

**18. Settembre**

## **Invecchiamento e disturbi legati all'età analizzati cellula per cellula**

*L'invecchiamento è il progressivo restringimento del possibile.*

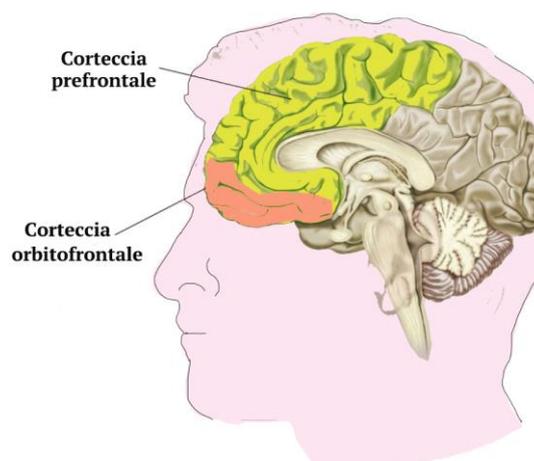
Vittorio Deriu

L'invecchiamento è il principale fattore di rischio per le malattie neurodegenerative e provoca cambiamenti, sia fisici che sociali, che possono mettere a dura prova la salute mentale di un individuo.

Curiosamente, viceversa, una diagnosi precoce o di mezza età di un disturbo di salute mentale aumenta anche il rischio di invecchiamento accelerato e malattie neurodegenerative.



I ricercatori del Department of Genes and Environment, Max Planck Institute of Psychiatry e il Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Emory University School of Medicine, Atlanta, Coordinato da **Elisabeth Binder** utilizzando tessuto post-mortem di donatori umani di età compresa tra i 25 e gli 80 anni, hanno profilato i programmi di espressione genica in singole cellule della **corteccia orbitofrontale**,

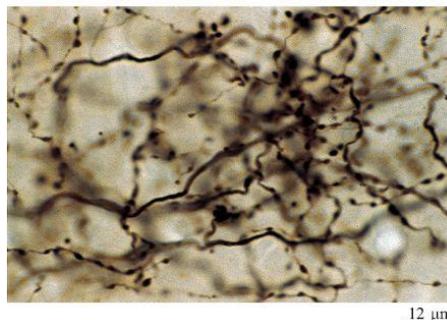
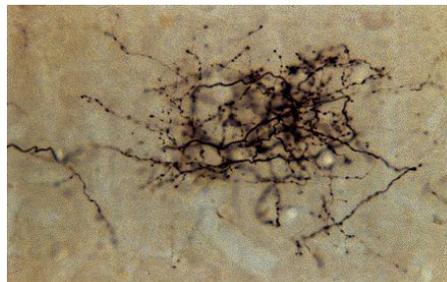


la regione nella parte anteriore del cervello appena sopra le orbite oculari, che è coinvolta in funzioni esecutive superiori, come il processo decisionale.

Fröhlich AS et al.  
**Single-nucleus transcriptomic profiling of human orbitofrontal cortex  
reveals convergent effects of aging and psychiatric disease.**  
*Nat Neurosci.* 2024 Sep 3.

Tutti i tipi di cellule hanno mostrato cambiamenti nell'espressione genica in un modo correlato all'età; sono stati osservati aumenti nei geni che esprimono fattori coinvolti nello **splicing dell'mRNA**, mentre sono state osservate diminuzioni in quelli coinvolti nella secrezione di neurotrasmettitori, nel trasporto retrogrado e nell'organizzazione postsinaptica, tutti coerenti con studi in analisi di massa del tessuto cerebrale umano.

L'analisi specifica delle cellule in questo caso, tuttavia, ha rivelato che l'entità più sostanziale dei cambiamenti è stata osservata in un **sottoinsieme specializzato di interneuroni corticali inibitori (*Lamp5 +*)**, un tipo di cellula di cui si sa poco rispetto ai neuroni eccitatori.



