

12. Giugno

Il significato di mRNA e miRNA nelle crisi epilettiche

*Prima di sottoporsi a una operazione chirurgica
metti in ordine i tuoi affari terreni: potresti sopravvivere.*
Remy de Gourmont



Da oltre 20 anni, la **resezione chirurgica per il trattamento dell'epilessia del lobo temporale (TLE)** è stata riconosciuta come superiore alla terapia medica e sarà curativa per il 40-80% dei candidati.

Simasathien T et al. **Improved outcomes with earlier surgery for intractable frontal lobe epilepsy.** Ann Neurol. 2013 May;73(5):646-54.

Tuttavia, la chirurgia è sottoutilizzata e spesso raccomandata solo dopo il fallimento di più farmaci anticonvulsivanti (ASM), nonostante il fatto che la durata dell'epilessia sia un predittore indipendente della libertà da crisi postoperatorie.

La valutazione dei candidati all'intervento chirurgico è complessa e comporta l'analisi di dati clinici e di imaging da parte di un team di radiologi, neurologi e neurochirurghi.

Anyanwu C et al. **Diagnosis and Surgical Treatment of Drug-Resistant Epilepsy.** Brain Sci. 2018 Mar 21;8(4):49.

I modelli per prevedere gli esiti chirurgici su dati clinici e di imaging come sesso, frequenza delle crisi, tipo di intervento chirurgico, causa patologica, durata dell'epilessia MRI e volumetria MRI quantitativa hanno una discriminazione di circa il 73%.

Morita-Sherman M et al. **Incorporation of quantitative MRI in a model to predict temporal lobe epilepsy surgery outcome.** Brain Commun. 2021 Jul 16;3(3):fcab164.

L'incorporazione di variabili molecolari nel processo decisionale clinico può aumentare ulteriormente le capacità discriminatorie dei modelli di previsione esistenti per i risultati chirurgici.



UMC Utrecht
Brain Center Rudolf Magnus

Department of Child Neurology Brain Center Rudolf Magnus University Medical Center Utrecht The Netherlands ha focalizzato il valore dei test genetici in combinazione con le variabili cliniche per la candidatura chirurgica si è dimostrato vantaggioso e i **polimorfismi genomici a singolo nucleotide** hanno mostrato associazioni con i risultati chirurgici.

Sanders MWCB et al

Dutch Collaborative Epilepsy Surgery Program (LWEC).

Implications of genetic diagnostics in epilepsy surgery candidates:

A single-center cohort study.

Epilepsia Open. 2019 Nov 15;4(4):609-617.

Oltre alle varianti del DNA, è stata valutata l'associazione tra trascrizioni di **mRNA e miRNA** con la libertà dalle crisi post-chirurgiche. Confrontando i trascrittomi cerebrali di due individui con crisi epilettiche ricorrenti tardive con i trascrittomi di quattro individui rimasti liberi da crisi post-resezione, sono stati identificati 29 trascritti target

Jehi L et al. **Preliminary report: Late seizure recurrence years after epilepsy surgery may be associated with alterations in brain tissue transcriptome.** *Epilepsia Open. 2018 May 17;3(2):299-304.*

Un secondo studio, che analizzava **mRNA e miRNA** dal tessuto cerebrale di 132 e 135 individui, rispettivamente, non ha identificato alcun **miRNA individuale o mRNA** associato ai risultati chirurgici; tuttavia, diverse vie di segnalazione e metaboliche associate alla recidiva delle crisi epilettiche sono state significativamente arricchite.

Louis S et al. **Genetic and molecular features of seizure-freedom following surgical resections for focal epilepsy: A pilot study.** *Front Neurol. 2022 Sep 16;13:942643.*

Ciò suggerisce che una raccolta di effetti più piccoli e coordinati sul trascrittoma potrebbe contribuire all'esito chirurgico.

