

17. agosto

## L'eterogeneità endoteliale cerebrale è la chiave per comprendere l'Alzheimer e non solo

*Tutta la diversità umana è il prodotto della varietà quasi infinita delle combinazioni di geni.*

*Noi tutti siamo formati della stessa polvere cromosomica,  
nessuno di noi ne possiede un solo granello che possa rivendicare come suo.*

*È il nostro insieme che ci appartiene e ci fa nostri:  
noi siamo un mosaico originale di elementi banali.*

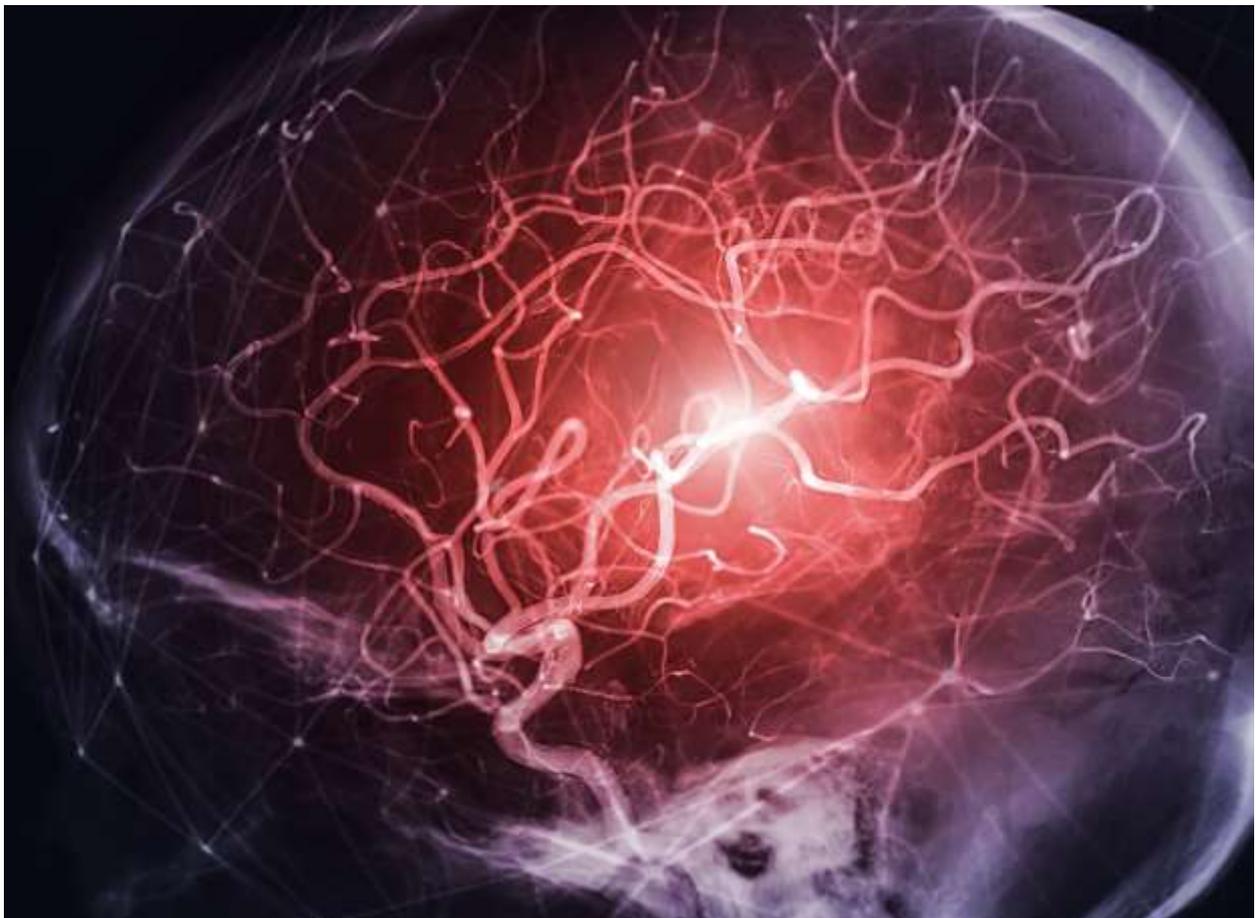
Jean Rostand

La vascolarizzazione cerebrale svolge un ruolo centrale nel mantenimento della salute del cervello. I contributi vascolari al deterioramento cognitivo sono sempre più riconosciuti, come dimostrato dagli studi *neuropatologici*, *neuroimaging* e sui *biomarcatori del liquido cerebrospinale*.

