

28. agosto

## L'impossibile decifrazione del Cromosoma Y

*Secondo alcuni autorevoli testi di tecnica di aeronautica,  
il calabrone non può volare,  
a causa della forma e del peso del proprio corpo  
in rapporto alla superficie alare.  
Ma il calabrone non lo sa e perciò continua a volare.  
Igor Ivanovic Sikorsky*

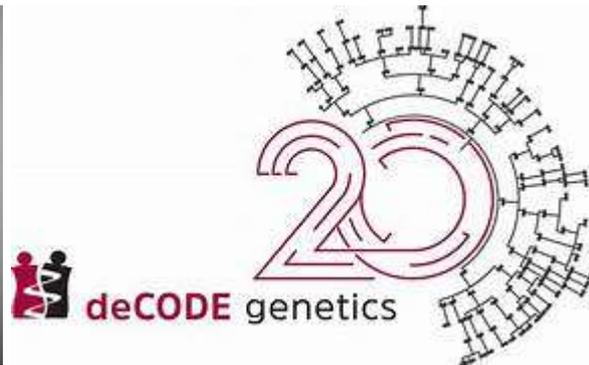
I ricercatori hanno portato a termine quello che una volta era considerato un “compito impossibile” sequenziale completamente non solo un **cromosoma Y** ma dozzine di cromosomi di uomini provenienti da tutto il mondo.

Quando una prima bozza del genoma umano fu svelata 20 anni fa, questo pezzo tozzo di DNA che rende maschi i maschi si rivelò molto più difficile da sequenziare rispetto al resto perché presentava tante regioni ripetitive e invertite , il che rende difficile rimettere insieme i tratti di DNA decifrato nel giusto ordine



Ora, utilizzando tecniche di sequenziamento all'avanguardia, i ricercatori riferiscono oggi in un paio di articoli su *Nature* di essere riusciti a sequenziare non solo un **cromosoma Y**, ma i cromosomi di uomini provenienti da tutto il mondo. In tal modo, hanno completato il passo finale verso l'obiettivo tanto atteso di sequenziare completamente il genoma umano.

**Agnar Helgason**, antropologo del **deCODE Genetics**



e altri scienziati ritengono che i **cromosomi Y** e X una volta fossero identici. Nel corso del tempo, la parte della Y che contiene i geni si è ridotta fino a un sesto della dimensione della regione della X, e oggi porta la metà dei geni della sua controparte più grande.

Alcuni ricercatori hanno sostenuto che questa degenerazione potrebbe continuare gradualmente, portando forse alla perdita totale del **cromosoma Y**, come è accaduto in alcune linee di animali.

Nonostante le sue piccole dimensioni, **il cromosoma Y** era difficile da sequenziare. I primi tentativi di sequenziamento del genoma umano non tentarono nemmeno l'Y, anche perché era considerato un "cimitero" poco importante di geni destinati a scomparire. Inoltre, le sue regioni ripetitive lo **Helgason** lo ritiene **il cromosoma più problematico del nostro genoma**

Questa settimana su *Nature*, i ricercatori riferiscono di aver decifrato il codice utilizzando le tecnologie più recenti.

I **53 laboratori** afferenti al consorzio **Telomere-to-Telomere (T2T)** coordinati dal *Genome Informatics Section, Computational and Statistical Genomics Branch, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda* hanno pubblicato il **report**