I livelli di alcune trascrizioni possono essere correlati tra tessuto cerebrale e campioni di sangue, e studi recenti hanno mostrato sorprendenti parallelismi tra trascrittomi cerebrali e sangue associati a neuropatia e deterioramento clinico. Sebbene i pannelli di **miRNA** siano stati valutati come strumento diagnostico per l'epilessia e l'epilessia resistente ai farmaci, a nostra conoscenza, nessuno studio ha classificato le trascrizioni di **mRNA circolanti e i miRNA** che differiscono tra individui con epilessia liberati da crisi dopo un intervento chirurgico e quelli che soffrono di recidiva di crisi post-operatorie.

Bohosova J et al. **MicroRNAs in the development of resistance to antiseizure drugs and their potential as biomarkers in pharmaco-resistant epilepsy.** *Epilepsia. 2021 Nov;62(11):2573-2588.*



Il team del **Center for Quantitative Metabolic Research, Cleveland Clinic, Cleveland,**. Coordinato da **Daniel M Rotroff** nel report

Hershberger CE et al.

Molecular subtypes of epilepsy associated with post-surgical seizure recurrence.

Brain Commun. 2023 Sep 30;5(5):fcad251

ha ipotizzato che le caratteristiche molecolari accertate dall'espressione di **RNA e miRNA** nel sangue e nel cervello possano essere utili per comprendere la risposta chirurgica e che gli individui con epilessia possano essere classificati in sottotipi molecolari associati alla libertà dalle crisi o alla recidiva dopo resezione chirurgica.

L'ipotesi del lavoro è stato quello di verificare se le caratteristiche molecolari possano essere utili per comprendere la risposta chirurgica e che gli individui con epilessia possano essere classificati in sottotipi molecolari associati alla libertà dalle crisi o alla recidiva dopo la resezione chirurgica.

Campioni di sangue preoperatori, tessuto cerebrale ed esiti di convulsioni postoperatorie sono stati raccolti da una coorte di 40 individui con epilessia del lobo temporale, 23 dei quali hanno manifestato recidiva di convulsioni postoperatorie. Sono stati sequenziati l'RNA messaggero e il microRNA estratti dai campioni di sangue e di tessuto. I livelli di espressione di RNA messaggero e microRNA dal sangue e dal cervello sono stati sottoposti ciascuno a un nuovo approccio di clustering combinato con regressione logistica multipla per separare gli individui in cluster genetici che identificano nuovi sottotipi associati agli esiti delle crisi post-operatorie.

