

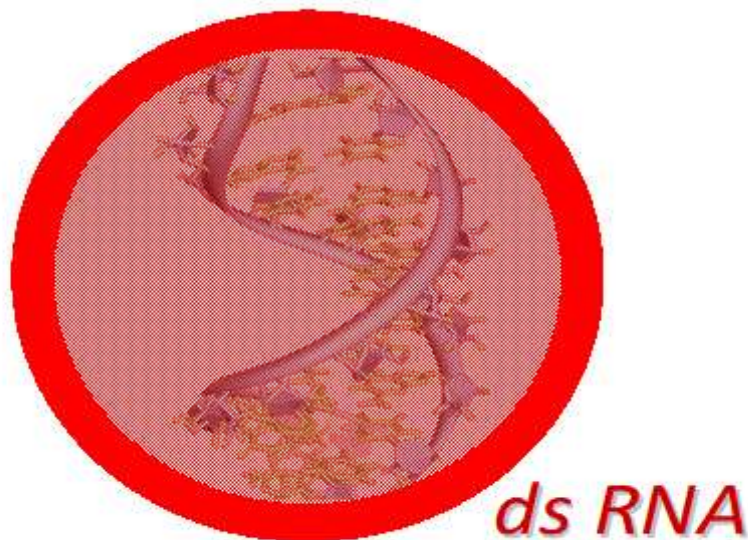
16. Novembre

L'RNA neuronale a doppio filamento può aiutare a proteggere il cervello dalle infezioni virali ma può anche accelerarne la degenerazione

*Non c'è una causa più urgente, né più giusta,
del proteggere il futuro della nostra specie.*
Carl Sagan

Le infezioni virali sono già abbastanza gravi quando si verificano nel corpo, ma quando gli agenti patogeni invadono il cervello, possono causare sintomi debilitanti o peggio. Le conseguenze potenzialmente catastrofiche delle infezioni cerebrali sono il motivo per cui l'organo ha strati di difese aggiuntive, comprese reazioni immunitarie rapide e forti quando rileva un virus.

L'RNA virale a doppio filamento (dsRNA) attiva la risposta immunitaria innata quando viene rilevato dai recettori di riconoscimento del pattern dell'ospite (PRR) presenti in tutti i tipi di cellule. Molti genomi virali sono confezionati come **RNA a doppio filamento**, in contrapposizione al DNA a doppio filamento dei nostri genomi. Pertanto, il sistema immunitario umano generalmente **considera le lunghe stringhe di RNA a doppio filamento come un segnale di un'infezione virale.**



L'RNA a doppio filamento (rosso) nei neuroni può aiutare a proteggere il cervello dalle infezioni virali ma accelera la neurodegenerazione.

Ne consegue **che l'RNA virale a doppio filamento (dsRNA)** attiva la risposta immunitaria innata quando viene rilevato dai recettori di riconoscimento del pattern dell'ospite (PRR) presenti in tutti i tipi di cellule.

Ma anche le nostre cellule possono produrre questo materiale, e i ricercatori che studiano il cervello hanno scoperto che i neuroni producono continuamente una tonnellata di **RNA a doppio filamento**, anche quando sono sani. Questo sembra prepararli alla "battaglia contro i virus". Quando i ricercatori hanno ridotto sperimentalmente la produzione di queste molecole da parte dei neuroni, le cellule sono diventate **più suscettibili alle infezioni virali.**



Lawrence Tabak, ex direttore ad interim del *National Institutes of Health* ritiene che i neuroni sopravvivessero più a lungo quando non erano infetti. *"I risultati mostrano come questo difficile equilibrio tra suscettibilità alle infezioni e infiammazione nel cervello funzioni sia in salute che in malattia"*, Ciò porta anche all'atteso suggerimento che i trattamenti mirati a questi diversi attori o ad altri negli stessi percorsi possano offrire nuovi modi di trattare le infezioni cerebrali o le condizioni neuroinfiammatorie. Tali trattamenti potrebbero funzionare aumentando o diminuendo la produzione di **RNA a doppio filamento**.



