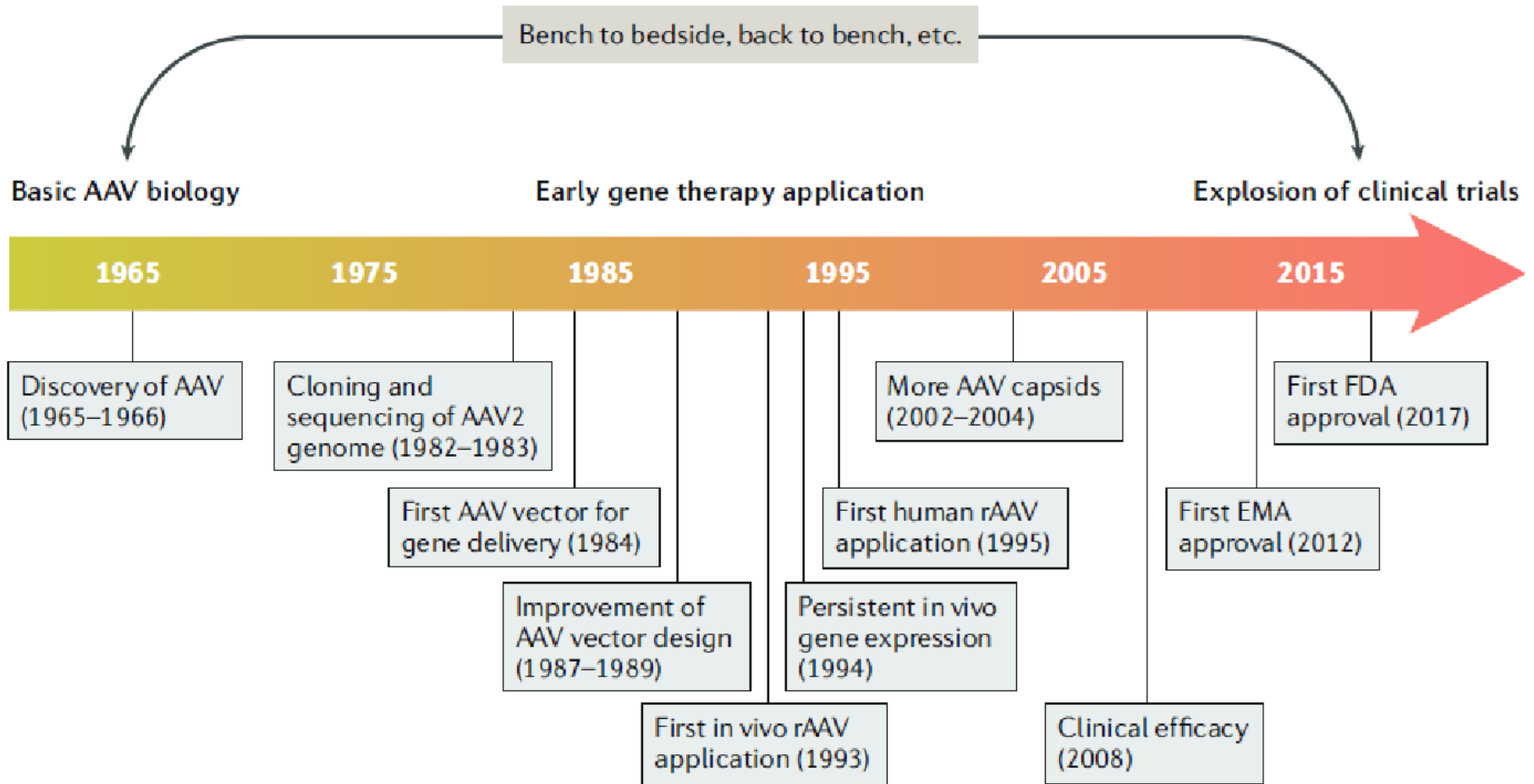
Total Gene Therapy Clinical Trials: 3704

**B****C**

Goswami et al., Frontiers in Oncology 2019



50 anni di virus adenoassociati (AAV)

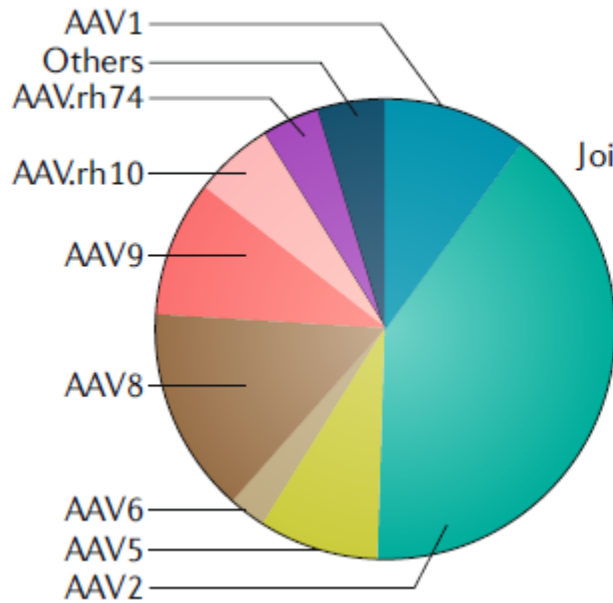


Wang et al., Nature Reviews Drug Discovery 2019

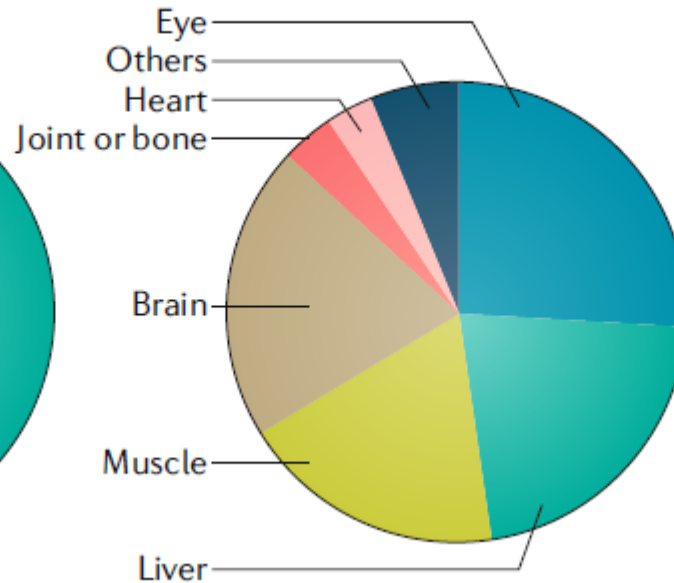


145 trials clinici interventzionali con AAVs registrati su ClinicalTrials.gov (2018)

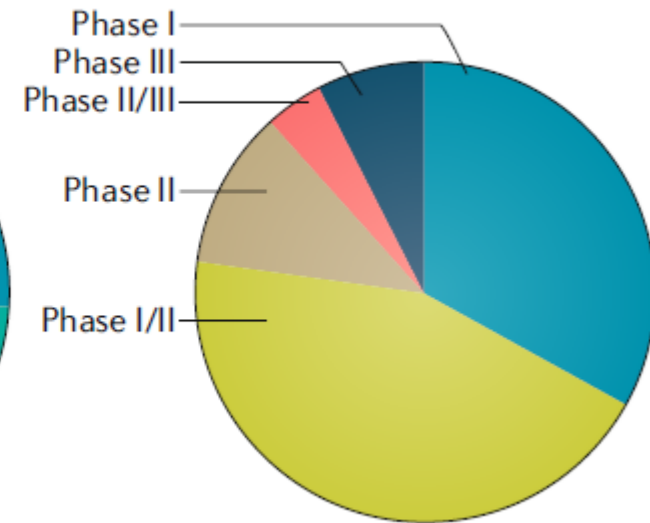
a Serotype



b Primary target



c Phase



Wang et al., Nature Reviews Drug Discovery 2019

**Hanno ottenuto l'autorizzazione all'uso commerciale nei pazienti:
AAV1 (Glybera; uniQure) e AAV2 (Luxturna; Spark Therapeutics).**