Si stima che la malattia dei piccoli vasi del cervello e dell'endotelio contribuisca a circa il 50% di tutte le demenze, comprese quelle causate dalla *malattia di Alzheimer (AD)* in cui cambiamenti vascolari sono stati tipicamente attribuiti agli *effetti vasoattivi e/o vasculotossici dell'amiloide-β (Aβ)* e, più recentemente, della *tau*.

Questi cambiamenti influiscono sul flusso sanguigno e sulla funzione della *barriera emato-encefalica (BBB)* e possono esacerbare la *neurodegenerazione* e il *declino cognitivo*

*Leijenaar JF et al. Lower cerebral blood flow in subjects with Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and subjective cognitive decline using two-dimensional phase-contrast magnetic resonance imaging. Alzheimers Dement (Amst). 2017 Nov 2;9:76-83.*



Il Team del *Department of Physiology and Neuroscience della School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles*, ha dimostrato come gli individui con disfunzione cognitiva precoce sviluppano danni ai capillari cerebrali e rottura della **BBB** nell'ippocampo indipendentemente dai cambiamenti del biomarcatore **A $\beta$  e/o tau** dell'Alzheimer, suggerendo che la rottura della **BBB** è un biomarcatore precoce della disfunzione cognitiva “**A $\beta$  / tau** indipendente”

*Nation DA et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. Nat Med. 2019 Feb;25(2):270-276.*

Un numero crescente di letteratura suggerisce che diversi cambiamenti dei vasi sanguigni, tra cui **angiogenesi aberrante, potatura vascolare, infiammazione**, senescenza e altri eventi di rimodellamento, si verificano insieme all'aggregazione patologica di **amiloide-beta e tau** correlata all'AD

*Lau SF et al. Single-nucleus transcriptome analysis reveals dysregulation of angiogenic endothelial cells and neuroprotective glia in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 117:25800–25809.*

Tuttavia, l'attuale comprensione è limitata dalla mancanza di caratterizzazione dell'eterogeneità regionale osservata nel cervello umano, in particolare nei tipi di cellule non neuronali, come le cellule endoteliali. In effetti, pochi studi sull'uomo hanno caratterizzato profondamente la vascolarizzazione di più regioni del cervello e i confronti con i modelli murini potrebbero essere inadeguati.

Pertanto, *abbiamo, nella migliore delle ipotesi, un quadro incompleto* di come questi meccanismi vascolari siano alla base delle alterazioni funzionali che influenzano la progressione della malattia.

I progressi nelle **tecnologie di sequenziamento** di cellule singole stanno consentendo la risoluzione delle principali popolazioni cellulari comprese le cellule endoteliali cerebrali.

Tuttavia, tali studi hanno esaminato solo 1 o 2 regioni cerebrali o un omogenato corticale raggruppato, che non riporta l'eterogeneità cerebrovascolare a livello specifico della regione

*Bernier LP et al. Location matters: navigating regional heterogeneity of the neurovascular unit. Front Cell Neurosci 15:234.*

**Il team del** Department of Neurology della Harvard Medical School ha ipotizzato che

il trascrittoma delle cellule endoteliali può anche variare in base alla posizione nel cervello, date le differenze sia di sviluppo che morfologiche nella microvascolarizzazione tra le regioni del cervello.

