

18. agosto

Somatic Mosaicism Across Human Tissues (SMaHT): il progetto

(parte prima)

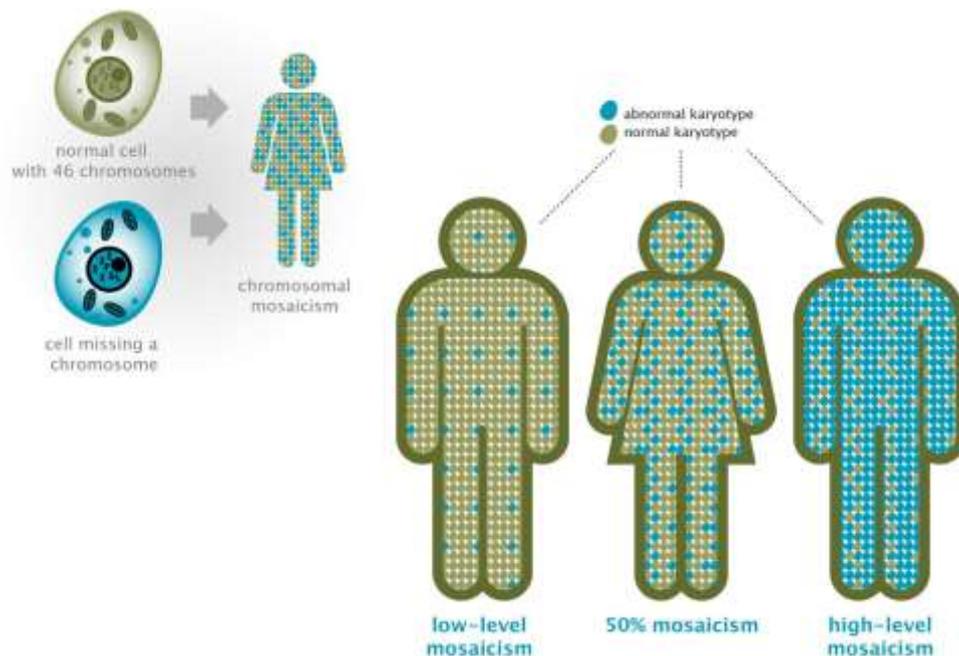
*Non impossessarsi del progetto della propria vita
significa fare della propria esistenza un accidente.*

Irvin D. Yalom

La nostra storia biologica inizia a partire dal genoma dello zigote, una amalgama di DNA paterno e materno e abbiamo fino ad oggi pensato che lungo che nel corso della vita, praticamente tutte le diverse cellule del corpo ereditassero da quel genoma nativo.

Ma il sequenziamento del DNA su larga scala nell'ultimo decennio o giù di lì sta ribaltando questa visione, dimostrando che il nostro genoma inizia ad accumulare mutazioni all'inizio dello sviluppo embrionale e continua a cambiare per tutta la vita.

In altre parole Il genoma con cui siamo concepiti è molto diverso dal genoma con cui moriremo
Ne consegue che ogni persona è in realtà un mosaico di genomi, che variano in tutto il corpo e



spesso all'interno dello stesso organo o tessuto. Questi cambiamenti del DNA introducono una diversità nelle cellule somatiche, o non riproduttive, del corpo che possono essere importanti per la salute quanto le alterazioni più pervasive ereditate dai genitori.

Il National Institutes of Health (NIH) ha lanciato un progetto quinquennale da 140 milioni di dollari per mappare questo universo di diversità genomica e sondare perché è importante.

Conosciuto come **Somatic Mosaicism Across Human Tissues (SMaHT)**, il programma misurerà la frequenza di base di queste mutazioni in un assortimento di tessuti per aiutare i ricercatori a comprendere meglio in che modo le alterazioni contribuiscono alla salute e alla malattia.

(Vedi allegato: Mosaicismo)

Lo **SmaHT o Mosaicismo** somatico attraverso i tessuti umani mira a trasformare la nostra comprensione di come il mosaicismo somatico nelle cellule umane influenzi la biologia e la malattia.

