



dal 1 al 5 febbraio

Terapia genica contro il danno da ischemia- riperfusione

Department of Molecular Biology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas

Il **danno da ischemia-riperfusione**, danno tissutale che si verifica dopo la privazione di ossigeno, può essere osservato dopo una varietà di insulti, compresi quelli comuni come infarto o ictus. Una proteina chiave che svolge un ruolo in questo danno è la **proteina chinasi II δ dipendente dalla calmodulina di calcio (CaMKII δ)**. Il team di **Simon Lebeck** ha scoperto che il **targeting di CaMKII δ utilizzando l'editing genico CRISPR-Cas9** era un intervento praticabile per proteggere il tessuto cardiaco dal danno da ischemia-riperfusione nei modelli murini. L'iniezione di **reagenti di modifica genetica** subito dopo l'esposizione all'ischemia è stata sufficiente per consentire ai topi di riprendersi da un grave danno cardiaco, suggerendo che potrebbe non essere troppo tardi per intervenire dopo che si è verificato un infarto.

Lebeck S et al. Ablation of CaMKII δ oxidation by CRISPR-Cas9 base editing as a therapy for cardiac disease. Science. 2023 Jan 13;379(6628):179-185.

Microbiota ed Alzheimer

Chemical Biology Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center,

L'amiloide- β (Ab), la tau e l'apolipoproteina E (APOE) sono i principali attori nella patogenesi della malattia di Alzheimer (AD), che coinvolge la neuroinfiammazione e la neurodegenerazione. Recentemente, i microbi intestinali sono emersi come un importante fattore implicato nella neurodegenerazione. Tuttavia, il modo in cui i microbi intestinali interagiscono con APOE e tau rimane sfuggente. **Tanja Jain & Yue-Ming** studiando la **neurodegenerazione mediata da tau** utilizzando modelli murini in cui gli animali sono stati allevati in modo convenzionale e in condizioni prive di germi (GF, prive di tutto il microbiota) hanno dimostrato che i batteri intestinali svolgono un ruolo causativo nella **neurodegenerazione mediata da tau** attraverso la modulazione dell'infiammazione nella periferia e nel sistema nervoso centrale (SNC). Questa neuroinfiammazione si è manifestata in modo dipendente **dall'isoforma APOE** e specifica per sesso.

Jain T, Li YM. Gut microbes modulate neurodegeneration. Science. 2023 Jan 13;379(6628):142-143.

Controllo farmacologico dell' artrogriposi

Howard Hughes Medical Institute, Department of Neuroscience, Scripps Research, La Jolla

L'artrogriposi distale è una malattia rara che colpisce le articolazioni periferiche, causando contratture. Alcune mutazioni che causano questa condizione sono correlate alle articolazioni e ai muscoli che le circondano, ma alcune invece portano a **PIEZO2 iperattivo**, un canale ionico meccanosensoriale somatosensoriale. Il team di **Shang Ma** ha utilizzato un modello murino per dimostrare che l'espressione di **PIEZO2 iperattivo** durante un periodo di sviluppo sensibile nei neuroni propriocettivi provoca difetti articolari simili. Il trattamento con una **tossina** che blocca la trasmissione neurale o un **acido grasso alimentare** comunemente presente nei pesci ha ridotto l'attività del PIEZO2 e ridotto i difetti articolari.

Ma S et al. Excessive mechanotransduction in sensory neurons causes joint contractures. Science. 2023 Jan 13;379(6628):201-206.

Autoanticorpi circolanti nella diagnosi precoce tumorale

Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle

Il **carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)** è una delle principali cause di decessi correlati al cancro e mancano efficaci strategie di diagnosi precoce. Il team di **Kristin Lastwika** ha sfruttato una caratteristica specifica di SCLC per sviluppare un metodo candidato per la diagnosi precoce. Gli autori hanno sviluppato una tecnica per identificare i bersagli degli **autoanticorpi associati a SCLC**, scoprendo che molti degli anticorpi miravano a **modificazioni post-traduzionali specifiche** della malattia nelle proteine extracellulari. Gli autori hanno utilizzato questi risultati per generare un modello di previsione del rischio utilizzando cinque obiettivi di autoanticorpi in combinazione con il consumo di fumo di sigaretta. Questo modello è stato in grado di prevedere con precisione la malattia in tre coorti indipendenti, suggerendo che gli **autoanticorpi circolanti potrebbero fornire un metodo di diagnosi precoce essenziale**.

