

20 aprile

Un atlante delle mutazioni post zigote riscontrabili nel corso della vita

*E nulla perisce nell'immenso universo
ma ogni cosa cambia e assume un aspetto nuovo.*

Ovidio

Le metamorfosi

La mutazione pone le basi per la genetica, l'evoluzione e la nostra stessa esistenza e scomparsa. Storicamente, la genetica si è concentrata sulle varianti ereditarie e solo di recente ha iniziato a esaminare i cambiamenti genetici che si verificano dopo la fecondazione, noti **come mutazioni postzigotiche (PZM)**.

Questo pregiudizio è in parte dovuto alle limitazioni tecnologiche e al presupposto semplificato che tutte le cellule in un organismo multicellulare condividano lo stesso genoma.

La maggior parte della **ricerca PZM** si basa su studi su un singolo tessuto. Un'entusiasmante nuova generazione di **studi PZM** ora esamina **PZM** su più tessuti all'interno di un individuo.

Tuttavia, il numero relativamente piccolo di individui e tipi di tessuto esaminati finora ha limitato la capacità di attribuire **fonti di variazione** di mutazione tra gli individui o di fornire **descrizioni dettagliate** delle mutazioni embrionali che si verificano dopo le prime divisioni cellulari.

Le mutazioni postzigotiche si accumulano per tutta la vita di una persona, a partire dall'utero. Nonostante la loro pervasività, l'impatto di queste mutazioni sulla salute non è ancora ben compreso al di fuori delle mutazioni selezionate implicate nello sviluppo del cancro.

Il team del Department of Genetics, Washington University School of Medicine, ha analizzato le mutazioni postzigotiche in una varietà di siti di organi da 948 donatori umani nel progetto Genotype-Tissue Expression (GTEx)



con l'obiettivo di creare un atlante di queste mutazioni nei tessuti, utilizzando diversi set di dati pubblicati.

I risultati sono riportati nel report:

**The origins and functional effects of postzygotic mutations
throughout the human life span.**

Science. 2023 Apr 14;380(6641):eabn7113.

Il team coordinato da **Nicole Rockweiler**



ha ricostruito l'evoluzione delle mutazioni postzigotiche in diversi organi nel corso della vita e identificato mutazioni responsabili di impatti particolarmente severi sulla salute umana.

Per espandere la conoscenza del campo delle origini e delle conseguenze funzionali dei PZM, abbiamo cercato di rispondere a **quattro domande chiave**:

- 1- PZM sono rilevabili?
- 2- Dove si verificano i PZM?
- 3- Quando si verificano i PZM?
- 4- Quando i PZM contribuiscono alla variazione fenotipica?

E' stato pertanto sviluppata una suite di metodi chiamata **Lachesis** per rilevare i **PZM** di DNA a singolo nucleotide dai dati di sequenziamento di massa dell'RNA (RNA-seq).

Questi metodi sono stati utilizzati per completare il progetto **NIH Genotype-Tissue Expression (GTEx)**, un catalogo di **17.382 campioni derivati da 948 donatori in 54 diversi tipi di tessuti e cellule**, per generare uno dei cataloghi più grandi e diversificati di **PZM** negli individui normali.

I **PZM erano** pervasivi e altamente variabili tra donatori e tessuti.

Quasi la metà della variazione del carico di mutazioni tra i campioni di tessuto è stata spiegata da effetti tecnici e biologici, come l'età e il tipo di tessuto.

E' stato evidenziato che il **9%** di questa variazione è stato attribuito a effetti specifici del donatore.