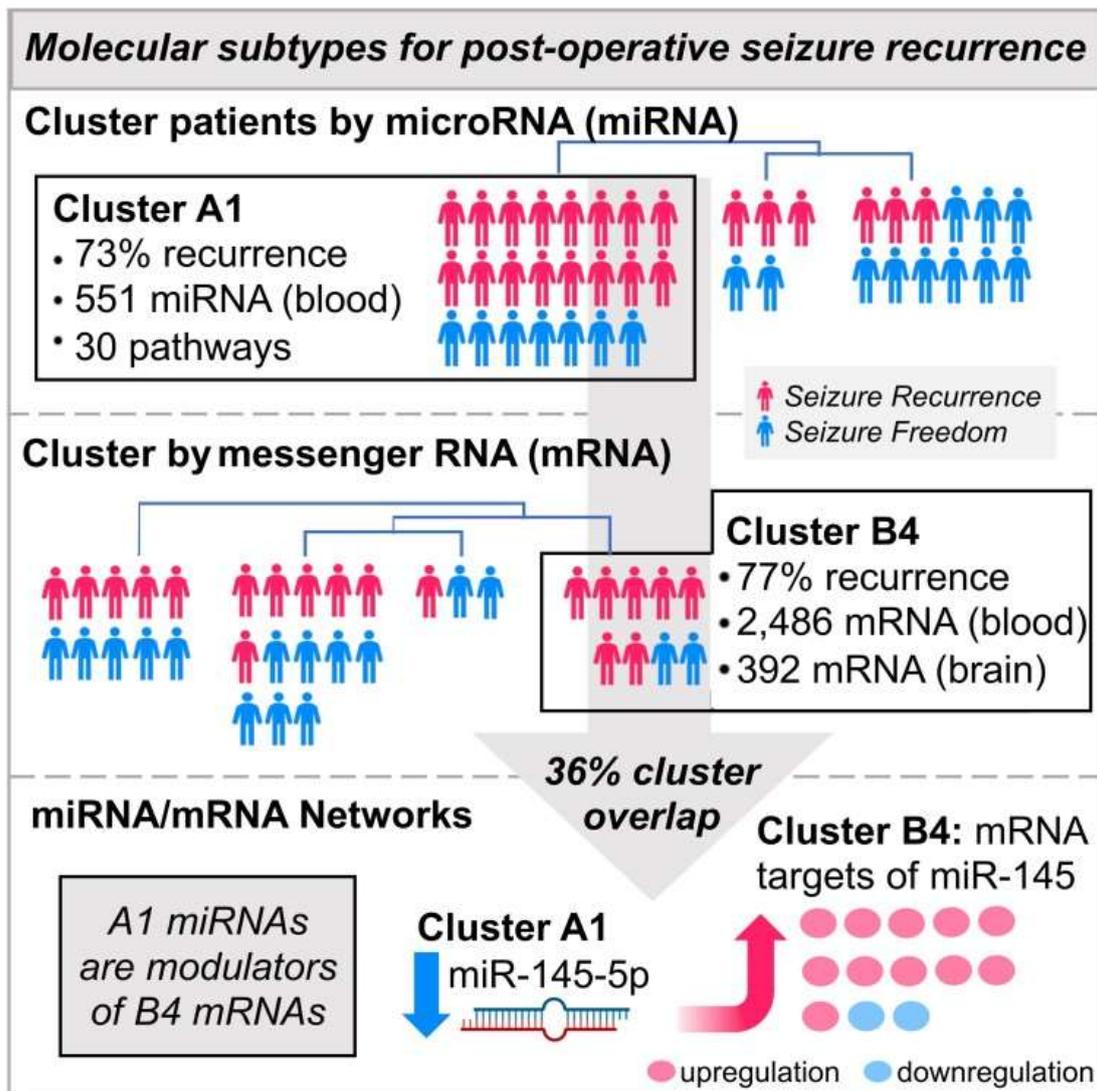
Sono stati quindi confrontati i **microRNA e gli RNA messaggeri** del sangue e del tessuto cerebrale dei pazienti che erano significativamente associati a ciascun sottotipo per identificare le firme che sono similmente sovra o sottorappresentate per un risultato e con maggiori probabilità di rappresentare endofenotipi con eziologia molecolare comune. Questi **microRNA bersaglio e RNA messaggeri** sono stati ulteriormente caratterizzati mediante analisi del percorso per valutare il loro ruolo funzionale nell'epilessia.

Utilizzando i livelli di espressione di **microRNA** derivati dal sangue e **di RNA messaggero**, sono stati identificati due sottotipi di epilessia che erano significativamente associati alla recidiva delle crisi (cluster A1 e B4) (P aggiustato $<0,20$).

Un totale di **551 microRNA e 2486 RNA messaggeri** erano associati rispettivamente ai cluster A1 e B4 (P aggiustato $<0,05$). Il clustering dei livelli di espressione dell'RNA messaggero nel tessuto cerebrale ha rivelato un sottotipo aggiuntivo (C2) associato alla recidiva delle crisi con un'elevata sovrapposizione delle trascrizioni dell'RNA messaggero disregolate con il cluster B4. I cluster A1, B4 e C2 condividevano anche una significativa sovrapposizione di soggetti, **il che suggerisce**

complessivamente un meccanismo coordinato mediante il quale le trascrizioni di microRNA e RNA messaggero possono essere correlate alla recidiva delle crisi.