Lastwika KJ et al . Posttranslational modifications induce autoantibodies with risk prediction capability in patients with small cell lung cancer. Sci Transl Med. 2023 Jan 11;15(678):eadd8469.

L'OMS aggiorna l'elenco della medicina nucleare e radiologica

Il 27 gennaio, per la prima volta dal 2007, l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha pubblicato un [elenco](#) aggiornato dei farmaci da utilizzare in caso di emergenza nucleare e radiologica. Questo documento descrive i protocolli e le pratiche per garantire gli elementi essenziali di una scorta nazionale di **contromisure mediche per le emergenze da radiazioni, in particolare dei farmaci necessari per trattare le lesioni da radiazioni**. Affronta anche la governance e la gestione di tali scorte. Sostituisce il rapporto dell'OMS del 2007 sullo sviluppo di scorte per le emergenze da radiazioni, and include informazioni aggiornate su alcuni degli elementi farmaceutici delle scorte e ulteriori informazioni sui farmaci recentemente approvati negli ultimi anni per la gestione clinica delle lesioni da radiazioni in diversi paesi. Questa pubblicazione (66 pagine) è stata prodotta attraverso la collaborazione di una rete globale di esperti e partner. **NUMERI DI RIFERIMENTO ISBN:978-92-4-006787-5** può essere richiesta a **BADEKER**



CITOCHINEI centri germinali hanno bisogno di un po' di TSLP

Io per Williams

La linfopoietina timica stromale (TSLP) promuove le risposte allergiche all'interno dei tessuti barriera ed è un bersaglio per l'inibizione terapeutica nell'asma grave. I contributi della segnalazione attraverso il recettore TSLP sulle cellule B e T alle risposte anticorpali del centro germinale (GC) sono poco conosciuti. Domier *et al.* hanno utilizzato modelli murini privi di TSLP o del suo recettore per studiare in che modo la perdita della segnalazione TSLP compromette la formazione di anticorpi nei GC. La delezione condizionale del recettore TSLP nelle cellule T ha compromesso la differenziazione delle cellule helper follicolari T che supportano le cellule GC B. Tuttavia, la delezione condizionale del recettore TSLP nelle cellule B ha aumentato i GC antigene-specifici e le cellule B di memoria. TSLP è quindi una citochina chiave utilizzata dalle cellule B e T per ottenere una funzione GC ottimale.

EURODEGENERAZIONE Microbiota e malattia mediata da tau

Stella M. Hurtley

L'accumulo di alcune forme della proteina tau nel cervello è legato alla perdita di cellule nervose, all'infiammazione e al declino cognitivo nella malattia di Alzheimer e in molte altre malattie neurodegenerative. L'apolipoproteina-E (APOE), il più forte fattore di rischio genetico per il morbo di Alzheimer, regola l'infiammazione cerebrale e il danno cerebrale mediato dalla tau; tuttavia, il microbiota intestinale regola anche l'infiammazione cerebrale. In un modello murino di lesione cerebrale mediata da tau, Seo *et al.* hanno scoperto che la manipolazione del microbiota intestinale ha portato a una forte

riduzione dell'infiammazione, della patologia tau e del danno cerebrale in modo dipendente dal sesso e dall'APOE (vedi la prospettiva di Jain e Li).

ApoE isoform– and microbiota-dependent progression of neurodegeneration in a mouse model of tauopathy

TERAPIA GENETICA La terapia genica può essere superficiale

Yevgeniya Nusinovich

L'epidermolisi bollosa distrofica è una condizione della pelle debilitante associata a una scarsa cicatrizzazione delle ferite causata da una carenza del gene del collagene COL7A1. Il risultato è vesciche, cicatrici e una serie di gravi complicazioni. Si stanno studiando potenziali interventi per questa malattia, ma nessuno è stato approvato fino ad oggi. Guida *et al.* ha condotto uno studio in doppio cieco, randomizzato intrapaziente, controllato con placebo di una terapia genica topica in 31 pazienti con epidermolisi bollosa distrofica. Il gene COL7A1 è stato consegnato in un vettore di herpesvirus difettoso nella replicazione, che è abbastanza grande da accogliere il gene bersaglio e lo consegna specificamente alla pelle. Per ogni paziente, il team medico ha selezionato due ferite simili per un confronto diretto e ha dimostrato possibilità di guarigione molto maggiori dopo la terapia genica rispetto al trattamento con placebo.

N. inglese J.Med. **387**, 2211 (2022).