Table 1 | A selection of ongoing rAAV interventional clinical trials

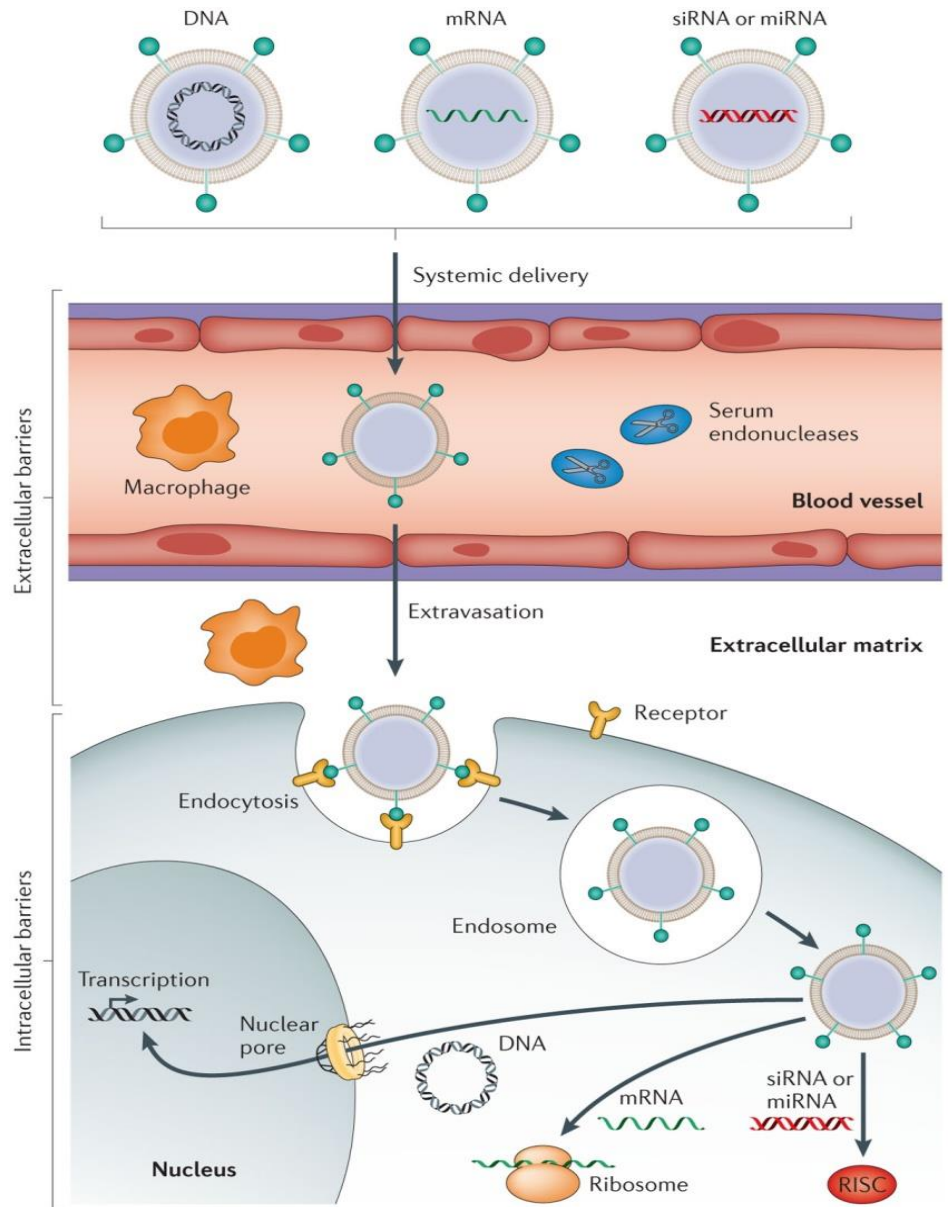
Primary gene delivery target	Condition	AAV capsid	Transgene product	Strategy	Sponsor	Phase	ClinicalTrials.gov identifier	
Brain	AADC deficiency	AAV2	AADC	Replacement	Kryst of Bankiewicz, UCSF	Phase I	NCT02852213	
		AAV2	AADC	Replacement	National Taiwan University Hospital	Phase II	NCT02926066	
	Batten disease (CLN2)	AAVrh.10	CLN2	Replacement	Weill Cornell	Phase I/II	NCT01414985	
	Batten disease (CLN6)	AAV9	CLN6	Replacement	Nationwide Children's Hospital	Phase I/II	NCT02725580	
	MPS-III B	AAV5	NAGLU	Replacement	uniQure	Phase I/II	NCT03300453	
	Parkinson disease	AAV2	AADC	Addition	Jichi Medical University	Phase I/II	NCT02418598	
		AAV2	GDNF	Addition	NINDS	Phase I	NCT01621581	
		AAV2	Neurturin	Addition	Sangamo	Phase I/II	NCT00985517	
		AAV2	AADC	Addition	Voyager	Phase I	NCT03065192	
Spinal cord	SMA	AAV9	SMN	Replacement	AveXis	Phase III	NCT03461289	
	Giant axonal neuropathy	AAV9	GAN	Replacement	NINDS	Phase I	NCT02362438	
Eye	Achromatopsia	AAV2	CNGB3	Replacement	AGTC	Phase I/II	NCT02599922	
		AAV8	CNGB3	Replacement	MeiraGTx	Phase I/II	NCT03001310	
	Choroideraemia	AAV2	REP1	Replacement	Nightstar	Phase III	NCT03496012	
		AAV2	REP1	Replacement	Spark	Phase I/II	NCT02341807	
		AAV2	REP1	Replacement	STZ eyetrial	Phase II	NCT02671539	
		AAV2	REP1	Replacement	University of Oxford	Phase II	NCT02407678	
	LCA	AAV2	RPE65	Replacement	Spark	Phase III	NCT00999609	
		AAV5	RPE65	Replacement	MeiraGTx	Phase I/II	NCT02781480	
	LHON	AAV2	ND4	Replacement	GenSight	Phase III	NCT03293524	
		AAV2	ND4	Replacement	John Guy, University of Miami	Phase I	NCT02161380	
	RP (RLBP1)	AAV8	RLBP1	Replacement	Novartis	Phase I/II	NCT03374657	
	Wet AMD	AAV8	Anti-VEGF antibody	Silencing (mAb)	Regenxbio	Phase I	NCT03066258	
	X-linked RP	AAV2	RPGR	Replacement	AGTC	Phase I/II	NCT03316560	
		AAV2	RPGR	Replacement	MeiraGTx	Phase I/II	NCT03252847	
		ND	RPGR	Replacement	Nightstar	Phase I/II	NCT03116113	
	X-linked retinoschisis	AAV2	RS1	Replacement	AGTC	Phase I/II	NCT02416622	
		AAV8	RS1	Replacement	NEI	Phase I/II	NCT02317887	
	Liver	Crigler-Najjar syndrome	AAV8	UGT1A1	Replacement	Audentes	Phase I/II	NCT03223194
			ND	UGT1A1	Replacement	Genethon	Phase I/II	NCT03466463
FH (homozygous)		AAV8	LDLR	Replacement	University of Pennsylvania	Phase I/II	NCT02651675	
GSD1a		AAV8	G6PC	Replacement	Ultragenyx	Phase I/II	NCT03517085	
Haemophilia A		AAV8	FVIII	Replacement	Shire	Phase I/II	NCT03370172	
		AAVhu37	FVIII	Replacement	Bayer	Phase I/II	NCT03588299	
		AAV5	FVIII	Replacement	BioMarin	Phase III	NCT03392974	
		AAV6	FVIII	Replacement	Sangamo	Phase I/II	NCT03061201	
		ND	FVIII	Replacement	Spark	Phase I/II	NCT03003533	
		AAV8	FVIII	Replacement	UCL	Phase I	NCT03001830	



Vettori non-virali

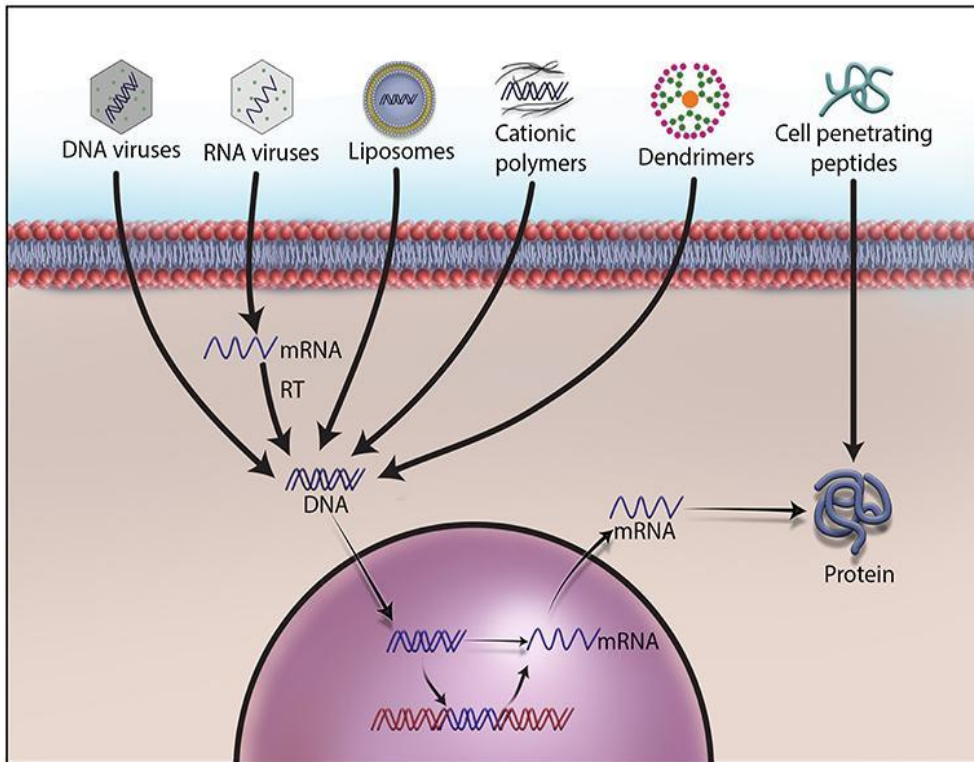
Sono stati ideati sistemi non virali per il rilascio terapeutico di DNA nudo, da solo o in combinazione con metodi fisici come il "gene gun", l'elettroporazione, il rilascio idrodinamico, la sonoporazione e la magnetofection. Però poco applicabili negli esseri umani.

