

PERTOSSE

PERTOSSE: affezione della prima infanzia con esordio infiammatorio naso-faringeo e successivo interessamento delle vie aeree inferiori con accessi parossistici di tosse, fenomeni broncospastici con difficoltà inspiratorie

La malattia

La pertosse (o tosse canina) è una malattia causata dal batterio G-Bordetella pertussis.

E' una delle malattie infettive più contagiose che si conoscano tanto che un bambino con pertosse può contagiare fino al 90% di bambini non immuni con cui viene a contatto. Si trasmette per via aerea da persona a persona con la tosse o gli starnuti.

La malattia non complicata dura circa da 6 a 10 settimane e si compone di tre stadi:

- **catarrale**
- **parossistico**
- **della convalescenza**

Patogenesi

- Penetrazione attraverso vie aeree
- Localizzazione: mucosa tracheobronchiale
- Provoca **flogosi catarrale** (1° FASE) per 1-4 settimane con rinofaringite, tosse e catarro bronchiale
- 2° FASE: **periodo parossistico o accessuale**, di 3-4 settimane, sintomi: tosse parossistica ed espettorazione. Può provocare perdite ematiche e vomito
- 3° FASE-Guarigione: tosse non più spasmodica
- Infezione → anticorpi → immunità (non duratura)

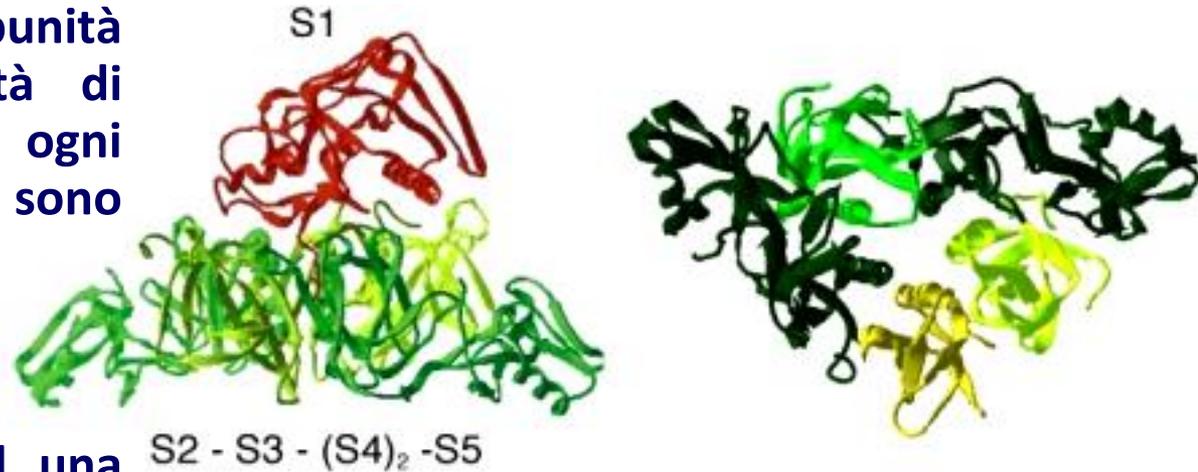
FATTORI DI VIRULENZA DI BORDETELLA PERTUSSIS

Batterio aderisce alle cellule epiteliali delle alte vie respiratorie tramite adesine e fimbrie e qui produce varie tossine tra cui la PT

Factor (size)	Expression	Species	Function	Cellular location	In acellular vaccine?
FHA (200 kDa)	All		Adhesin	Surface and secreted	Yes
Fimbriae (polymerized)	All		Adhesin	OM	Some
Pertactin (69 kDa)	All		Adhesin	OM	Some
BrkA (74 kDa)	Variable		Complement resistance/adhesin	OM	No
TCF (64 kDa)		<i>B. pertussis</i>	Adhesin (?)	OM	No
Vag8 (95 kDa)	Variable		Unknown	OM	No
Pertussis toxin		<i>B. pertussis</i>	Immunosuppression	Secreted	Yes
Adenylate cyclase toxin	All		Immunosuppression	OM	No
Dermonecrotic toxin	All		Variable	Cytoplasm	No

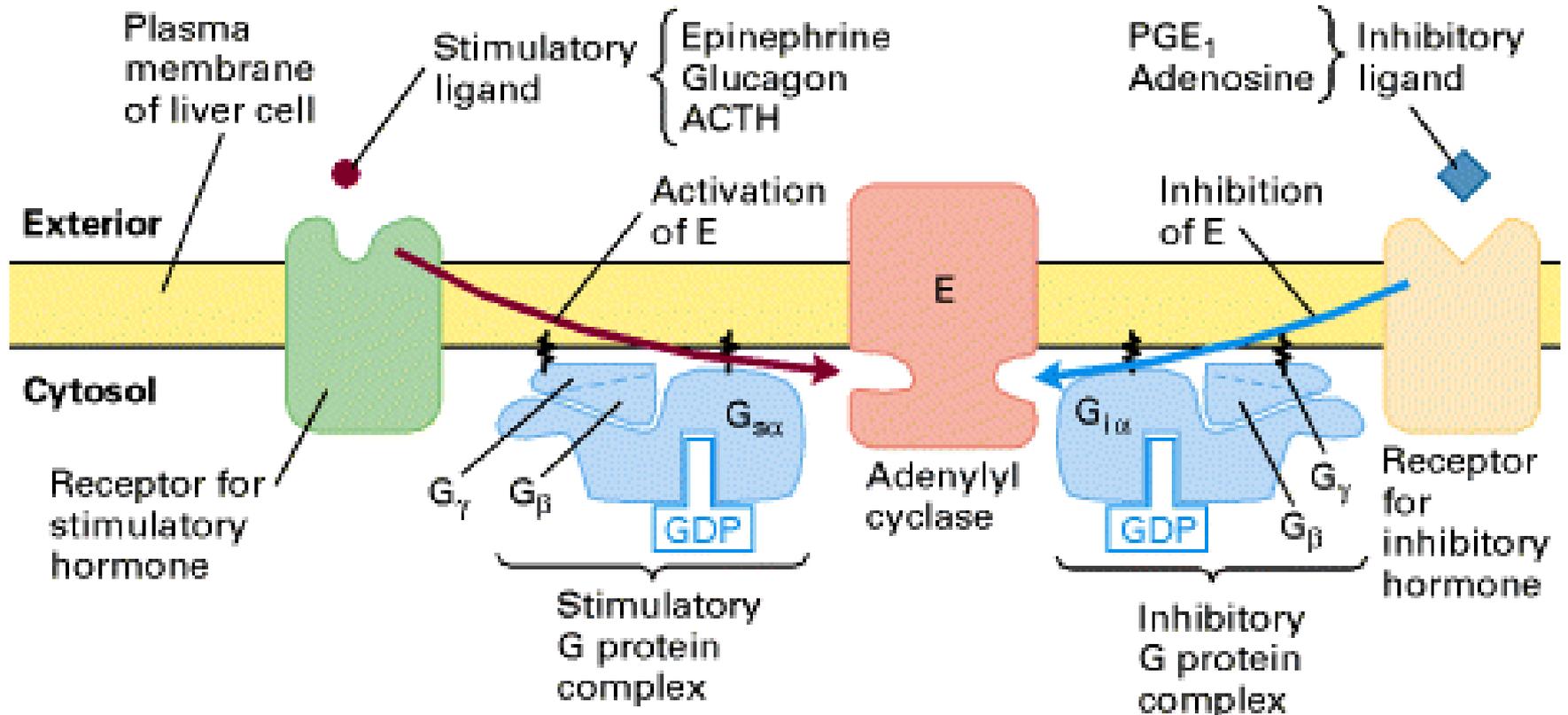
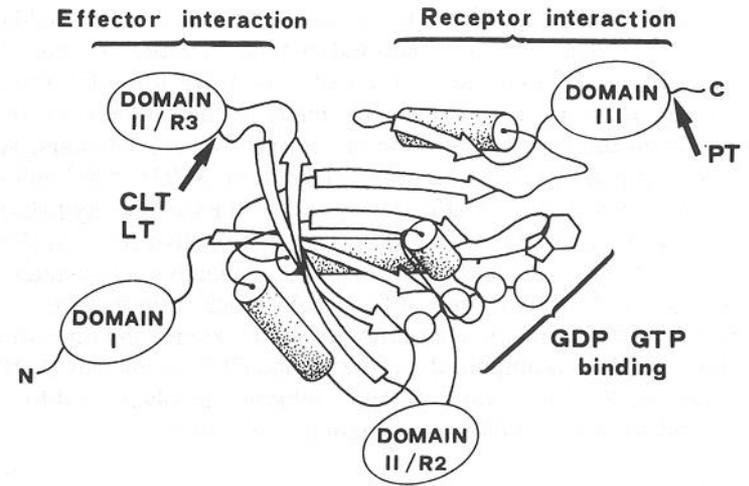
- Tossina AB₅ di 105 kDa
- Costituita da una subunità tossica S1 e 5 subunità di legame (da S2 a S5; in ogni molecola di tossina sono presenti 2 subunità S4)
- La subunità B si lega ad una glicoproteina ad alto peso molecolare contenente N-acetilglucosamina
- La porzione S1 della tossina ha attività **ADP ribosilante** nei confronti della proteina Gi, che regola l'attività **dell'adenilato ciclasi**

STRUTTURA DELLA TOSSINA PT



PT ADP-ribosila una $G_{i\alpha}$

Il risultato è ancora un aumento di cAMP



Aumento dell'AMPC mediato dalla tossina pertossica provoca diversi danni in conseguenza delle diverse cellule bersaglio

- A livello delle cellule delle alte vie respiratorie provoca un aumento delle secrezioni e della produzione di muco, caratteristiche dello stato parossistico della pertosse.
- Inoltre a livello dei fagociti provoca l'inibizione di:
 - Chemiotassi
 - Fagocitosi
 - Burst Respiratorio
 - Funzione battericida

Quindi PT aiuta il batterio ad evitare la sua distruzione da parte del sistema immunitario

La compromissione del sistema immunitario da parte della PT spiega la frequenza di infezioni secondarie come polmoniti ed oti

Vaccinazione

```
graph TD; A[Vaccinazione] --> B[Dal 1940  
Vaccini a cellule intere]; A --> C[Dal 1995  
Vaccini con proteine immunogene purificate]; B --> D[Efficacia variabile  
per ceppo e  
modalità preparazione]; C --> E[Efficacia maggiore]; E --> F[No effetti collaterali];
```

Dal 1940

Vaccini a cellule intere



Efficacia variabile
per ceppo e
modalità preparazione

Dal 1995

Vaccini con proteine
immunogene purificate



Efficacia maggiore



No effetti collaterali

Esempi di Tossine AB

Toxin	Organization	Activity
Diphtheria toxin	AB	ADP ribosylation
Exotoxin A	AB	ADP ribosylation
Botulinum toxin	AB	Zn ⁺⁺ protease
Tetanus toxin	AB	Zn ⁺⁺ protease
Cholera toxin	AB ₅	ADP ribosylation
Shiga toxin	AB ₅	Cleaves 28S rRNA
Anthrax toxin LF	A-B	Zn ⁺⁺ protease
Anthrax toxin EF	A-B	Adenylate cyclase

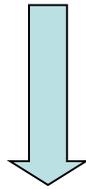
TOSSINE CON ATTIVITA' ZN-ENDOPEPTIDASICA

NEUROTOSSINA TETANICA

NEUROTOSSINE BOTULINICHE

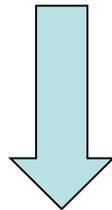
Neurotossine clostridiali

Clostridium tetani



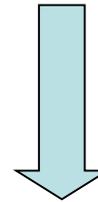
Tetanus toxin

(1 neurotoxin)



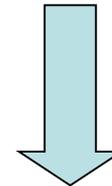
TETANUS

Clostridium botulinum



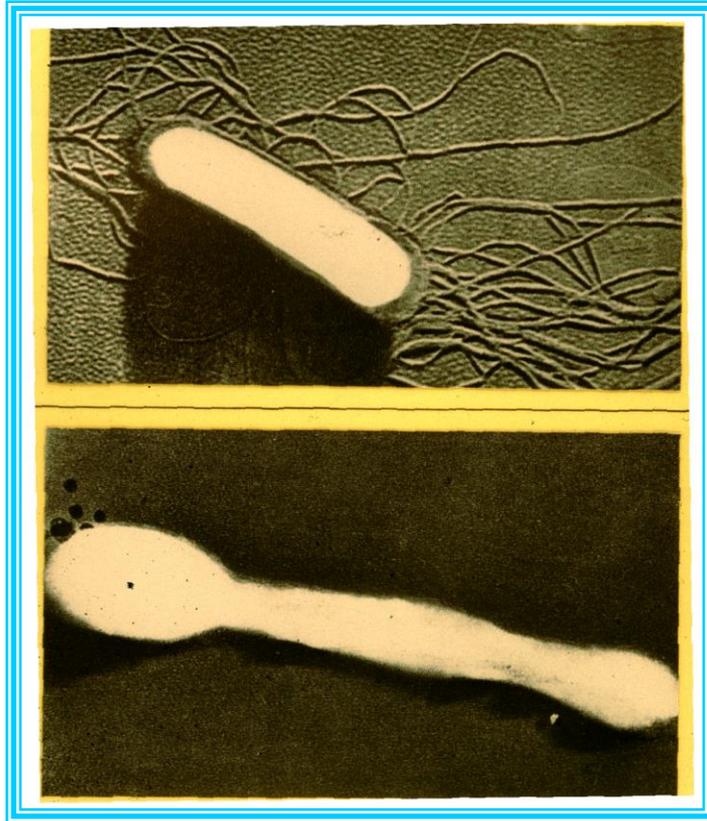
Botulinum neurotoxins

(7 neurotoxins: BoNT/A-BoNT/G)



