

6. Aprile

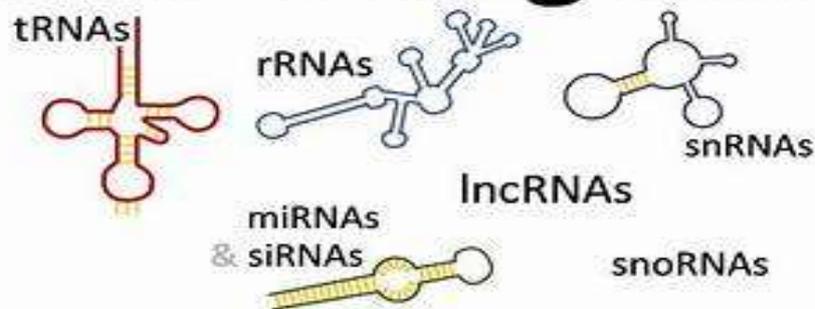
## Stabilità del RNA nella organizzazione funzionale della cromatina neuronale

*Ogni cambiamento è una minaccia alla stabilità.*

Aldous Huxley

L'RNA ha fatto molta strada da semplice "messaggero" o "traduttore" di informazioni genetiche canoniche durante la produzione di proteine. Sono stati scoperti numerosi nuovi tipi di RNA non codificanti, tra cui migliaia di RNA lunghi non codificanti (lncRNA), molti dei quali non hanno funzioni identificate

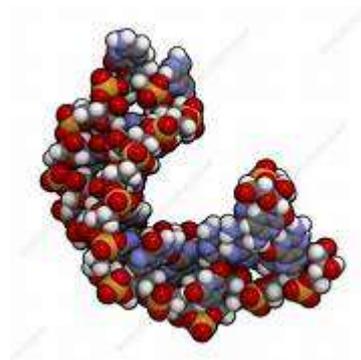
# Non-coding RNA



La diffusa presenza di RNA non codificanti (nc) - trascrizioni eucariotiche non annotate con un ridotto potenziale di codifica proteica - suggerisce che siano funzionalmente importanti. Lo studio degli ncRNA sta ampliando la nostra comprensione dell'organizzazione e della regolazione dei genomi.

*Willingham AT, Gingeras TR. TUF love for "junk" DNA. Cell. 2006 Jun 30;125(7):1215-20.*

Una delle classi emergenti di ncRNA meglio caratterizzate sono i **microRNA (miRNA)** clonati più di dieci anni fa in *C. elegans* e ora riconosciuti come una grande famiglia conservata di RNA regolatori di circa 22 nucleotidi essenziali per una varietà di processi cellulari (Esquela-Kerscher e Slack, 2006)



I modelli di espressione differenziale dei **miRNA** determinano il destino cellulare e la corretta differenziazione durante lo sviluppo (ad esempio, attraverso la regolazione della segnalazione Notch e dell'espressione del gene Hox). I **microRNA** possono agire come **soppressori tumorali e oncogeni** (ad esempio, regolando Bcl2, Ras, Myc ed E2F) e possono regolare la **proliferazione cellulare e l'apoptosi**. Sorprendentemente, i profili di espressione dei miRNA sembrano riflettere

più accuratamente la linea di sviluppo e lo stato di differenziazione dei tumori rispetto ai profili di mRNA.

Si stima che centinaia di **miRNA** siano presenti nel genoma umano e l'analisi computazionale suggerisce che più del 20%-30% dei geni umani sono regolati dai **miRNA**. Gli esperimenti sui microarray supportano questa visione, rivelando la downregulation mediata dai **miRNA** di un gran numero di mRNA bersaglio.

Inoltre, i **miRNA** sopprimono l'inizio della traduzione proteica, promuovono la degradazione e il turnover dell'mRNA e avviano il silenziamento trascrizionale.