*Rhie A Nurk S, Cechova M, Hoyt SJ, Taylor DJ, Altemose N, Hook PW, Koren S, Rautiainen M, Alexandrov IA, Allen J, Asri M, Bzikadze AV, Chen NC, Chin CS, Diekhans M, Flicek P, Formenti G, Fungtammasan A, Garcia Giron C, Garrison E, Gershman A, Gerton JL, Grady PGS, Guarracino A, Haggerty L, Halabian R, Hansen NF, Harris R, Hartley GA, Harvey WT, Haukness M, Heinz J, Hourlier T, Hubley RM, Hunt SE, Hwang S, Jain M, Kesharwani RK, Lewis AP, Li H, Logsdon GA, Lucas JK, Makalowski W, Markovic C, Martin FJ, Mc Cartney AM, McCoy RC, McDaniel J, McNulty BM, Medvedev P, Mikheenko A, Munson KM, Murphy TD, Olsen HE, Olson ND, Paulin LF, Porubsky D, Potapova T, Ryabov F, Salzberg SL, Sauria MEG, Sedlazeck FJ, Shafin K, Shepelev VA, Shumate A, Storer JM, Surapaneni L, Taravella Oill AM, Thibaud-Nissen F, Timp W, Tomaszewicz M, Vollger MR, Walenz BP, Watwood AC, Weissensteiner MH, Wenger AM, Wilson MA, Zarate S, Zhu Y, Zook JM, Eichler EE, O'Neill RJ, Schatz MC, Miga KH, Makova KD, Phillippy AM.*

### **The complete sequence of a human Y chromosome.**

*Nature. 2023 Aug 23.*

**presenta** la sequenza completa di **62.460.029** paia di basi di un cromosoma Y umano dal genoma HG002 (T2T-Y) che

**corregge** molteplici errori in GRCh38-Y

**aggiunge** oltre 30 milioni di paia di basi di sequenza al riferimento

**mostra** le strutture ampliconiche complete delle famiglie di geni TSPY, DAZ e RBMY;

**describe** 41 ulteriori geni codificanti proteine, principalmente della famiglia TSPY presenta uno schema alternato di blocchi dei satelliti umani 1 e 3 nella regione eterocromatica Yq12.

**combina** T2T-Y con un precedente assemblaggio del genoma <sup>4</sup> CHM13

**mappa** la variazione della popolazione disponibile, le varianti cliniche e i dati di genomica funzionale per produrre una sequenza di riferimento completa ed esauriente per tutti i 24 cromosomi umani.

Complessivamente si può affermare che il **cromosoma Y** è piuttosto dinamico ed attraverso un mescolamento di alcuni geni presenti in più copie riesce a mantenere in buon ordine i suoi pochi geni.

Tuttavia la prevalenza di sequenze **altamente ripetitive all'interno del cromosoma Y umano** ne ha impedito fino ad oggi il completo assemblaggio e ha portato alla sua sistematica omissione dalle analisi genomiche.

Sempre questa settimana separatamente, su **Nature**, un secondo team formato dai **18** laboratori afferenti al **The Jackson Laboratory for Genomic Medicine, Farmington**, riferisce di aver sequenziato **43 cromosomi Y** raccolti da **21** popolazioni differenti.

Hallast P, Ebert P, Loftus M, Yilmaz F, Audano PA, Logsdon GA, Bonder MJ, Zhou W, Höps W, Kim K, Li C, Hoyt SJ, Dishuck PC, Porubsky D, Tsetsos F, Kwon JY, Zhu Q, Munson KM, Hasenfeld P, Harvey WT, Lewis AP, Kordosky J, Hoekzema K; Human Genome Structural Variation Consortium (HG SVC); O'Neill RJ, Korbel JO, Tyler-Smith C, Eichler EE, Shi X, Beck CR, Marschall T, Konkel MK, Lee C.

### **Assembly of 43 human Y chromosomes reveals extensive complexity and variation.**

*Nature. 2023 Aug 23.*

Il lavoro riporta gli assemblaggi de novo di 43 cromosomi Y che coprono **182.900 anni di evoluzione umana** e descrivono una notevole diversità in termini di dimensioni e struttura.

La metà della **regione eucromatica** specifica del maschio è soggetta a grandi inversioni con un tasso di ricidiva più che doppio rispetto a tutti gli altri cromosomi .

