

7. Marzo

## ZSCAN4 induce l'allungamento telomerico nelle cellule staminali emopoietiche

*Di sera le ombre si allungano.  
Da chi cercano di fuggire?*

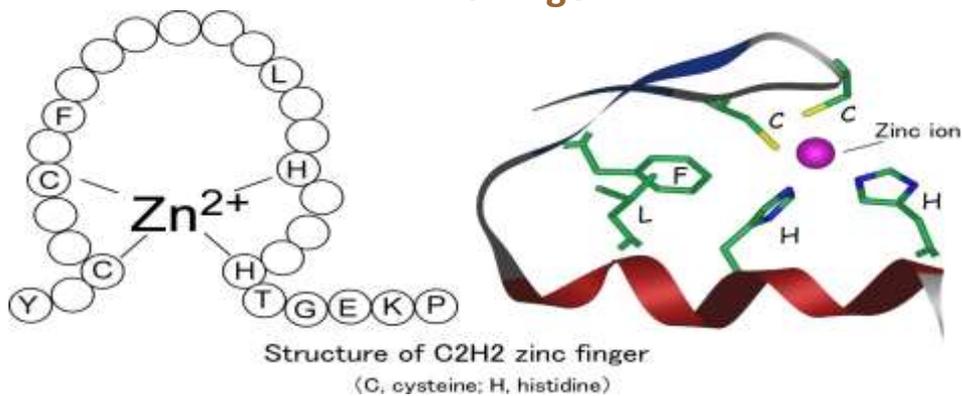
I **disturbi della Biologia dei telomeri (TBD)** sono un gruppo di rare condizioni genetiche caratterizzate da telomeri molto corti, le estremità protettive dei cromosomi che si accorciano con l'età.



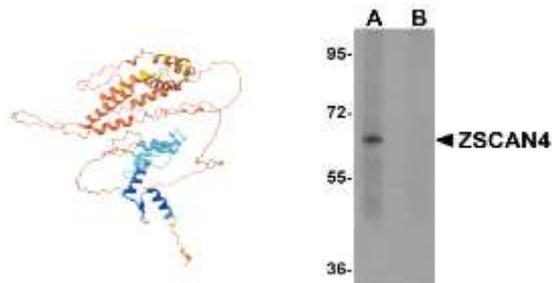
I **TBD**, come la *discheratosi congenita*, possono portare a gravi condizioni tra cui l'insufficienza del midollo osseo a causa della grave compromissione della capacità delle *cellule staminali ematopoietiche (HSC)* di produrre cellule del sangue.

**EXG-34217** è una dose di *HSC CD34<sup>+</sup> autologhe* che hanno espresso transitoriamente:

### Zinc finger



### SCAN domain containing protein 4 (ZSCAN4)



una proteina responsabile della regolazione dell'allungamento dei telomeri e della stabilità del genoma che può allungare i telomeri indipendentemente dalla *telomerasi*.

I TBD colpiscono circa 1 persona su 1 milione negli Stati Uniti



**Elixirgen Therapeutics, Inc.**, un'azienda biotecnologica in fase clinica focalizzata sul trattamento di malattie rare, ha annunciato recentemente (25 febbraio) che la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha concesso la designazione di farmaco orfano a EXG-34217, una terapia genica per il trattamento dei Telomere Biology Disorders (TBD). EXG-34217 è attualmente in fase di studio in uno studio di fase 1/2 in corso per il trattamento di pazienti con TBD con insufficienza del midollo osseo.

L'iscrizione è attualmente aperta per i partecipanti di età pari o superiore a 12 anni, indipendentemente dal sesso o dall'etnia.

La FDA ha recentemente concesso a EXG-34217 la designazione di malattia pediatrica rara (RPDD) di terapia avanzata di medicina rigenerativa

I ricercatori del

**Department of Pediatrics, University of Cincinnati  
College of Medicine, Cincinnati.**



nel report:

*Myers KC et al.*

**Clinical Use of ZSCAN4 for Telomere Elongation  
in Hematopoietic Stem Cells.**

*NEJM Evid. 2025 Mar;4(3):EVIDoa2400252.*

Segnaliamo uno studio clinico in cui **EXG34217**

termine dato alle *cellule staminali emopoietiche CD34+* autologhe provenienti da pazienti con TBD esposti a un vettore del virus Sendai sensibile alla temperatura che codifica per **ZSCAN4** umano a 33°C per 24 ore, è stato infuso nei pazienti senza preconditionamento.

Sono stati arruolati **quattro pazienti**:



due hanno sperimentato una mobilizzazione **CD34+** di successo durante il secondo tentativo di mobilizzazione e sono stati sottoposti ad aferesi e infusione di **EXG34217**, con follow-up di 5 e 24 mesi (entrambi in corso).