BOTULISM

Clostridium tetani e *Clostridium botulinum*



Batterio

Anaerobio
Non causa lesioni
Non invade i tessuti circostanti
Intestino ruminanti (amb. Anaerobico)



Spora

Resistenza all'essiccazione
Ubiquitarie
Intestino ruminanti

Batteri Anaerobi obbligati Sporigeni

I Clostridi sono molto diffusi nell'ambiente sotto forma di spore resistenti a:
Essiccamento, Calore, Acidi e basi



Tetanus



Ippocrate

(460 - 377 bC)



ΤΈΤΑΝΟΣ :
contrattura

TETANO

Spasmodica contrattura muscolare generalizzata (paralisi spastica)

1. Inizia dai muscoli facciali (masseteri, trismus e risus sardonius)

2. Collo

3. Musc. colonna vertebrale

4. Musc. addome e arti



Paziente tetanizzato

- Dispnea
- Copiosa sudorazione
- Ipertermia
- Collasso cardiaco e insuff. Respiratoria → collasso MORTE
- Superamento fase acuta danni neurologici → permanenti

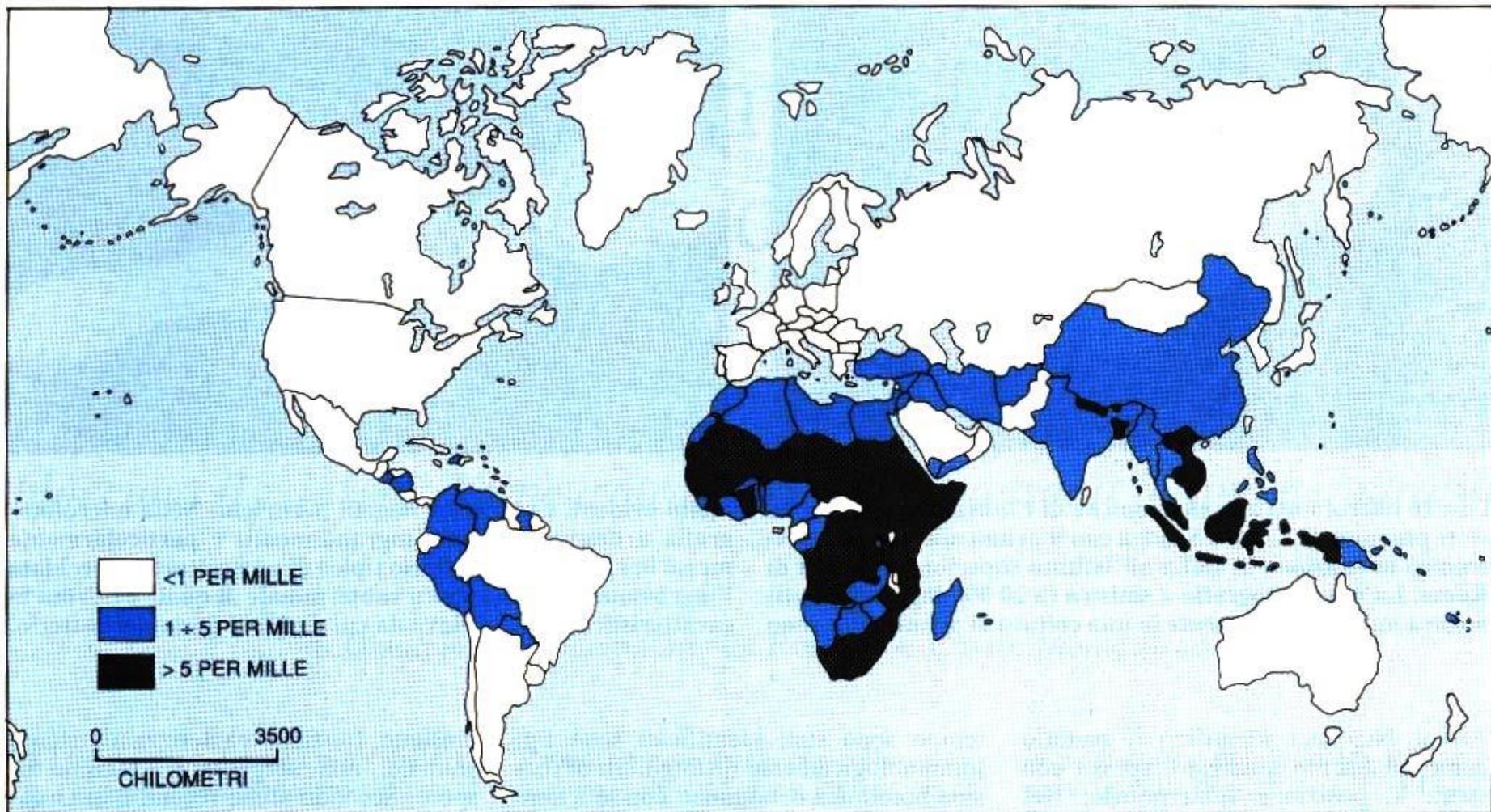
IL TETANO SI CONTRAE PER
CONTAMINAZIONE DELLE FERITE
CON LE SPORE



T. neonatale

Incidenza del tetano neonatale nel mondo

Paesi sottosviluppati 450.000 neonati/anno → 1° causa di morte neonati



La cartina illustra la distribuzione del tetano neonatale nel mondo secondo i dati dell'Organizzazione mondiale della sa-

nità relativamente al 1991. L'incidenza del tetano nell'adulto non è molto diversa; presenta però alti valori anche in Brasile.

CALENDARIO VACCINALE

	Nasc	3° mese	5° mese	11° mese	12° mese	15° mese	3° anno	5-6 anni	11-12 anni	14-15 anni
DTP		<u>DTP</u>	<u>DTP</u>	<u>DTP</u>				DTP	Td	
polio		<u>IPV</u>	IPV	IPV			IPV			
Ep B	Epatite B-0*	<u>Epatite B</u>	Epatite B	Epatite B					Epatite B _s	
MPR					<u>MPR_{oo}</u>			MPR _#		
Hib		<u>Hib</u>	Hib	Hib						

In caso di traumi (es. incidente) in pronto soccorso viene accertata la presenza di una copertura vaccinale recente, e ci si regola in base al tipo di ferita, che può supportare o meno la germinazione delle spore.

In genere:

- Con ferita pulita, si somministra una dose di anatoxina/tossoidi entro 24h nei soggetti vaccinati da più di 10 anni;
- Con ferita sporca, una dose di anatoxina entro 24h nei soggetti vaccinati da più di 5 anni;
- Nei soggetti non vaccinati, oltre alla somministrazione di tossoidi, si fa una profilassi di tipo passivo tramite l'iniezione di immunoglobuline.

Clostridium botulinum



Justinus Kerner, 1822



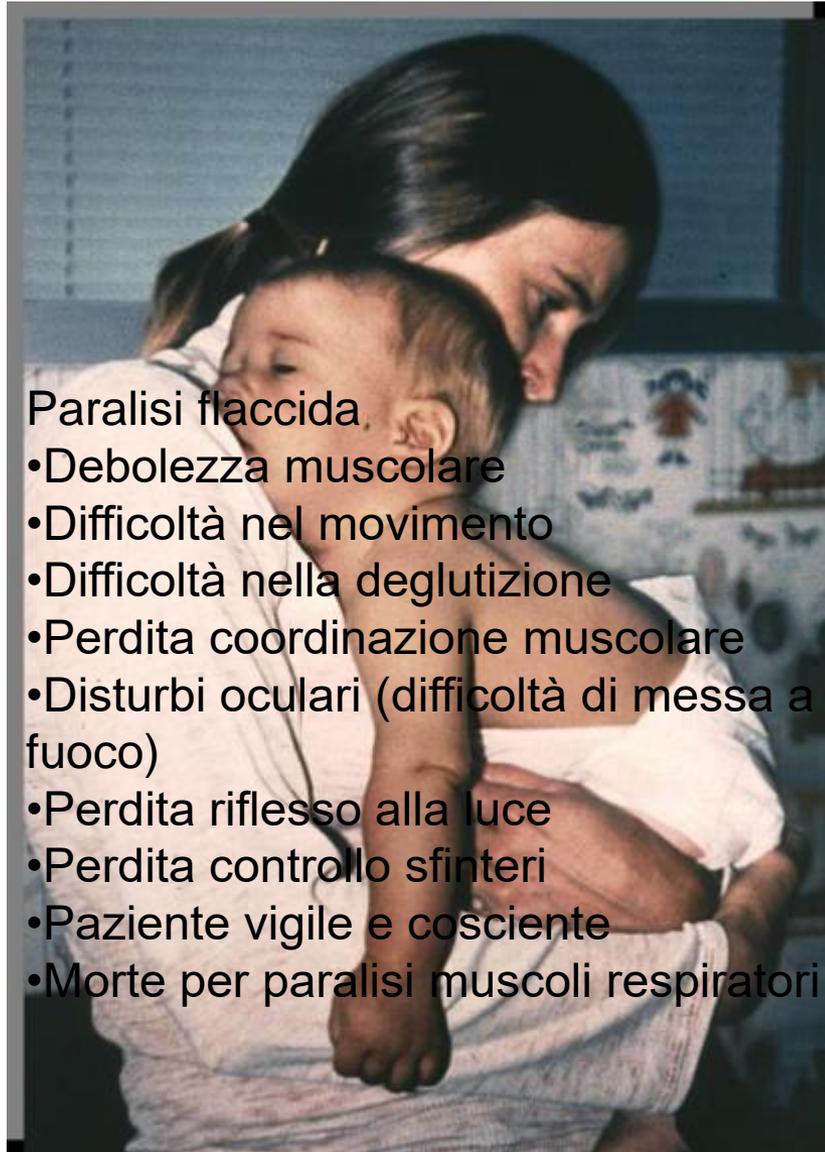
Emile Van Ermengem, 1897



Botulus= salsiccia

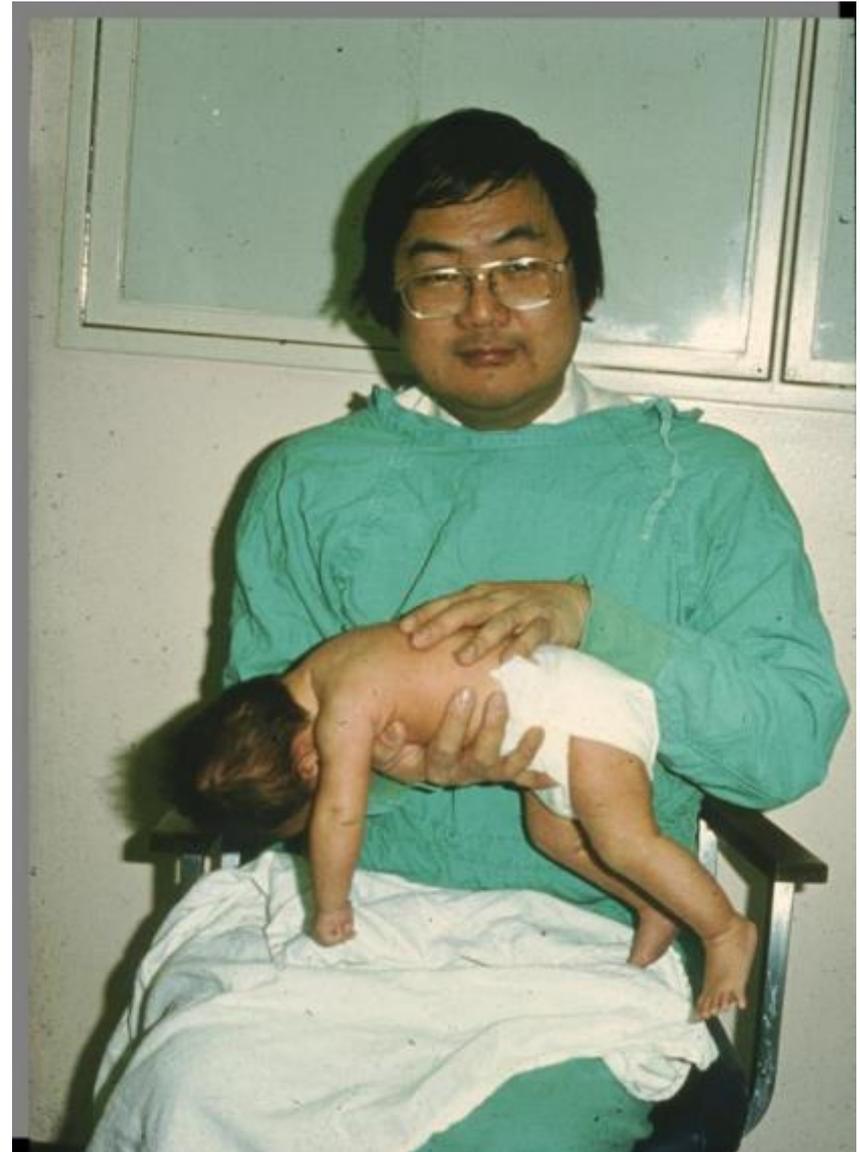
Via di penetrazione diversa da C. tetani. Via enterale, molto raro il botulismo da ferita

