

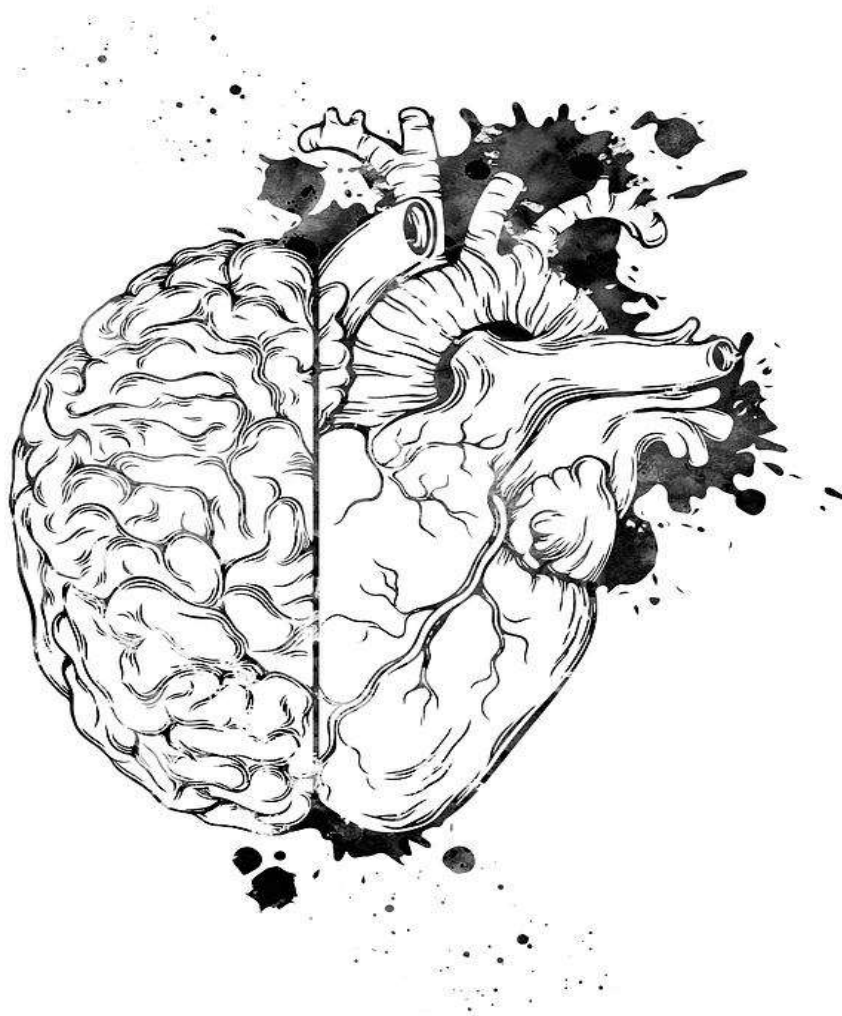
12. Giugno

Legami epigenetici tra cuore e cervello

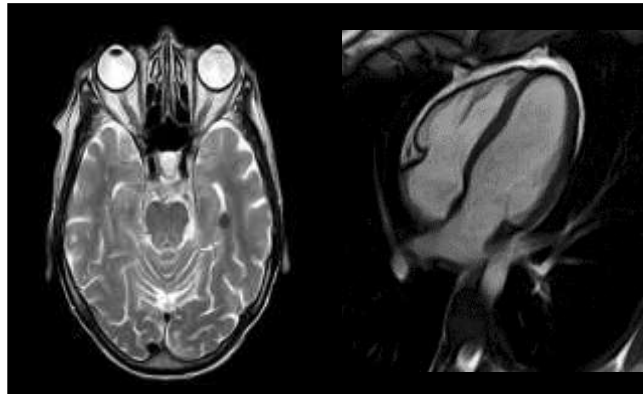
*È molto, molto difficile mettere d'accordo cuore e cervello.
Pensa che, nel mio caso, non si rivolgono nemmeno la parola.*

Woody Allen

Ci sono prove crescenti indicano una stretta relazione tra salute del cuore e salute del cervello, con malattie cardiovascolari che potenzialmente portano a malattie cerebrali come **ictus, demenza e deterioramento cognitivo.**



La risonanza magnetica (MRI) è uno strumento prezioso che può essere utilizzato per valutare sia il cuore che il cervello, generando **biomarcatori ed endofenotipi** per vari esiti clinici.