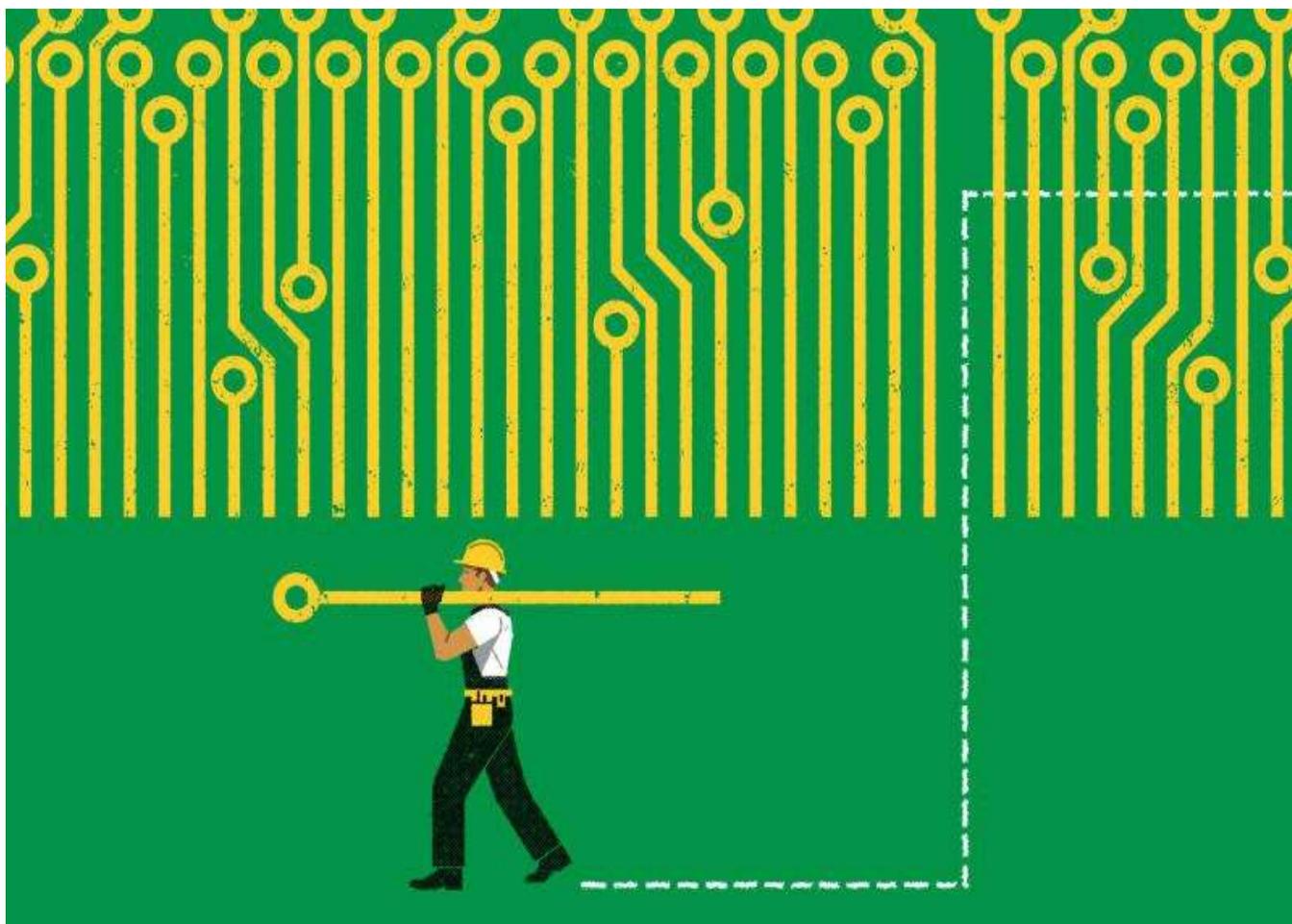
I sottotipi epilettici A1, B4 e C2 rivelano bersagli di **microRNA e RNA messaggero** sia noti che nuovi nella recidiva delle crisi. Inoltre, i target identificati in A1 e B4 sono quantificabili nei campioni di sangue preoperatori e potrebbero potenzialmente servire come biomarcatori per i risultati della resezione chirurgica.