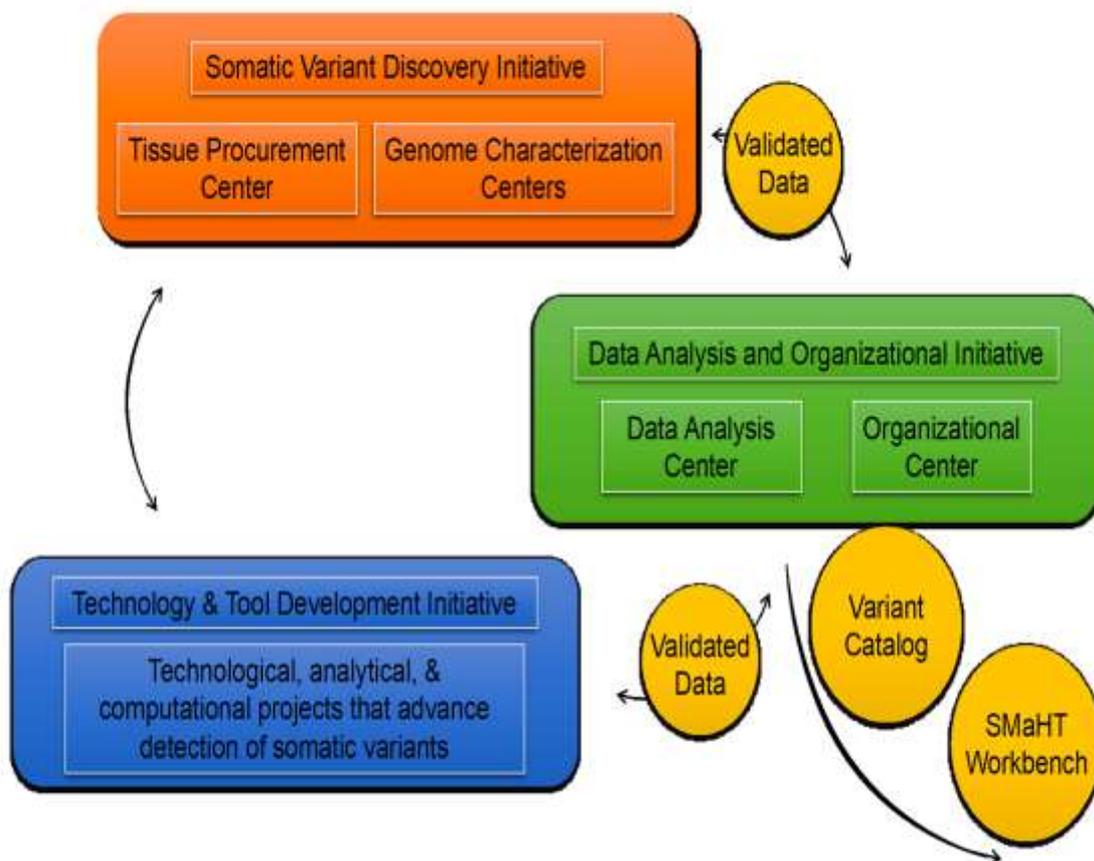
Gli obiettivi generali del progetto

-*Costruire un Catalogo* delle varianti somatiche in tessuti selezionati da diversi donatori umani.
-*Realizzare un workbench di dati SmaHT* che si integri perfettamente con gli strumenti attuali per studiare le sequenze di DNA, come i browser del genoma, e combina l'analisi della variazione somatica con l'attuale genoma umano, utilizzando nuovi strumenti e metodi di analisi, in particolare procedure di sequenziamento innovative e metodi di analisi che ottimizzano il rilevamento delle varianti.

Gli obiettivi specifici del progetto

Identificazione delle varianti somatiche

Questa iniziativa genererà un catalogo della variazione somatica umana sequenziando i dati di 10-15 set di tessuti raccolti da 150 individui.



Il **progetto SMaHT**, mira a raccogliere campioni di 15 tessuti da 150 persone sane che hanno donato i loro corpi per la ricerca.

Ha finanziato cinque team per sequenziare il DNA di questi campioni - dovrebbero iniziare nei prossimi mesi - e sta sostenendo altri per sviluppare nuove tecnologie per analizzare le varianti genetiche e sondarne gli effetti.

Il progetto è diretto da diretto da **Harsha Doddapaneni** del Baylor College of Medicine



BCM
Baylor College of Medicine

che si propone di poter inizialmente catalogare le mutazioni in modo che i ricercatori possano approfondire i collegamenti con le malattie.

Per decenni, la saggezza convenzionale ha sostenuto che le cellule somatiche di una persona potessero raccogliere mutazioni, ma che queste alterazioni del genoma fossero rare e non una delle principali cause di problemi di salute. Le mutazioni della pelle, ad esempio, hanno occasionalmente provocato modelli di pigmentazione insoliti come voglie color vino porto.

Ma il **progetto SmaHT** ci sta rilevando che i nostri genomi sono pieni di mutazioni somatiche. Anche nei bambini piccoli, alcune cellule portano già migliaia di queste alterazioni. e uno studio ha scoperto che le cellule polmonari di un'ex fumatrice di 70 anni vantavano più di 15.000 mutazioni ciascuna.