	Adenovirus	AAV	Lentivirus	Retrovirus
Gene expression	Transient	Transient	Transient or Stable	Stable
Infect Dividing Cells	Yes	Yes	Yes	Yes
Infect Non-Dividing Cells	Yes	Yes	Yes	No
Integration into Target Cell Genome	No	No*	Yes	Yes
Immune Response in Target Cells	High	Very low	Low	Moderate
Relative Viral Titer	High	Moderate	Moderate	Moderate
Relative Transduction Efficiency	High	Moderate	Moderate	Moderate
*Native AV will integrate, but recombinant AAV rarely does.		https://www.biocompare.com		

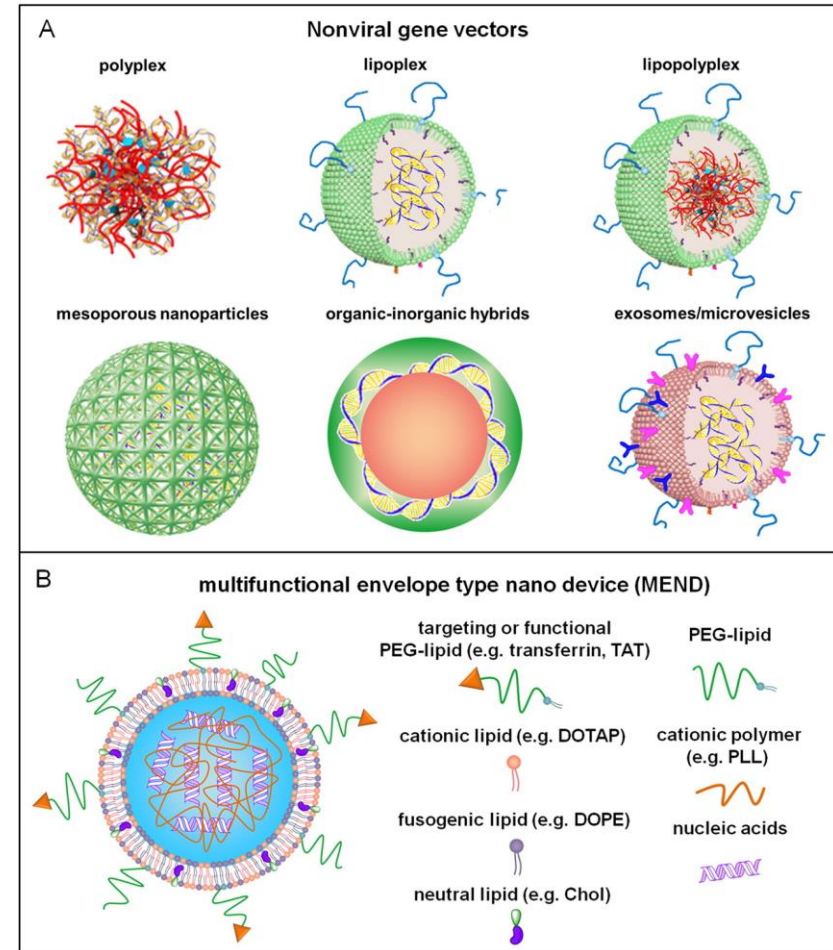


Per scopi terapeutici è stata sviluppata una gamma di vettori di rilascio sintetici:

- lipidi e liposomi
- polimeri, polimerosomi
- peptidi
- **esosomi**
- **nanoparticelle inorganiche**



Goswami et al., Frontiers in Oncology 2019



Zhou et al., Adv Drug Deliv Rev. 2017



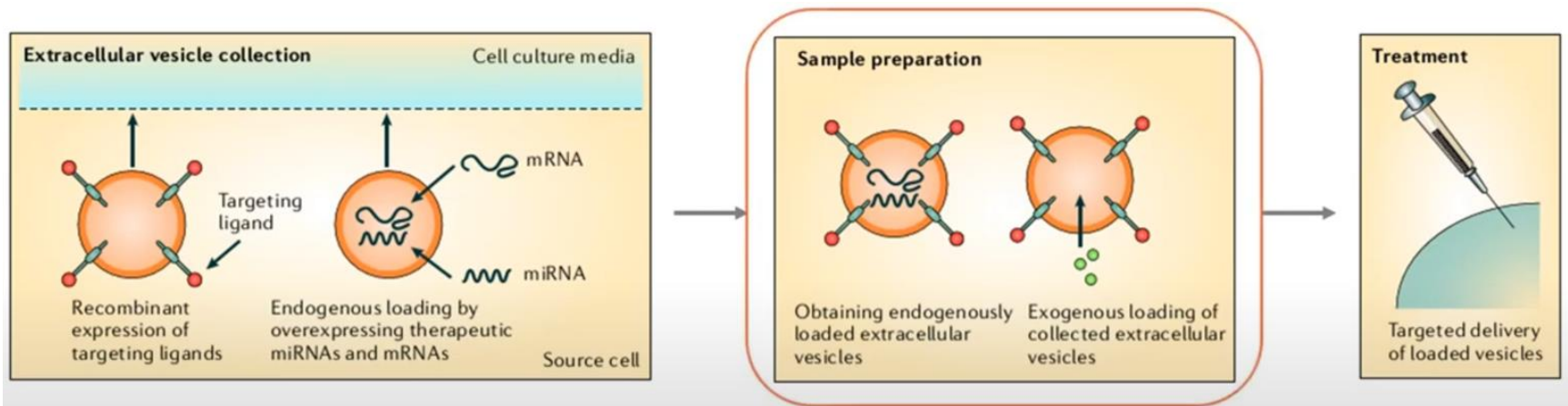
Esosomi



Gli esosomi possono essere immaginati come bottiglie contenenti un messaggio.

Sono vescicole di membrana lipidica rilasciate da alcuni tipi di cellule. Sono così piccole (diametro inferiore a 150 nm) da muoversi liberamente nel nostro corpo e penetrare la membrana cellulare per consegnare il loro messaggio. Possono contenere proteine, DNA, miRNA, RNA, lipidi, etc.

Scoperte negli anni 80, solo recentemente ne è emerso l'enorme potenziale: la loro capacità di carico e la loro stabilità le rende dei vettori ottimali in grado di oltrepassare la barriera emato-encefalica e raggiungere il cervello.



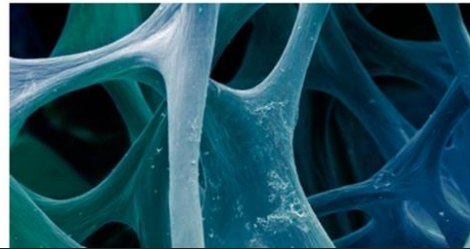
The Antitumor Effect of Gene-Engineered Exosomes in the Treatment of Brain Metastasis of Breast Cancer



COLLECTION | 24 JUNE 2020

Editor's choice: nanomedicine

Research in nanomedicine aims to use engineered nanoparticles to treat or diagnose disease, with much work focusing on the delivery of drugs to target sites. The recent Scientific Reports papers selected here demonstrate different approaches to nanoparticle design and... [show more](#)

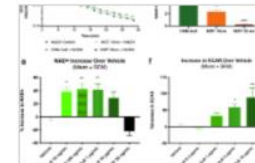


Therapeutic Effect

ARTICLE
OPEN ACCESS
11 FEB 2020
Scientific Reports

Nanocatalytic activity of clean-surfaced, faceted nanocrystalline gold enhances remyelination in animal models of multiple sclerosis

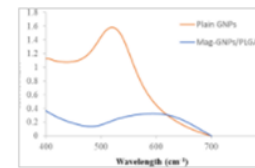
Andrew P. Robinson, Joanne Zhongyan Zhang ... Stephen D. Miller



ARTICLE
OPEN ACCESS
29 MAY 2020
Scientific Reports

Near IR responsive targeted integrated lipid polymer nanoconstruct for enhanced magnolol cytotoxicity in breast cancer

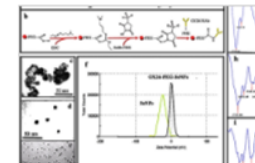
Mona Elhabak, Rihab Osman ... Nahed Mortada



ARTICLE
OPEN ACCESS
15 APR 2019
Scientific Reports

Selenium nanoparticles for targeted stroke therapy through modulation of inflammatory and metabolic signaling

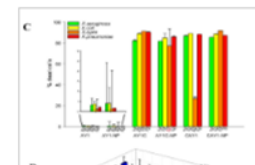
Hamed Amani, Rouhollah Habibey ... Hamidreza Pazoki-Toroudi



ARTICLE
OPEN ACCESS
14 MAR 2019
Scientific Reports

A Peptide-Nanoparticle System with Improved Efficacy against Multidrug Resistant Bacteria

Indrani Pal, Dipita Bhattacharyya ... Hanudatta S. Atreya

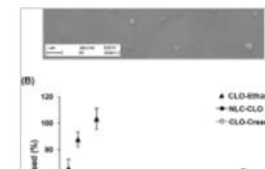


Drug Delivery

ARTICLE
OPEN ACCESS
13 JAN 2020
Scientific Reports

Effect of physical stimuli on hair follicle deposition of clobetasol-loaded Lipid Nanocarriers