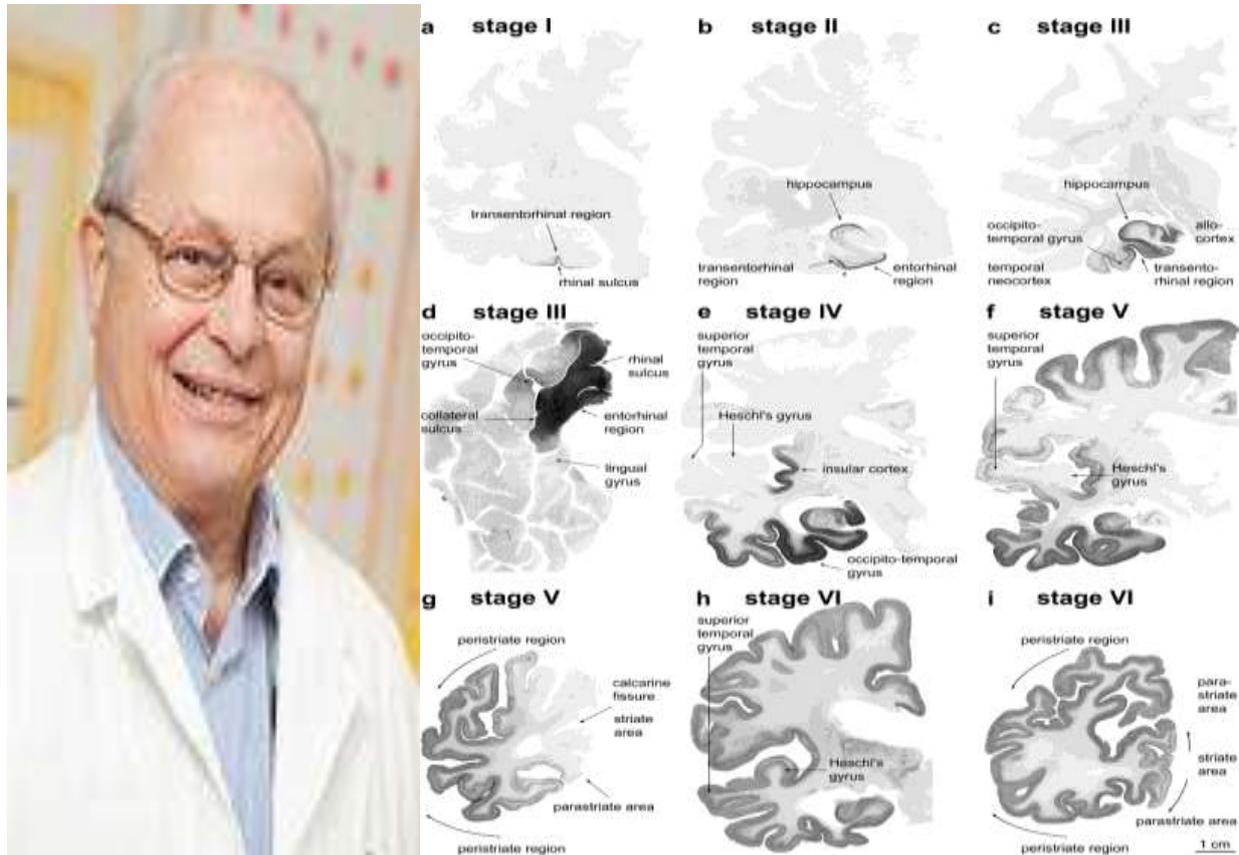
La comprensione e l'identificazione dell'eterogeneità regionale nel cervello umano è importante nell'AD perché **l'amiloide- $\beta$ , i grovigli neurofibrillari e la neurodegenerazione** non influenzano tutte le regioni del cervello nella stessa misura. Numerosi studi neuropatologici hanno delineato le distribuzioni spaziali di questi cambiamenti.

I depositi di amiloide in modelli specifici della regione sono distinti per le placche e per l'angiografia dell'amiloide cerebrale (CAA). Le corteccie associative temporali e frontali accumulano più placche rispetto alle aree sensoriali primarie, come la corteccia visiva mentre la CAA ha una prevalenza molto più alta nelle corteccie parietale e occipitale

*Serrano-Pozo A et al. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med 1:a006189.*

I grovigli neurofibrillari mostrano ancora un altro *modello regionale gerarchico* distinto.

La stadiazione di **Heiko Braak** del *Institute for Clinical Neuroanatomy della Goethe University Clinic di Francoforte*



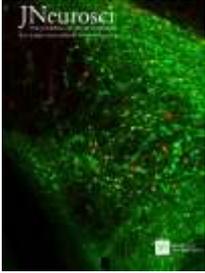
descrive la gravità progressiva della patologia del groviglio neurofibrillare tau, con stadi precoci che interessano principalmente la corteccia transentorinale ed entorinale (EC, stadi I-II), quindi strutture che includono la corteccia temporale mediale e inferiore (ITG, stadi III-IV), seguite diffondendosi alle aree isocorticali inclusa la corteccia prefrontale e le regioni associative della corteccia visiva (PFC, V2, stadio V) prima di comparire nelle aree sensoriali primarie (stadio VI) inclusa la corteccia visiva

**Braak H et al.** *Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. Acta Neuropathol. 2006 Oct;112(4):389-404.*

Per questo motivo, gli studi sono stati focalizzati sulle regioni corticali incluse nello schema di stadiazione di Braak che rappresentano l'accumulo gerarchico della patologia tau nell'AD, per esaminare l'effetto della progressione della malattia sulla popolazione di cellule endoteliali.

