

20 Dicembre

## Placenta-tropic VEGF mRNA lipid nanoparticles: un potenziale trattamento per la preeclampsia

*C'è un potere che entra nelle donne quando partoriscono.  
Le donne non lo chiedono, ne vengono semplicemente invase. Si  
accumula come nuvole all'orizzonte e passa attraverso di loro, portando il bambino con sé.*  
Sheryl Feldman



La **preeclampsia** è un disturbo multisistemico della gravidanza caratterizzato da gradi variabili di malperfusione placentare, con rilascio di fattori solubili nella circolazione. Questi fattori causano lesioni endoteliali vascolari materne, che portano a ipertensione e lesioni multiorgano.

La malattia placentare può causare restrizione della crescita fetale e morte fetale. La preeclampsia è una delle principali cause di mortalità e morbilità materne e perinatali, soprattutto nei paesi a basso e medio reddito.



**SPARSH**  
DIAGNOSTIC CENTRE

ভালো থেকে

**KNOW THE SIGNS AND SYMPTOMS OF PREECLAMPSIA**

- High blood pressure (140/90 or greater)
- Protein in the urine
- Swelling of the hands and face
- Headache
- Sudden weight gain
- Seeing spots or vision changes

Stomach pain (especially in the right upper side)

Nausea & Vomiting in the second half of pregnancy

SPARSH DIAGNOSTIC CENTRE  
9830117733 / 8335049501

L'aspirina profilattica a basso dosaggio può ridurre il rischio di preeclampsia pretermine, ma una volta diagnosticata la preeclampsia non ci sono trattamenti curativi, ad eccezione del parto, e nessun farmaco ha dimostrato di influenzare la progressione della malattia. Il momento del parto è pianificato per ottimizzare i risultati fetali e materni.

**Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. Lancet. 2021 Jul 24;398(10297):341-354.**

Ispirato dal successo dei vaccini a mRNA, il team del Il team del **Department of Bioengineering, University of Pennsylvania**, nel report

Swingle KL et al.

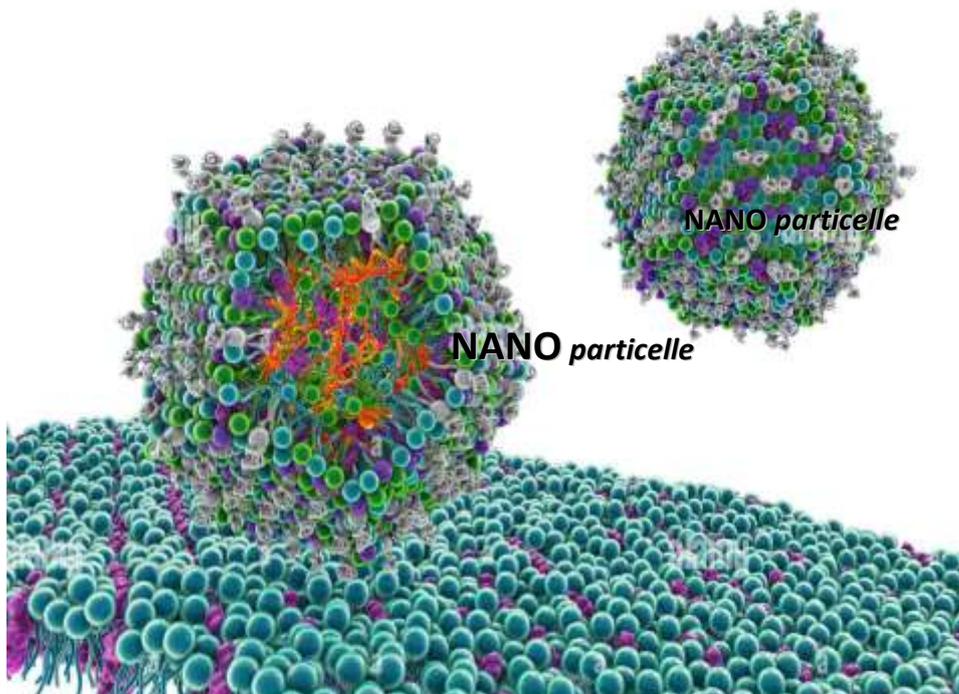
**Placenta-tropic VEGF mRNA lipid nanoparticles  
ameliorate murine pre-eclampsia.**

*Nature. 2024 Dec 11.*

ha progettato un metodo per fornire le istruzioni genomiche per un fattore di crescita dei vasi sanguigni direttamente nelle placente dei topi. Ciò ha stimolato la produzione di vasi sanguigni extra riducendo la pressione sanguigna molto alta associata alla condizione.

La preeclampsia causa il 15% delle morti materne e il 25% delle morti fetali e neonatali in tutto il mondo e sebbene il lavoro sia iniziale e saranno necessarie sperimentazioni sull'uomo, il team spera che questo lavoro dimostri il potenziale dell'utilizzo di questo approccio per trattare la preeclampsia.

In assenza di farmaci disponibili per rallentare la progressione della malattia, la progettazione di nanoparticelle lipidiche ionizzabili (LNP) per la somministrazione extraepatica di RNA messaggero (mRNA) alla placenta rappresenta un'opzione terapeutica interessante per la preeclampsia.