Ciò significa che potrebbero esserci differenze sistematiche tra gli individui nel numero di mutazioni che portano a causa di effetti genetici e/o ambientali, anche dopo il controllo dell'età. Anche i tipi di mutazioni, vale a dire gli spettri di mutazione, erano variabili tra i tessuti, il che suggerisce **che i meccanismi mutazionali possono essere diversi tra i tessuti.**

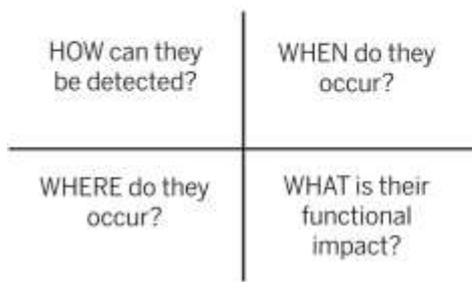
Per stimare quando si verificano i **PZM** durante lo sviluppo, abbiamo prima identificato i **PZM** prenatali putativi nel catalogo e poi li abbiamo mappati su un albero di sviluppo. Il carico e gli spettri delle mutazioni variavano durante lo sviluppo prenatale, con l'embriogenesi precoce che era la più mutagena.

Infine, per studiare le conseguenze funzionali dei **PZM**, è stata confrontata la predetta deleterietà e la forza di selezione sui **PZM** nello spazio e nel tempo. Si è potuto così valutare l'impatto funzionale previsto dei **PZM** e come varia durante lo sviluppo prenatale e tra i tessuti.

E' stata inoltre identificata una classe di mutazioni prenatali *a bassa frequenza* apparentemente più deleterie di tutte le altre forme di variazione genetica umana considerate.

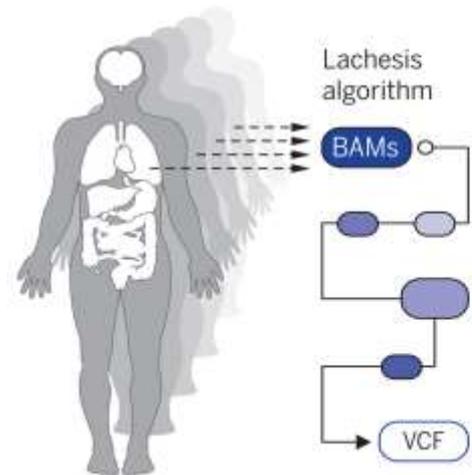
La deleterietà delle mutazioni germinali è diminuita durante il ciclo di vita: le cellule germinali testicolari portavano mutazioni più deleterie rispetto allo sperma eiaculato e allo sperma, risultando in una prole vitale.

Major questions about postzygotic mutations (PZMs)



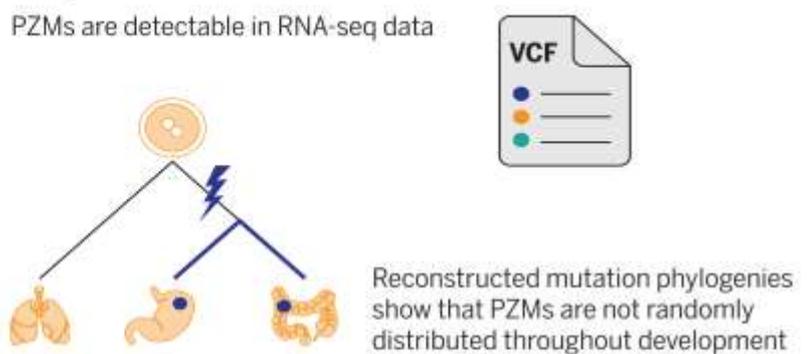
Experimental design

RNA-seq data from GTEx project:
948 donors, 54 tissue or cell types

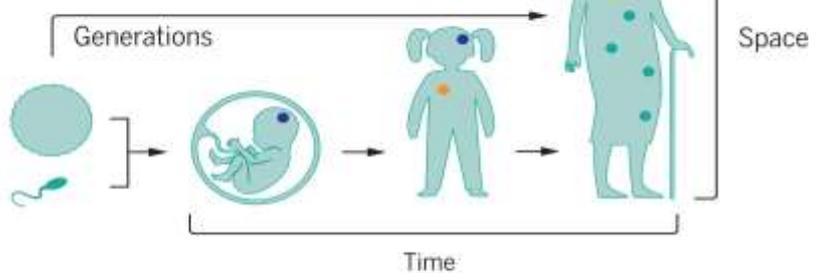


Study results

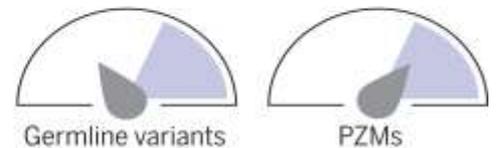
PZMs are detectable in RNA-seq data



PZMs are variable across people and:



PZMs are under different selective pressure than other genetic variation



Le mutazioni del DNA postzigotico si accumulano nel corpo umano, vengono copiate nell'RNA e vengono rilevate dall'RNA-seq.

