

8. maggio

Cosa significa essere XX

*Le donne: non le vedi mai sedersi su una panchina con l'avviso
"Verniciata di fresco".
Hanno occhi dappertutto.
James Joyce*

Le donne generalmente sopravvivono agli uomini e sono meno suscettibili a determinate malattie, Covid-19 incluso. Non è chiaro perché i risultati sulla salute siano così drasticamente diversi tra i due sessi



Ma **Sharon Moalem**, medico e ricercatore genetista di New York, pensa di avere la risposta. Non è perché le donne tendono ad andare di più dal medico o ad avere abitudini più sane, dice. Invece, è perché in genere sono meglio equipaggiati, geneticamente parlando.

Negli esseri umani, il sesso è in gran parte determinato dai cromosomi, i fasci di DNA strettamente arrotolato che trasportano i nostri geni. Le cellule della maggior parte delle donne possiedono due cromosomi X mentre la maggior parte degli uomini ne ha uno X e uno Y.

In modo che le cellule delle donne non debbano portare due versioni di ciascun gene sul cromosoma X, una per ciascun X, uno degli X è principalmente spento.

Sembra che la cellula in cui rimane attiva venga scelta apparentemente a caso durante le prime settimane di gravidanza. Il risultato è che metà delle cellule della donna utilizzano generalmente il cromosoma X ereditato dalla madre, mentre l'altra metà utilizza quello del padre.

Tuttavia è ipotizzabile che l'inattivazione di una copia del cromosoma X nelle femmine dei mammiferi potrebbe iniziare a fallire man mano che invecchiano, il che potrebbe essere il motivo per cui le donne corrono un rischio maggiore di malattie autoimmuni come il lupus



Il team del CNRS, *Epigenetics and Cell Fate* (Université Paris Cité) coordinato da **Céline Morey** pochi giorni fa ha pubblicato il report ;

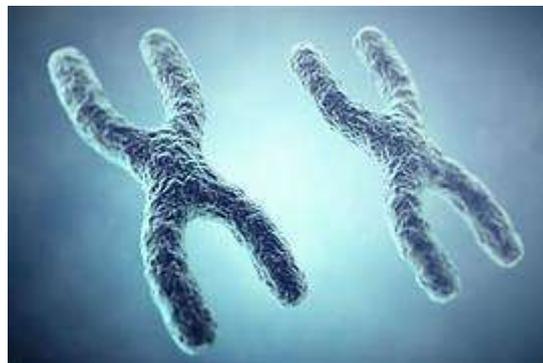
Huret C et al.

**Altered X-chromosome inactivation
predisposes to autoimmunity.**

Sci Adv. 2024 May 3;10(18):eadn6537.

Le femmine dei mammiferi corrono un rischio maggiore di sviluppare malattie autoimmuni come il lupus perché copie extra di geni che dovrebbero essere permanentemente disattivati si riattivano man mano che invecchiano, suggerisce uno studio sui modelli murini che potrebbero spiegare perché le donne anziane hanno maggiori probabilità di sviluppare condizioni come ***l'artrite reumatoide***.

Mentre i mammiferi maschi di solito hanno un cromosoma X e uno Y, la maggior parte dei mammiferi femmine da due copie del cromosoma X.



Se tutti i geni su entrambi i cromosomi X fossero attivi, le femmine riceverebbero una dose doppia di prodotti genetici rispetto ai maschi. Invece, subito dopo che gli embrioni iniziano a svilupparsi, la maggior parte dei geni su una delle due copie del cromosoma X vengono disattivati, un fenomeno noto come inattivazione X.

Il ***team di Morey*** ha iniziato a studiare questo processo creando topi privi di uno dei geni coinvolti nell'inattivazione dell'X. Questa cancellazione non impedisce del tutto l'inattivazione di X, sarebbe fatale , ma ne diminuisce la forza.

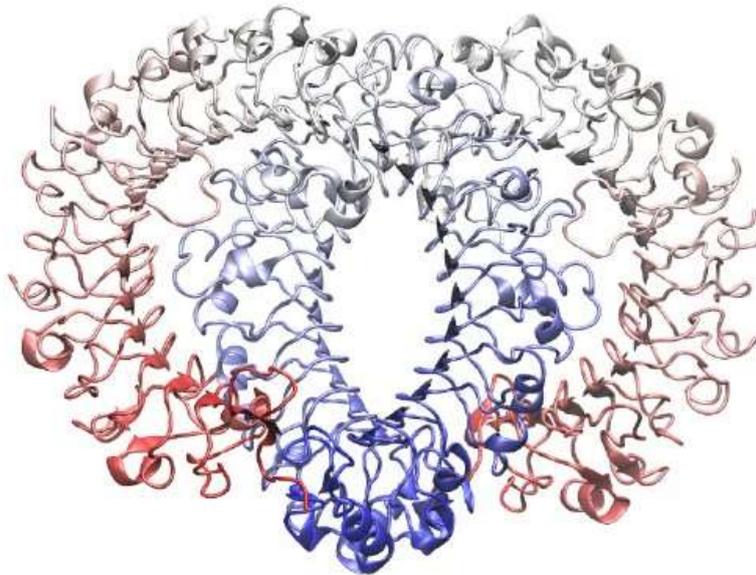
Inizialmente i topi apparivano normali. ***"Dovevamo aspettare che i topi invecchiassero per vedere finalmente qualcosa che non andava, perché altrimenti sarebbero stati felici", dice Morey.***

In età avanzata, i topi hanno sviluppato sintomi simili a quelli del lupus, come l'ingrossamento della milza.

Il team ha scoperto che diversi geni chiave sul cromosoma X inattivato nelle cellule immunitarie si riattivavano man mano che i topi invecchiavano.