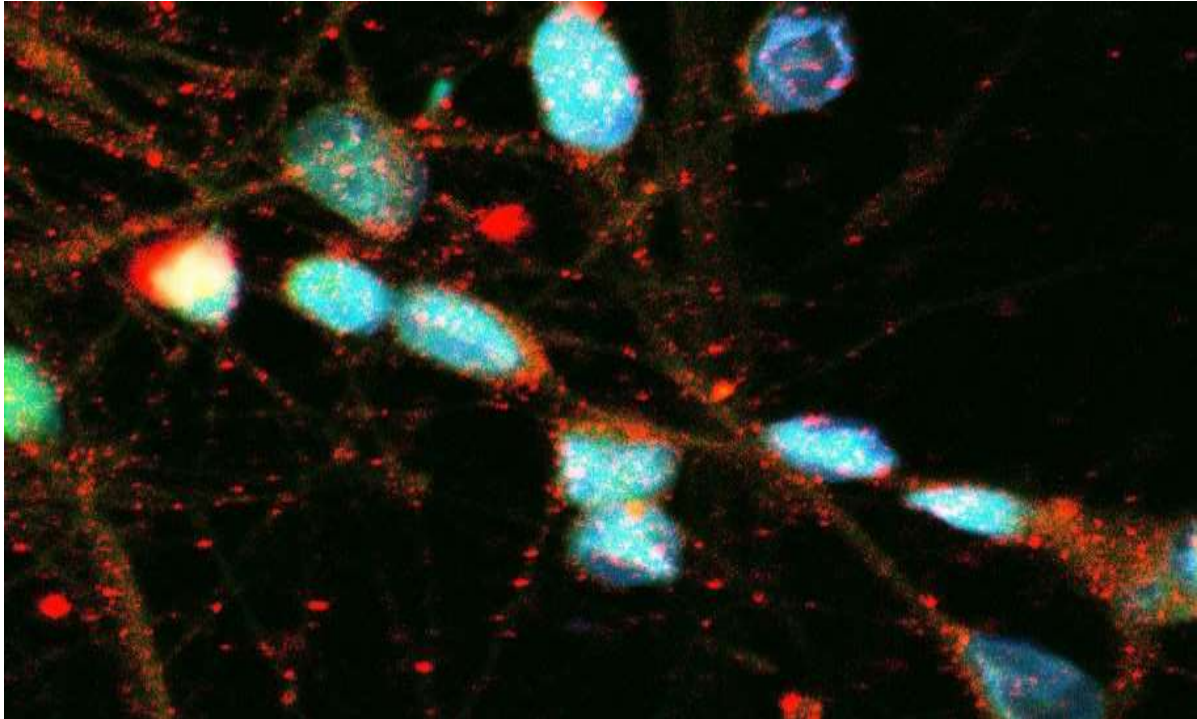
Secondo una ricerca pubblicata di recente su *Science Immunology* dal team del *Department of Microbiology and Immunology, Columbia University* coordinato da **Hachung Chung**,

Dorrity TJ et al.

**Long 3'UTRs predispose neurons to inflammation
by promoting immunostimulatory double-stranded RNA formation.**

Sci Immunol. 2023 Oct 27;8(88):eadg2979.

una di queste difese extra è la produzione di RNA a doppio filamento da parte dei neuroni **(in rosso nella foto allegata)** che essenzialmente mette in allerta il sistema immunitario del cervello. Sfortunatamente, questo può anche predisporre i neuroni a livelli dannosi di infiammazione quando non c'è un virus da combattere.



Il team ha dimostrato che i neuroni umani trasportano intrinsecamente livelli eccezionalmente elevati di **dsRNA immunostimolanti** e identificano lunghi 3'UTR che danno origine a strutture neuronali **dsRNA**.

Inoltre la famiglia di **geni ELAVL** arricchita di neuroni (**ELAVL2**, **ELAVL3** e **ELAVL4**) può aumentare:

- 1- la lunghezza di 3'UTR,
- 2- il carico di **dsRNA**
- 3- l'attivazione di PRR sensibili ai dsRNA come MDA5, PKR e TLR3.

Nei neuroni wild-type, **i dsRNA neuronali** segnalano attraverso i PRR per indurre la produzione tonica **dell'interferone antivirale di tipo I**.

L'esaurimento di ELAVL2 nei neuroni WT ha portato ad un accorciamento globale della lunghezza di 3'UTR, **ha ridotto i livelli di dsRNA immunostimolanti** e ha reso i neuroni WT suscettibili al virus dell'herpes simplex e all'infezione da virus Zika.

I neuroni carenti di **ADAR1**, un enzima che modifica il **dsRNA** mutato nel disturbo neuroinfiammatorio della **sindrome di Aicardi-Goutières**, hanno mostrato livelli intollerabilmente elevati di **dsRNA** che hanno innescato l'infiammazione tossica mediata dal PRR e la morte neuronale.

L'esaurimento di ELAVL2 nei neuroni knockout di **ADAR1** ha portato a una prolungata sopravvivenza dei neuroni riducendo i livelli di dsRNA immunostimolanti.

In sintesi, i neuroni sono cellule specializzate in cui i PRR percepiscono costantemente **i dsRNA "auto" per indurre preventivamente un'immunità antivirale protettiva**, ma il mantenimento dell'omeostasi dell'RNA è fondamentale per prevenire la neuroinfiammazione patologica.

