



dal 6 al 12 febbraio

La terapia genica nella dermatite bollosa

Dermatology Center, Department of Dermatology, Children's Hospital of Orange County, University of California Irvine

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. Il team di **Shireen Guide** 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

Guide SV et al Trial of Beremagene Geperpavec (B-VEC) for Dystrophic Epidermolysis Bullosa. N Engl J Med. 2022 Dec 15;387(24):2211-2219.

L'orologio circadiano delle donne e degli anziani

Institute of Bioengineering, School of Life Sciences, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), CH-1015 Lausanne, Switzerland.

L'orologio circadiano modula la fisiologia umana. Tuttavia, l'organizzazione dei ritmi di espressione genica tessuto-specifici e il modo in cui questi dipendono dall'età e dal sesso non sono definiti negli esseri umani. Abbiamo combinato i dati del **progetto Genotype-Tissue Expression (GTEx)** con un algoritmo che assegna fasi circadiane a 914 donatori, integrando le informazioni temporali da più tessuti in ogni individuo, per identificare i ritmi dell'RNA messaggero (mRNA) in 46 tessuti. Le trascrizioni dell'orologio hanno mostrato relazioni temporali conservate e una stretta sincronia in tutto il corpo. I ritmi dell'mRNA variavano in ampiezza, coprendo funzioni globali e tessuto-specifiche, comprese le vie metaboliche e le risposte sistemiche. La struttura dell'orologio è stata conservata tra i sessi e le fasce d'età. Tuttavia, i ritmi complessivi di espressione genica erano altamente dimorfici sessuali e più sostenuti nelle femmine.

Talamanca L et al. Sex-dimorphic and age-dependent organization of 24-hour gene expression rhythms in humans. Science. 2023 Feb 3;379(6631):478-483.

Il complemento C3 circolante protegge dalla polmonite batterica

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine Department of Medicine, Washington University School of Medicine

Le *proteine del complemento* sono molecole di difesa immunitaria innata che proteggono l'ospite dai microrganismi patogeni. Le attività del *componente C3* del complemento sono principalmente attribuite al C3 circolante sintetizzato principalmente dagli epatociti. **Sahu e Ozantürk** . utilizzato modelli murini di delezione genica condizionale per studiare il contributo della produzione locale di proteina C3 nel polmone

alla protezione della superficie della mucosa polmonare dal danno cellulare causato da *Pseudomonas aeruginosa* infezione. I topi privi di C3 solo nelle cellule epiteliali polmonari hanno mostrato un danno polmonare acuto più pronunciato rispetto ai topi di controllo, anche se i livelli di C3 circolanti sono stati mantenuti a livelli quasi normali mediante il mantenimento della produzione epatica di C3. Questi risultati indicano che le **funzioni protettive intrinseche delle cellule epiteliali polmonari fornite da C3** contribuiscono in modo essenziale alla difesa di prima linea contro la polmonite batterica.

Sahu SK et al. Lung epithelial cell-derived C3 protects against pneumonia-induced lung injury. Sci Immunol. 2023 Feb 3;8(80):eabp9547.

Relazioni tra timo ed asma

Center for Fundamental Immunology, Benaroya Research Institute, Seattle,

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. Il team di **Phillip Domeier** ha 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.

Domeier PP et al. B cell- and T cell-intrinsic regulation of germinal centers by thymic stromal lymphopoietin signaling. Sci Immunol. 2023 Jan 6;8(79):eadd9413.

Gli autoanticorpi aiutano a rivelare il rischio di cancro

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. **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.

Patate fritte, mandorle o noci ?

Dipartimento di Scienze della Nutrizione, Università dell'Alabama

Le osservazioni epidemiologiche suggeriscono che l'aumento del consumo di patate è correlato **all'aumento di peso, all'adiposità e al rischio di diabete, mentre il consumo di noci è associato al controllo del peso e alla salute metabolica.** I dati di studi randomizzati controllati (RCT) indicano che gli esseri umani rispondono ai cambiamenti nell'assunzione di energia in singoli componenti dietetici e compensano l'energia extra consumata. Un RCT di 30 giorni su 180 adulti ha prescritto calorie corrispondenti (300 kcal/die, n = 60 partecipanti/gruppo) che hanno consumato 1 dei seguenti: 1) mandorle (gruppo mandorle), 2) patatine fritte (gruppo patate) , oppure 3) Patatine fritte con mix di erbe/spezie (gruppo patate + erbe/spezie). Il basale e l'FM a 30 giorni sono stati misurati mediante DXA (outcome primario), con esiti secondari che includevano peso corporeo e marcatori del metabolismo dei carboidrati [emoglobina glicata (HbA1c),

glicemia a digiuno e insulina, HOMA-IR)]. Un sottogruppo di 5 partecipanti/gruppo ha partecipato a un test di tolleranza basato sul pasto postprandiale. Dopo **30 giorni** di consumo di patate non sono state rilevate differenze significative in FM o nei biomarcatori glucoregolatori rispetto alle mandorle. I risultati non supportano una relazione causale tra l'aumento del consumo di patate fritte e gli esiti negativi sulla salute studiati.

Smith DL et al. French-fried potato consumption and energy balance: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2022 Jun 7;115(6):1626-1636.