

31Agosto

Non solo COVID-19 : le news di Agosto

### BIOLOGIA MOLECOLARE

#### Salvaguardia dell'assemblaggio del complesso proteico

Stella M. Hurtley

L'assemblaggio di complessi multiproteici all'interno della cellula richiede che ogni subunità sia prodotta a un livello definito rispetto ai suoi partner. Gli squilibri nella sintesi delle subunità sono inevitabili e richiedono l'eliminazione degli intermedi non assemblati. Zavodszky *et al.* hanno scoperto che un'ubiquitina ligasi chiamata HERC1 è responsabile della marcatura di alcuni intermedi di assemblaggio del proteasoma per la degradazione. HERC1 trova questi intermedi riconoscendo un fattore di assemblaggio del proteasoma che normalmente si dissocia quando l'assemblaggio è completo. Una mutazione puntiforme in HERC1 che compromette la sua capacità di riconoscere gli intermedi di assemblaggio del proteasoma provoca neurodegenerazione nei topi, evidenziando l'importanza di questo percorso di controllo della qualità.

[Science , abc6500, questo numero p. 998](#)

### GENETICA UMANA

#### Misurare lo spettro delle mutazioni umane

Laura M. Zahn

È diventato sempre più chiaro che la mutazione influenza la variazione fenotipica e il rischio di malattia negli esseri umani. Tuttavia, ci sono molti diversi tipi di mutazione. Seplyarskiy *et al.* ha applicato un metodo di fattorizzazione a matrice a grandi set di dati genomici umani per identificare i processi mutazionali della linea germinale in modo non supervisionato. Da questa indagine sono state identificate nove robuste componenti mutazionali e sono stati proposti meccanismi specifici che generano sette di questi processi da correlazioni con caratteristiche genomiche. Questi risultati confermano e migliorano la nostra comprensione dei processi mutazionali e rivelano probabili meccanismi di mutazione nel genoma umano.

[Science , aba7408, questo numero p. 1030](#)

### IMMUNOLOGIA

#### Divisione del lavoro per le risposte ai vaccini

Leslie K. Ferrarelli

La vaccinia modificata Ankara (MVA) è un vaccino contro il vaiolo attenuato che può essere un vettore sicuro per i vaccini contro altri virus. Doring *et al.* ha analizzato come le cellule dendritiche umane (DC), che sono fondamentali per l'efficacia del vaccino, hanno risposto all'MVA. Hanno trovato una divisione del lavoro tra DC in cui DC infettate producevano citochine infiammatorie che attivavano DC vicine non infette, che a loro volta esprimevano molecole di stimolazione delle cellule T. La successiva e rapida morte delle DC infette avveniva in maniera parallela ma indipendente da quella della risposta citochinica.

[Sci. Segnale. 14 , eabd9720 \(2021\).](#)

[Science , abh0117, questo numero p. 968](#)

## Meccanismi di trasmissione aerea

Gemma Alderton

La pandemia di COVID-19 ha messo in luce controversie e incognite su come i patogeni respiratori si diffondono tra gli ospiti. Tradizionalmente, si pensava che i patogeni respiratori si diffondessero tra le persone attraverso grandi goccioline prodotte durante la tosse e attraverso il contatto con superfici contaminate (fomiti). Tuttavia, è noto che diversi agenti patogeni respiratori si diffondono attraverso piccoli aerosol respiratori, che possono galleggiare e viaggiare nei flussi d'aria, infettando le persone che li inalano a brevi e lunghe distanze dalla persona infetta. Wang *et al.* riesaminare i recenti progressi nella comprensione della trasmissione per via aerea ottenuti dallo studio della diffusione delle infezioni da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) della sindrome respiratoria acuta grave e di altri agenti patogeni respiratori. Gli autori suggeriscono che la trasmissione per via aerea può essere la forma dominante di trasmissione per diversi agenti patogeni respiratori, tra cui SARS-CoV-2, e che un'ulteriore comprensione dei meccanismi alla base dell'infezione dalla via aerea informerà meglio le misure di mitigazione.