Le **sequenze ampliconiche** associate a queste inversioni mostrano tassi di mutazione diversi che dipendono dal contesto della sequenza e alcuni geni ampliconici mostrano prove di evoluzione concertata con l'acquisizione e l'eliminazione di pseudogeni specifici del lignaggio.

La **più grande regione eterocromatica** nel genoma umano, **Yq12**, è composta da array di ripetizioni alternate che mostrano ampie variazioni nel numero, nelle dimensioni e nella distribuzione, ma mantengono un rapporto numero di copie 1:1.

I dati suggeriscono che il confine tra la **regione pseudoautosomica 1** ricombinante e le porzioni non ricombinanti dei cromosomi X e Y si trova a 500 kb di distanza dalla regione 1 attualmente stabilita

La disponibilità di cromosomi Y con sequenza completamente risolta da più individui offre un'opportunità unica per identificare nuove associazioni di tratti con specifiche varianti del

cromosoma Y e acquisire informazioni sull'evoluzione e sulla funzione di regioni complesse del genoma umano.

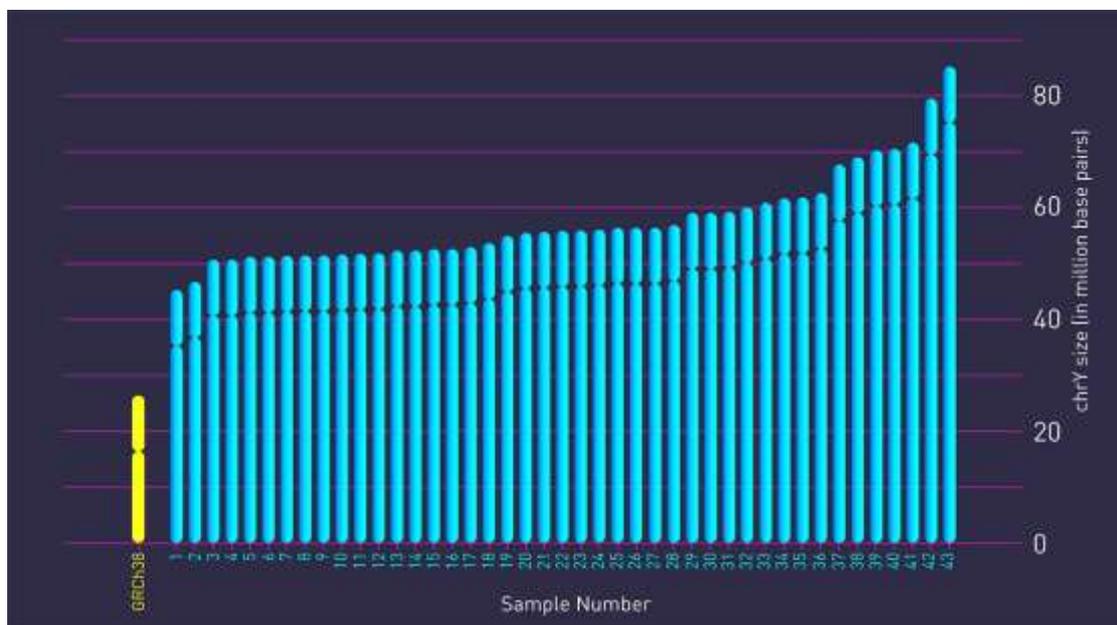
Il team descrive un'elevata variazione in alcune caratteristiche, come la dimensione delle regioni ripetitive. Non è ancora stato stabilito se ciò influisca in qualche modo sugli uomini, ma una cosa è chiara: il cromosoma Y ha ancora molti misteri da rilevare.

**Charles Lee**, genetista e direttore del **Jackson Laboratory for Genomic Medicine**,



E' rimasto sorpreso nel vedere l'entità della variazione del numero di copie per alcuni geni sul cromosoma Y.