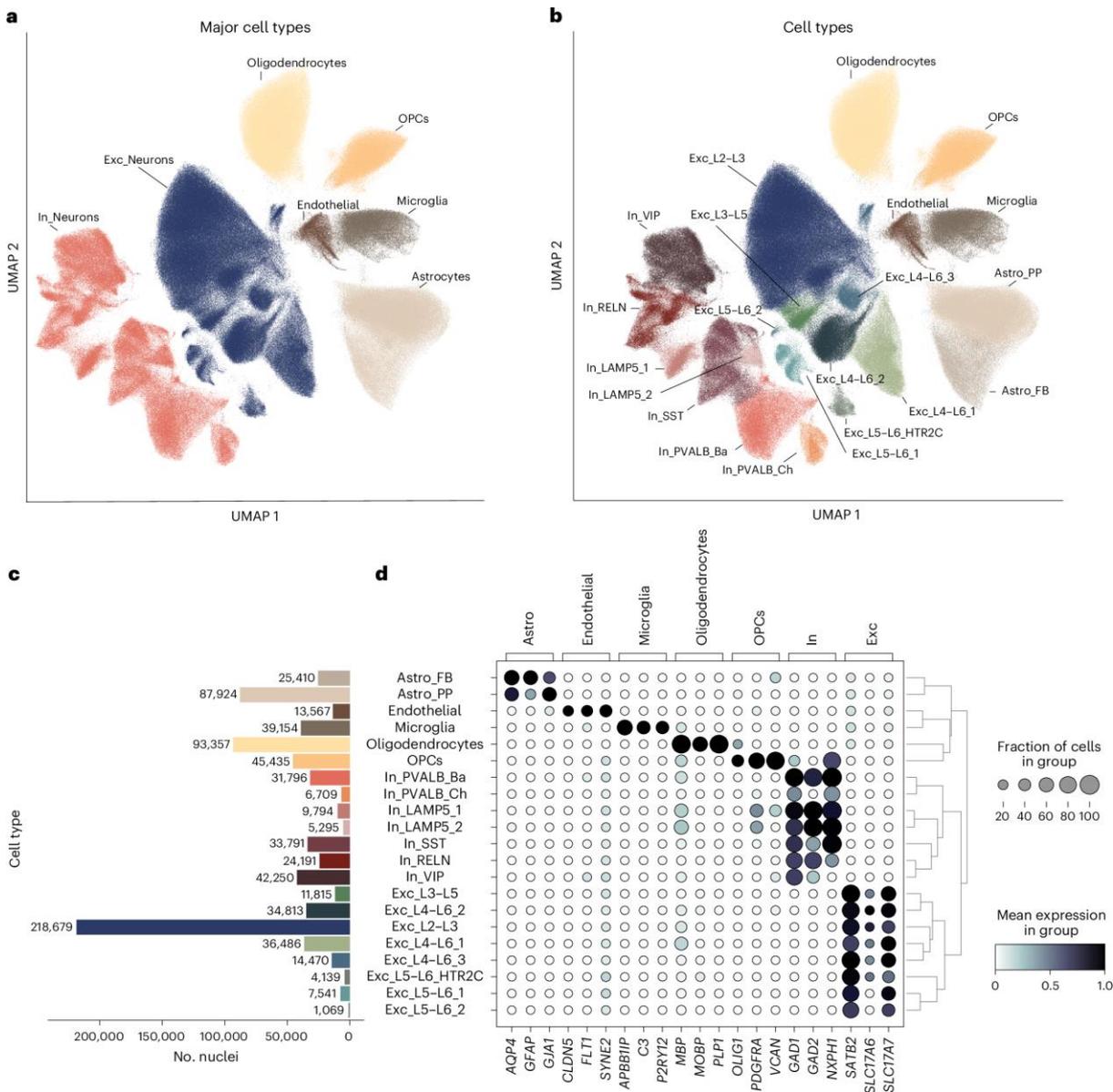
Allo stesso modo, la microglia ha mostrato firme genetiche associate a una maggiore attività immunitaria nel cervello invecchiato e le cellule endoteliali hanno mostrato cambiamenti che suggerivano un trasporto ridotto attraverso la barriera emato-encefalica con l'età.