E' stato osservato un allungamento del telomero (da 1,06 a 1,34 volte) nelle cellule **CD34+ ex vivo**.

#### In un paziente A

il trattamento è stato associato a:

##### Conta Neutrofili (ANC)

un cambiamento nella conta assoluta media dei neutrofili (ANC) da  $1,78 \times 10^3$  a  $3,18 \times 10^3$  cellule/ $\mu$ l;

##### Lunghezza Telomero

la lunghezza del telomero della sottopopolazione linfocitaria è cambiata da **3,6 a 6,7 kb** (50° percentile per età).

#### Paziente B

Nell'altro paziente, il trattamento è stato associato a un cambiamento **nell'ANC** più basso da  $0,6 \times 10^3$  / $\mu$ l a  $1,2 \times 10^3$  / $\mu$ l; ciò si è verificato in 5 mesi senza che il paziente ricevesse iniezioni intermittenti a basso dosaggio di fattore stimolante le colonie di granulociti.

Durante la mobilizzazione, tutti i pazienti hanno manifestato **dolore osseo** da lieve a moderato o dolore dopo la sostituzione della linea e un paziente ha avuto **un'infezione del sangue associata a febbre e ipossiemia**.

Dopo l'infusione di **EXG34217**, non sono stati osservati problemi di sicurezza acuti; in un paziente sono stati osservati eventi avversi cardiaci e polmonari a lungo termine da lievi a moderati; questi erano simili ai sintomi delle condizioni di base del paziente.

**Conclusioni:** Sebbene non sia possibile trarre conclusioni definitive dai due pazienti trattati con EXG34217, questi risultati giustificano ulteriori indagini sulle cellule CD34+ esposte a ZSCAN4 per il trattamento delle TBD.

# Screening del cancro cervicale stagnante: 14% in meno rispetto ai livelli pre-pandemia

Il Surveillance and Health Equity Science, American Cancer Society, Atlanta,



ieri 5 marzo ha pubblicato il report :

*Star J et al.*

**Cancer Screening 3 Years After  
the Onset of the COVID-19 Pandemic.**

*JAMA. 2025 Mar 5.*

Nonostante l'aumento registrato negli screening per il cancro al seno e al colon-retto, lo screening per il cancro cervicale deve ancora riprendersi dal calo causato dalla pandemia di COVID-19.

I ricercatori **dell'American Cancer Society** hanno esaminato i dati del National Health Interview Survey per misurare i tassi di screening del 2019, 2021 e 2023 ai fini della loro analisi.

## Ecco cose da sapere dalle loro scoperte:

Lo screening del cancro coloretale è aumentato del **12%** e quello del cancro al seno è aumentato del **7%** tra il 2019 e il 2023.

Lo screening del cancro cervicale è rimasto al **14%** al di sotto dei tassi del 2019, senza aumentare o diminuire tra il 2021 e il 2023. L'aumento dei tassi di screening coloretale è stato determinato in gran parte dallo status socioeconomico.

Lo screening del cancro coloretale è aumentato del **17%** tra il 2019 e il 2023 per i laureati, ma i tassi non sono "*cambiati in modo significativo*" tra gli individui con un diploma di scuola superiore o inferiore.

Tra il 2021 e il 2023 è stato segnalato un aumento **dell'8%** nello screening del cancro cervicale tra i laureati, sebbene per la maggior parte degli altri livelli di istruzione tale screening sia rimasto al di sotto dei livelli del 2019.

Tra il 2019 e il 2023, i tassi di screening del cancro al seno sono aumentati nei gruppi con diversi livelli di istruzione, con una significativa ripresa **dal 10% al 28%** registrata tra il 2021 e il 2023. Anche la copertura assicurativa è stata un fattore negli aumenti dello screening del seno e del colon-retto.

Lo screening del cancro al seno e al colon-retto è aumentato **dal 6% al 15%** tra il 2019 e il 2023 tra gli individui con assicurazione privata e/o Medicare, senza cambiamenti significativi tra gli individui senza assicurazione.

Lo screening del cancro cervicale è rimasto basso nei gruppi di copertura.



"È fondamentale che continuiamo a sostenere il ritorno allo screening del cancro cervicale", ha affermato Jessica Star, autrice principale dello studio e scienziata associata per i fattori di rischio del cancro e la ricerca sulla sorveglianza dello screening presso l'American Cancer Society, in un comunicato stampa dell'organizzazione del 5 marzo. "Gli sforzi devono anche affrontare le crescenti disparità in tutti gli screening del cancro in base allo stato socioeconomico".