Dan Landau oncologo della *Weill Cornell Medicine*.



uno studio ha scoperto che le cellule polmonari di un'ex fumatrice di 70 anni vantavano più di 15.000 mutazioni ciascuna: *"Pensavamo al genoma. Ora pensiamo ai nostri genomi"*



The NIH Common Fund's **SMaHT Network** will create knowledge to accelerate research on the impact of somatic variation on human development, aging, and a variety of diseases.

The Network launches in 2023 and will initially run through 2028.



Did you know?

Our DNA is not always identical in the cells throughout our body. As a one-celled embryo, we inherit unique DNA from our parents. But as our cells multiply and become the various tissues of our bodies, the DNA in these "somatic cells" can acquire new changes.

Though somatic changes (called variants) in our DNA can occur in all tissues and may lead to disease, genetics research mainly studies variants in blood and saliva, resulting in an incomplete picture of the impact somatic variation has on health.

The **SMaHT Network** will discover how somatic variation contributes to human biology through:



Somatic Variant Discovery

Generating a systematic catalog of human somatic variation from different types of healthy tissues



Technology and Tool Development

Improving our ability to detect and describe somatic variants in small populations of cells



Data Analysis and Organization

Ensuring the somatic variant catalog is accessible, high-quality, and interoperable with other data sets

Presumibilmente la stragrande maggioranza di questi cambiamenti probabilmente **non ha alcun impatto sulla nostra salute**. Tuttavia, una parte può scatenare **il cancro e altre mutazioni possono portare a malattie diverse o causare morti premature**.

Domani 19 agosto analizzeremo le "inquietanti ombre" e le "possibili luci" correlate al mosaicismo

Allegato MOSAICISMO

Mosaicismo o mosaicismo cromosomico, è una divisione cromosomica anormale che risulta in due o più tipi di cellule, ciascuna contenente un numero diverso di cromosomi. Il mosaicismo è una condizione in cui le cellule all'interno della stessa persona hanno una composizione genetica diversa. Una persona con una malattia genetica può avere sia cellule normali che anormali. Gli scienziati chiamano questo fenomeno mosaicismo ed è il risultato di un errore nella divisione cellulare che colpisce un certo numero di cellule durante lo sviluppo iniziale di un embrione o di un feto. Il mosaicismo è visto principalmente a livello cromosomico, in particolare nei disturbi numerici come la sindrome di Down (trisomia 21), la sindrome di Klinefelter (47, XXY o XXY) o la sindrome di Turner (45X).

Il mosaicismo si verifica anche a livello del DNA, ad esempio nella sindrome dell'X fragile, a causa dell'espansione (variabile nel caso del mosaicismo) di una ripetizione trinucleotidica. A seconda della percentuale di cellule colpite, la malattia genetica sarà espressa in modo più o meno grave. Nelle persone con uno di questi sintomi i medici possono anche essere in grado di vederlo visivamente e dal punto di vista medico (più o meno caratteristiche e sintomi esterni).

È probabile che la riduzione segnalata di infarto, ictus o morte a causa di problemi cardiaci aumenti l'interesse per **semaglutide** e altri agonisti del recettore del GLP-1, inizialmente approvati per il trattamento del diabete ma sempre più prescritti per l'obesità. Novo Nordisk afferma che rilascerà i risultati dettagliati dei test entro la fine dell'anno.

Allegato:

COMUNICATO Stampa

Bagsværd, Danimarca , 8 agosto 2023

Novo Nordisk ha annunciato oggi i risultati principali dello studio sugli esiti cardiovascolari SELECT. Lo studio in doppio cieco ha confrontato semaglutide 2,4 mg per via sottocutanea una volta alla settimana con placebo in aggiunta allo standard di cura per la prevenzione degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) per un periodo fino a cinque anni. Lo studio ha arruolato 17.604 adulti di età pari o superiore a 45 anni con sovrappeso o obesità e malattie cardiovascolari accertate (CVD) senza precedenti di diabete.

Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando una riduzione statisticamente significativa e superiore del MACE del 20% per le persone trattate con semaglutide 2,4 mg rispetto al placebo 1. L'endpoint primario dello studio è stato definito come l'esito composito della prima occorrenza di MACE definita come morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. Tutti e tre i componenti dell'endpoint primario hanno contribuito alla riduzione superiore di MACE dimostrata da semaglutide 2,4 mg. Sono stati maturati 1.270 primi MACE.