Ad esempio, il *cromosoma Y* di un uomo aveva **23 copie** di un gene chiamato *TSPY*, che si ritiene sia coinvolto nella *formazione dello sperma*, mentre un altro ne aveva **39 copie**.



l'ampia variazione nelle dimensioni dei cromosomi Y di individui diversi.

Lo studio ha anche riscontrato variazioni nelle dimensioni e nella composizione dell'enorme regione ripetitiva di questo cromosoma.

Questo cosiddetto **blocco eterocromatico** si estende da 17,6 milioni a 37,2 milioni di basi in uomini diversi; è il blocco più grande di questo tipo nel genoma umano.

E sembra che la ripetizione in questo segmento non sia del tutto casuale, come alcuni avevano pensato, ma presenta invece modelli distinti di pezzi ripetitivi di DNA.

Questo livello di organizzazione e conservazione del DNA suggerisce che il **cromosoma Y** non sta degenerando verso l'obsolescenza e che il contenuto genetico del cromosoma Y è essenzialmente conservato. L'idea che la Y sia ancora in fase di degenerazione e destinata a scomparire viene davvero spazzata via da questi risultati.

Finora non è chiaro se tutte queste variazioni influenzino la fertilità maschile o altri tratti. Ma sapere che esiste significa **“gettare le basi per la ricerca successiva”, afferma Helgason**. Ad esempio, i ricercatori potrebbero ora condurre studi su larga scala per vedere come le differenze nel cromosoma Y sono correlate a problemi di salute, come alcuni tipi di cancro come il cancro alla vescica in cui il cromosoma Y è implicato. La Y **“sarà comunque molto difficile da studiare, ma almeno sappiamo dove sono le parti difficili”,**

## Renoir e Matisse contro il virus respiratorio sinciziale

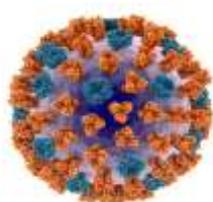


La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha approvato questa settimana un vaccino somministrato alle donne incinte per proteggere i bambini dal virus respiratorio sinciziale (RSV). La Commissione Europea ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio

Le persone incinte che ricevono il vaccino, chiamato Abrysvo e prodotto da Pfizer, possono trasmettere anticorpi protettivi ai loro feti prima della nascita. È indicato sia per la protezione passiva contro la malattia delle basse vie respiratorie (LRTD) causata da RSV nei neonati dalla nascita fino a sei mesi di età in seguito all'immunizzazione materna durante la gravidanza, sia per l'immunizzazione attiva di individui di età pari o superiore a 60 anni per la prevenzione della malattia delle basse vie respiratorie causata da RSV.

L'RSV è un **virus contagioso** e una causa comune di **malattie respiratorie** in tutto il mondo. Può colpire i polmoni e le vie respiratorie di un individuo infetto, causando potenzialmente malattia grave o la morte. Nell'Unione Europea sono circa 245.000 i ricoveri ospedalieri annuali associati al virus respiratorio sinciziale nei bambini di età inferiore ai cinque anni, con la maggior parte dei casi che si verificano tra i bambini di età inferiore a un anno. Anche negli anziani l'impatto della malattia è significativo: il virus causa più di 270.000 ricoveri ospedalieri e circa 20.000 decessi in persone over 60 ogni anno.

 **ABRYSVO**



**A partire da oggi, una singola dose del vaccino potrà essere somministrata nell'UE tra la 24 e 36ma settimana di gestazione. Non solo: il vaccino è stato studiato anche negli adulti dai 60 anni in su, pertanto si prevede l'uso di una singola dose anche in questa popolazione.**

L'autorizzazione all'immissione in commercio di ABRYSVO si basa sui risultati emersi dagli studi clinici di fase 3 di Pfizer **Renoir** e **Matisse**, i cui risultati di efficacia e sicurezza sono stati pubblicati sul

***New England Journal of Medicine.***

**Renoir** è uno studio globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, progettato per valutare l'efficacia, l'immunogenicità e la sicurezza di una singola dose di vaccino in adulti di 60 anni e oltre.