Tuttavia, sebbene recenti analisi su larga scala siano state condotte separatamente sui tratti derivati dalla risonanza magnetica del cuore e del cervello, pochi studi hanno esplorato il potenziale della risonanza magnetica multiorgano per esaminare *le connessioni* cuore-cervello e identificare gli *effetti genetici condivisi*.

I collegamenti strutturali e funzionali tra il cuore e il cervello rimangono poco chiari.

Il team del [Department of Statistics and Data Science, University of Pennsylvania](#) ha pubblicato ieri su Science il report

**Heart-brain connections:
Phenotypic and genetic insights from magnetic resonance images.**

Science. 2023 Jun 2;380(6648):abn6598.

Utilizzando la risonanza magnetica multiorgano e i dati genetici di oltre **40.000 soggetti**, ha dalla quantificazione delle connessioni interorgano tra cuore e cervello identificato le varianti genetiche sottostanti. Nello specifico, sono stati utilizzati 82 tratti derivati dalla risonanza magnetica cardiaca e aortica in sei categorie:

ventricoli sinistro e destro,

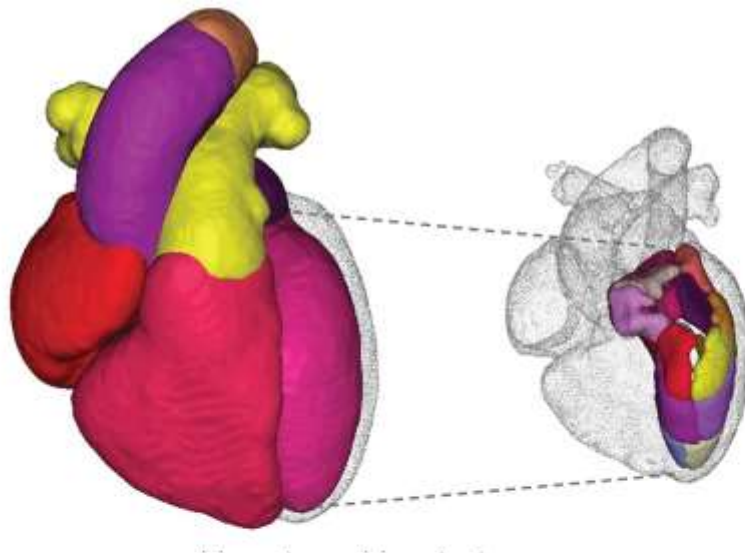
atri sinistro e destro

aorte ascendenti e discendenti,

oltre a **458 tratti** di risonanza magnetica cerebrale che misuravano struttura e funzione.