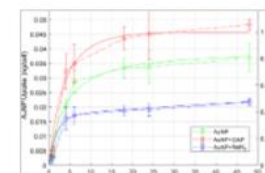
Tamara Angelo, Nesma El-Sayed ... Tais Gratieri



ARTICLE
OPEN ACCESS
24 APR 2020
Scientific Reports

Cold Atmospheric Plasma Stimulates Clathrin-Dependent Endocytosis to Repair Oxidised Membrane and Enhance Uptake of Nanomaterial in Glioblastoma Multiforme Cells

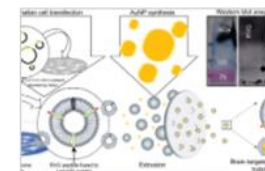
Zhonglei He, Kangze Liu ... James F. Curtin



ARTICLE
OPEN ACCESS
4 JUN 2019
Scientific Reports

Surface modification of gold nanoparticles with neuron-targeted exosome for enhanced blood-brain barrier penetration

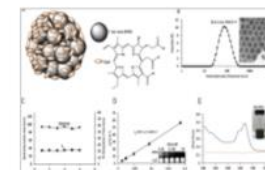
Mattaka Khongkow, Teerapong Yata ... Katawut Namdee



ARTICLE
OPEN ACCESS
22 FEB 2019
Scientific Reports

Chlorin e6-Coated Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticle (SPION) Nanoclusters as a Theranostic Agent for Dual-Mode Imaging and Photodynamic Therapy

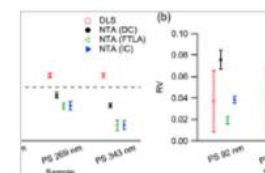
Ahmad Amirshaghghi, Lesan Yan ... Andrew Tsourkas



ARTICLE
OPEN ACCESS
25 FEB 2019
Scientific Reports

Validation of Size Estimation of Nanoparticle Tracking Analysis on Polydisperse Macromolecule Assembly

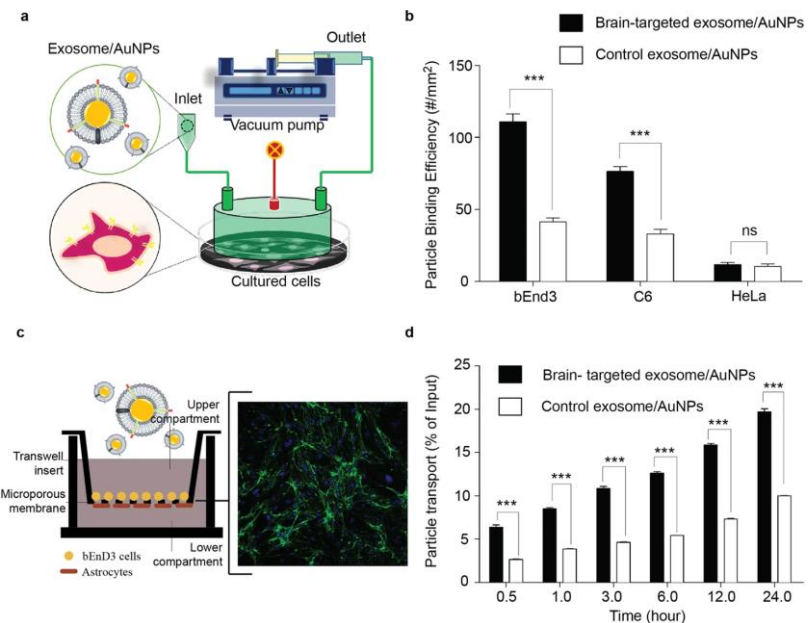
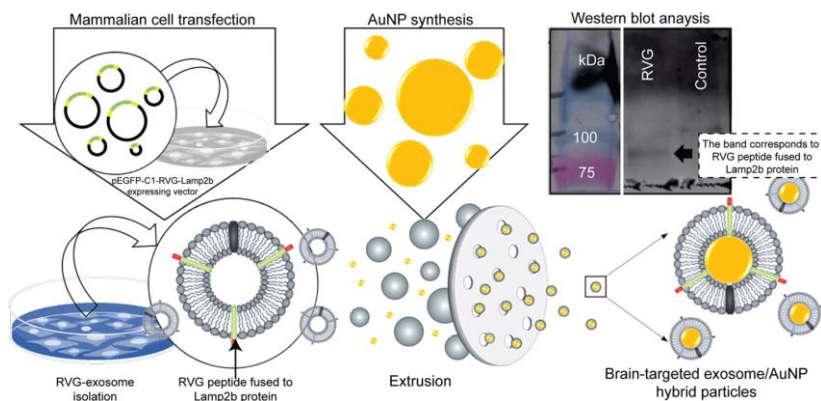
Ahram Kim, Wei Beng Ng ... Nam-Joon Cho



OPEN Surface modification of gold nanoparticles with neuron-targeted exosome for enhanced blood–brain barrier penetration

Received: 21 August 2018
Accepted: 9 January 2019
Published online: 04 June 2019

Mattaka Khongkow¹, Teerapong Yata¹, Suwimon Boonrungsiman¹,
Uracha Rungsardthong Ruktanonchai¹, Duncan Graham² & Katawut Namdee¹



Le cellule produttrici di esosomi sono transfettate con un vettore che consente loro di secernere esosomi che esprimono sulla superficie un peptide specifico per i neuroni (RVG). Gli esosomi ingegnerizzati sono poi utilizzati per rivestire la superficie di nanoparticelle sintetiche.

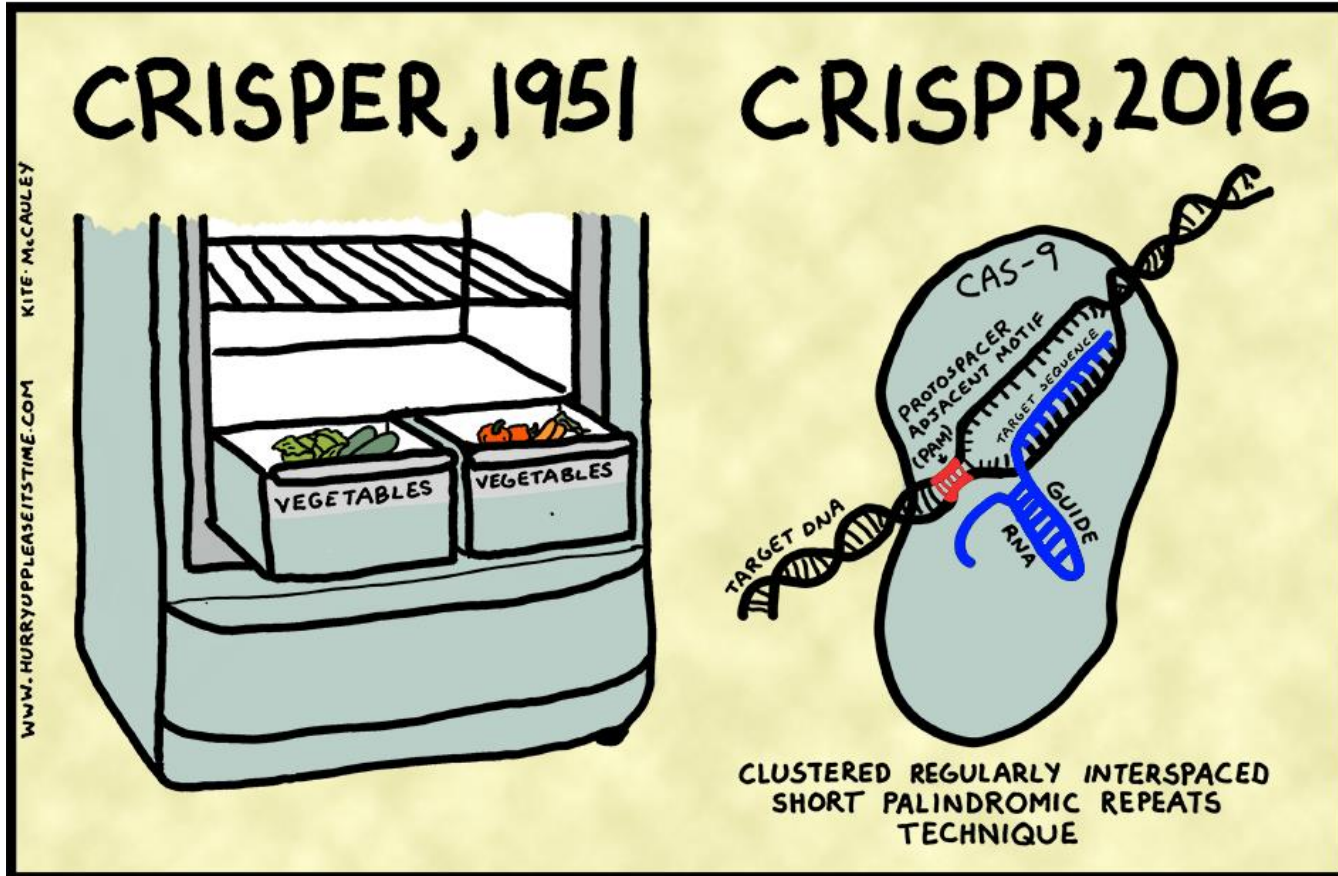
Il rivestimento delle nanoparticelle con esosomi ingegnerizzati migliora il targeting cerebrale.