**Matisse** è uno studio globale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, progettato per valutare l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità di RSVpreF contro la malattia del tratto respiratorio inferiore – LRTD (Lower Respiratory Tract Disease) e LRTD grave dovuta a RSV nei neonati nati da individui sani vaccinati durante la gravidanza.

**Pfizer ha avviato altri due studi clinici attualmente in corso per valutare il vaccino:**

-Uno attualmente in corso su bambini ad alto rischio di malattia da RSV di età compresa tra due e meno di 18 anni

-un secondo studio che sta valutando gli adulti di età compresa tra i 18 e i 60 anni a maggior rischio di RSV a causa di condizioni mediche sottostanti, come *asma, diabete e BPCO*, e gli adulti di età pari o superiore ai 18 anni che sono immunocompromessi e ad alto rischio di RSV.

### **Ulteriori presidi antivirale sinciziale**

A luglio, la FDA ha approvato un altro strumento contro l'RSV, l'**anticorpo monoclonale nirsevimab (Beyfortus)**, prodotto da **AstraZeneca**, che viene somministrato durante il primo anno di vita.



### **Lecture (indispensabili) consigliate**

Soni A et al.

**Respiratory Syncytial Virus Infection: An Update.**

*Indian J Pediatr. 2023 Jun 16.*

Il virus respiratorio sinciziale (RSV) è un virus respiratorio altamente contagioso che può causare malattie da lievi a gravi nei bambini. È la principale causa di infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI) nei bambini di età inferiore a un anno e può colpire anche i bambini più grandi e gli

adulti, in particolare quelli con patologie preesistenti. Nel periodo post-COVID sembra esserci un aumento dell'incidenza, forse a causa del "debito immunitario". I sintomi dell'infezione da RSV nei bambini possono includere febbre, naso che cola e tosse. Nei casi più gravi, può portare a bronchiolite (infiammazione delle piccole vie aeree dei polmoni) o polmonite (infezione dei polmoni). La maggior parte dei bambini con infezione da RSV guarisce entro una settimana o due, ma alcuni potrebbero richiedere il ricovero in ospedale, soprattutto quelli che sono prematuri o che hanno patologie preesistenti. Poiché non esiste un trattamento specifico per l'infezione da RSV, la terapia di supporto è il pilastro della gestione. Nei casi più gravi può essere necessaria l'ossigenoterapia o la ventilazione meccanica. La cannula nasale ad alto flusso sembra essere utile. Ci sono stati progressi promettenti nello sviluppo dei vaccini per l'RSV; pochi studi condotti su adulti e donne in gravidanza hanno riportato risultati incoraggianti. **La FDA statunitense ha approvato due vaccini RSV per l'uso negli anziani (Arexvy di GSK e ABRYVO di Pfizer).**

Kherfan T et al

### **Prospective Attitudes towards Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccination: Validation of a Survey Instrument among Young Females in Jordan Pending Vaccine Authorization.**

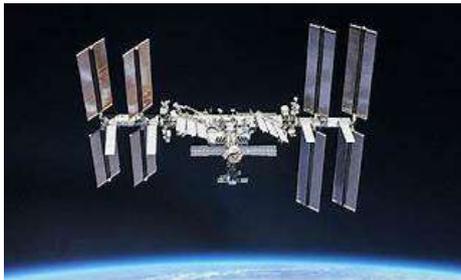
*Vaccines (Basel). 2023 Aug 19;11(8):1386.*