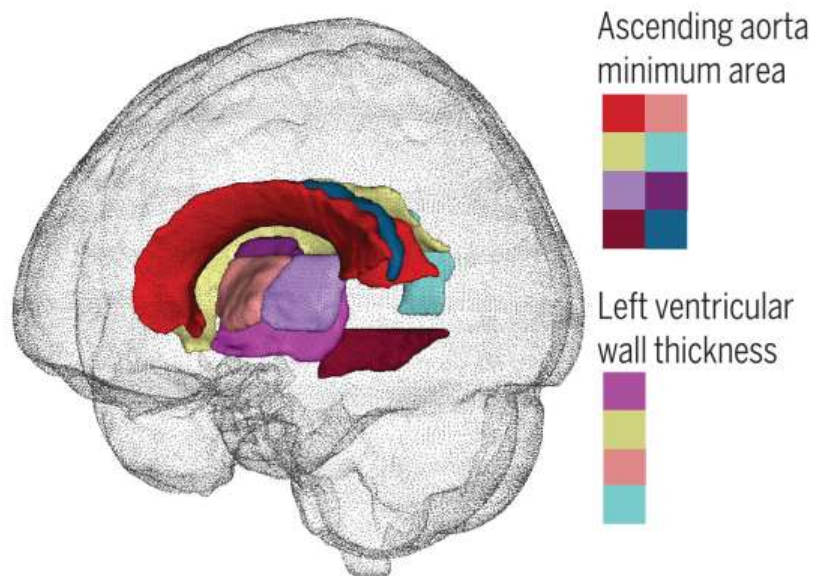
Dopo aver controllato varie covariate, **sono stati identificati** i tratti della risonanza magnetica cardiaca che erano chiaramente associati al cervello in tutte le modalità di imaging studiate.

Quantificazione della struttura e della funzione del cuore e del cervello nella risonanza magnetica.



Sono descritti molteplici modelli di associazione per la morfometria della materia grigia del cervello, la microstruttura della materia bianca e le reti funzionali.

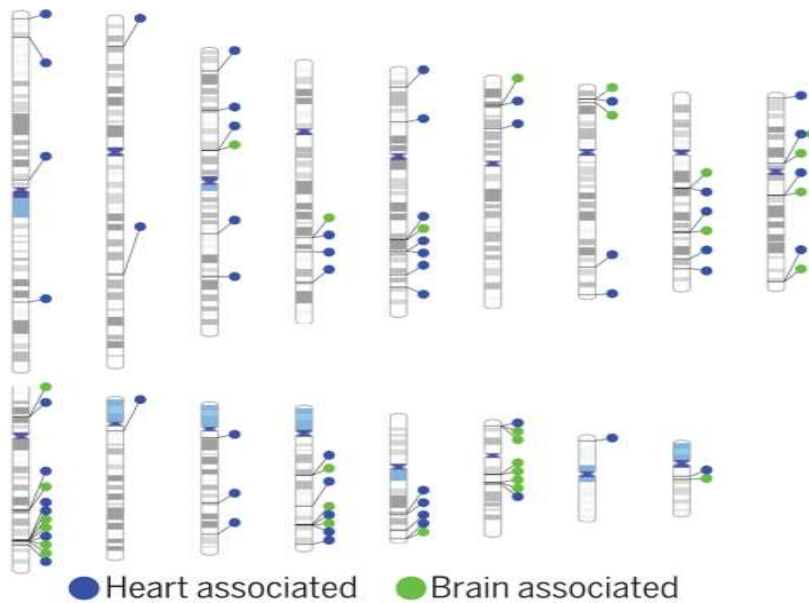
Associazioni tra i tratti della risonanza magnetica cardiaca e i tratti della sostanza bianca del cervello



Ad esempio, è stato scoperto che il ventricolo sinistro del cuore mostrava le correlazioni più forti con le metriche della microstruttura dei tratti della sostanza bianca cerebrale, suggerendo che le caratteristiche cardiache avverse erano associate a una microstruttura della sostanza bianca più povera.

Questa analisi di associazione dell'intero genoma dei tratti della risonanza magnetica cardiaca ha identificato **80 loci genomici associati** ($P < 6,09 \times 10^{-10}$).