[Science](#), [abd9149](#), [questo numero p. eabd9149](#)

## IMMUNOLOGIA

### L'IL-6 della mamma ricabla l'immunità intestinale del bambino

Seth Thomas Scanlon

La maggior parte delle infezioni che si verificano durante la gravidanza sono lievi e transitorie. Tuttavia, non è chiaro se tali incontri con agenti patogeni possano modellare la traiettoria a lungo termine del sistema immunitario della prole. Lime *et al.* topi gravidi infettati con il comune patogeno alimentare *Yersinia pseudotuberculosis* (YopM) (vedi la prospettiva di Amir e Zeng). Sebbene l'infezione fosse limitata dalla madre e di breve durata, la prole ha ospitato un numero maggiore di cellule T helper 17 intestinali nell'età adulta. L'interleuchina-6 (IL-6) ha mediato questo effetto di restrizione dei tessuti agendo sull'epitelio intestinale fetale durante lo sviluppo. Sebbene i figli di madri infette da YopM o iniettate con IL-6 abbiano mostrato una maggiore resistenza all'infezione orale con *Salmonella Typhimurium*, hanno anche mostrato una maggiore suscettibilità alla malattia infiammatoria enterica.

[Science](#), [abf3002](#), [questo numero p. eabf3002](#); [vedi anche abf3631, p. 967](#)

## NEUROSVILUPPO

### Il cervelletto rivela i suoi programmi genetici

Pamela J. Hines

Le reti di regolazione genica governano lo sviluppo degli organi. Sarropulos *et al.* ha analizzato lo sviluppo cerebellare del topo nel contesto delle reti di regolazione genica. I singoli profili nucleari che analizzano l'accessibilità della cromatina in circa 90.000 cellule hanno rivelato diversità nelle cellule progenitrici e programmi genetici che guidano la differenziazione cellulare. Le orme dell'evoluzione erano evidenti in vari vincoli su diversi tipi di cellule.

[Science](#), [abg4696](#), [questo numero p. eabg4696](#)

## CORONAVIRUS

### Un'ampia difesa contro i virus simili alla SARS

Valda Vinson

La sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) è il terzo coronavirus emerso come grave patogeno umano negli ultimi 20 anni. Sono necessarie strategie di trattamento che

siano ampiamente protettive contro i coronavirus simili alla SARS attuali e futuri. Martinez *et al.* ha raccolto questa sfida sviluppando vaccini basati su chimere della proteina spike virale. I vaccini con RNA messaggero codificano proteine spike composte da moduli di dominio di coronavirus epidemici e pandemici, nonché coronavirus di pipistrello con il potenziale di attraversare gli esseri umani. Nei topi anziani vulnerabili all'infezione, i vaccini chimerici hanno protetto contro la sfida da SARS-CoV, SARS-CoV-2 e varianti testate di preoccupazione e coronavirus zoonotici con potenziale pandemico.

[Science](#) , [abi4506](#), questo numero p. 991

## **BIOLOGIA MOLECOLARE**

### **L'editing dell'RNA limita le chinasi ciliari**

Di Jiang

Le chinasi ciliari sono essenziali per la formazione e la funzione delle ciglia, ma non è noto come le loro attività siano regolate in vivo. Li *et al.* creato modelli animali di nematodi che trasportano chinasi ciliari iperattive che distruggono le ciglia. I loro schermi di soppressori genetici hanno rivelato che la perdita di un'RNA adenosina deaminasi che catalizza l'editing dell'RNA da adenosina a inosina (da A a I) ha salvato le anomalie ciliari. Hanno scoperto che l'iperattivazione della chinasi ha causato questa RNA adenosina deaminasi per modificare l'RNA della chinasi e compromettere lo splicing e la traduzione dell'RNA della chinasi, riducendo così la regolazione delle chinasi ciliari dai nuclei. Questi risultati suggeriscono che le ciliopatie possono essere trattate prendendo di mira i percorsi al di fuori delle ciglia.