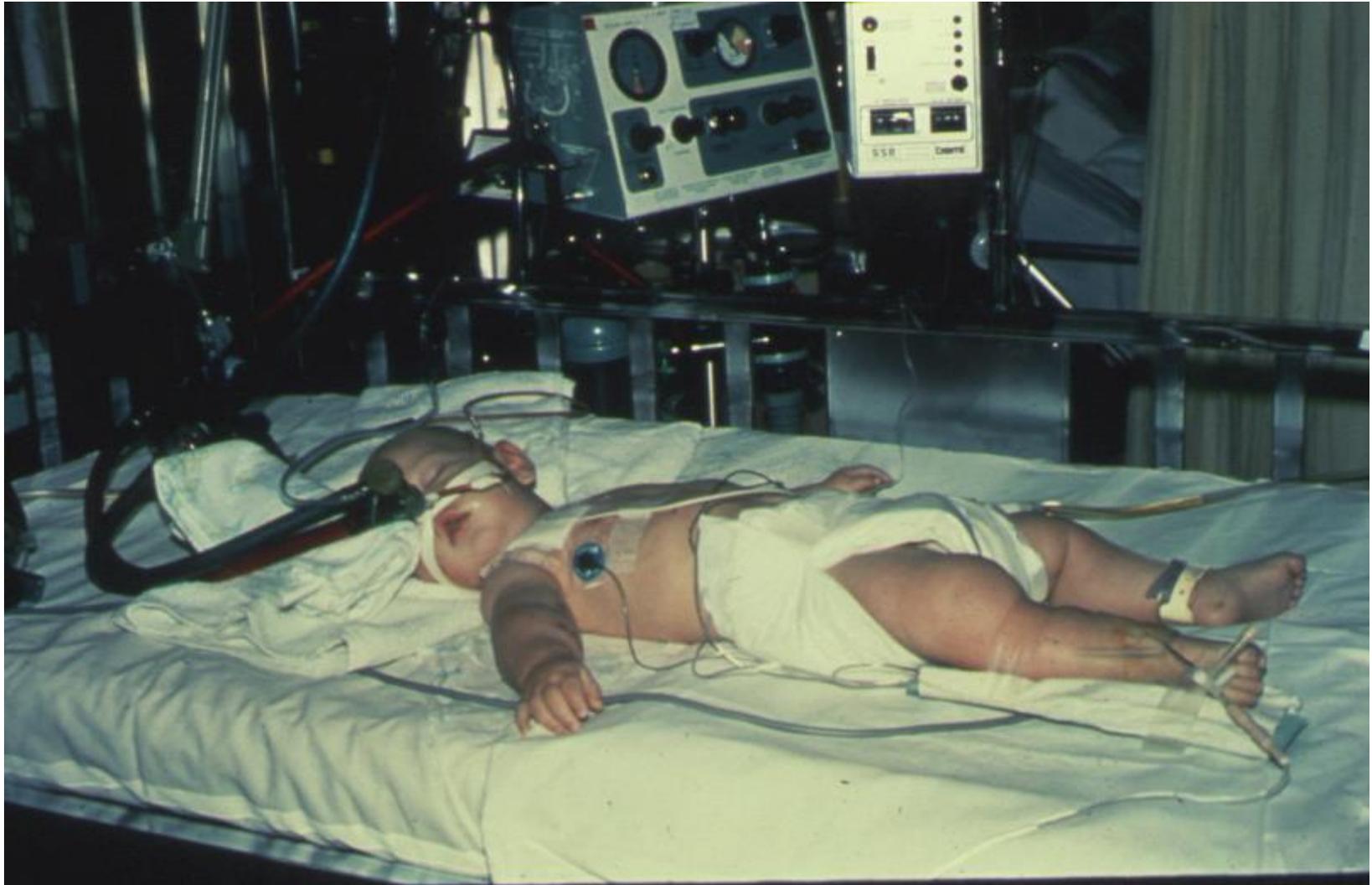
BOTULISMO



Paralisi flaccida

- Debolezza muscolare
- Difficoltà nel movimento
- Difficoltà nella deglutizione
- Perdita coordinazione muscolare
- Disturbi oculari (difficoltà di messa a fuoco)
- Perdita riflesso alla luce
- Perdita controllo sfinteri
- Paziente vigile e cosciente
- Morte per paralisi muscoli respiratori





Most patients survive botulism, but their complete recovery occurs slowly and can require mechanical ventilation (mortality around 8%).

LA PRINCIPALE FORMA DI BOTULISMO E' IL BOTULISMO ALIMENTARE
che deriva dall'ingestione di cibi contenenti la tossina preformata.

Il 90% dei casi di botulismo alimentare mondiale è legato al consumo di conserve artigianali o casalinghe sott'olio



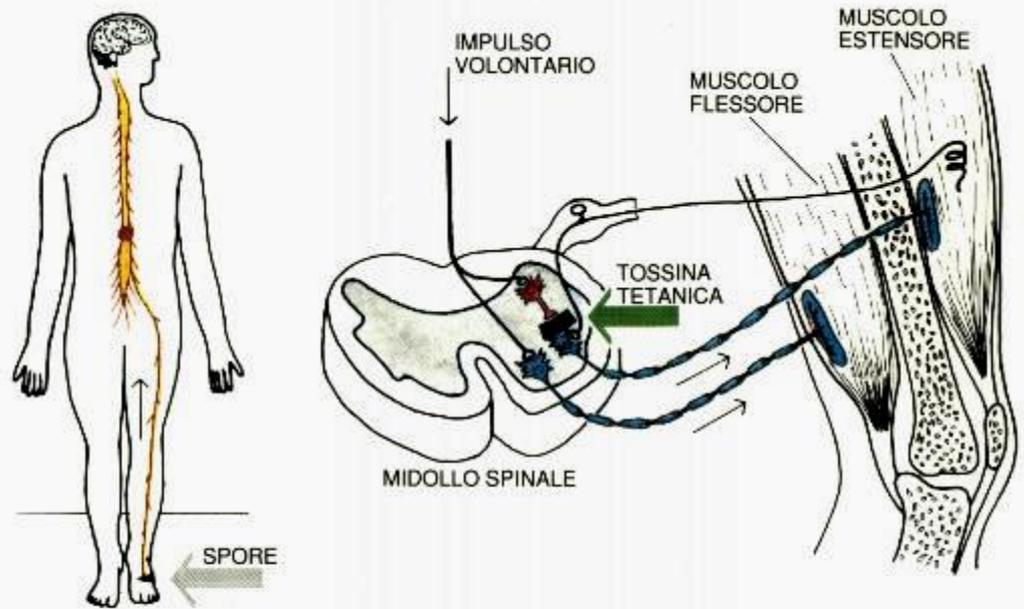
BOTULISMO INFANTILE: Forma di botulismo che insorge in bambini al di sotto del 1 anno di vita per ingestione di spore di *Cl. botulinum* per incompleta flora batterica dei neonati



BOTULISMO DA FERITA: molto raro descritto in soggetti facenti uso di droghe per via endovenosa

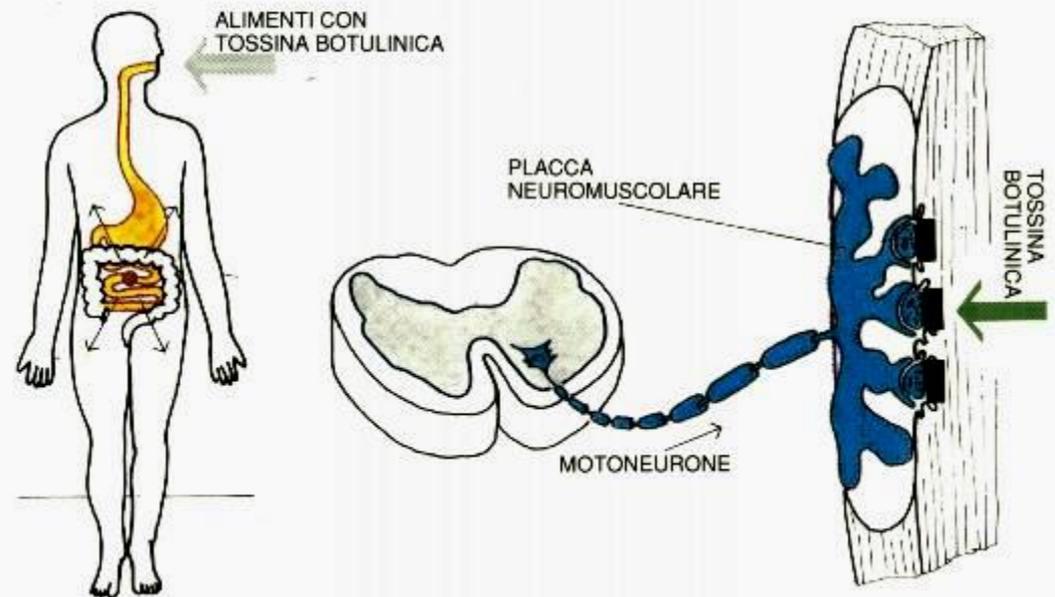
TETANO

SNC
paralisi spastica

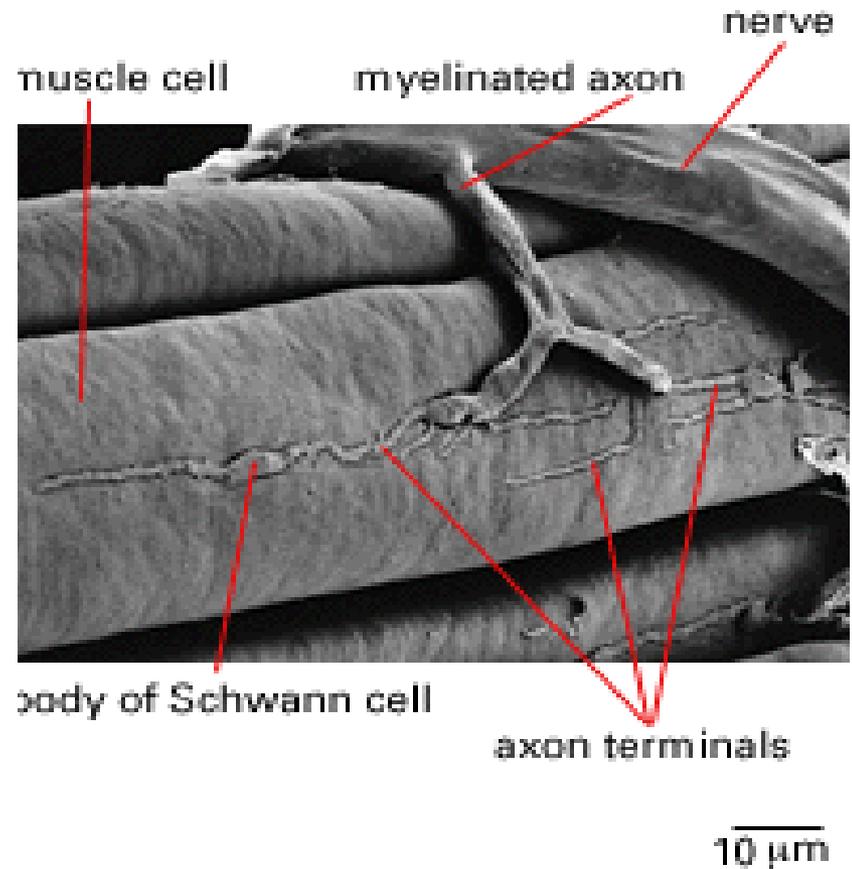
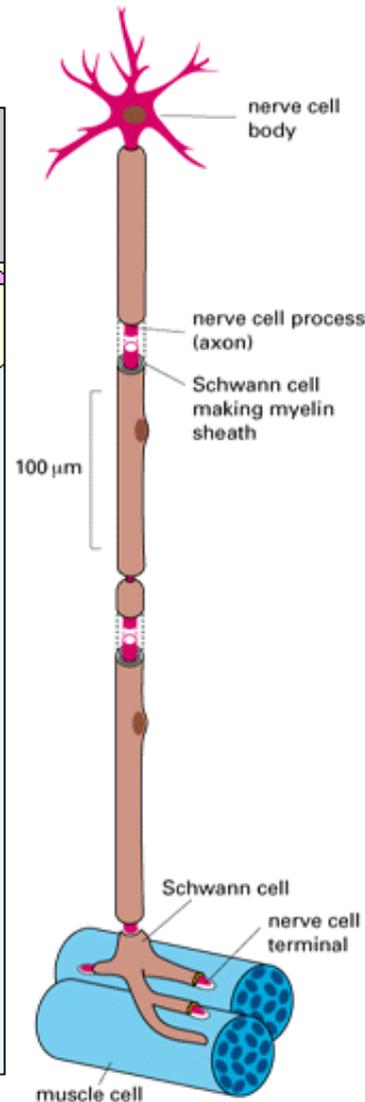
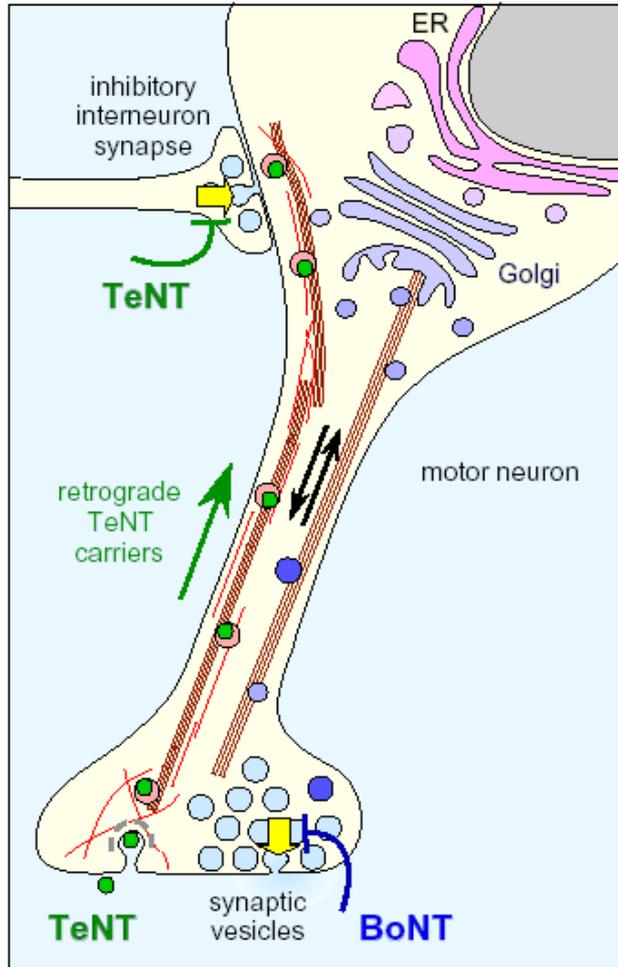