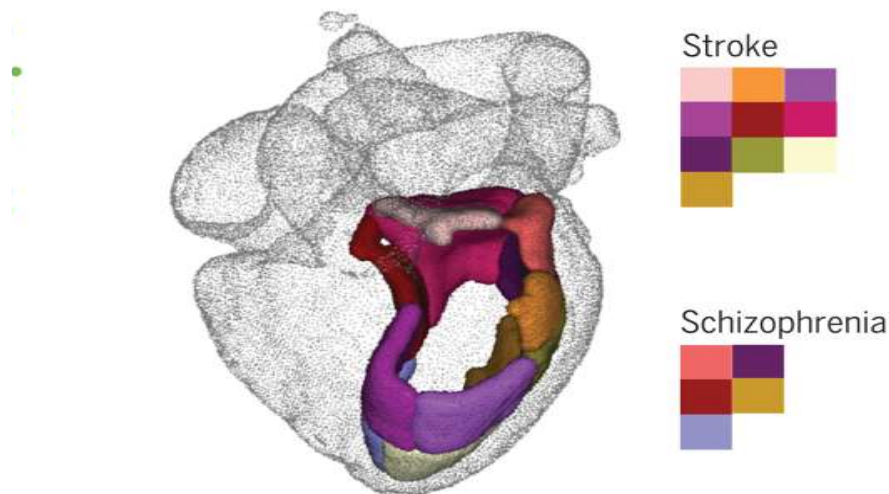
Loci genomici associati a tratti di RM magnetica cardiaca che si sovrappongono a tratti e disturbi del cuore e/o del cervello



Inoltre è stata condotta un'analisi specifica per sesso che ha dimostrato come gli effetti genetici sulla struttura e sulla funzione del cuore erano altamente coerenti tra i due sessi, ed una ricerca sistematica di risultati genetici precedentemente riportati in questi loci genomici evidenziando che i tratti della risonanza magnetica cardiaca avevano **influenze genetiche condivise e colocalizzati** con malattie cardiache e cerebrali e tratti complessi.

Sono state rilevate correlazioni genetiche tra i tratti della risonanza magnetica cardiaca e vari

Correlazioni genetiche selezionate tra i tratti della risonanza magnetica cardiaca e i disturbi cerebrali.



Sono state rilevate correlazioni genetiche tra i tratti della risonanza magnetica cardiaca e vari tratti complessi del cervello e malattie come **ictus, disturbi alimentari, schizofrenia, funzione cognitiva e tratti della salute mentale.**

Ad esempio, la condizione avversa dello spessore della parete del miocardio era positivamente correlata geneticamente con l'ictus.

Utilizzando la **randomizzazione mendeliana** a due campioni per esplorare i collegamenti genetici causali tra il cuore e il cervello e i nostri risultati suggeriscono che **le caratteristiche cardiache avverse hanno effetti causali genetici su diverse malattie del cervello come i disturbi psichiatrici e la depressione.**

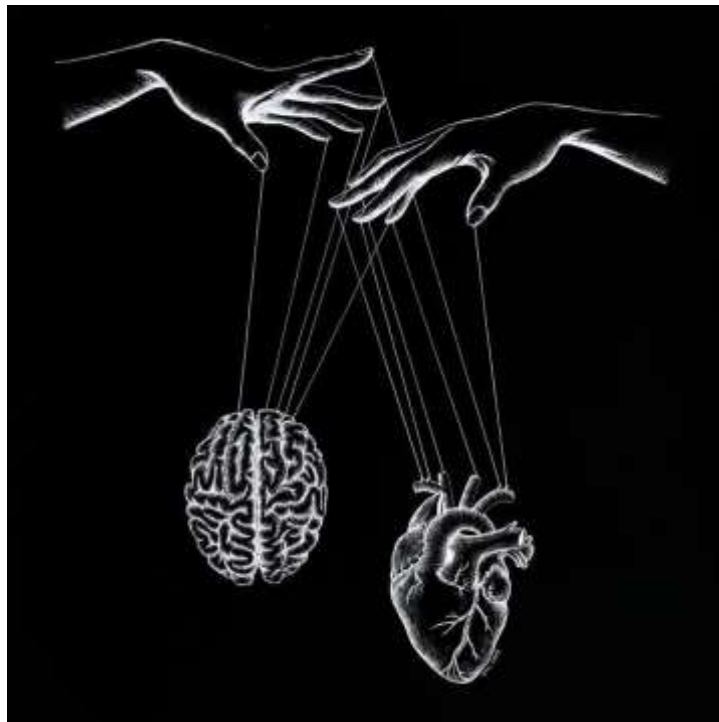
Conclusioni

Questo studio ha approfondito la comprensione **dei legami cuore-cervello e delle loro basi genetiche.**