In sintesi, questo studio pilota dimostra il potenziale dell'integrazione di dati multi-omici per identificare sottotipi molecolari di epilessia associati alla recidiva delle crisi epilettiche utilizzando campioni di sangue periferico e ha evidenziato diverse trascrizioni di **mRNA e miRNA che possono contribuire alla recidiva delle crisi post-resezione.**

Questo approccio mostra una sostanziale promessa nell'identificazione dei fattori molecolari coinvolti nell'esito delle crisi e può portare a modelli di previsione per migliorare l'identificazione dei candidati alla resezione chirurgica.

Le persone prima dei robot



Viviamo in un'era tecnologica, o almeno così ci viene detto. Le macchine promettono di trasformare ogni aspetto della vita umana: i robot occuperanno le fabbriche, le auto senza conducente domineranno le strade e l'intelligenza artificiale governerà i sistemi d'arma.

Politici e analisti si preoccupano delle conseguenze di tali progressi, preoccupandosi del danno che verrà arrecato alle industrie e ai singoli individui.

I governi, sostengono, devono contribuire a gestire i costi del progresso. Queste conversazioni trattano quasi sempre il cambiamento tecnologico come qualcosa a cui adattarsi, come se fosse una forza della natura, che si scaglia inesorabilmente contro le convenzioni e i presupposti della vita moderna.

Il ritmo del cambiamento sembra incontenibile; le nuove tecnologie rimodelleranno le società. Tutto ciò che le persone possono fare è capire come affrontare al meglio la situazione.

Da nessuna parte questa prospettiva è più evidente che nella discussione sull'automazione e sul suo impatto sull'occupazione.

È stato versato molto inchiostro per spiegare come l'automazione minacci alcuni lavoratori poco qualificati e cosa dovrebbero fare i governi per aiutarli: ad esempio, i paesi potrebbero sostenere iniziative di riqualificazione, rinnovare i sistemi educativi o investire in schemi redistributivi.

Allo stesso tempo, molti governi sperano che le macchine possano salvare le loro economie dalle conseguenze del declino demografico e dell'invecchiamento. I tecno-ottimisti sostengono che i paesi ricchi hanno bisogno dell'automazione per compensare la diminuzione della popolazione in età lavorativa e l'incombente divario nella forza lavoro. Fortunatamente, suggeriscono, il progresso della tecnologia spazzerà via i problemi della demografia.

Ma questi dibattiti e argomentazioni non tengono conto di un punto molto semplice. Per quanto possa sembrare sismico, ***il cambiamento tecnologico non è una forza naturale ma il lavoro degli esseri umani.***

Naturalmente, la tecnologia ha migliorato radicalmente la vita umana: nessuno vuole vivere senza elettricità, servizi igienici con sciacquone e riscaldamento centralizzato. In altri casi, tuttavia, sono le nuove politiche, e non le nuove tecnologie, ciò di cui le società hanno più bisogno.

L'automazione è una scelta che le persone fanno, non un'inevitabilità. o una necessità e si basano su mercati del lavoro distorti da politiche di immigrazione restrittive.

L'Europa, in particolare dopo il bradismo politico delle recenti elezioni sta per attivare un inconsapevole (inconsapevole?) "suicidio demografico" nell'incapacità di accettare e gestire l'immigrazione. Gli addetti ai lavori sostengono che l'Europa avrebbe bisogno di circa sei milioni di emigranti all'anno, ovvero 212 milioni di persone in più, da qui al 2050 solo per mantenere il suo rapporto tra forza lavoro invecchiata e pensionati invecchiati costante della popolazione.