## **MICROBIOMA**

### **SagA promuove la risposta immunoterapeutica**

Priscilla N. Kelly

Il microbioma intestinale può influenzare l'esito del trattamento per i pazienti affetti da cancro che ricevono l'immunoterapia PD-L1, ma i meccanismi alla base delle risposte favorevoli non sono chiari. Grifone *et al.* hanno scoperto che un particolare tipo di batteri chiamati enterococchi migliora l'immunoterapia anti-PD-L1 nei topi (vedi la prospettiva di Ansaldo e Belkaid). I ricercatori mostrano che gli enterococchi secernono un enzima chiamato SagA che scompone i componenti della parete cellulare batterica. Questo processo si traduce nel rilascio di frammenti peptidici di muramil, che a loro volta agiscono come molecole stimolatrici per promuovere la segnalazione della proteina NOD2 del sensore immunitario innato e migliorare le risposte immunoterapiche.

[Science](#) , [abc9113](#), questo numero p. 1040 ; vedi anche [abl3656](#), p. 966

## **RNA**

### **L'apprendimento automatico risolve i puzzle dell'RNA**

Di Jiang

Le molecole di RNA si piegano in forme tridimensionali complesse che sono difficili da determinare sperimentalmente o da prevedere a livello computazionale. La comprensione di queste strutture può aiutare nella scoperta di farmaci per malattie attualmente non curabili. Townshend *et al.* ha introdotto un metodo di apprendimento automatico che migliora significativamente la previsione delle strutture dell'RNA (vedi la prospettiva per settimane). La maggior parte degli altri recenti progressi nel deep learning ha richiesto un'enorme quantità di dati per la formazione. Il fatto che questo metodo abbia successo con pochissimi dati di formazione suggerisce che i metodi correlati potrebbero affrontare problemi irrisolti in molti campi in cui i dati sono scarsi.

[Science](#) , [abe5650](#), questo numero p. 1047 ; vedi anche [abk1971](#), p. 964

## **IMMUNOTERAPIA**

### **Gli anticorpi simili al TCR combattono la celiachia**

Se Williams

L'ingestione di alimenti contenenti glutine innesca i sintomi gastrointestinali della celiachia in pazienti con cellule CD4+T specifiche per i peptidi del glutine deamidati presentati dalle cellule. Frick *et al.* ha utilizzato la tecnologia di visualizzazione dei fagi per lo screening di anticorpi simili al recettore delle cellule T (TCR) specifici per un peptide del glutine immunodominante legato alla proteina HLA-DQ2.5. L'ingegneria degli anticorpi ha ottimizzato l'affinità e la stabilità del legame, producendo un anticorpo simile al TCR che imitava strutturalmente l'interfaccia del TCR con i complessi peptide-proteina del glutine. Questi anticorpi simili al TCR hanno bloccato l'attivazione e la proliferazione del CD4+ . umano sensibile al glutineCellule T sia in vitro che in topi transgenici DQ2.5. Gli anticorpi simili al TCR che bloccano il riconoscimento degli epitopi immunodominanti hanno un potenziale come trattamenti personalizzati per attenuare le risposte delle cellule T attivate dal glutine senza compromettere le funzioni effettrici fornite da altre cellule T.

[Sci. immunol. 6 , eabg4925 \(2021\).](#)

## **NEUROSVILUPPO**

### **Potatura selettiva delle sinapsi**

Stella M. Hurtley

Una domanda fondamentale nelle neuroscienze dello sviluppo è come i diversi tipi di cellule si collegano con una specificità squisita per garantire la formazione di circuiti neurali canonici. Sempre più spesso, le cellule non neurali sono state implicate come essenziali per questo processo. Le cellule immunitarie del cervello residenti nella microglia svolgono un ruolo cruciale nel raffinamento delle connessioni sinaptiche. Favuzzi *et al.* mostrano che le microglia ricettive al GABA interagiscono con le sinapsi inibitorie nei topi in via di sviluppo da 2 a 3 settimane dopo la nascita. All'interno di questa popolazione di microglia, il GABA promuove la potatura selettiva della connettività inibitoria. La perturbazione di queste microglia specializzate ha causato difetti di lunga durata nella connettività inibitoria senza influenzare le sinapsi eccitatorie e ha portato all'iperattività negli animali adulti. Pertanto, distinte popolazioni di microglia si impegnano in modo differenziale con specifici tipi di sinapsi durante lo sviluppo per modulare il comportamento.

[Cell 184 , P4048 \(2021\).](#)