In particolare le misurazioni MRI dei due organi erano associate tra loro e questo era **indipendente** da un'ampia varietà di misure corporee, fattori di rischio condivisi e fattori confondenti di imaging.

Le colocalizzazioni genetiche e correlazioni tra la struttura e la funzione del cuore e gli endpoint clinici del cervello, suggeriscono che le metriche cardiache avverse possono avere implicazioni per le anomalie cerebrali e il rischio di malattie cerebrali.

Una volta comprese le caratteristiche fondamentali della salute umana da una prospettiva multiorgano, potremmo essere in grado di migliorare la previsione e la prevenzione del rischio di malattia e mitigare gli effetti negativi di una malattia d'organo su altri organi che potrebbero essere a rischio.



Per saperne di più

J, Sheard S et al. **The UK Biobank imaging enhancement of 100,000 participants: rationale, data collection, management and future directions.** Nat Commun. 2020 May 26;11(1):2624.

Saizbal CL et al **Genetic architecture of subcortical brain structures in 38,851 individuals.** Nat Genet. 2019 Nov;51(11):1624-1636.

Thompson PM et al . **ENIGMA Consortium. ENIGMA and global neuroscience: A decade of large-scale studies of the brain in health and disease across more than 40 countries.** Transl Psychiatry. 2020 Mar 20;10(1):100.

Hofmann SM et al **Towards the interpretability of deep learning models for multi-modal neuroimaging: Finding structural changes of the ageing brain.** Neuroimage. 2022 Nov 1;261:119504.

Rexrode KM et. **The Impact of Sex and Gender on Stroke.** Circ Res. 2022 Feb 18;130(4):512-528.

Le donne affrontano un onere sproporzionato di mortalità per ictus e disabilità. Il sesso biologico e il genere socioculturale contribuiscono entrambi alle differenze nei fattori di rischio di ictus, nella valutazione, nel trattamento e negli esiti. Ci sono differenze sostanziali nella forza dell'associazione dei fattori di rischio di ictus, così come i fattori di rischio specifici per le donne. Inoltre, ci sono differenze nella presentazione, nella risposta al trattamento e negli esiti dell'ictus nelle donne. Questa recensione delinea le attuali conoscenze sull'impatto del sesso e del genere sull'ictus, oltre a delineare le lacune della ricerca e le aree per future indagini.

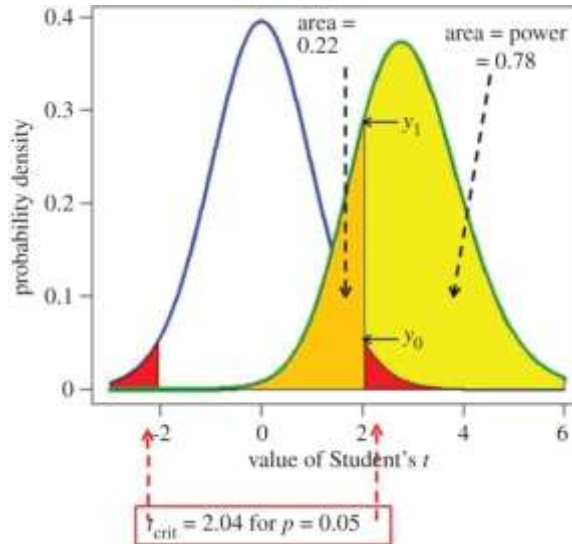
Ferretti MT et al **Women's Brain Project and the Alzheimer Precision Medicine Initiative. Sex differences in Alzheimer disease - the gateway to precision medicine.** Nat Rev Neurol. 2018 Aug;14(8):457-469.