Nel maggio 2023, i consulenti della FDA statunitense hanno approvato il vaccino Pfizer somministrato in gravidanza (marchio ABRYVO) per proteggere i neonati dall'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV). La vaccinazione può ridurre il peso delle malattie respiratorie legate all'RSV, con studi precedenti che mostrano il suo sostanziale onere medico e finanziario in Giordania. Tuttavia, le donne incinte possono mostrare riluttanza a farsi vaccinare a causa delle preoccupazioni sui potenziali rischi per se stesse o per i loro feti. Questo studio mirava a valutare l'accettazione del vaccino RSV tra le giovani donne e identificare i determinanti che influenzano la loro decisione utilizzando uno strumento di nuova costruzione. È stato sviluppato e convalidato uno strumento di indagine, comprendente 26 elementi per misurare l'accettazione del vaccino RSV. È stato utilizzato un disegno di studio trasversale, con la raccolta dei dati da un campione di donne di età compresa tra 18 e 45 anni residenti in Giordania nel periodo 5-6 luglio 2023, utilizzando un approccio conveniente tramite un questionario distribuito online. Il campione finale dello studio comprendeva 315 intervistati, di cui il 67,6% aveva sentito parlare di RSV prima dello studio. Se il vaccino fosse sicuro, efficace e fornito gratuitamente, il 70,2% avrebbe mostrato la volontà di vaccinarsi contro l'RSV, il 15,2% avrebbe resistito e il 14,6% avrebbe esitato. L'analisi delle componenti principali ha identificato sei sottoscale coerenti internamente con i seguenti temi suggeriti: Consiglio, Onere, Cospirazione, Pericoli, Efficienza e Paura, comprendenti 21 elementi collettivamente assegnati come scala "ABCDEF" per l'accettazione del vaccino RSV. L'accettazione del vaccino RSV in questo studio è stata associata ai costrutti di consiglio e paura. Lo strumento di indagine convalidato è riuscito a catturare importanti determinanti dell'accettazione del vaccino RSV tra le giovani donne. Gli sforzi di promozione del vaccino per l'RSV dovrebbero concentrarsi su quanto segue: migliorare l'educazione sui vaccini, aumentare la fiducia nelle istituzioni e nei fornitori di servizi sanitari, ridurre gli oneri risolvendo i problemi di costo e concentrandosi sul ruolo del supporto sociale, affrontando i problemi di sicurezza e adattando le strategie di comunicazione per promuovere efficacemente i benefici del vaccino. Queste intuizioni possono informare le politiche di sanità pubblica e gli interventi volti a promuovere la vaccinazione contro l'RSV e mitigare il peso delle malattie correlate all'RSV tra i neonati. Si raccomandano studi di follow-up con donne in gravidanza come gruppo target per valutare il loro atteggiamento nei confronti della vaccinazione contro l'RSV e per confermare la validità dello strumento di indagine ABCDEF concepito. Gli sforzi di promozione del vaccino per l'RSV dovrebbero concentrarsi su quanto segue: migliorare l'educazione sui vaccini, aumentare la

fiducia nelle istituzioni e nei fornitori di servizi sanitari, ridurre gli oneri risolvendo i problemi di costo e concentrandosi sul ruolo del supporto sociale, affrontando i problemi di sicurezza e adattando le strategie di comunicazione per promuovere efficacemente i benefici. del vaccino.

## Gli effetti del cambiamento climatico si vedono dallo spazio

Questa settimana nature riporta i dati rilevati dal **Stazione Spaziale Internazionale** integrati con quelli di sensori di rilevamento al suolo posizionati nelle foreste tropicali ci avvisano che il cambiamento climatico sta influenzando la fotosintesi sul nostro pianeta, che si blocca alla temperatura di **46.7 C celsius**.



Dal 2018 al 2020 è iniziato una riduzione della fotosintesi che attualmente interessa lo 0.01% delle foglie degli alberi. Un incremento stabile del riscaldamento di **3,9% C** potrebbe iniziare un progressivo blocco della fotosintesi su larga scala interferendo con i processi fotosintetici indispensabili per la nostra vita



*L'importanza di chiamarsi Ernesto*