Vesuvius Challenge



Premessa

Nel 1750 d.C. un contadino di Ercolano mentre scava un pozzo, incontra un pavimento di marmo. Gli scavi portano alla luce bellissime statue e affreschi e centinaia di pergamene. Carbonizzati e cinerini, sono estremamente fragili. Ma la tentazione di aprirli è grande; se letti, raddoppierebbero il corpus della letteratura che abbiamo dall'antichità. I primi tentativi di aprire i rotoli purtroppo ne distruggono molti. Alcuni vengono srotolati faticosamente da un monaco italiano nel corso di diversi decenni e si scopre che contengono testi filosofici scritti in greco. Più di seicento restano non aperti e illeggibili. Inoltre, gli scavi non furono mai completati e molti storici ritengono che rimangano altre migliaia di rotoli sotto terra. Immaginate i segreti della filosofia, della scienza, della letteratura, della matematica, della poesia e della politica romana e greca, che sono rinchiusi in questi grumi di cenere, in attesa di essere letti!



Intanto nel 2015 utilizzando la tomografia a raggi X e la visione artificiale, un team guidato dal dottor **Brent Seales** dell'*Università del Kentucky* legge il rotolo *En-Gedi* senza aprirlo. Scoperto nella regione israeliana del Mar Morto, il rotolo contiene testo tratto dal libro del Levitico. Questo risultato dimostra che un rotolo carbonizzato può essere srotolato digitalmente e letto senza aprirlo fisicamente. Da allora lo scarto virtuale è emerso come un campo in crescita con molteplici successi. Ma i papiri di Ercolano si rivelano più impegnativi: a differenza degli inchiostri più densi utilizzati nel rotolo di *En-Gedi*, l'inchiostro di Ercolano è a base di carbonio, non offrendo alcun contrasto ai raggi X con il papiro sottostante a base di carbonio.

Nel 2019 **Seales e il suo team** hanno deciso di testare una nuova idea. Sotto la luce infrarossa, alcuni frammenti staccati dei papiri sono leggibili e sembra possibile che questi possano essere utilizzati come dati di verità per un modello di **apprendimento automatico** in grado di rilevare inchiostro altrimenti invisibile dai raggi X. Per ottenere raggi X alla massima risoluzione possibile, il team utilizza un acceleratore di particelle per scansionare due pergamene complete e diversi frammenti. Con una risoluzione di 4-8 μm , con 16 bit di dati di densità per voxel, ritengono che i modelli di apprendimento automatico possano rilevare sottili motivi superficiali nel papiro che indicano la presenza di inchiostro a base di carbonio

Nel 2019 viene bandito il **VESUVIUS CHALLENGE** un concorso con un premio di un milione di dollari a chi riuscirà a decodificare almeno quattro passaggi (righe) dei papiri entro il 2023

Nei giorni scorsi è stata assegnata la prima parte del montepremi totale di 1 milione di dollari (circa 950.000 euro) a due concorrenti: uno studente universitario americano e uno studente egiziano laureatosi in Germania, che hanno rivelato separatamente almeno 10 lettere di una singola piccola area di un rotolo intatto, tra cui la parola completa **“πορφύρα”**.

Attualmente il modello di apprendimento automatico, utilizzato e perfezionato da più ricercatori, riconosce con successo l'inchiostro dalle scansioni a raggi X, dimostrando che è possibile applicare lo scarto virtuale ai rotoli di Ercolano utilizzando le scansioni ottenute nel 2019 e persino scoprendo alcuni caratteri in strati nascosti di papiro.

Dopo 275 anni, l'antico enigma dei Papiri di Ercolano è “semplicemente” un problema software,

Nei giorni scorsi è stata assegnata la prima parte del montepremi totale di 1 milione di dollari (circa 950.000 euro) a due concorrenti: uno studente universitario americano e uno studente egiziano laureatosi in Germania, che hanno rivelato separatamente almeno 10 lettere di una singola piccola area di un rotolo intatto, tra cui la parola completa **“πορφύρα”** che significa **“viola”** in greco antico. Spiegare i rotoli, recuperati da una biblioteca in rovina nell'antica città di Ercolano, li avrebbe quasi sicuramente distrutti. Ma i ricercatori sono riusciti a leggere le lettere all'interno di uno di essi **addestrando un algoritmo di intelligenza artificiale** a decifrare i caratteri granulosi e appena leggibili rivelati dai raggi X.

Decodificando quella prima parola, **Luke Farritor**, uno studente di informatica presso *l'Università del Nebraska*.



ha guadagnato un premio di **40.000 dollari** del **Vesuvius Challenge**, iniziato nel 2019. Ancora non reclamato è il primo premio di 700.000 dollari per il primo a decifrare quattro passaggi dall'interno di uno dei rotoli; la scadenza si avvicina alla fine di quest'anno.

Con questo risultato, gli scienziati affermano di essere un passo più vicini alla possibilità di leggere interi passaggi e, un giorno, interi rotoli prima considerati illeggibili.



Le lettere greche πορφύρα, che formano la parola “porpora”, sono alcune tra le varie lettere e righe estratte dai concorrenti della Vesuvius Challenge Luke Farritor e Youssef Nader.