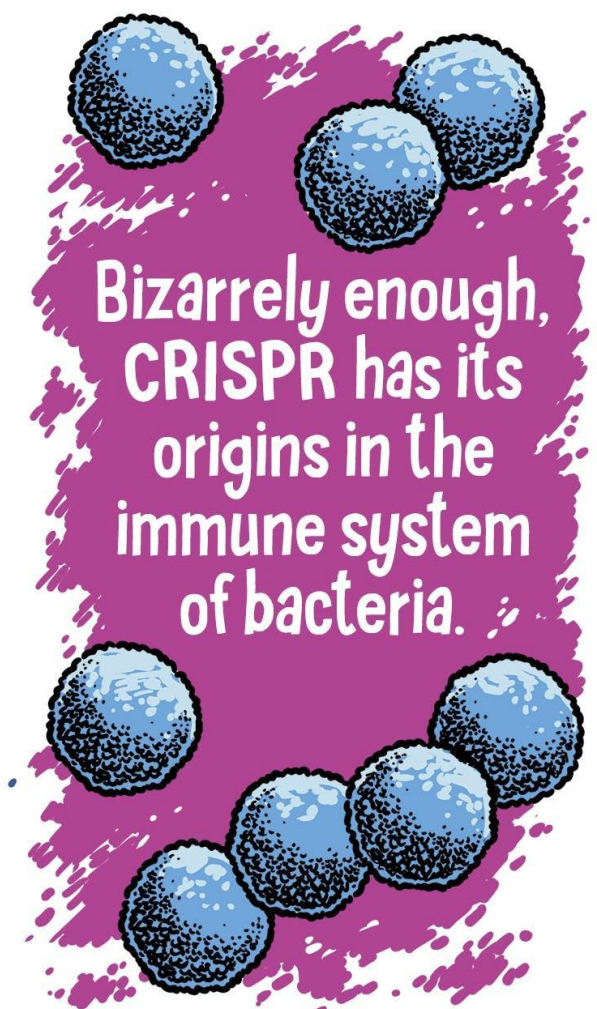


CRISPR Cas9: la tecnologia che modifica il DNA

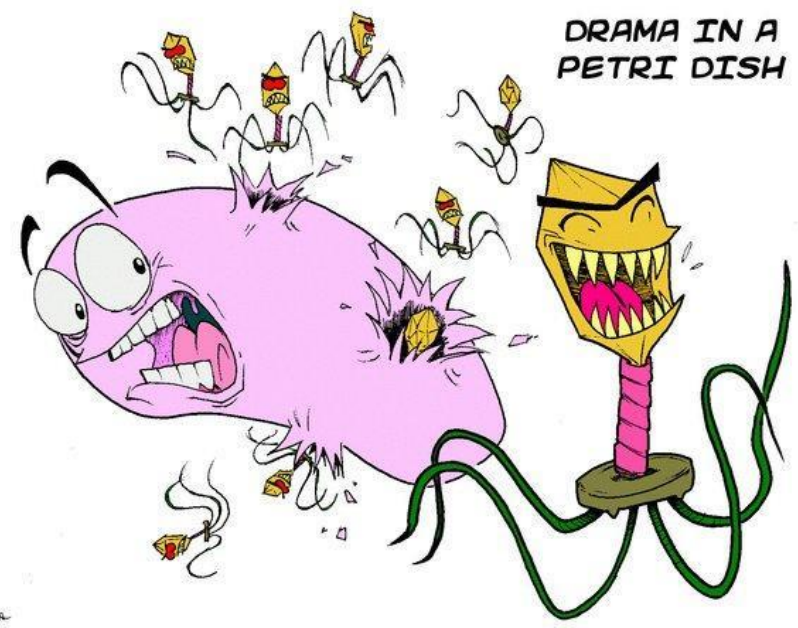
Tecnica recente che migliora l'efficienza del "gene targeting", cioè la sostituzione della sequenza alterata di DNA con un'altra, omologa, esogena, cioè introdotta dall'esterno

HURRY UP PLEASE IT'S TIME BY KEVIN KITE & MICHELLE MCCAULEY





La storia di CRISPR a fumetti: <https://thenib.com/bad-blood/>

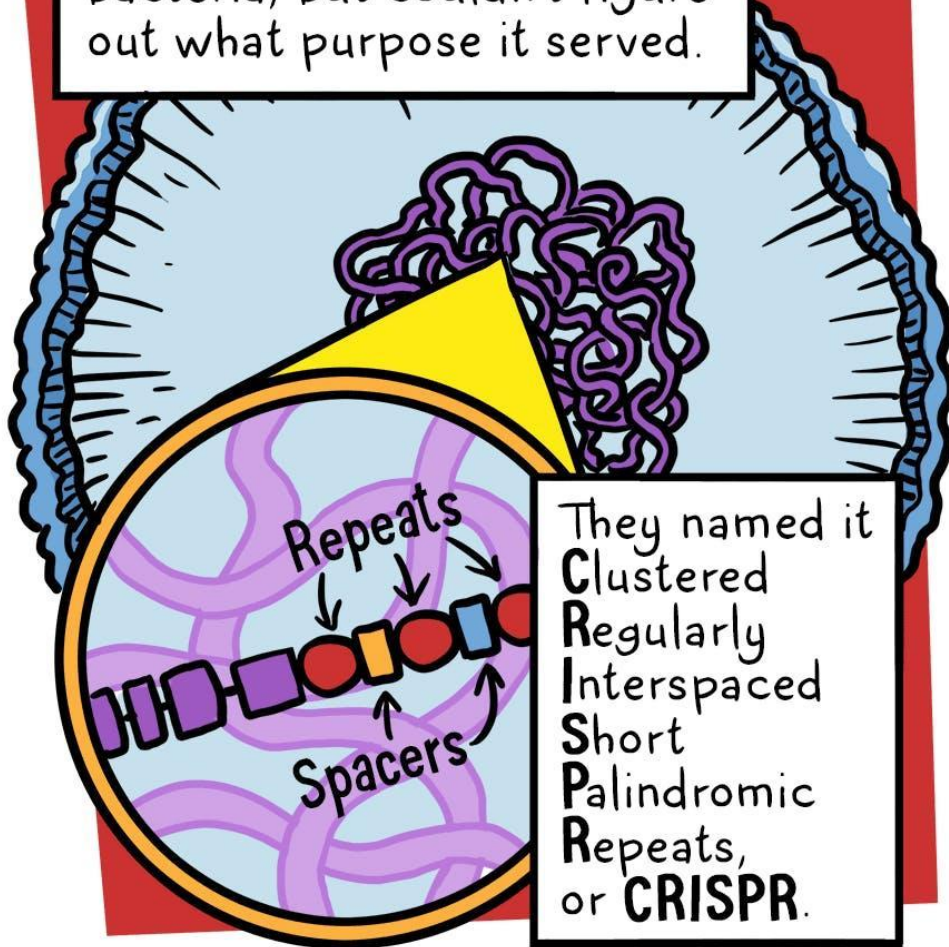


CRISPR è utilizzato dai batteri nella difesa dai virus batteriofagi: permette di individuare il DNA del virus e distruggerlo.

Una componente fondamentale del sistema CRISPR è **Cas9**.

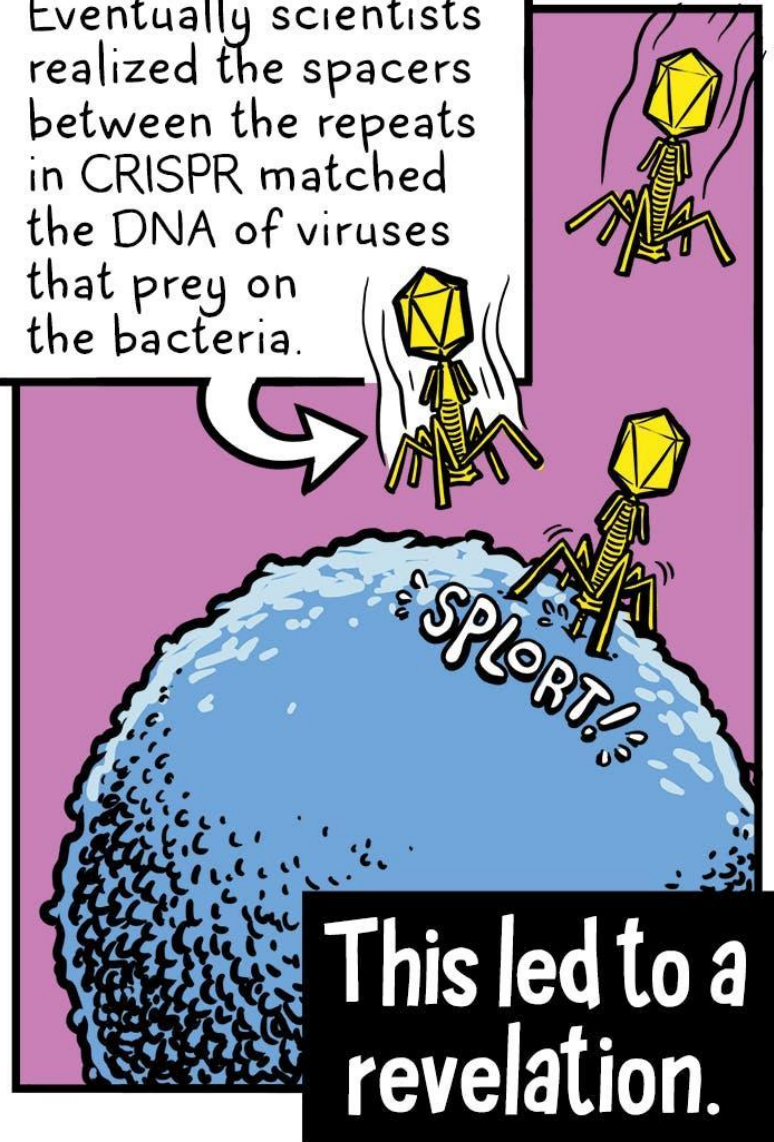


30 years ago, scientists observed a repeating pattern in the genomes of some bacteria, but couldn't figure out what purpose it served.