Questi geni regolano il sistema immunitario e uno di essi, chiamato **TLR7**, è noto per influenzare il rischio di sviluppare il lupus.

La famiglia TLR svolge un ruolo importante nel riconoscimento dei patogeni e nell'attivazione dell'immunità innata. I TLR sono altamente conservati dalla Drosophila all'uomo e condividono somiglianze strutturali e funzionali. Riconoscono i modelli molecolari associati ai patogeni (PAMP) espressi sugli agenti infettivi e mediano la produzione di citochine necessarie per lo sviluppo di un'immunità efficace. I vari TLR mostrano diversi modelli di espressione. Questo gene è espresso prevalentemente nel polmone, nella placenta e nella milza e si trova in prossimità di un altro membro della famiglia, TLR8, sul cromosoma X umano. È stato dimostrato che TLR7 svolge un ruolo significativo nella patogenesi delle malattie autoimmuni (ad es. Lupus eritematoso sistemico) nonché nella regolazione dell'immunità antivirale (ad es. COVID-19). Sebbene non sia stato ancora completamente chiarito, utilizzando uno schermo imparziale su scala genomica con RNA a forcina corta (shRNA), è stato dimostrato che il recettore TREML4 agisce come un regolatore positivo essenziale della segnalazione TLR7.



Il nuovo modello per il dimerico del recettore Toll-Like 7 (TLR7) ottenuto con modellazione per omologia, utilizzando la struttura cristallografica di TLR8 come modello. In entrambi i monomeri i rispettivi C-terminali sono rappresentati in blu mentre gli N-terminali sono in rosso.

Lo studio fornisce finora la prova più forte che dosi più elevate potrebbero verificarsi a causa del mancato mantenimento dell'inattivazione dell'X.

Morey spera che i risultati possano portare a trattamenti migliori per le malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide, che sono più comuni in età avanzata e nelle donne rispetto agli uomini. **"Se identifichiamo i geni coinvolti, potremmo forse progettare alcuni trattamenti mirati a specifici fattori chiave", afferma Morey.**

To be continued...

A domani 9 maggio per la seconda parte

Diafonia Leptina e istone deacetilasi nella perdita del peso

La resistenza alla leptina durante l'aumento di peso in eccesso contribuisce in modo significativo alla recidiva dell'obesità alle terapie farmacologiche a base di leptina. I meccanismi alla base dell'inibizione della segnalazione del recettore della leptina (LepR) durante l'obesità sono ancora sfuggenti.

Il team della *Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School* nel mese scorso pubblicato il report :

Guan D et al

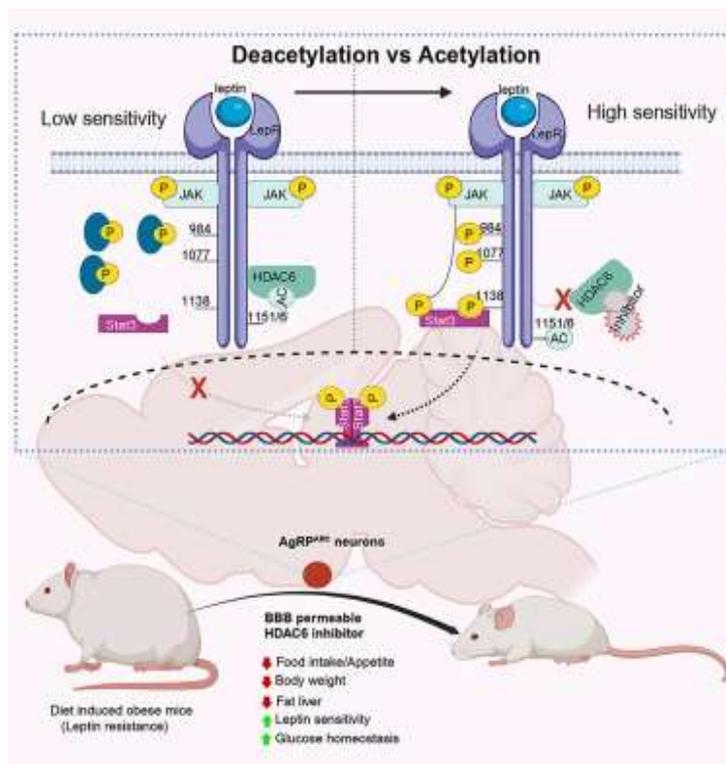
Central inhibition of HDAC6 re-sensitizes leptin signaling during obesity to induce profound weight loss.

Cell Metab. 2024 Apr 2;36(4):857-876.e10.

Riporta che **l'istone deacetilasi 6 (HDAC6)** interagisce con LepR, riducendo l'attività di quest'ultimo, e che l'inibizione farmacologica dell'attività HDAC6 interrompe questa interazione e aumenta la segnalazione della leptina.

Il trattamento di topi obesi indotti dalla dieta con inibitori HDAC6 permeabili alla barriera ematoencefalica (BBB) riduce profondamente l'assunzione di cibo e porta a una potente perdita di peso senza intaccare la massa muscolare.

L'esaurimento genetico di *Hdac6* nei neuroni che esprimono la proteina correlata ad Agouti (AgRP) o la somministrazione di inibitori HDAC6 impermeabili al BBB determinano una mancanza di tale effetto anti-obesità.



Insieme, questi risultati rappresentano il primo rapporto che descrive ***un approccio terapeutico meccanicamente validato e trattabile*** dal punto di vista farmaceutico per aumentare direttamente l'attività di LepR e identificare gli inibitori dell'HDAC6 ad azione centrale ma non periferica come potenti sensibilizzatori della leptina e agenti anti-obesità.