Considerando che le aree cerebrali corticali sono influenzate in modo diverso dalle patologie dell'amiloide  $\beta$  e tau e che i cambiamenti vascolari sono intimamente correlati all'AD, gli obiettivi di questo lavoro erano duplici: (1) caratterizzare l'eterogeneità di base nel trascrittoma delle cellule endoteliali nel cervello invecchiato normale ; e (2) chiarire in che modo le differenze regionali nella progressione della malattia influiscono sull'espressione genica delle cellule endoteliali nell'AD.

Nel mese di luglio ha pubblicato su J. Neurosci



il report

*Bryant A et al*

**Endothelial Cells Are Heterogeneous in Different Brain Regions  
and Are Dramatically Altered in Alzheimer's Disease.**

*J Neurosci. 2023 Jun 14;43(24):4541-4557.*

Per risolvere il problema dell'eterogeneità cellulare nel normale cervello invecchiato e nella malattia. Il team ha eseguito RNAseq a nucleo singolo su tessuto di 32 donatori umani AD e non AD (19 femmine, 13 maschi) ciascuno con cinque regioni corticali:

**corteccia entorinale,**

**giro temporale inferiore**

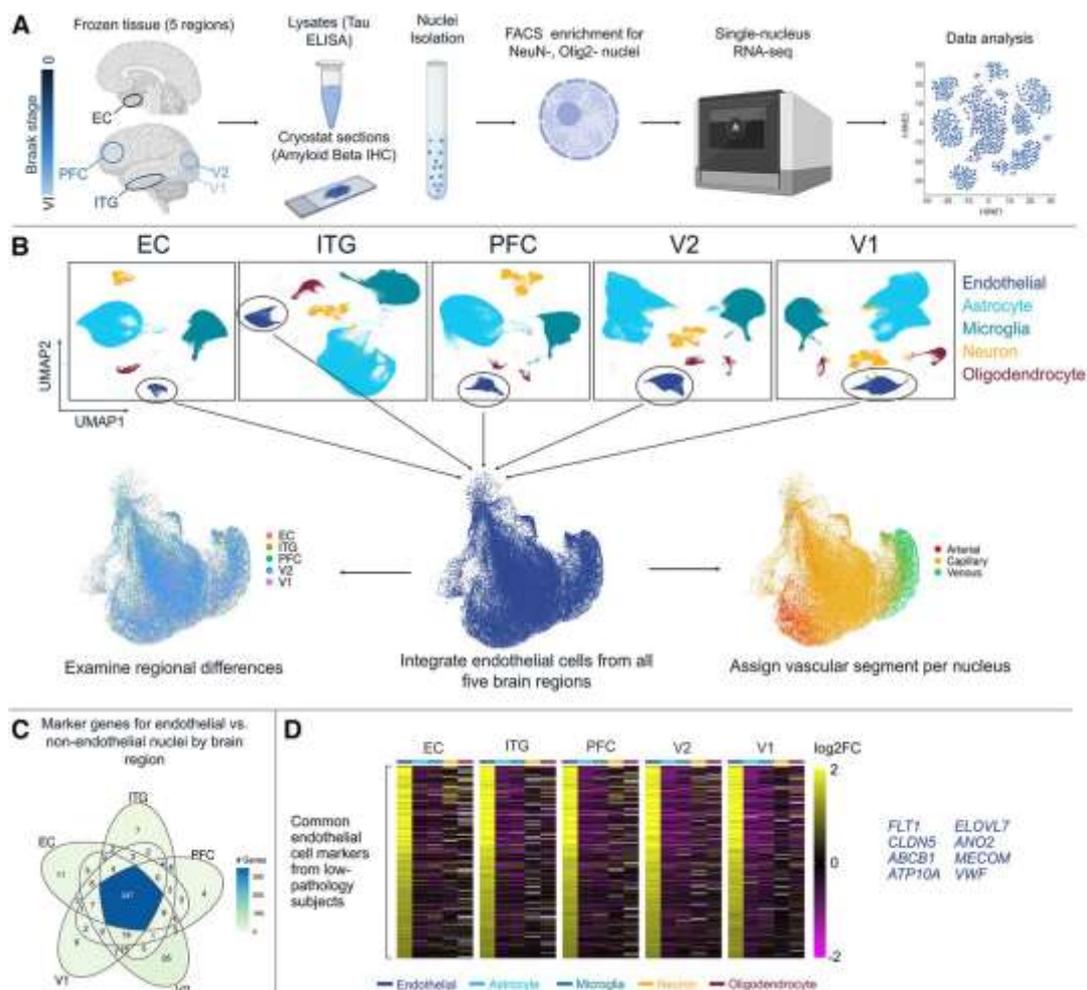
**corteccia prefrontale**

**corteccia associativa visiva e visuale primaria corteccia.**

L'analisi di **51.586 cellule endoteliali** ha rivelato modelli di espressione genica unici nelle cinque regioni nei donatori non AD.

Le cellule endoteliali cerebrali di Alzheimer erano caratterizzate da geni di ripiegamento proteico sovraregolati e distinte differenze trascrittomiche in risposta alle placche beta-amiloide e all'angiopatia amiloide cerebrale.

L'architettura del lavoro è discussa e riassunta nello schema seguente:



Panoramica del disegno dello studio.

**I nuclei A**, NeuN-/Olig2-negativi sono stati isolati da cinque regioni cerebrali (EC, ITG, PFC, V2, V1) e sequenziati (10 × Genomics) per esaminare il trascrittoma specifico delle cellule endoteliali in tutto il cervello AD.

**B**, Le cellule endoteliali sono state identificate individualmente in ciascuna regione del cervello e isolate per l'integrazione, consentendo l'esame dei trascrittomi cerebrovascolari specifici della regione e del segmento del vaso. Cluster non definiti e specifici del donatore rimossi dai grafici.

**L'analisi C**, DE utilizzando Findmarkers () tra i nuclei endoteliali del donatore a bassa patologia e i nuclei non endoteliali del donatore a bassa patologia ha identificato un totale di 527 marcatori di cellule endoteliali unici, 347 dei quali erano condivisi in tutte e cinque le regioni.