Conclusioni

Il catalogo messo a punto consente di rilevare i **PZM** nel normale sviluppo e invecchiamento. Questo catalogo contribuisce alla nostra comprensione della normale variazione postzigotica in modo che la variazione anormale possa essere identificata e interpretata. Scoprire gli effetti di questi **PZM** sulla salute e sulle malattie umane è uno sforzo entusiasmante e prezioso.

Un anno fa... Baedeker/Replay del 20 aprile 2022

La "compensazione dinamica" e gli effetti della ostinazione cinese

La strategia cinese "zero COVID" ha avuto successo per 2 anni, ma ora i casi stanno nuovamente aumentando, a Shanghai, a causa della variante Omicron altamente trasmissibile. La gravità è al momento bassa perché il focolaio di Shanghai è ancora nella fase iniziale della sua evoluzione. Nella strategia "zero COVID" l'identificazione precoce delle infezioni consente un trattamento tempestivo in grado di prevenire malattie gravi. Il timore è che se le infezioni dovessero interessare in particolare la popolazione anziana, i risultati saranno molto diversi da quelli che stiamo vedendo ora e più simili a quelli di Hong Kong che a metà marzo ha registrato il tasso di mortalità più alto del mondo, proprio perché molti anziani avevano rinunciato al vaccino.

La scorsa settimana un "video inquietante", diventato virale in poche ore, ha mostrato i residenti di Shanghai che urlavano dai grattacieli nella notte; una denuncia collettiva a causa del duro blocco COVID-19 a cui sono stati sottoposti i 26 milioni di abitanti della città dalla fine di marzo. In molti hanno avuto difficoltà a procurarsi cibo, medicine essenziali e necessità quotidiane. Decine di migliaia di persone risultate positive al SARS-CoV-2 nella peggiore ondata cinese dall'inizio della pandemia sono state isolate in sale affollate e centri congressi dotati di lettini in cubicoli, senza docce, come in questa foto che mostra il montaggio dei "cubicoli" ([vai all'originale](#))

Le autorità hanno separato i bambini infetti dai loro genitori creando un trauma inaudito. Tuttavia il governo cinese non decede e gli esperti di salute pubblica definiscono questa fase come una necessaria "compensazione dinamica". Questo non esclude che la Cina si stia preparando per un'eventuale riapertura, ma prima di allentare le restrizioni ritiene che, il modo migliore per andare avanti è quello di insistere fermamente sullo "zero dinamico". Ormai appare evidente che la risposta al COVID-19 è diventata non tanto una questione di salute pubblica quanto una questione politica. L'insistenza della Cina allo "zero COVID" riflette il timore di un'esplosione di malattie e morte se le varianti Omicron di SARS-CoV-2, ora in gran parte rubricata come BA.2 sfuggissero al controllo. A più di 2 anni dall'inizio della pandemia, il Paese non è ancora del tutto preparato; la leadership cinese ha "sperperato" il "periodo di grazia" guadagnato grazie alla strategia zero COVID. Fino a novembre dello scorso anno, non c'era alcuno sforzo serio per dare la priorità alla vaccinazione degli anziani, e non è stato utilizzato il tempo a disposizione per migliorare le infrastrutture sanitarie nelle aree rurali.