They named it **Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, or CRISPR.**

Eventually scientists realized the spacers between the repeats in CRISPR matched the DNA of viruses that prey on the bacteria.



This led to a revelation.

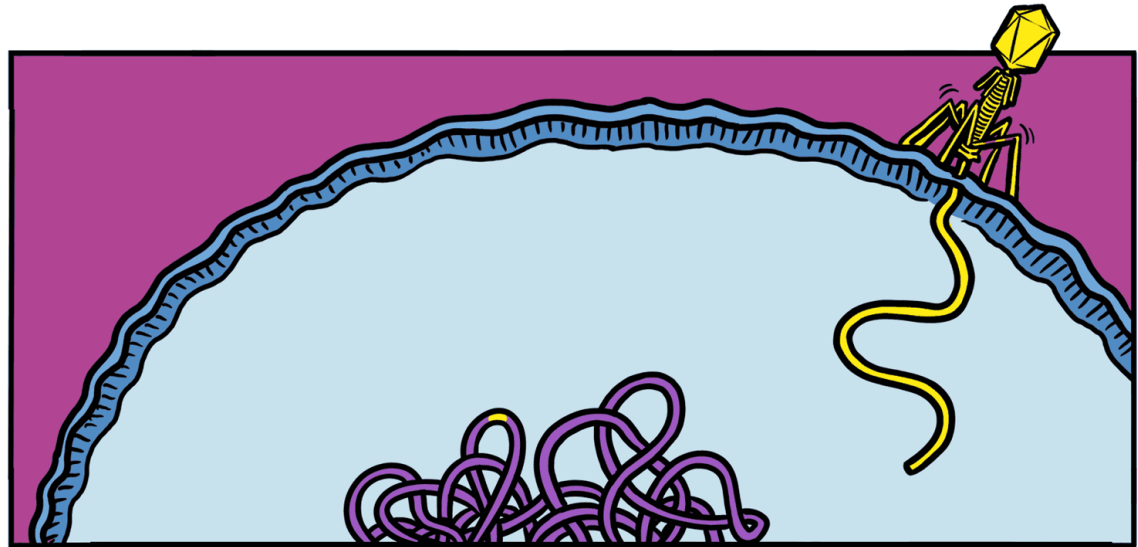
La storia di CRISPR a fumetti: <https://thenib.com/bad-blood/>



Il batterio individua il virus grazie alle sequenze contenute da CRISPR e schiera una serie di enzimi chiamati Cas9.



Cas9 taglia la sequenza di DNA virale riconosciute da CRISPR



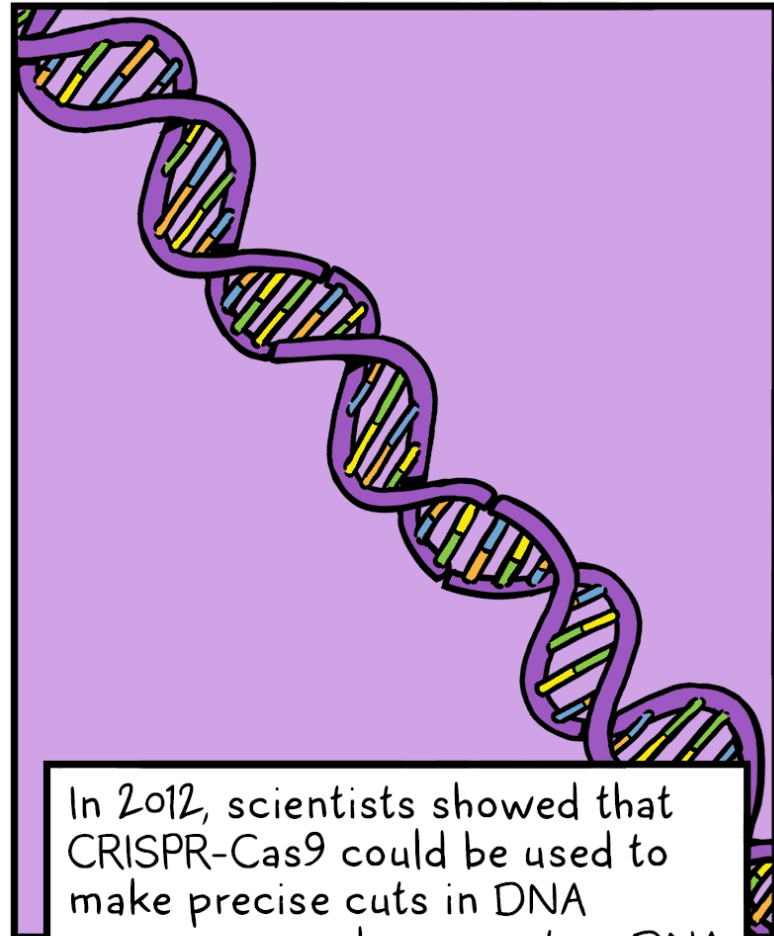
La storia di CRISPR a fumetti: <https://thenib.com/bad-blood/>



But the biggest breakthrough was yet to come. If CRISPR-Cas9 was a pair of scissors, why not use it to cut and paste?

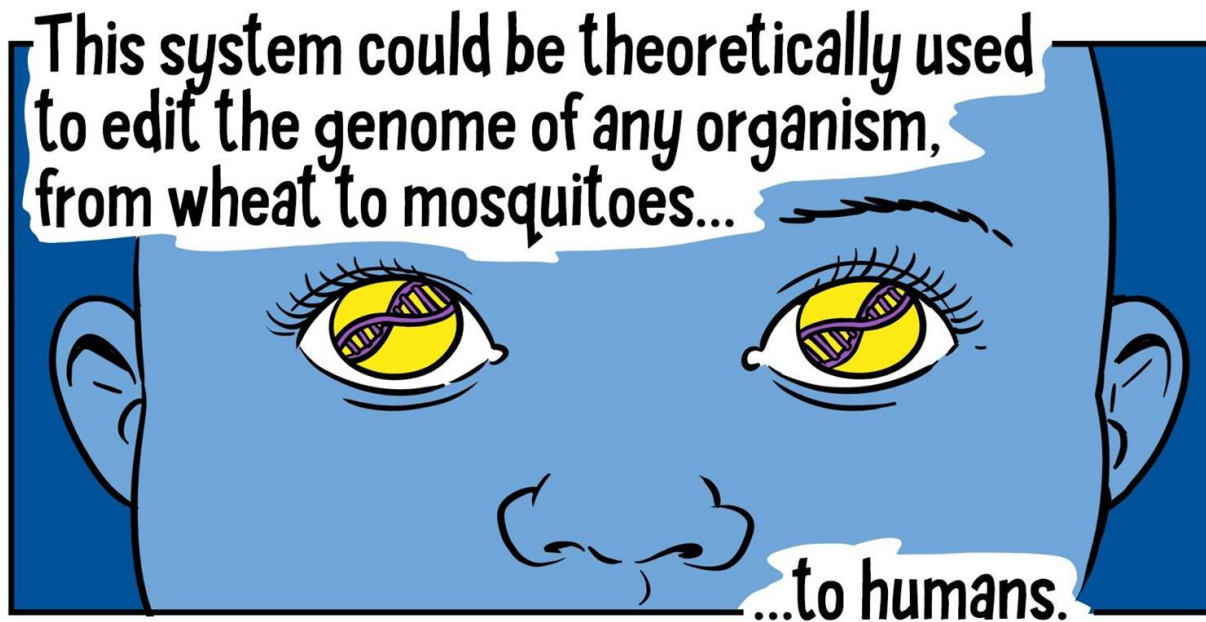


La storia di CRISPR a fumetti: <https://thenib.com/bad-blood/>



In 2012, scientists showed that CRISPR-Cas9 could be used to make precise cuts in DNA sequences, and new custom DNA could then be inserted in place.





The technology was developed roughly in parallel by two labs—one at UC Berkeley headed by Jennifer Doudna (in collaboration with Emmanuelle Charpentier), and one at the MIT-Harvard Broad Institute headed by Feng Zhang.