In diversi tipi di cellule eccitatorie, inibitorie e gliali, l'espressione genica correlata all'età era correlata a firme genetiche associate a malattie neurodegenerative e disturbi psichiatrici, più ampiamente rispettivamente il morbo di Alzheimer e la schizofrenia.

In un modo più specifico per tipo di cellula, le firme genetiche delle malattie demielinizzanti sono state arricchite in quelle della microglia, le firme dei disturbi dell'umore sono state arricchite in un sottoinsieme di neuroni inibitori (**neuroni VIP, che sono coinvolti nella regolazione circadiana**) e le firme dell'abuso di sostanze sono state arricchite negli oligodendrociti, un altro tipo di cellula il cui ruolo in varie funzioni e patologie neurologiche è probabilmente sottovalutato.

Questa grande risorsa di firme genetiche convergenti e divergenti di invecchiamento, psicopatologia e malattie neurodegenerative per tipo di cellula fornisce una solida base per

esplorare i loro collegamenti biologici per migliorare le strategie di assistenza sanitaria per una popolazione che invecchia.



**a**, **b**, Approssimazione e proiezione uniforme del collettore (UMAP) che mostra ~800.000 nuclei dall'OFC da 87 donatori colorati in base al cluster del tipo di cellula principale (**a**) e al cluster del tipo di cellula individuale (**b**). L'annotazione del tipo di cellula è stata eseguita utilizzando un algoritmo di trasferimento dell'etichetta, seguito da una cura manuale basata sui geni marcatori descritti nella letteratura. **c**, Grafico a barre che raffigura il numero di nuclei per cluster del tipo di cellula individuale. **d**, A sinistra, grafico a punti che mostra l'espressione di geni marcatori rappresentativi, che sono raggruppati in base ai tipi di cellula principali. La dimensione del punto rappresenta la percentuale di nuclei che esprimono il gene e il colore indica il livello di espressione medio. A destra, dendrogramma che mostra la relazione tra cluster del tipo di cellula identificati in base alla similarità nell'espressione genica; Astro\_FB, astrociti fibrosi; Astro\_PP, astrociti protoplasmatici; Exc, eccitatorio; In, inibitorio; L, strato corticale; Ba, cesto; Ch, lampadario; PVALB, parvalbumina.

## COVID 19: l'ultima variante XEC

Secondo **Outbreak.info di Scripps Research**, un ceppo emergente di COVID-19, denominato **XEC**, è stato rilevato in 12 stati degli Stati Uniti e in almeno 15 paesi .

Secondo Scripps, la variante è stata segnalata per la prima volta a fine giugno e, al 3 settembre, sono state rilevate **95 sequenze della linea genetica XEC**.

Gli esperti hanno detto a USA Today che si aspettano che **XEC** e un'altra variante, **MV.1**, diventino ceppi dominanti. Entrambi sono già negli Stati Uniti, ma non sono sul tracker delle proporzioni delle varianti COVID-19 del CDC al 17 settembre.

I 12 stati sono Arizona, California, Florida, Maryland, New Jersey, New York, Carolina del Nord, Pennsylvania, Dakota del Sud, Texas, Virginia e Washington.



Il CDC non ha riferito se **XEC** e **MV.1** siano più gravi di altre varianti, ma gli scienziati hanno dichiarato al Los Angeles Times che XEC potrebbe alla fine superare **KP.3.1.1**, che, secondo il CDC, è responsabile del **52,7% delle infezioni**.

XEC "sta appena iniziando ora in tutto il mondo e qui", ha detto al LA Times **Eric Topol, MD, PhD**, direttore dello Scripps Research Institute di La Jolla, California . "**E ci vorranno molte settimane, un paio di mesi, prima che prenda piede e inizi a causare un'ondata**".

**Peter Chin-Hong, MD**, ha detto al San Francisco Chronicle che **XEC** probabilmente non causerà un picco di ricoveri ospedalieri e decessi. Prevede che la variante infetterà più persone, però, a causa della sua trasmissibilità.

**"Con queste nuove varianti trasmissibili, è probabile che infettino persone che altrimenti non verrebbero contagiate"**, ha affermato il dott. Chin-Hong, specialista in malattie infettive presso l'UCSF di San Francisco