Nello studio, semaglutide 2,4 mg sembrava avere un profilo sicuro e ben tollerato in linea con i precedenti studi con semaglutide 2,4 mg.

"Le persone che vivono con l'obesità hanno un aumentato rischio di malattie cardiovascolari, ma ad oggi non ci sono farmaci approvati per la gestione del peso che abbiano dimostrato di fornire un'efficace gestione del peso riducendo anche il rischio di infarto, ictus o morte cardiovascolare. Pertanto, siamo molto entusiasti di i risultati di SELECT mostrano che semaglutide 2,4 mg riduce il rischio di eventi cardiovascolari", ha affermato Martin Holst Lange, vicepresidente esecutivo per lo sviluppo di Novo Nordisk.

"SELECT è uno studio fondamentale e ha dimostrato che semaglutide 2,4 mg ha il potenziale per cambiare il modo l'obesità è considerata e trattata.

Novo Nordisk prevede di richiedere l'approvazione normativa di un'estensione dell'indicazione dell'etichetta per semaglutide 2,4 mg (Wegovy®) negli Stati Uniti e nell'UE nel 2023. I risultati dettagliati di SELECT saranno presentati in una conferenza scientifica più avanti nel 2023.

Informazioni sullo studio SELECT

SELECT era uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato con placebo, progettato per valutare l'efficacia di semaglutide 2,4 mg rispetto al placebo in aggiunta allo standard di cura per la prevenzione della MACE nelle persone con CVD accertata con sovrappeso o obesità senza precedente storia di diabete. Le persone incluse nello studio avevano un'età ≥ 45 anni con un BMI ≥ 27 kg/m².

L'obiettivo primario dello studio SELECT era dimostrare la superiorità di semaglutide 2,4 mg rispetto al placebo per quanto riguarda la riduzione dell'incidenza di MACE a tre punti costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale. Gli obiettivi secondari chiave erano confrontare gli effetti di semaglutide 2,4 mg rispetto al placebo per quanto riguarda la mortalità, i fattori di rischio cardiovascolare, il metabolismo del glucosio, il peso corporeo e la funzione renale.

Lo studio ha arruolato 17.604 adulti ed è stato condotto in 41 paesi in più di 800 centri di ricerca. Lo studio SELECT è stato avviato nel 2018.

[Informazioni su Wegovy®](#)

Wegovy® (semaglutide 2,4 mg per via sottocutanea una volta alla settimana) è un agonista del recettore del GLP-1 indicato in aggiunta a una dieta ipocalorica e a una maggiore attività fisica per la gestione cronica del peso negli adulti con un BMI di 30 kg/m² o superiore (obesità), adulti con un BMI di 27 kg/m² o superiore (sovrappeso) in presenza di almeno una condizione comorbile correlata al peso e pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni con un BMI iniziale al 95° percentile o superiore per età e sesso (obesità). Wegovy® viene lanciato negli Stati Uniti, Danimarca, Norvegia e Germania.

Barbenheimer



Un improbabile incontro carino ha preso d'assalto Internet quando Barbie di Greta Gerwing e Oppenheimer di Christopher Nolan Nolan sono stati rilasciati lo stesso giorno: 21 luglio 2023.

Nella preparazione di quello che divenne noto come "Barbenheimer", i social media si riempirono di commenti sull'improbabile coppia. I thread di Twitter hanno discusso dell'ordine e del programma perfetto per vedere i due film, mentre i meme e i video di TikTok hanno giocato con le apparenti differenze radicali tra *Barbie* rosa acceso e cenere di *Oppenheimer*. La dicotomia di Barbenheimer ha rivelato intuizioni interessanti e altamente politiche sulla comprensione popolare delle armi nucleari.

Gli opposti si attraggono.

Barbie e *Oppenheimer* sembravano occupare due estremi. Come direttore del Progetto Manhattan e "padre della bomba", J Robert Oppenheimer incarna l'hard power americano: armi e capacità belliche. Un giocattolo per bambini e una "it girl" immaginaria, Barbie incarna il soft power americano: plasmare la cultura attraverso l'attrazione e il fascino.

Barbenheimer non è uno scherzo per tutti. In Giappone, dove *Oppenheimer* non è stato rilasciato, il mash-up Barbenheimer è stato **criticato** per aver preso alla leggera le armi che hanno distrutto Hiroshima e Nagasaki.

Per uno studioso di cultura popolare e armi nucleari, ci sono molti strati interessanti nel fenomeno Barbenheimer. Laddove i meme e i TikTok giocavano su punti di radicale differenza - nel colore, nel programma e nell'argomento - c'erano supposizioni di fondo sulle armi nucleari e sulla guerra da disimballare.