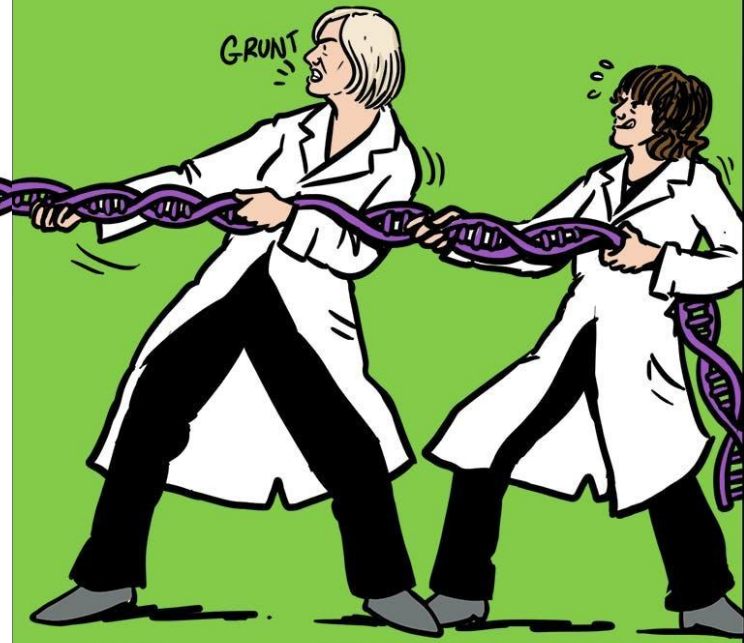
La storia di CRISPR a fumetti: <https://thenib.com/bad-blood/>



Zhang's team claims Doudna's research was too limited, and that, since his team was the first to demonstrate CRISPR editing in human cells, he should get the patent.



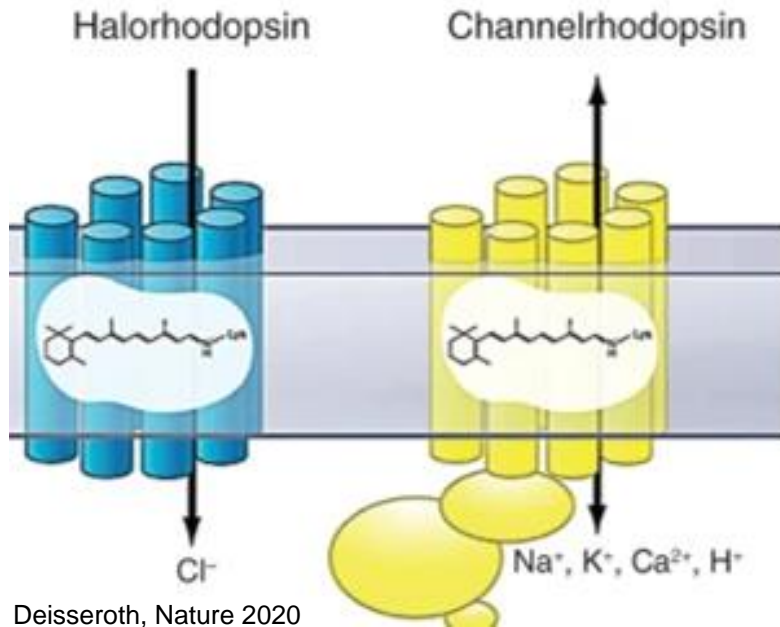
Doudna's team retorted by saying that Zhang's research was merely an "obvious" extension of their work (her lab did indeed publish a paper showing CRISPR editing in human cells only four weeks after Zhang's).



La storia di CRISPR a fumetti: <https://thenib.com/bad-blood/>



Optogenetica



Era noto sin dagli anni '70 che l'alga unicellulare *Chlamydomonas reinhardtii* usava la luce per controllare il flusso di ioni attraverso la membrana. La channelrhodopsin-2, scoperta nel 2003, è un canale cationico non selettivo controllato dalla luce blu.

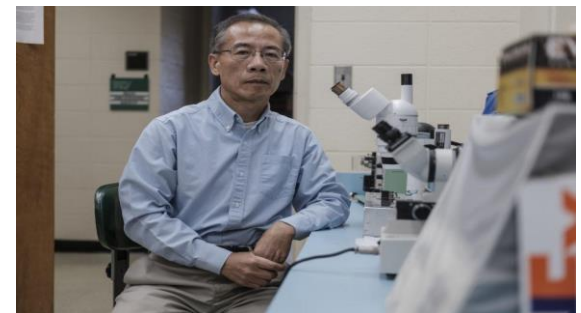
Nel 2005 Deisseroth e Boyden sono riusciti ad introdurre ChR2 nei neuroni di ippocampo in vitro e ad attivarli con la luce.



Karl Deisseroth, Stanford University



Ed Boyden, MIT

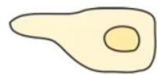


Zhuo-Hua Pan, Wayne State University

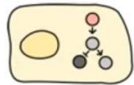


Optogenetics

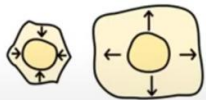
For the control of.....



Motility



Signalling



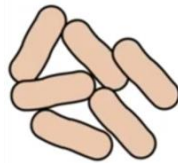
Contraction



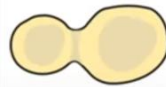
Apoptosis



Differentiation



Bacteria



Yeast



Cell culture

Applied in.....