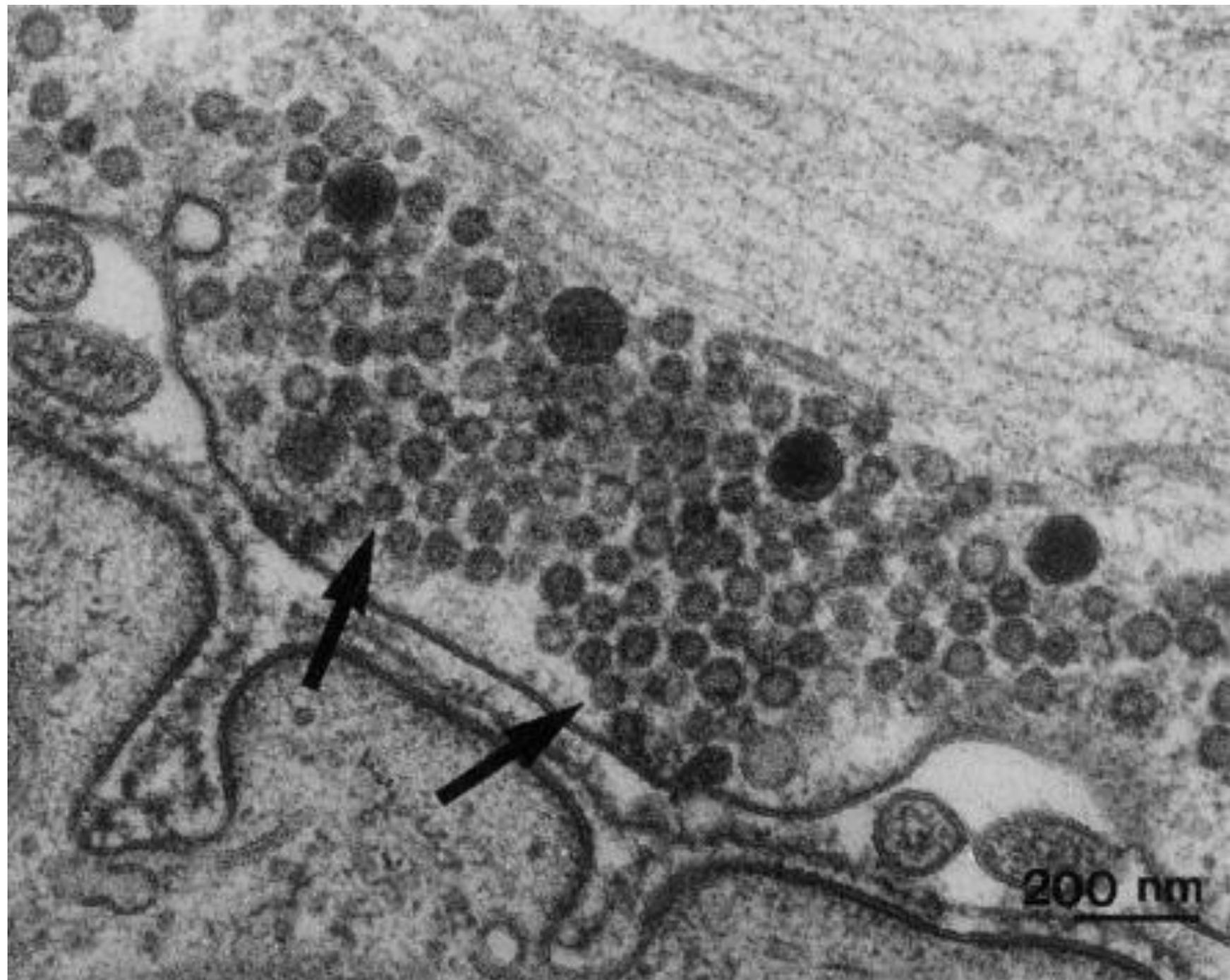
BOTULISMO

SNP
paralisi flaccida

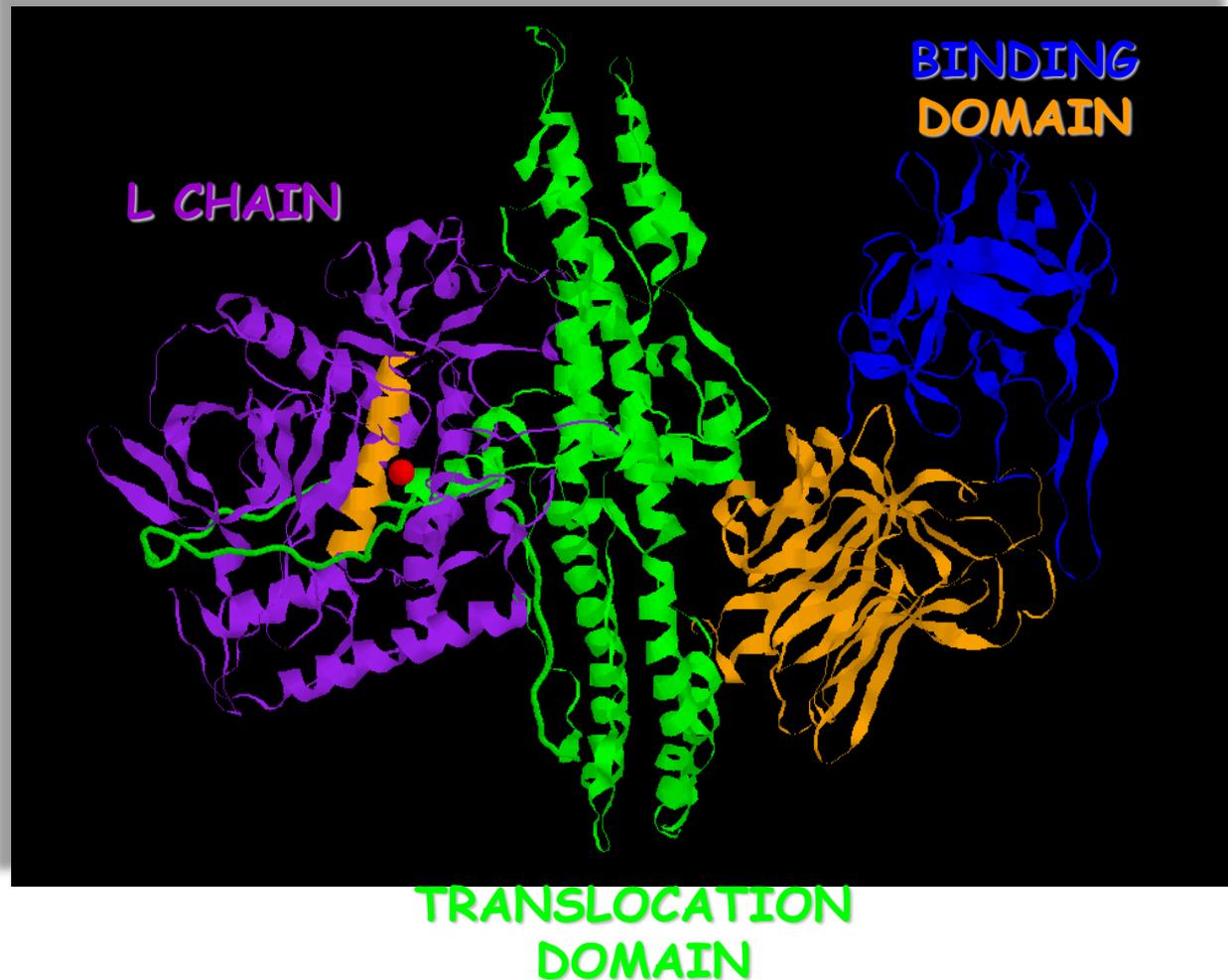
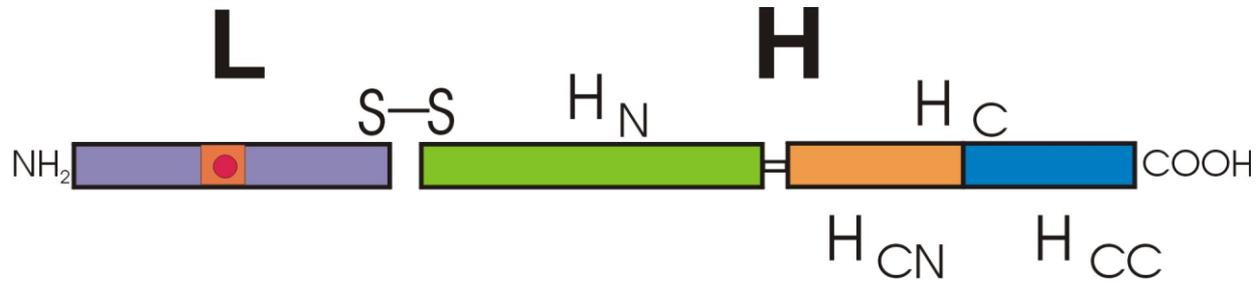