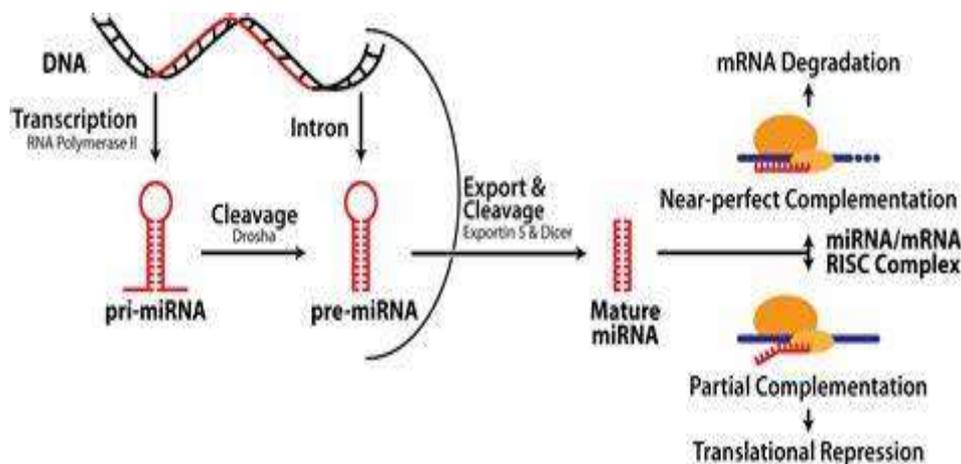
Tuttavia, la funzione della stragrande maggioranza dei miRNA è ancora sconosciuta.

Gli RNA non codificanti possiedono diverse proprietà che li rendono attraenti come fattori regolatori. Ad esempio, i **miRNA** sono 1000 volte più piccoli della maggior parte degli mRNA. Con i loro 20 nucleotidi, i miRNA possono svolgere il compito di un dominio proteico composto da 100 aminoacidi.

Considerando gli effetti dei cambiamenti compensatori delle coppie di basi sulla struttura e sull'ibridazione del bersaglio, tali RNA potrebbero evolversi molto più rapidamente dei domini proteici. La forte affinità innata dell'RNA sia per il DNA che per l'RNA consente una diversità di motivi di struttura secondaria basati sul disadattamento stabile come steli, rigonfiamenti e anelli.

### Quanto del genoma non ridondante viene trascritto?

Sulla base dei dati pubblicati, le stime vanno dal **10% al 60%**. Tuttavia, questa potrebbe essere una sottostima dato il numero limitato di cellule e stati di differenziazione esaminati finora. Inoltre, la mappatura delle trascrizioni basata su array si basa su soglie prudenti che selezionano il **2%–5%** più elevato di sonde, ottenendo un basso tasso di falsi positivi di pochi punti percentuali.



L'architettura complessiva delle porzioni trascritte del genoma è altamente complessa. In effetti, il panorama della maggior parte dei trascrittomi è una *rete reticolare di trascrizioni sovrapposte* in cui le stesse sequenze genomiche spesso servono come porzioni di trascrizioni regolate separatamente, rendendo i confini e di fatto il concetto del termine gene meno utili di quanto lo fossero una volta.

Durante tutta questa “rivoluzione dell’RNA”, si è pensato che una proprietà dell’RNA fosse costante: gli RNA sono molecole di breve durata che si ribaltano, a differenza del DNA, che è molto più stabile.

Il team di **Sara Zoicher** del *Nuclear Architecture in Neural Plasticity and Aging, German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Dresden*



ha pubblicato il report :

*Zoicher S et al.*

**Lifelong persistence of nuclear RNAs in the mouse brain.**

*Science. 2024 Apr 5;384(6691):53-59.*

ha dimostrato che il DNA genomico che risiede nei nuclei dei neuroni dei mammiferi può essere antico quanto l’organismo stesso.