Nematode
worm



Fruit fly



Mouse

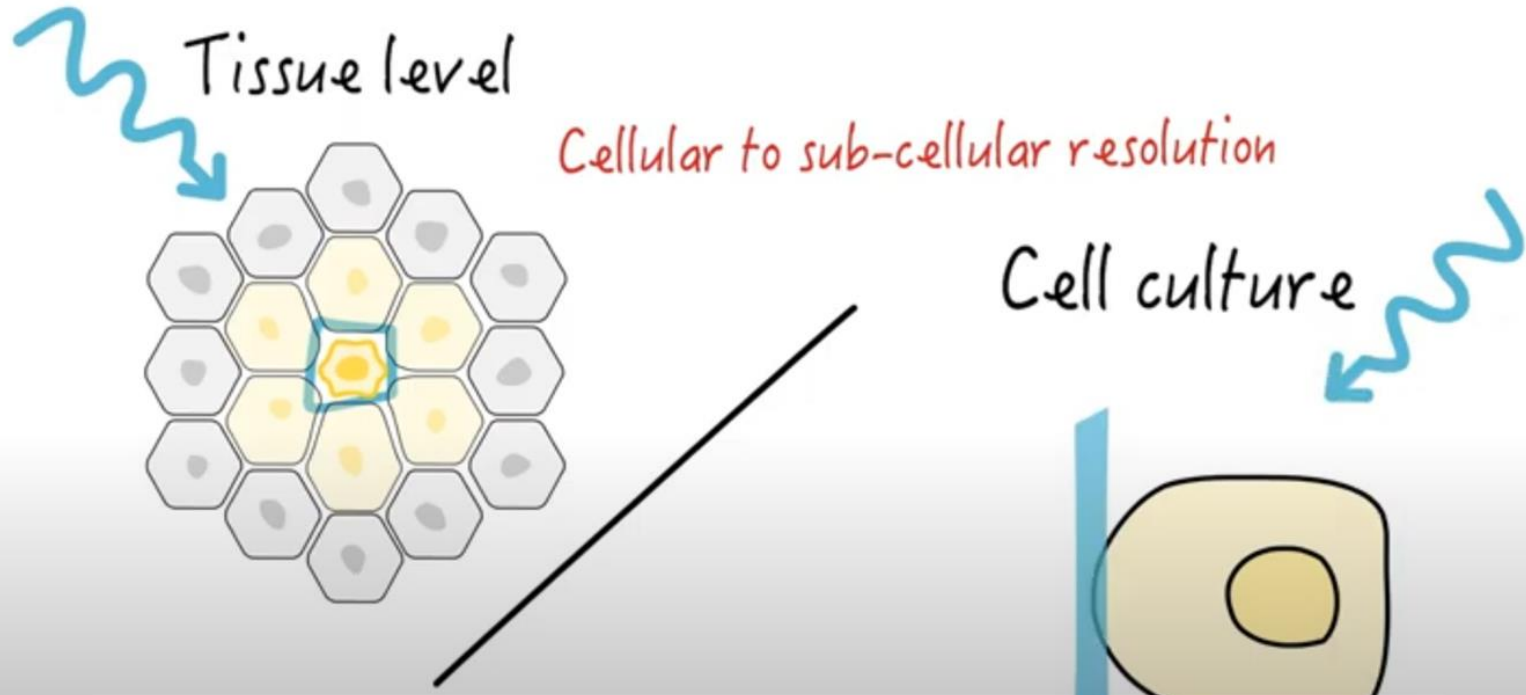
<https://www.embl.org/>



Temporal precision



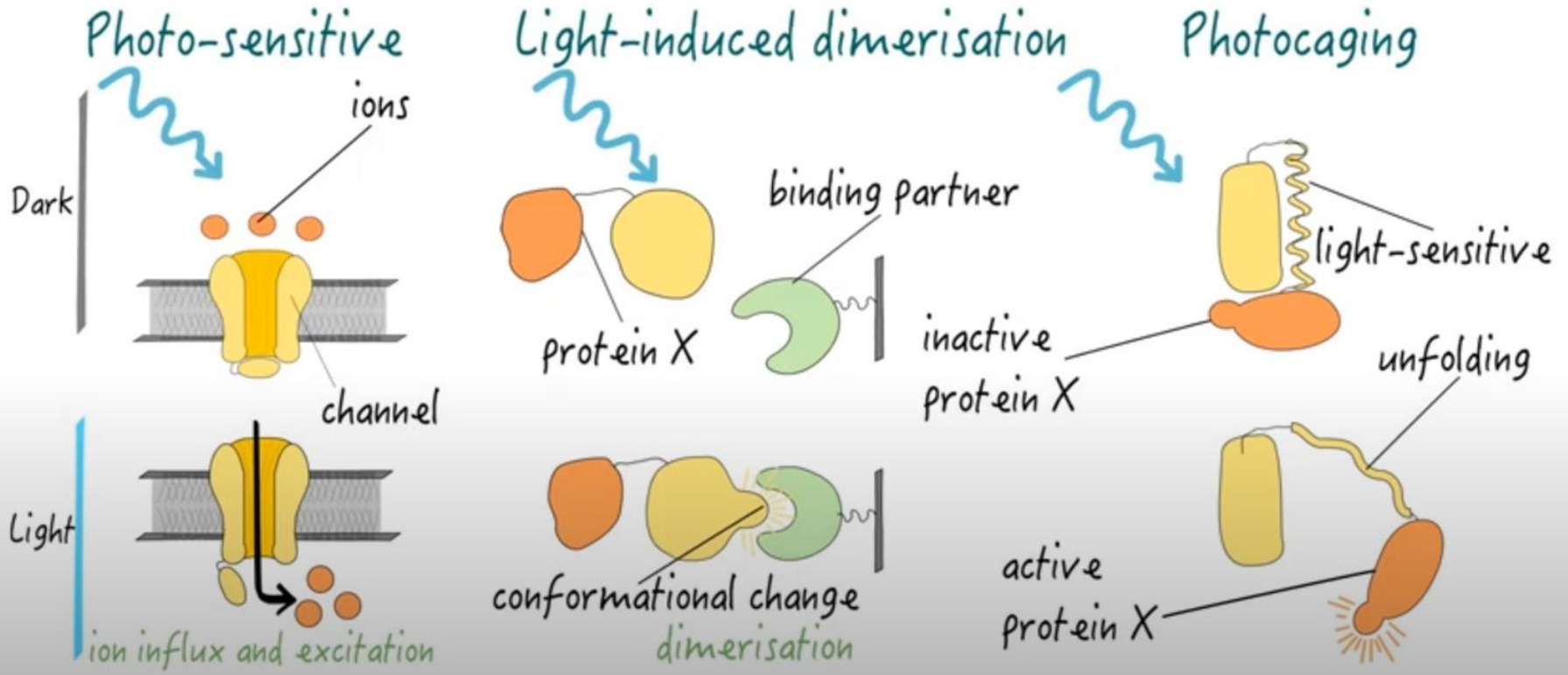
Spatial precision



such as the specific induction of cell protrusions at defined sites.



Optogenetic systems



“Neuronal” optogenetics

“Non-neuronal” optogenetics

<https://www.embl.org/>



Fiberoptic Control of Locomotion in ChR2 Mouse

<https://www.youtube.com/watch?v=v7uRFVR9BPU>





MEMORIA

Un gruppo del MIT studia come riattivare ricordi che sembravano persi stimolando direttamente i neuroni specifici associati a un ricordo con la luce.

Ryan TJ, Roy DS, Pignatelli M, Arons A, Tonegawa S. Science 348: 6238 1007-1013 (2015) doi: 10.1126 / science.aaa5542

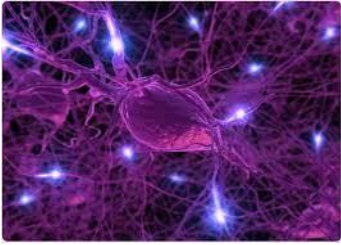


DOLORE

Sono stati sviluppati recettori oppioidi fotosensibili in grado di rispondere alla luce. La speranza è che alla fine questi risultati porteranno a modi nuovi e migliori degli antidolorifici per alleviare il dolore.

Siuda ER, Copits BA, Schmidt MJ, Baird MA, Al-Hasani R, Planer WJ, Funderburk SC, McCall JG, Gereau RW, Bruchas MR. Neuron 86: 4 923-935 (2015) doi: 10.1016 / j.neuron.2015.03.066





DIFFERENZIAMENTO DI CELLULE STAMINALI

Messo a punto un metodo per regolare con la luce il differenziamento in neuroni delle cellule staminali embrionali.

Sokolik S, Liu Y, Bauer D, McPherson J, Broeker M, Heimberg G, Qi LS, Sivak DA, Thomson M L. Cell Systems (2015) doi: 10.1016 / j. cels.2015.08.001



REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA IN VIVO

E' stato sviluppato un metodo per modificare stabilmente l'espressione genica nel cervello del topo creando un enzima Cre ricombinasi (PA-Cre) fotoattivabile. La luce blu ha alterato l'espressione genica nell'ippocampo e nella corteccia con targeting spaziale sub-millimetrico.

Schindler SE, McCall JG, Yan P, Hyrc KL, Li M, Tucker CL, Lee JM, Bruchas MR, Diamond MI. Scientific Reports 5: 13627 (2015) doi: 10.1038 / srep136271.

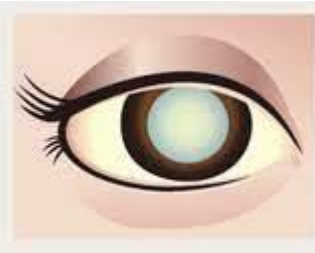




DEPRESSIONE

Gli scienziati hanno curato i sintomi della depressione nei topi utilizzando l'optogenetica per attivare artificialmente i neuroni associati a ricordi positivi.

Ramirez S, Liu X, MacDonald C J, Moffa A, Zhou J, Redondo R L, Tonegawa S (2015). Nature 522: 335-339 doi: 10.1038 / nature14514



CECITA'

Un nuovo promettente approccio per la cecità ereditaria introduce il recettore Opto-mGluR6, sensibile alla luce, nelle cellule retiniche per sostituire i fotorecettori degenerati.

van Wyk M, Pielecka-Fortuna J, Löwel S, Kleinlogel S. PLOS Biology (2015) doi: 10.1371 / journal.pbio.1002143

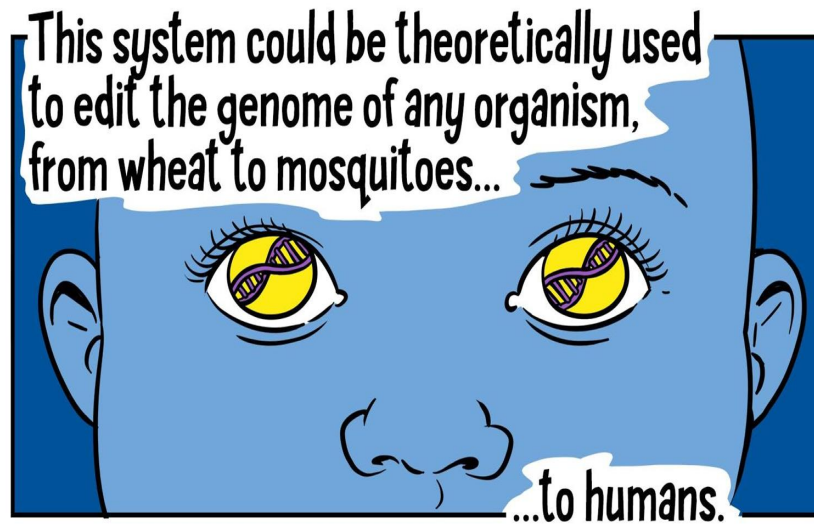


Le biotecnologie per la salute

Terapie avanzate

Vaccino contro il virus SARS-COV-2

CRISPR babies?



BIBLIOGRAFIA

- Goswami et al., Frontiers in Oncology 2019
Yin et al., Nature Reviews Genetics 2014
Wang et al., Nature Reviews Drug Discovery 2019
Ryan et al., Science 2015
Siuda et al., Neuron 2015
Sokolik et al., Cell Systems 2015
Schindler et al., Scientific Reports 2015
Ramirez et al., Nature 2015
van Wyk et al., PLOS Biology 2015
Baker & Flannery, Frontiers in Cellular Neuroscience 2018

LINK DI APPROFONDIMENTO

- <https://www.osservatoriomalattieare.it/attualita/14940-terapie-avanzate-3-sulle-primi-4-approvate-in-europa-sono-nate-in-italia>
<https://www.osservatorioterapieavanzate.it/>
<https://assobiotec.federchimica.it/biotecnologie/le-biotecnologie>
<https://www.genscript.com>
<https://www.labroots.com/>
<https://www.biocompare.com>
<https://www.embl.org/news/events/embls-first-e-learning-courses/>
<https://thenib.com/bad-blood/>
<https://www.youtube.com/watch?v=v7uRFVR9BPU>
<https://www.youtube.com/watch?v=vagS6yhOaj0>