Data l'elevata trasmissibilità di Omicron è improbabile che questa volta la Cina possa ancora tornare a zero-COVID come è riuscita a fare dopo il primo focolaio mondiale di COVID-19 a Wuhan nel 2020 e con le successive periodiche comparse di focolai. Nonostante il blocco, il 13 aprile il numero di nuovi casi segnalati a Shanghai è salito a un record di 28.145 casi. Il blocco è stato esteso a tempo indeterminato. Anche altre città sono entrate in chiusura parziale o totale. La buona notizia è che l'epidemia di Shanghai finora sembra essere di grado lieve. Secondo quanto riferito, circa il 90% dei casi è asintomatico e al 14 aprile la città aveva segnalato solo nove pazienti con malattie gravi e non un solo decesso. In tutta la Cina, finora quest'anno sono stati segnalati solo due decessi correlati al COVID-19, pari a un tasso di mortalità inferiore a quello dell'influenza.

Non è chiaro tuttavia se questi numeri siano attendibili è raccontino fedelmente una storia accurata. Il sospetto è che i funzionari di Shanghai stiano contando come asintomatici anche alcuni casi con solo sintomi simili al raffreddore. Un incentivo per farlo è che possono essere inviati ai centri di isolamento improvvisati invece che agli ospedali. Airfinity, una società di analisi sanitaria con sede a Londra, ha riferito che quasi il 19% dei cinesi di età superiore ai 60 anni non era vaccinato a metà marzo. Tra gli 80 anni, poco più del 50% ha ricevuto due dosi e solo il 19% ha ricevuto booster. Questo basso tasso di vaccinazione negli anziani potrebbe essere propedeutico a un immane disastro se Omicron si diffondesse in tutta la Cina si stima che potrebbe causare 1 milione di morti in 3 mesi.

Al contrario, Australia, Nuova Zelanda e Singapore sono uscite dallo zero COVID dopo che solo l'1,2%, lo 0,6% e lo 0,4%, rispettivamente, della loro popolazione di età superiore ai 60 anni non era vaccinato. Di conseguenza, hanno visto relativamente pochi decessi. Perché la Cina abbia fatto così tanto peggio è sconcertante! Diversi osservatori affermano che la leadership cinese si è messa all'angolo da sola propagandando il successo di zero COVID e non preparando la popolazione ad una transizione ed alla convivenza con il virus.

Paradossalmente, quando i vaccini COVID-19 sono diventati disponibili per la prima volta, solo agli adulti non anziani è stato chiesto di vaccinarsi. Adesso, in seguito alla “bomba Shangai”, la Cina sta facendo di tutto per recuperare. Alcune comunità stanno inviando squadre di vaccinazione porta a porta per convincere gli anziani a farsi vaccinare. Guangzhou sta offrendo una carta regalo da 500 yuan (circa 80 euro) come incentivo. Uno studio condotto dal gruppo inglese HKU ha fornito alcune rassicurazioni sull'efficacia dei vaccini virali inattivati utilizzati in Cina, che non ha autorizzato vaccini a base di mRNA utilizzati in molti altri paesi. Il team ha scoperto che due dosi del vaccino BioNTech mRNA hanno mostrato un'efficacia notevolmente maggiore rispetto al vaccino inattivato Sinovac-CoronaVac tra gli adulti di età pari o superiore a 60 anni, ma che, tuttavia, dosi di entrambi i vaccini hanno offerto un'ottima protezione contro malattie gravi e morte. I piani della Cina per uscire dalla sua posizione zero COVID sono ancora in fase di pianificazione.

Ma pochi sono disposti a ipotizzare quando avverrà la transizione. Molti osservatori osservano che non vi sono “segnali” che il governo centrale si stia organizzando per una strategia di convivenza endemica con il COVID e la convinzione generale è che la Cina continuerà a mettere in atto le politiche inefficaci e rischiose sbagliate per molto tempo ancora; e con ogni giorno di ritardo, la transizione diventerà più difficile. William Faulkner diceva che uno ha più paura dei guai che potrebbe avere che di quelli che ha già. Si aggrappa ai guai ai quali è abituato piuttosto che rischiare di cambiare.

**Baedeker/Replay del 15 aprile 2021 BOSON:
un ansiolitico anti Coronavirus?**