NMJ STRUCTURE



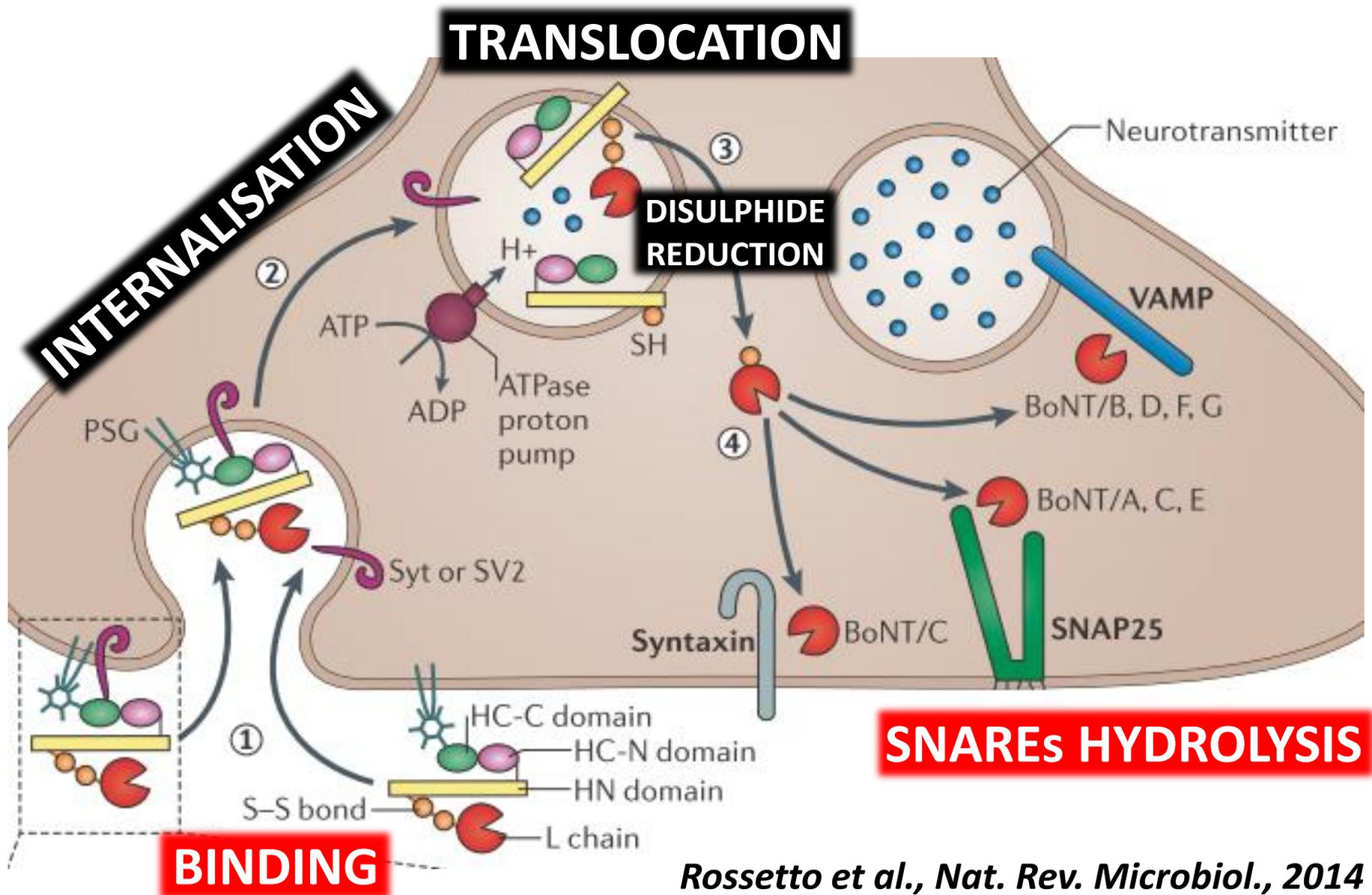


STRUCTURE OF CLOSTRIDIAL NEUROTOXINS

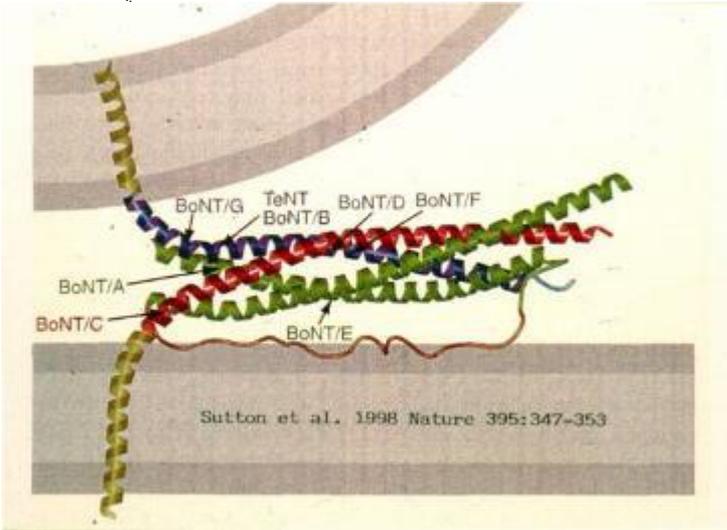
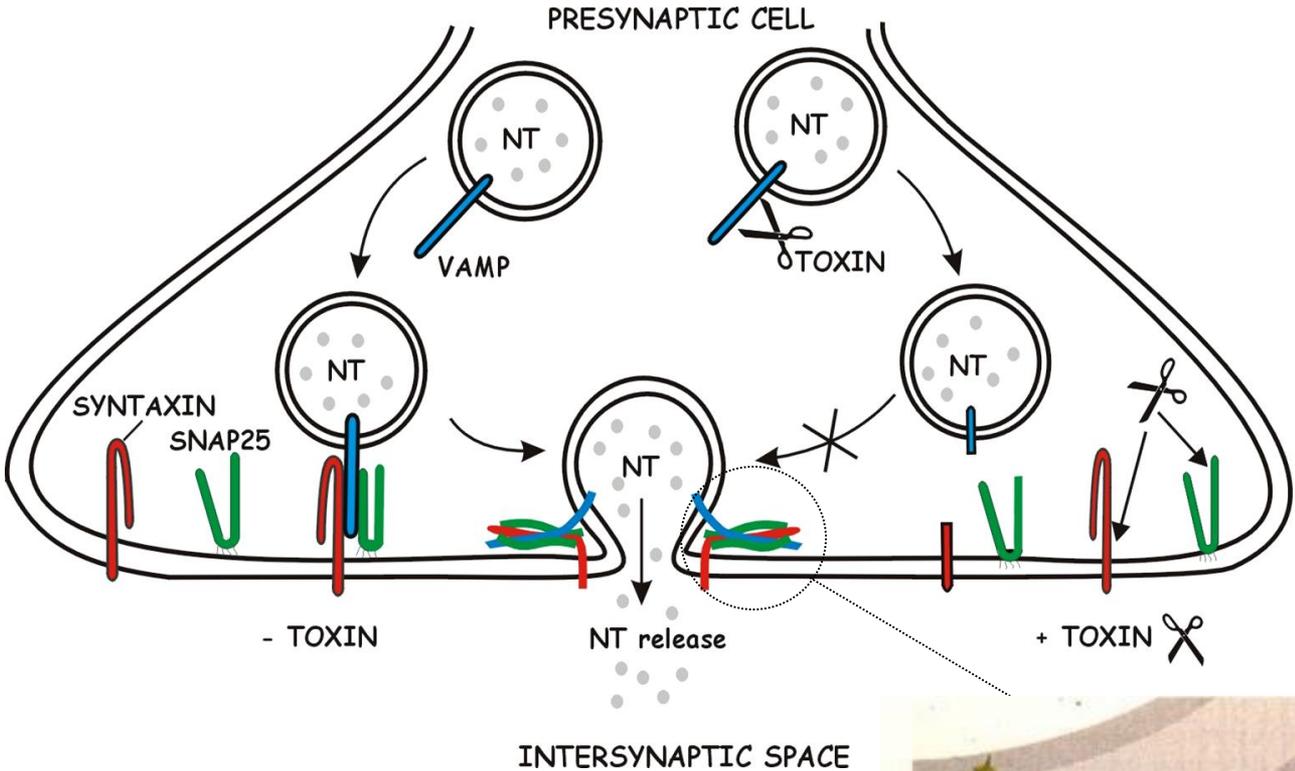


Nerve Terminal Intoxication

Structure – mechanism relationship



SNARE COMPLEX

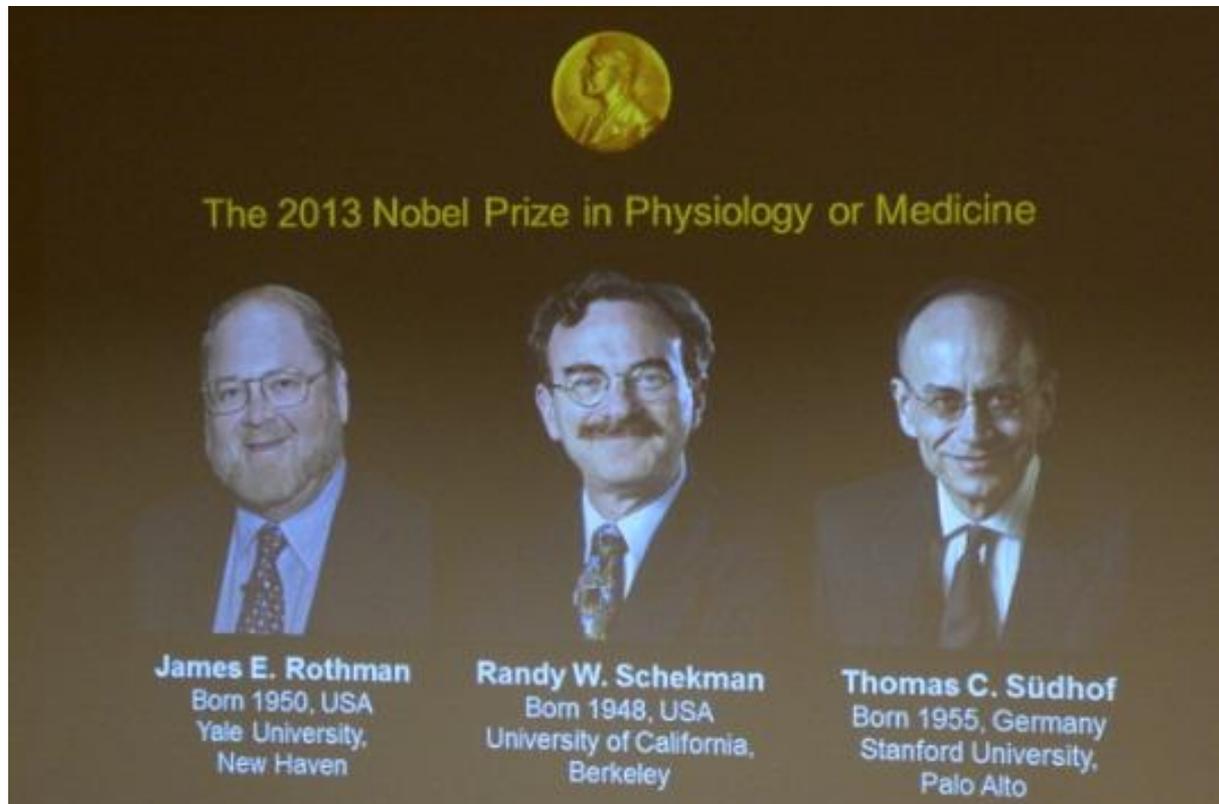


The 2013 Nobel Prize in Physiology or Medicine

jointly to

James E. Rothman, Randy W. Schekman
and Thomas C. Südhof

for their discoveries of machinery regulating vesicle traffic,
a major transport system in our cells



NATURE · VOL 359 · 29 OCTOBER 1992

Tetanus and botulinum-B neurotoxins block neurotransmitter release by proteolytic cleavage of synaptobrevin

Giampietro Schiavo*, **Fabio Benfenati†**,
Bernard Poulain‡, **Ornella Rossetto***,
Patrizia Polverino de Laureto§,
Bibhuti R. DasGupta|| & **Cesare Montecucco***

NATURE · VOL 372 · 1 DECEMBER 1994

SNARE motif and neurotoxins

**Ornella Rossetto, Giampietro Schiavo
Cesare Montecucco***

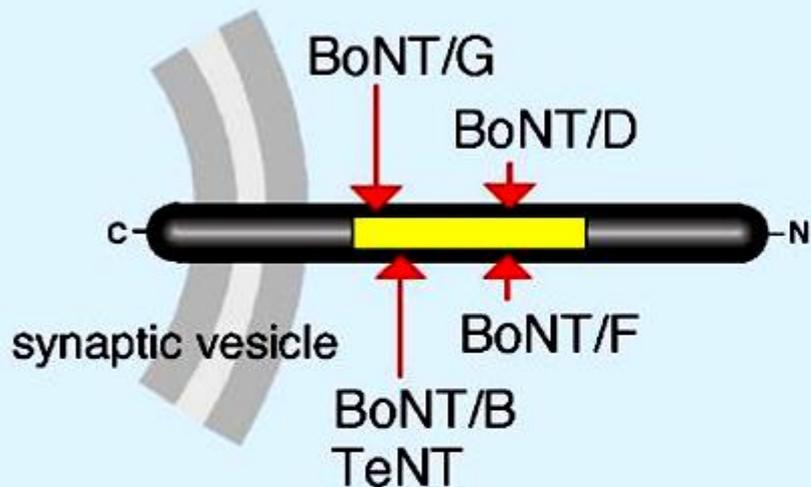
*Dipartimento di Scienze Biomediche and
Centro CNR Biomembrane,
Università di Padova,
75 Via Trieste, 75 - 35121 Padova, Italy*

NATURE REVIEWS | MICROBIOLOGY VOLUME 12 | AUGUST 2014

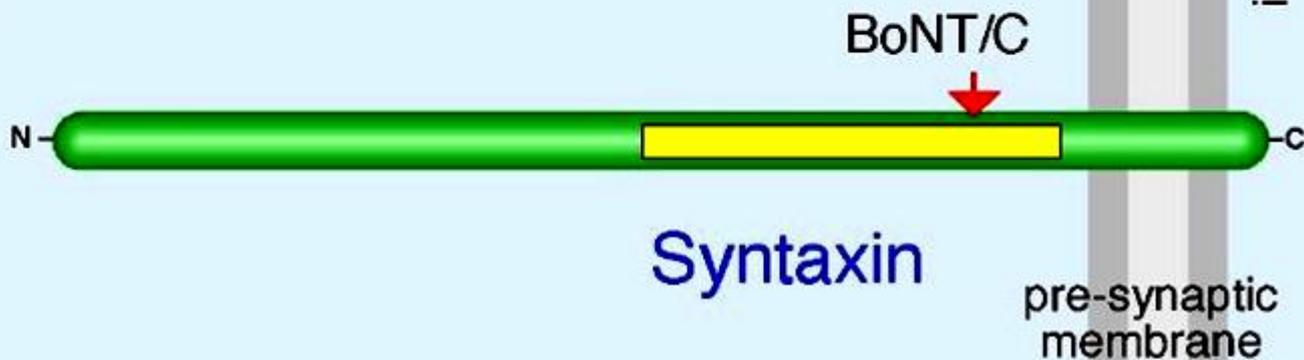
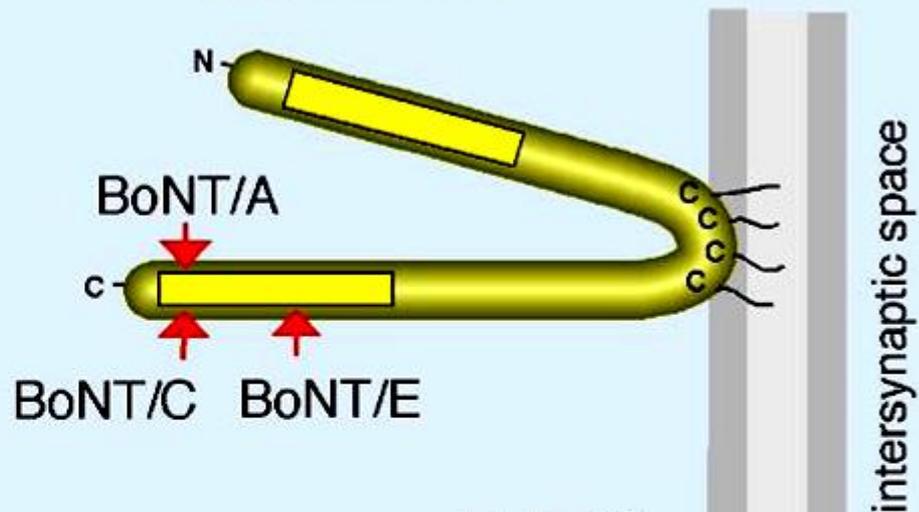
Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights