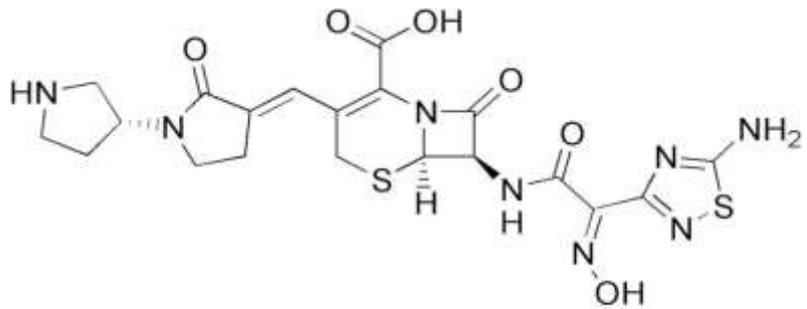
La durata della vita degli RNA nucleari, che sono fondamentali per la corretta architettura della cromatina e la regolazione della trascrizione, non è stata determinata nei tessuti adulti.

Sono stati identificati e caratterizzati gli RNA nucleari **che non si rinnovano per almeno 2 anni** in un sottoinsieme di cellule nate dopo la nascita nel cervello del topo.

Questi **RNA a lunga vita** erano trattenuti stabilmente nei nuclei in modo specifico per il tipo di cellula neurale e erano necessari per il mantenimento dell'eterocromatina.

**Pertanto, la durata della vita delle cellule neurali può dipendere sia dalla longevità molecolare del DNA per l'immagazzinamento delle informazioni genetiche, ma anche dall'estrema stabilità dell'RNA per l'organizzazione funzionale della cromatina.**

# Zevtera: antibiotico trifasico



Il 3 aprile la *Food and Drug Administration* statunitense ha approvato **Zevtera** (ceftobiprol medocaril sodico iniettabile) per il trattamento degli adulti affetti da infezioni del sangue (**batteriemia**) (SAB) da ***Staphylococcus aureus***, compresi quelli affetti da **endocardite infettiva** del lato destro; adulti con **infezioni batteriche acute della pelle e della struttura cutanea (ABSSSI)**; e pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra tre mesi e meno di 18 anni affetti da polmonite batterica acquisita in comunità (CABP)

In uno studio per valutare la sua efficacia nel trattamento di ***S. aureus***

**Zevtera** (ceftobiprol medocaril sodico iniettabile) è stato confrontato con daptomicina e un altro antibiotico opzionale, aztreonam. I ricercatori hanno testato la sopravvivenza, il miglioramento dei sintomi, la clearance della batteriemia da ***S. aureus*** nel sangue, nessuna nuova complicanza della batteriemia da ***S. aureus*** e nessun uso di altri antibiotici potenzialmente efficaci.

Dopo 70 giorni, il 69,8% dei pazienti trattati con **Zevtera** e il 68,7% dell'altra coorte hanno ottenuto un successo complessivo.

Basilea Pharmaceutica International è il produttore di Zevtera, che ha ottenuto la revisione prioritaria, la corsia preferenziale e la designazione di prodotto qualificato per malattie infettive da parte della FDA.



**MARCELLO**

Marcello 35 anni si è presentato alla clinica dermatologica con un'anamnesi di 4 giorni di ansia, insonnia e tremore a riposo delle mani e dei piedi.

Un mese prima della presentazione, il paziente aveva iniziato a prendere una terapia multifarmaco per la lebbra.

All'esame obiettivo è stata osservata una colorazione bluastra delle labbra e della lingua.

**Quale farmaco è la causa più probabile di questa presentazione?**



- 1-Clofazimina
- 2-Dapsone
- 3-Rifampicina
- 4-Talidomide
- 5-Salicilati

**Delle 7934**

risposte le percentuali sono

- 1-Clofazimina 16%**
- 2-Dapsone 54%**
- 3-Rifampicina 13%**
- 4-Talidomide 11%**
- 5-Salicilati 6%**