Nel dettaglio: ha utilizzato uno screening ad alto rendimento per valutare una libreria di 98 formulazioni di LNP in vivo e identificare un LNP placenta-tropico (LNP 55) che media una somministrazione di mRNA alla placenta più di 100 volte maggiore nei topi gravidi rispetto a una formulazione basata sull'Onpattro LNP (DLin-MC3-DMA) approvato dalla Food and Drug Administration.

Inoltre ha proposto un meccanismo di targeting endogeno basato sull'adsorbimento della  $\beta_2$ -glicoproteina I che consente la somministrazione di LNP alla placenta.

In entrambi i modelli di preeclampsia indotti da infiammazione e ipossia, una singola somministrazione di mRNA del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) incapsulante LNP 55 risolve l'ipertensione materna fino alla fine della gestazione.

Inoltre, *il mRNA VEGF LNP 55 terapeutico*, ha dimostrato miglioramenti nella salute fetale e ripristinato parzialmente la vascolarizzazione placentare, il panorama immunitario locale e sistemico e i livelli sierici di tirosina chinasi 1 solubile simile a Fms, un biomarcatore clinico della preeclampsia .

complessivamente, questi risultati dimostrano il potenziale di questa piattaforma mRNA LNP per il trattamento di disturbi placentari come la preeclampsia.

### **Può essere consultare anche:**

**Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. APMIS. 2018 Jul;126(7):551-560.**

*La malperfusion vascolare materna (MVM) del letto placentare rappresenta un modello riconoscibile di lesione placentare correlato al flusso sanguigno alterato uterino e intervilloso. La MVM consiste in una costellazione di reperti patologici placentari osservati nei vasi decidui materni, che riflettono un rimodellamento anomalo dell'arteria spirale, così come nel parenchima villosa, che riflette anomalie nell'ossigenazione e nella dinamica del flusso nello spazio intervilloso.*

**Hastie R et al. Predictive Value of the Signs and Symptoms Preceding Eclampsia: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2019 Oct;134(4):677-684.**

*Dei sintomi più comunemente segnalati (disturbi visivi, dolore epigastrico e mal di testa), nessuno è stato in grado di prevedere con precisione, né di escludere, un'imminente eclampsia.*

**Rana S et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019 Mar 29;124(7):1094-1112.**

*Il ruolo dei fattori placentari come il fattore antiangiogenico, sFLT1 (tirosina chinasi 1 simile a fms solubile) nella patogenesi della sindrome materna della preeclampsia.*

**Faas MM et al. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. Placenta. 2018 Sep;69:125-133.**

*Le cellule immunitarie nel letto placentare sono importanti per un adeguato sviluppo del letto placentare. Le cellule immunitarie più importanti nel letto placentare all'inizio della gravidanza sono le cellule uterine natural killer (uNK) e i macrofagi. Anche le cellule dendritiche e i mastociti possono essere trovati nel letto placentare precoce. Queste cellule non solo hanno una funzione di regolazione immunitaria, ma sono anche coinvolte nella regolazione dell'invasione del trofoblasto, dell'angiogenesi e del rimodellamento dell'arteria spirale. Nella preeclampsia, una delle principali complicazioni della gravidanza, è stata riscontrata una diminuzione dell'invasione del trofoblasto e del rimodellamento dell'arteria spirale.*

**Salomon C et al. Role of Exosomes in Placental Homeostasis and Pregnancy Disorders. Prog Mol Biol Transl Sci. 2017;145:163-179.**

*È interessante notare che le EV di origine placentare possono essere rilevate in una varietà di fluidi corporei, tra cui urina e sangue, e sono state identificate nella circolazione materna già a partire dalla sesta settimana di gestazione. Inoltre, il numero di esosomi durante la gestazione è più alto nelle complicazioni delle gravidanze come preeclampsia e diabete mellito gestazionale rispetto alle gravidanze normali. Gli*

*esosomi circolanti contengono proteine e RNA rappresentativi della cellula di origine, tra cui proteine di superficie e citoplasmatiche, RNA messaggero e micro-RNA.*

**Granger JP et al. The Endothelin System: A Critical Player in the Pathophysiology of Preeclampsia. Curr Hypertens Rep. 2018 Apr 10;20(4):32.**

*L'endotelina-1 (ET-1) nell'endotelio vascolare materno è una via comune finale critica, attraverso la quale i fattori ischemici placentari causano disfunzione cardiovascolare e renale nella madre*

**McCarthy FP et al. Prospective biomarkers in preterm preeclampsia: A review. Pregnancy Hypertens. 2018 Oct;14:72-78.**

*Attualmente, l'esecuzione di test diagnostici che utilizzano principalmente fattori angiogenici e anti-angiogenici per determinare il momento del parto nelle fasi avanzate della gravidanza sembra più promettente rispetto ai test predittivi del primo trimestre, probabilmente a causa dell'eterogeneità della preeclampsia.*

**Roberge S et al. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2018 Mar;218(3):287-293.e1.**

*L'aspirina riduce il rischio di preeclampsia pretermine, ma non di preeclampsia a termine, e solo se il trattamento viene iniziato a  $\leq 16$  settimane di gestazione e a una dose giornaliera  $\geq 100$  mg.*

**Haase N et al. RNA interference therapeutics targeting angiotensinogen ameliorate preeclamptic phenotype in rodent models. J Clin Invest. 2020 Jun 1;130(6):2928-2942.**

*L'AGT epatico materno svolge nella progressione della preeclampsia in 2 modelli di roditori.*