Ogni nuovo pensionato ha bisogno di 3 lavoratori e quindi l'invecchiamento dell'Europa significa che hanno bisogno di più lavoratori, ma il cambiamento demografico significa che ce ne saranno di meno. Le persone e i mercati sono *molto* incapaci di comprendere gli impatti di secondo e terzo ordine dell'automazione.

Il bancomat è un esempio chiave: la gente pensava che gli sportelli bancari sarebbero falliti e che tonnellate di persone avrebbero perso il lavoro ora che i bancomat distribuiscono contanti. In realtà è accaduto il contrario: con le macchine che svolgevano il lavoro non redditizio di distribuire denaro, i dipendenti delle filiali potevano ora concentrarsi su cose che generano denaro (come lavorare come intermediari ipotecari all'interno della filiale). Quindi il numero delle filiali è esploso e ne sono seguiti i posti di lavoro in banca.

Il punto è che dire semplicemente "oh, questo lavoro sarà automatizzato, quindi avremo bisogno di meno manodopera" è francamente una trappola. L'immigrazione ha dimostrato universalmente di essere una spinta per le economie moderne, quindi l'aumento dell'immigrazione aiuta a superare la carenza di manodopera e stimola anche l'economia in generale.

Gli immigrati inoltre commettono meno crimini pro capite e i loro figli di solito superano i nativi a livello accademico. Francamente è un gioco da ragazzi, a parte il fatto che cagare sugli immigrati è un hobby tanto vecchio quanto privo di fantasia.

L'essenza è che l'automazione non automatizza i lavori, automatizza le attività in modo che i lavoratori finiscano per svolgere altre attività. Inoltre qualcuno deve anche provvedere alla manutenzione dei robot.

Ricordo un articolo sui camion a guida autonoma e cosa è successo ai lavoratori. *Ma devi chiederti: cosa è successo quando il camion si è rotto? cosa succede se i server di comunicazione non funzionano o hanno un segnale difettoso? Le compagnie di assicurazione addebiterebbero di più perché non c'è un autista?*

Tutto ciò influenzerà la decisione degli imprenditori se è conveniente.

Alla fine gli immigrati e anche trovare modi per aumentare i tassi di natalità sono l'unica soluzione. Entrando nella quarta rivoluzione industriale, probabilmente vedremo un grande impulso nella crescita dell'occupazione, ma non abbastanza lavoratori da riempire. Come quello che sta succedendo adesso.

Numerosi report economici confermano che gli immigrati partecipano e apportano benefici all'economia del paese e sfatano il mito comune secondo cui gli immigrati drenano servizi e risorse sociali. Infatti, secondo un rapporto delle Accademie nazionali di scienze, ingegneria e medicina, negli Stati Uniti gli immigrati contribuiscono ogni anno all'economia con più di 300 miliardi di dollari

L'attuale governo applica una reazione politica contro l'immigrazione, con un sentimento anti-immigrazione alimentato dai movimenti populistici di destra e "concimato" dalla destra estrema. Non si può negare che l'aumento dell'immigrazione potrebbe portare a scontri culturali e tensioni sociali, in particolare se gli immigrati non sono ben integrati nelle comunità ospitanti. Tuttavia, queste preoccupazioni e sfide non dovrebbero mettere in ombra i vantaggi economici e sociali dell'immigrazione rispetto all'automazione. I politici dovrebbero lavorare per affrontare queste sfide attraverso migliori politiche di integrazione e tutele più forti per i lavoratori immigrati.

In questo modo, i paesi possono garantire di avere i lavoratori di cui hanno bisogno per sostenere la crescita economica, promuovendo al tempo stesso la coesione sociale che a sua volta impedirà l'ascesa di movimenti politici estremisti. Sebbene l'aumento dell'immigrazione non sia esente da sfide, i politici dovrebbero riconoscere i significativi benefici economici e sociali che l'immigrazione può fornire e lavorare per affrontare le sfide associate all'integrazione e alla protezione dei lavoratori immigrati.