Poiché le armi nucleari e la guerra sono molto **lontane dal controllo e dal dibattito pubblico**, il pubblico viene a conoscenza di queste armi attraverso film, televisione e videogiochi.

I meme di Barbenheimer offrono una visione unica dell'immaginazione popolare delle armi nucleari e della guerra. Sebbene facilmente liquidati come frivoli, questi meme dovrebbero essere letti come profondamente politici. Sono una rara finestra sul tono, l'umore e la narrativa delle armi nucleari tra la prossima generazione. Possono rivelare ciò che si presume, ciò che si teme e ciò che è sconosciuto.

Contrasto di colore. Il primo punto di confronto al centro di Barbenheimer è il colore. Molte battute giustappongono o fondono il fucsia, associato al marchio *Barbie*, con il nero, il colore che è arrivato a rappresentare *Oppenheimer*. Incontrare lo strano abbinamento di rosa e nero sembra inquietante e fuori luogo, e molte persone hanno trovato divertente evidenziare l'abbinamento paradossale.

È da notare che il nero sembra essere universalmente associato a *Oppenheimer*, dato che si potrebbe facilmente immaginare un rosso fuoco o un verde radioattivo. Forse il nero connota meglio la serietà o la morbosità del Progetto Manhattan. Suggerisce un buco nero, una scatola nera, un pozzo oscuro nella conoscenza pubblica delle armi nucleari. Né il fuoco né la radioattività vengono subito in mente. Invece, c'è un profondo abisso: un'assenza della capacità di immaginare armi nucleari e guerre.

Il genere di questo confronto non sarà una sorpresa per la maggior parte dei lettori. Barbie è stereotipata e commercializzata come un "giocattolo per ragazze", con le bambole Ken e GI Joe che colmano una lacuna del mercato che ha permesso ai ragazzi di giocare con le bambole senza rischiare la loro mascolinità. Le armi nucleari sono anche **nettamente di genere** nel discorso politico, così come nei media e nella cultura popolare. Queste narrazioni di genere sono rafforzate, persino esagerate, da Barbenheimer.

Basandosi sulla giustapposizione della differenza, Barbenheimer costruisce un chiaro binario tra ciò che è considerato femminile e ciò che è ritenuto maschile. Mentre si può essere accolti come una ragazza Barbie in un mondo Barbie, verrebbero messi a tacere o evitati nel "mondo reale" delle armi nucleari e della guerra.

Pianificare i conflitti. Oltre al colore, un secondo punto di confronto è stata la tendenza a condividere online i programmi di visione di Barbenheimer. Questa tendenza ha invitato dibattiti online sull'opportunità di guardare *Barbie* e poi *Oppenheimer* o viceversa. I programmi di Barbenheimer associavano l'atmosfera e le connotazioni di diversi cibi, bevande e attività a ciascun film. Ad esempio, "caffè nero e Oppenheimer" al mattino, seguito da "Barbie e cocktail" per concludere la giornata.

L'umorismo qui si basa su associazioni e convenzioni culturali forti e condivise, ad esempio il consenso sul fatto che il caffè nero sia una bevanda forte e seria, mentre i cocktail sono divertenti e irriverenti. La femminilità viene associata a una mancanza di serietà e uno stile di vita spensierato preoccupato di drammi banali come gli appuntamenti e la moda. La mascolinità è costruita come opposta e incompatibile con la femminilità, immaginata come seria e definita da strategie complesse, compromessi e dilemmi morali.

Sebbene sia divertente giocare su nette differenze, i meme di Barbenheimer collocano definitivamente le armi nucleari e la guerra nel mondo di un uomo. Questo scusa, e persino incoraggia, le donne a distogliere la loro attenzione da questi problemi.

Il divario di genere. Avendo ora visto entrambi i film, temo che questo divario di genere sia solo diventato più ampio. Salutata come una storia femminista di matriarcato e potere femminile, *Barbie* ha sfidato e ampliato i confini di ciò che è considerato femminile. *Oppenheimer*, fedele alla storia, ha riempito i laboratori di uomini bianchi (con brevi dialoghi che incoraggiano l'unica fisica donna del film a dimettersi a causa degli impatti sconosciuti delle radiazioni sul corpo femminile). I contributi significativi forniti dalle donne sono stati ignorati. Le donne altrimenti apparivano come mogli e fidanzate, non sorprendentemente non superando il test di Bechdel, che misura il numero di personaggi femminili nominati in un film e di cosa parlano.