La malattia di Alzheimer (AD) è caratterizzata da un'ampia eterogeneità nelle sindromi cognitive e comportamentali, nei fattori di rischio e nei meccanismi fisiopatologici. Affrontare questa variazione fenotipica sarà cruciale per lo sviluppo di terapie precise ed efficaci nell'AD. Stanno iniziando a emergere differenze legate al sesso nell'anatomia e nella funzione neurale e il sesso potrebbe costituire un fattore importante per la stratificazione dei pazienti con AD e il trattamento personalizzato. Sebbene gli effetti del sesso sull'epidemiologia dell'AD siano attualmente oggetto di intense indagini, la nozione di fenotipi di AD clinicopatologici specifici per sesso è in gran parte inesplorata. In questa recensione, discutiamo criticamente le prove delle differenze legate al sesso nella sintomatologia, nella progressione, nei biomarcatori, nei profili dei fattori di rischio e nel trattamento dell'AD. Le prove cumulative esaminate indicano modelli di manifestazione della malattia specifici per sesso, nonché differenze di sesso nei tassi di declino cognitivo e atrofia cerebrale, suggerendo che il sesso è una variabile cruciale nell'eterogeneità della malattia. Discutiamo le sfide critiche e le lacune di conoscenza nella nostra comprensione attuale. Chiarire le differenze di sesso nei fenotipi della malattia sarà determinante nello sviluppo di un approccio di "medicina di precisione" nell'AD, comprendente strategie individuali, multimodali, guidate da biomarcatori e sensibili al sesso per la prevenzione, l'individuazione, lo sviluppo e il trattamento di farmaci

A volte è ben ricordare che ...

La riproducibilità della ricerca e l'errata interpretazione dei valori p

Un **test t di Student** viene utilizzato per analizzare la differenza tra le medie di due gruppi di $n = 16$ osservazioni.



Il valore t , quindi, ha $2(n - 1) = 30$ df. La linea blu rappresenta la distribuzione del t di Student sotto l'ipotesi nulla (H_0): la vera differenza tra le medie è zero. La linea verde mostra la distribuzione non centrale del t di Student sotto l'ipotesi alternativa (H_1): la vera differenza tra le medie è 1 (1 sd).

Il valore critico di t per 30 df e $p = 0,05$ è 2,04, quindi, per un test a due code, qualsiasi valore di t superiore a 2,04 o inferiore a $-2,04$ sarebbe considerato "significativo".

Questi valori sono rappresentati dalle aree rosse.

Quando l'ipotesi alternativa è vera (linea verde), la probabilità che il valore di t sia al di sotto del livello critico (2,04) è del 22% (ombreggiato in oro): questi rappresentano risultati falsi negativi.

Di conseguenza, l'area sotto la curva verde sopra $t = 2.04$ (ombreggiata in giallo) è la probabilità che venga trovato un risultato 'significativo' quando c'è effettivamente un effetto reale (H_1 è vero): questa è la *potenza* del test, in questo caso il 78%.

Di conseguenza, l'area sotto la curva verde sopra $t = 2.04$ (ombreggiata in giallo) è la probabilità che venga trovato un risultato 'significativo' quando c'è effettivamente un effetto reale (H_1 è vero): questa è la *potenza* del test, in questo caso il 78%.

Le ordinate segnate y_0 ($= 0,526$) e y_1 ($= 0.290$) sono usati per calcolare i rapporti di verosimiglianza

Ti consiglio tuttavia di leggere nel dettaglio il lavoro:

Colquhoun D. The reproducibility of research and the misinterpretation of p -values. R Soc Open Sci. 2017 Dec 6;4(12):171085.