Ornella Rossetto, Marco Pirazzini and Cesare Montecucco

VAMP/Synaptobrevin



SNAP-25

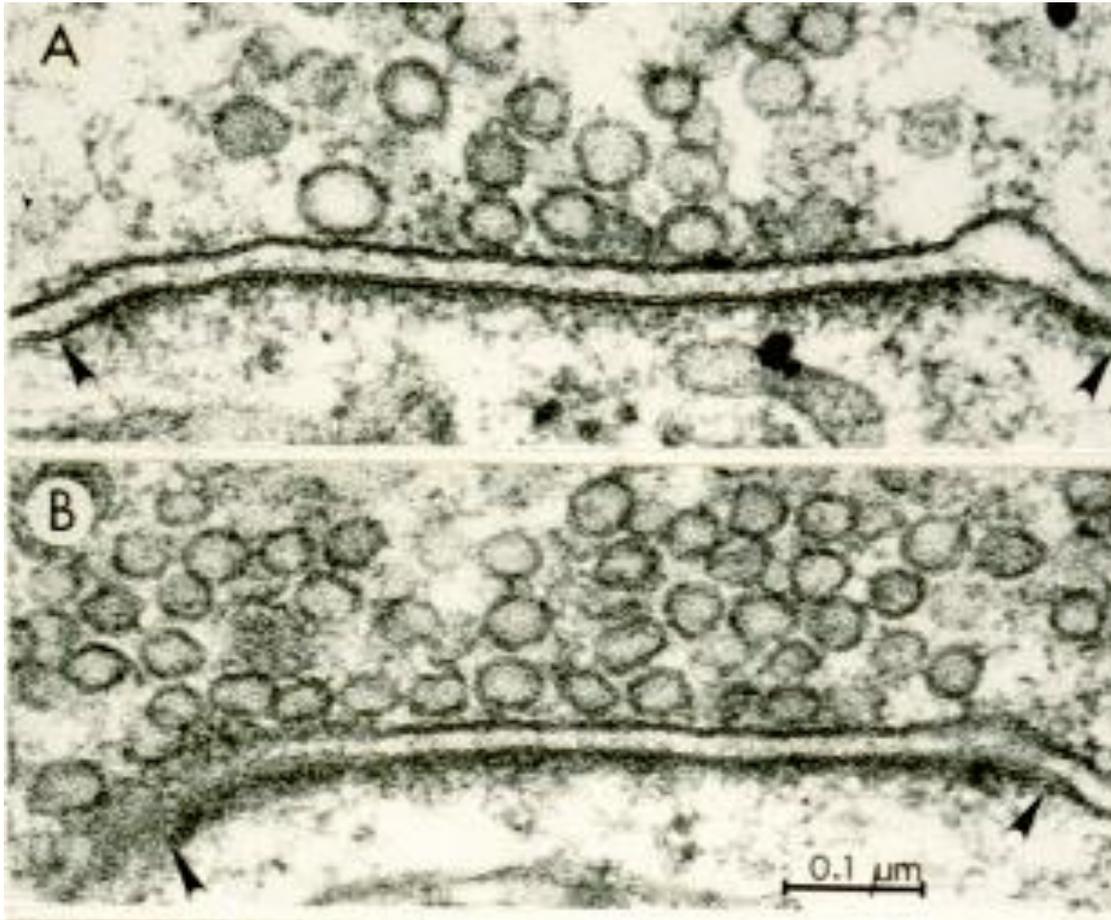


Isoforme BoNT

B D G F
A C E
C

Bersagli intracellulari

VAMP (sinaptobrevina)
SNAP-25
Sintaxina



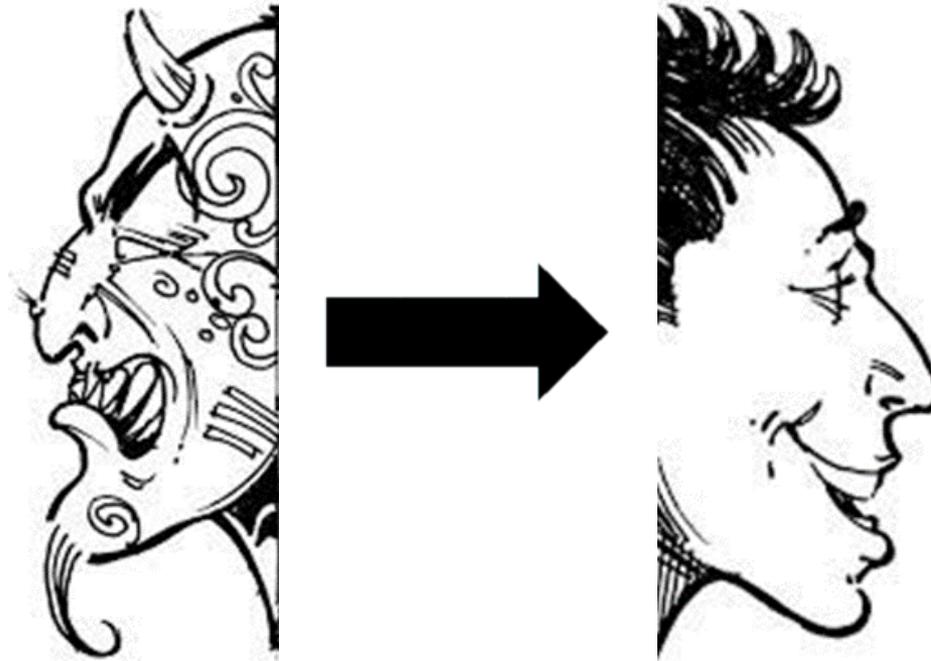
sinapsi di controllo

sinapsi intossicata

Tetanus and botulinum neurotoxins: turning bad guys into good by research

Ornella Rossetto^a, Michela Seveso^a, Paola Caccin^a, Giampietro Schiavo^b,
Cesare Montecucco^{a,*}

TOXICON 2001



A) UTILIZZO DELLA TOSSINA BOTULINICA A COME AGENTE TERAPEUTICO

B) UTILIZZO DELLE TOSSINE BOTULINICHE COME STRUMENTI RI RICERCA

QUAL E' IL RAZIONALE ALLA BASE DELL'USO DELLA TOSSINA BOTULINICA COME AGENTE TERAPEUTICO?

- La tossina botulinica è altamente specifica per i terminali colinergici
- Piccolissime quantità sono sufficienti per bloccare i terminali colinergici che innervano le fibre muscolari ma anche quelli autonomici che innervano le ghiandole
- L'azione della tossina è reversibile
- Diffonde molto poco dal sito di iniezione
- Esistono molte patologie umane caratterizzate da iperattività dei terminali colinergici

BoNT è un farmaco formidabile per trattare moltissime condizioni patologiche umane generate da iperattività dei terminali colinergici

USO TERAPEUTICO DELLE NEUROTOSSINE BOTULINICHE

1973 Dr. Alan Scott usò per primo la BoNT/A come agente terapeutico per trattare lo strabismo nelle scimmie

1978 Scott trattò i primi pazienti volontari con strabismo

1989 FDA approvò l'utilizzo della BoNT/A nell'uomo per il trattamento di strabismo, blefarospasmo ed emispasmo facciale

THERAPEUTIC USES

- **Cosmetic use**
 - Hyperkinetic facial lines (glabellar frown lines, crow's feet)
 - Hypertrophic platysma muscle bands
- **Sweating, salivary, and allergy disorders**
 - Axillary and palmar hyperhidrosis
 - Frey syndrome, also known as auriculotemporal syndrome (gustatory sweating of the cheek after parotid surgery)
 - Drooling in cerebral palsy and other neurological disorders
 - Nasal allergy
- **Strabismus and nystagmus**
- **Smooth muscle hyperactive disorders**
 - Neurogenic bladder – Detrusor hyperreflexia BPH
 - Achalasia cardia
 - Hemorrhoids, Chronic anal fissures
- **Focal dystonias** - Involuntary, sustained, or spasmodic patterned muscle activity
 - Cervical dystonia (spasmodic torticollis)^[3,4]
 - Blepharospasm (eyelid closure)
 - Laryngeal, Limb, Oromandibular, Orolingual, Truncal dystonia
- **Spasticity**
- **Nondystonic disorders** of involuntary muscle activity
 - Hemifacial spasm, trismus
 - Tremors, tics, myoclonus.
- **Chronic pain and disorders of localized muscle spasms**
 - Chronic low back pain
 - Tension headache
 - Chronic migraine headache
 - Medication overuse headache
 - Lateral epicondylitis
 - Knee, Shoulder, Neuropathic pain

THERAPEUTIC USES

Cosmetic use

- Hyperkinetic facial lines (glabellar frown lines, crow's feet)
- Hypertrophic platysma muscle bands



before



after



THERAPEUTIC USES



Blefarospasmo



Emispasmo facciale



Spasticità

Focal dystonias - Involuntary, sustained, or spasmodic patterned muscle activity

- Cervical dystonia (spasmodic torticollis)^[3,4]
- Blepharospasm (eyelid closure)
- Laryngeal, Limb, Oromandibular, Orolingual, Truncal dystonia

Spasticity

- **Nondystonic disorders** of involuntary muscle activity
 - Hemifacial spasm, trismus
 - Tremors, tics, myoclonus.

(Faded text from the original slide, likely containing a list of conditions or treatments)

THERAPEUTIC USES

Sweating, salivary, and allergy disorders

- Axillary and palmar hyperhidrosis
- Frey syndrome, also known as auriculotemporal syndrome (gustatory sweating of the cheek after parotid surgery)
- Drooling in cerebral palsy and other neurological disorders
- Nasal allergy



Iperidrosi palmare

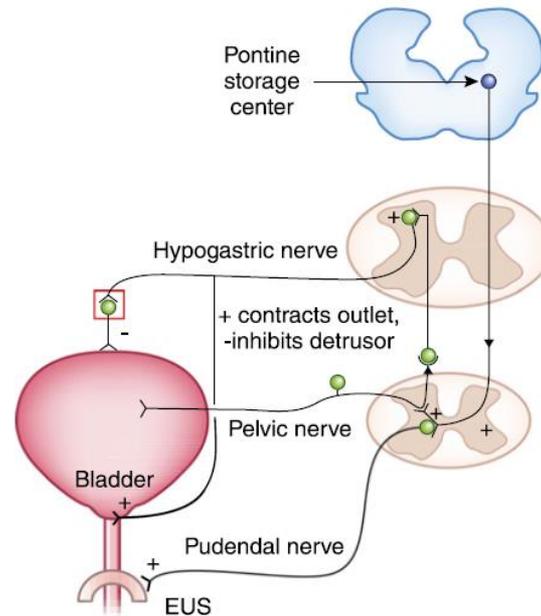


Iperidrosi ascellare

Botulinum Neurotoxin Serotype A Suppresses Neurotransmitter Release from Afferent as Well as Efferent Nerves in the Urinary Bladder

Smooth muscle hyperactive disorders

- Neurogenic bladder – Detrusor hyperreflexia BPH
- Achalasia cardia
- Hemorrhoids, Chronic anal fissures



THERAPEUTIC USES

- Chronic pain**
 - Chronic low back pain
 - Chronic neck pain
 - Chronic migraine headache
- Spasticity, stiffness, and other disorders**
 - Spasticity and stiffness
 - Chronic pain
 - Chronic low back pain
 - Chronic neck pain
- Head disorders**
 - Chronic low back pain
 - Chronic neck pain
 - Chronic migraine headache
 - Chronic tension headache

