

TRACCIA 3A

PROMIDISa: A T-cell receptor α signature associated with immunodeficiencies caused by V(D)J recombination defects

The adaptive immune system is composed of B and T lymphocytes that express immune receptors, immunoglobulins, and T-cell receptors (TCRs), respectively, presenting a diversity allowing the subject to face any antigens.

This plasticity is ensured by V(D)J recombination, a somatic DNA rearrangement process that results in the combinatorial association of previously dispersed V (D) J gene segments, which form the immune recognition moiety of immunoglobulins and TCRs.

Briefly, V(D)J recombination is initiated by lymphoid-specific factors encoded by recombination-activating gene 1 (RAG1) and RAG2 through introduction of a DNA double-strand break at the border of the rearranging segments. The DNA double-strand break is then processed and repaired by the ubiquitously expressed DNA repair machinery of the cell based on the nonhomologous DNA end-joining pathway (see Alt et al for a review).

Since the genes coding for RAG1/2 factors were cloned, generation of deficient animal models and analyses of patients with severe combined immunodeficiency (SCID) lacking T and B lymphocytes (T⁻B⁻ natural killer [NK]⁺ SCID) clearly established the absolute requirement of these factors and the V(D)J recombination machinery as a whole for proper maturation of adaptive immune cells.

Nevertheless, a broad spectrum of immunodeficiencies was described subsequently that was associated with hypomorphic mutations in RAG1/2 genes that spare some V(D)J recombination activity (for a recent review, see Notarangelo et al).

The phenotype of these patients extends from the very severe Omenn syndrome condition characterized by an oligoclonal expansion of activated T lymphocytes that infiltrate the gut and skin to milder conditions, such as late-onset combined immune deficiency with granuloma and/or various autoimmune manifestations.

The clinical severity appears to be a function of RAG residual activity and hence extension of TCR repertoire diversity in these patients.

giada C. Senaldi

h

Sen

MA

DM

TRACCIA 3B

L'angiogenèse

L'angiogenèse correspond à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins au cours du développement et chez l'adulte. Les mécanismes moléculaires et cellulaires de ce processus sont piratés au cours de l'angiogenèse tumorale, c'est-à-dire lors de la mise en place d'une vascularisation dédiée à l'irrigation du tissu cancéreux.

Les étapes de l'angiogenèse normale

A. Une concentration adéquate en VEGF (vascular endothelial growth factor) permet l'expression du DLL4 (delta-like ligand 4) dans la cellule de front et l'activation de la voie de signalisation impliquant son récepteur, Notch, dans les cellules de soutien. La matrice extracellulaire est dégradée localement et les interactions péricytes-cellules endothéliales sont modulées.

B. En réponse aux facteurs environnants, les jonctions endothéliales de la cellule de front sont affaiblies, acquièrent un phénotype invasif et interagissent avec la matrice extracellulaire.

C. Les cellules de soutien prolifèrent et permettent la croissance et la rencontre de deux bourgeonnements vasculaires. Les processus de vacuolisation commencent.

D. Finalement, une nouvelle membrane basale est produite et les péricytes nouvellement recrutés stabilisent les jonctions endothéliales.

Les mécanismes moléculaires de sélection de la cellule de front

Un gradient de VEGF (vascular endothelial growth factor) permet d'activer son récepteur VEGF-R2 et d'induire la transcription de DLL4 (delta-like ligand 4) dans la cellule de front. Ligand de Notch, DLL4 active cette voie de signalisation dans les cellules de soutien à proximité, ce qui conduit à l'expression du récepteur VEGF-R1 et à la répression de la transcription du gène codant le VEGF-R2. Le VEGF-R1, dépourvu d'activité transductionnelle, séquestre le VEGF libre et prévient l'activation de VEGF-R2.

Les différents modes de formation des vaisseaux tumoraux

1. L'angiogenèse par bourgeonnement qui dépend des gradients en VEGF conduisant à la sélection d'une ou plusieurs cellules de front.

2. Le recrutement de novo de précurseurs endothéliaux issus de la moelle osseuse.

3. Le mimétisme vasculaire des cellules tumorales et l'incorporation directe de vaisseaux sanguins.

4. La transdifférenciation endothéliale de cellules tumorales.

5. La séparation d'un vaisseau sanguin par intussusception qui conduit à l'accroissement de la ramification des vaisseaux tumoraux. VEGF : vascular endothelial growth factor.

Gade Cerezo

ph

Er

DM

MA

TRACCIA 3D

Definisci che cos'è il Journal of Citation Reports e per quale motivo viene utilizzato.

DM

Gesdo Casarulo

ph

Sh

MA

وقاية من الربو

الربو هو عبارة عن مرض تصبح فيه المسالك الهوائية الداخلة إلى رئة الإنسان ضيقة وتنتج المخاط. وحين يحدث ذلك، يكون من الصعب التنفس. وثمة أمور يمكن أن تتسبب في حدوث نوبة ربو، من بينها الحساسية، والفيروسات المسببة للبرد، والأدوية الطبية، والغبار، والمواد الكيميائية، والتمرينات الرياضية والانفعالات.

للوفاية من الإصابة بنوبات الربو

- احتفظ بدواء الربو معك طوال الوقت. وحافظ على تناول الأدوية حسب الجدول الزمني حتى إذا لاحظت تلاشي الأعراض.
- تجنب تدخين السجائر والغليون والسيجار.
- ابتعد عن المأكولات أو الأدوية أو الأشياء التي تسهم في ظهور أعراض الربو. وتسمى هذه الأشياء بالمشيرات.
- تجنب الاختلاط بالأشخاص المصابين بالبرد أو الأنفلونزا.
- احرص على الراحة وشرب كميات كبيرة من السوائل عند ظهور أول أعراض البرد.
- تنفس من خلال وشاح أو غير ذلك من الأغشية في الطقس البارد.
- تحدث إلى طبيبك بشأن تمرين لتقوية رئتيك.
- قلل من التوتر.

اتصل برقم 911 على الفور إذا كنت تعاني من:

- صفير حاد يصاحب التنفس، أو مشكلات شديدة في التنفس أو سعال شديد.
- ألم في الصدر.
- تحول الشفافة أو الأظافر إلى اللون الرمادي أو الأزرق.

Handwritten signatures and marks at the bottom of the page, including a large signature on the left and a green mark on the right.