Chronic pain and disorders of localized muscle spasms

Chronic low back pain

Tension headache

Chronic migraine headache

Medication overuse headache

Lateral epicondylitis

Knee, Shoulder, Neuropathic pain

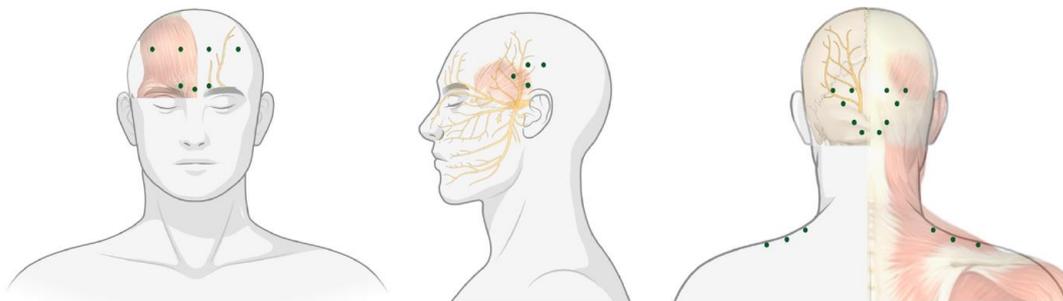
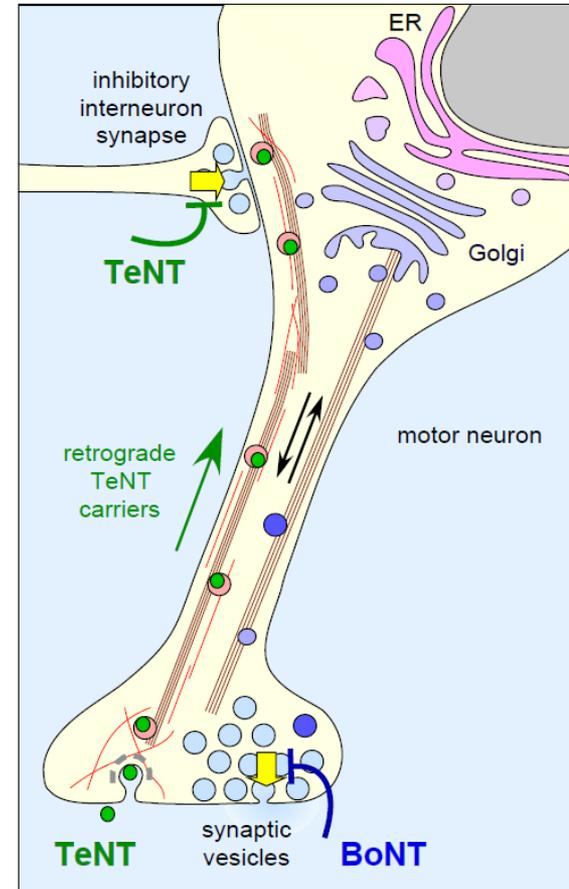
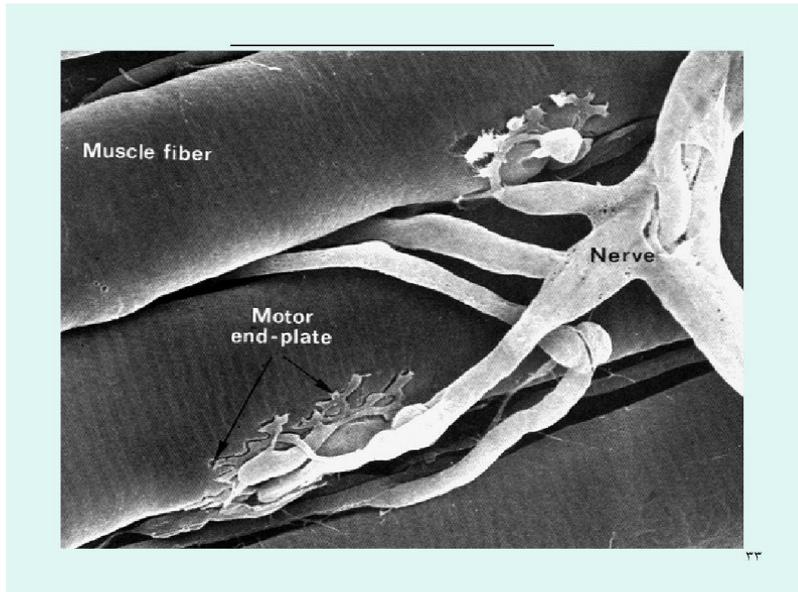


Figure 1. The PREEMPT protocol for injection of onabotulinumtoxinA (stylised)—green dots represent injection sites [12].

WHAT IS THE MECHANISM OF BoNT/A IN HUMAN THERAPY?

THE MAIN SITE OF ACTION OF BoNT IS THE PHERIPHERAL NERVOUS SYSTEM



.....HOWEVER SOME THERAPEUTIC EFFECTS CANNOT BE EXPLAINED BY THE ACTION ONLY AT THE PERIPHERY...

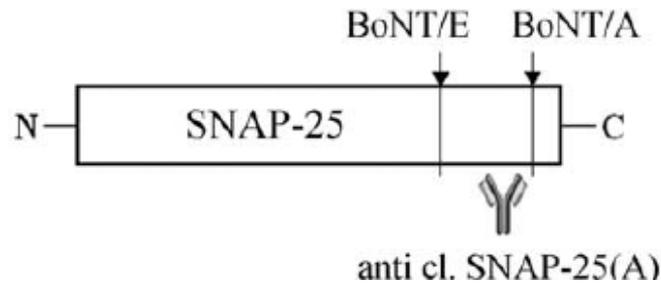
DIRECT CENTRAL EFFECTS - EVIDENCE OF BoNT/A RETROGRADE TRANSPORT

In collaborazione con il Professor Matteo Caleo



Matteo Caleo (1970-2022)

Production of Polyclonal Ab
against BoNT/A cleaved target

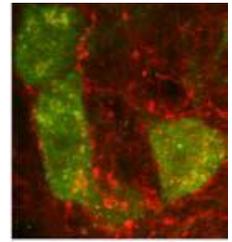


WB or Imaging by
Confocal Mycroscopy



Fluorescent secondary
antibodies

	kDa	Nor	<u>BoNT/A</u>	
	24			cl. S-25(A)
	51			β -tubulin



After BoNT/A injection at the center of the whisker pad, cleaved SNAP-25 was detected in the facial nucleus, confirming migration of toxin along motoneurons

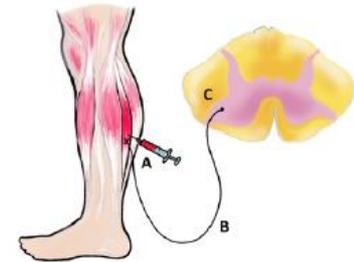
Retrograde transport in motoneurons

Long-Distance Retrograde Effects of Botulinum Neurotoxin A

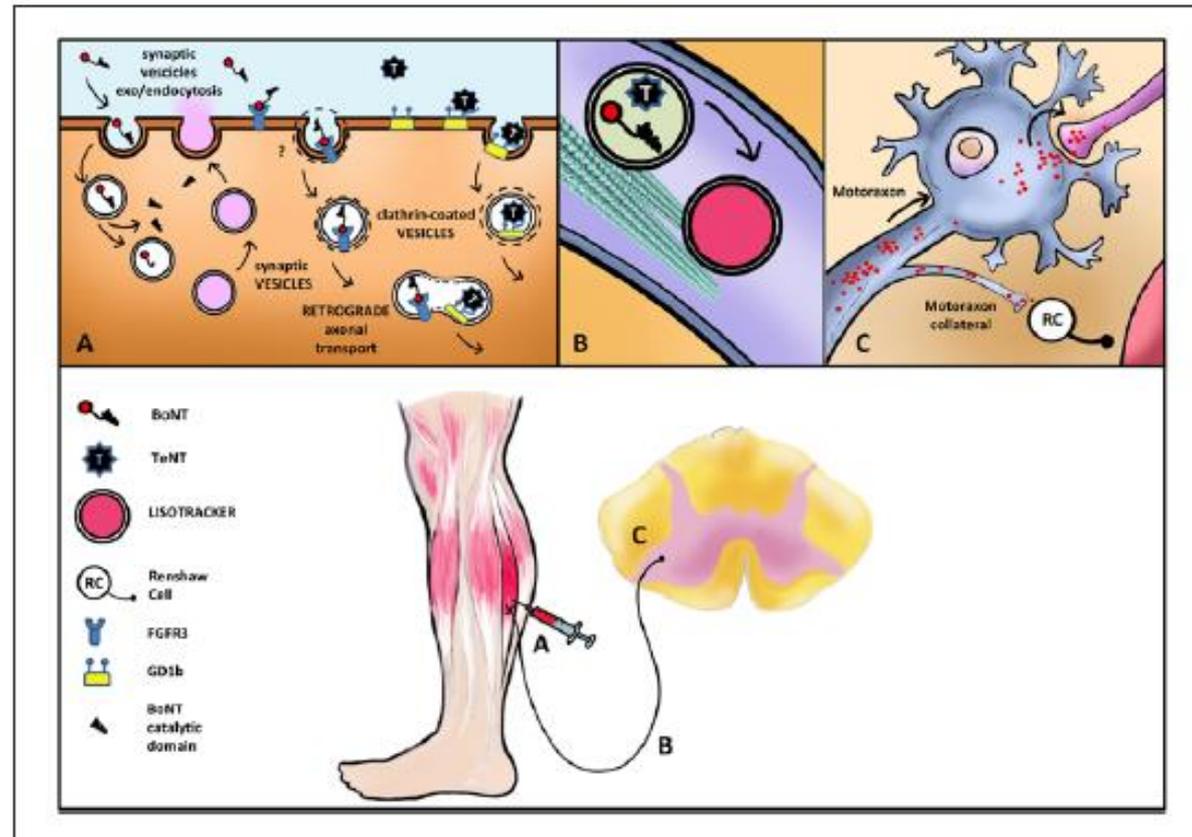
Flavia Antonucci,¹ Chiara Rossi,¹ Laura Gianfranceschi,² Ornella Rossetto,³ and Matteo Caleo¹

Botulinum Neurotoxins A and E Undergo Retrograde Axonal Transport in Primary Motor Neurons

Laura Restani^{1,2,3}, Francesco Giribaldi^{1,3*}, Maria Manich^{1,3}, Kinga Bercsenyi¹, Guillermo Menendez¹, Ornella Rossetto⁴, Matteo Caleo², Giampietro Schiavo^{1*}



In addition to synaptic vesicle recycling, BoNT/A can use an alternative pathway of entry and then is retrogradely transported to the CNS



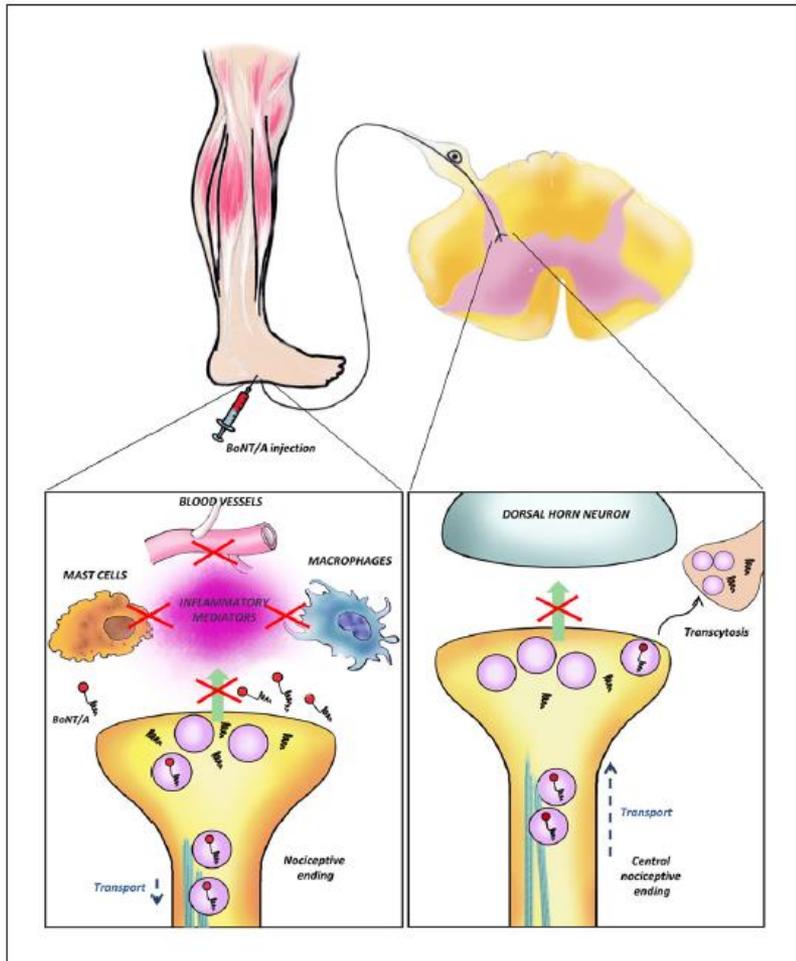
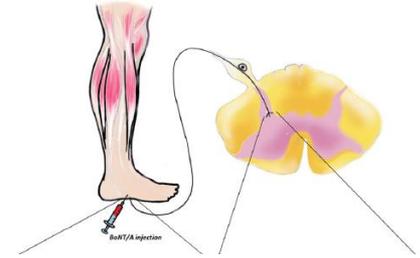
Retrograde transport in sensory neurons

Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A

Lidija Bach-Rojecky^a, Zdravko Lacković^{b,*}

Botulinum toxin type A selectivity for certain types of pain is associated with capsaicin-sensitive neurons

Ivica Matak^a, Ornella Rossetto^b, Zdravko Lacković^{a,*}

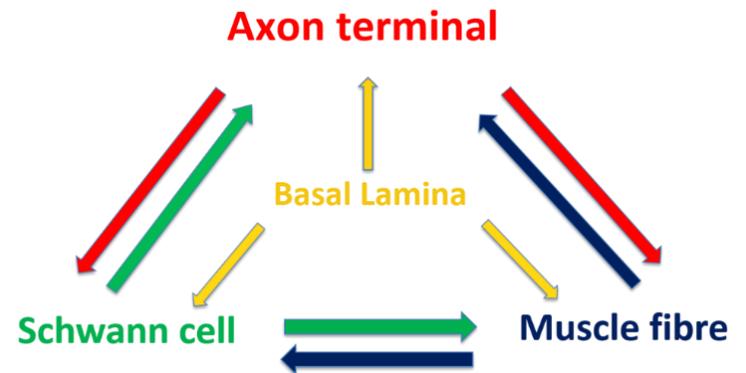
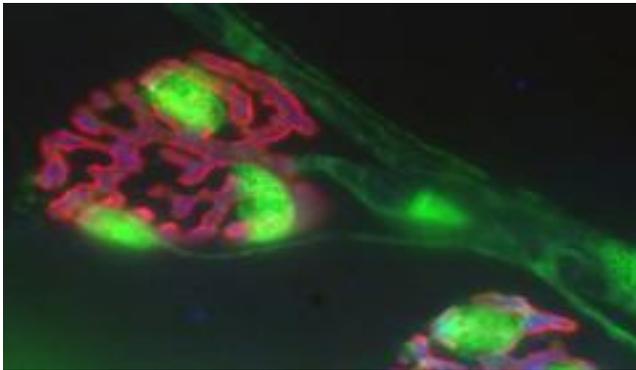


The retrograde transport of the BoNT/A from the periphery to the dorsal root ganglia and its anterograde transport from the ganglia to the dorsal horn of the spinal cord is at the basis of the antinociceptive effect of BoNT/A1

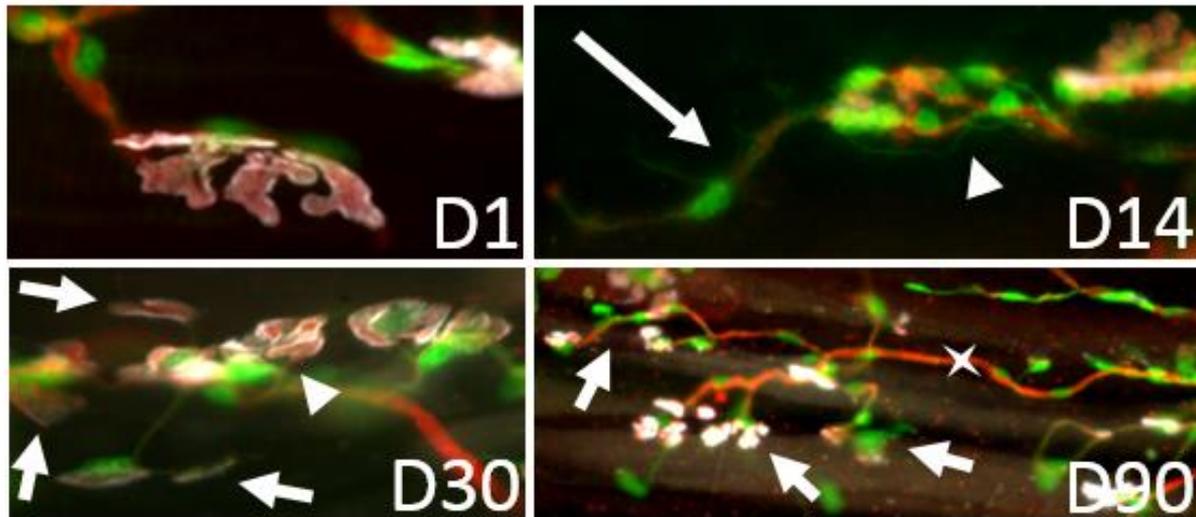
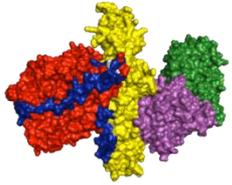
Therefore the therapeutic efficacy of the neurotoxin is not only ascribable to CNS plastic reorganization following the peripheral neuroparalysis but depend also on trafficking of the catalytically active neurotoxin directly to the CNS

LA TOSSINA BOTULINICA (E ALTRE TOSSINE) COME TOOLS PER STUDIARE LA PLASTICITA' E LA RIGENERAZIONE DELLA GIUNZIONE NUROMUSCOLARE

- plp-GFP
- α -BTX-555
- VAchT-370



BoNTs causa una denervazione funzionale persistente della giunzione neuromuscolare che attiva un remodelling con formazione di sprouts e nuovi contatti sinaptici



QUALI SONO I DETERMINANTI MOLECOLARI DI QUESTA PLASTICITA' SINAPTICA?

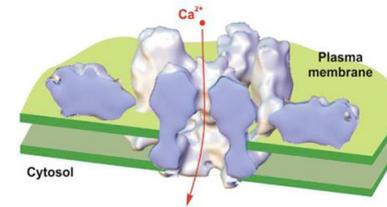


α -Ltx

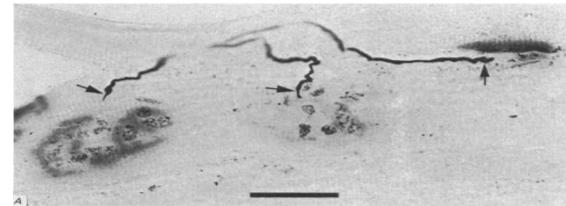
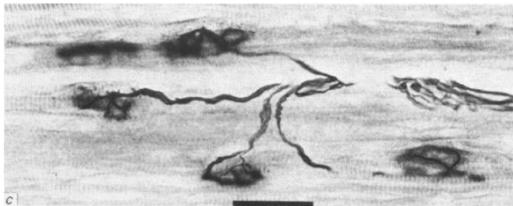
**MASSIVE CALCIUM
INFLUX**



DEGENERATION



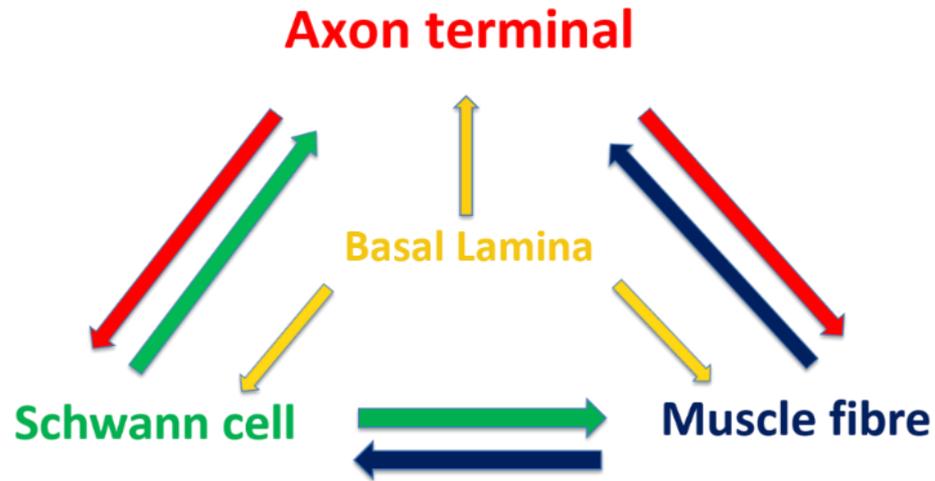
Pore forming toxin



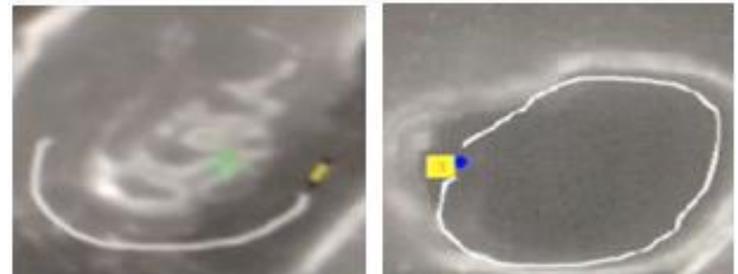
REGENERATION

within 1 week in mice

COME STUDIAMO I SEGNALI MOLECOLARI DELLA NMJ?



**Transcriptomics
restricted to NMJ
collected by
laser-capture microdissection
(LCM)**



transcriptomic profiling of NMJ  Computational biology

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	test_id	gene_id	gene	locus	sample_1	sample_2	status	value_1	value_2	log2(fold_c	test_stat	p_value
2	XLOC_00233	XLOC_00233	Mon2	chr19:12299	Ctrl	4Hours	OK	29.1474	0	#NOME?	#NOME?	5.00E-05
3	XLOC_01041	XLOC_01041	Notc1	chr19:46075	4Hours	24Hours	OK	63.8325	0	#NOME?	#NOME?	5.00E-05
4	XLOC_02141	XLOC_02141	Smarca4	chr9:216161	Ctrl	96Hours	OK	0	14,8201	inf	#NOME?	0.0001
5	XLOC_00666	XLOC_00666	Sic39a14	chr14:70303	Ctrl	24Hours	OK	0	115,724	inf	#NOME?	0.00015
6	XLOC_01218	XLOC_01218	Cwc22	chr2:778956	4Hours	24Hours	OK	0	15,6738	inf	#NOME?	0.00015
7	XLOC_01306	XLOC_01306	Aringer2	chr9:886162	4Hours	96Hours	OK	0	31,0794	inf	#NOME?	0.00015
8	XLOC_01296	XLOC_01296	Ccdc169	chr3:551121	Ctrl	96Hours	OK	0	45,3318	inf	#NOME?	0.00025
9	XLOC_02012	XLOC_02012	Rnh1	chr7:141160	4Hours	24Hours	OK	0	17,5514	inf	#NOME?	0.00035
10	XLOC_00863	XLOC_00863	Adams10	chr17:33524	Ctrl	4Hours	OK	204.606	0	#NOME?	#NOME?	0.0004
11	XLOC_00196	XLOC_00196	Rnf146	chr10:29313	Ctrl	96Hours	OK	0	32,7395	inf	#NOME?	0.0008
12	XLOC_00262	XLOC_00262	P4ha2	chr11:54100	Ctrl	24Hours	OK	0	86,1978	inf	#NOME?	0.001
13	XLOC_01394	XLOC_01394	Prxaco	chr3:146729	Ctrl	24Hours	OK	0	11,6317	inf	#NOME?	0.0012
14	XLOC_00834	XLOC_00834	Runx1	chr16:92601	24Hours	96Hours	OK	21.8446	0	#NOME?	#NOME?	0.00155
15	XLOC_00254	XLOC_00254	Ebf1	chr11:44618	Ctrl	4Hours	OK	31.3095	0	#NOME?	#NOME?	0.0022
16	XLOC_00840	XLOC_00840	Pse10a	chr17:85268	Ctrl	24Hours	OK	18.1828	0	#NOME?	#NOME?	0.0025
17	XLOC_00534	XLOC_00534	Homer1	chr13:93304	24Hours	96Hours	OK	0	12,4601	inf	#NOME?	0.00255
18	XLOC_01083	XLOC_01083	Ablim1	chr19:57033	24Hours	96Hours	OK	4,51912	237,518	5,71585	1,91289	0.00255
19	XLOC_01537	XLOC_01537	Mib2	chr4:155654	4Hours	96Hours	OK	0	25,8462	inf	#NOME?	0.00275
20	XLOC_02356	XLOC_02356	Tmrm2b	chrX:134222	Ctrl	24Hours	OK	0	13,2908	inf	#NOME?	0.0029
21	XLOC_01148	XLOC_01148	Semat6b	chr2:124089	Ctrl	4Hours	OK	16.6776	1,00431	-4,05363	-1,21566	0.00385
22	XLOC_00308	XLOC_00308	Rara	chr11:98937	24Hours	96Hours	OK	239.357	0	#NOME?	#NOME?	0.0041
23	XLOC_02356	XLOC_02356	Pcdh19	chrX:133582	4Hours	24Hours	OK	15.745	0	#NOME?	#NOME?	0.00415
24	XLOC_00733	XLOC_00733	Eef1d	chr15:75894	Ctrl	4Hours	OK	222.283	0	#NOME?	#NOME?	0.00425
25	XLOC_00489	XLOC_00489	Gt2a1	chr12:91555	Ctrl	24Hours	OK	0	56,9361	inf	#NOME?	0.0043

 Candidate hits

 Functional characterization

“I veleni possono essere usati come mezzi di distruzione della vita o come agenti per il trattamento di malattie”

Claude Bernard

I veleni possono essere utilizzati anche come mezzi per studiare processi fisiologici delle cellule e dei tessuti