**D**, La visualizzazione Heatmap dei 347 geni marcatori endoteliali principali attraverso i tipi di cellule rappresenta la sovraregolazione specifica dell'endotelio.

Gli otto geni principali nelle regioni sono evidenziati a destra ( *FLT1*, *CLDN5*, *ABCB1*, *ATP10A*, *ELOVL7*, *ANO2*, *MECOM* e *VWF* ).

### Conclusioni:

Le cellule endoteliali vascolari raccolte da cinque diverse regioni del cervello mostrano una **sorprendente variabilità nell'espressione genica**.

In presenza della patologia della **malattia di Alzheimer**, l'espressione genica delle cellule endoteliali è **drammaticamente alterata con chiare differenze nei cambiamenti regionali e temporali**.

Questi risultati aiutano a spiegare perché alcune regioni del cervello sembrano differire nella suscettibilità agli eventi di rimodellamento vascolare correlati alla malattia che possono influire sul flusso sanguigno.

### **Considerazioni:**

Confrontando i campioni di donatori provenienti da più stadi della malattia, è evidente la ***relazione temporale tra patologia e cambiamenti del trascrittoma endoteliale***.

Inoltre, si deduce che la misura in cui i fattori correlati all'AD, tra cui placche, **CAA, tau e APOEgenotipo**, ha un impatto su questo tipo di cellula e come le firme trascrittomiche variano tra le regioni del cervello.

Infine, è stato sorprendente che i geni associati alle placche di amiloide  $\beta$  si sovrapponessero minimamente ai geni associati alla CAA in questo set di dati. Sia le placche di CAA che quelle di amiloide- $\beta$  frequentemente, ma non sempre, si verificano insieme all'interno delle regioni

Ciò suggerisce che, mentre entrambi determinano aumenti locali dell'amiloide  $\beta$  patologico, sembrano esercitare effetti diversi sui programmi di trascrizione endoteliale.

La forma dell'amiloide  $\beta$  patologica, il segmento del vaso e la posizione specifica all'interno della corteccia possono contribuire a questa osservazione.

Un'ulteriore analisi di altri tipi di cellule, comprese **le cellule muscolari lisce e i periciti**, che non sono stati esaminati nel lavoro e le loro interazioni con le cellule endoteliali potrebbero far luce ulteriormente su questi cambiamenti correlati all'amiloide.

Il lavoro mostra che le firme geniche correlate alla senescenza sono aumentate in diverse regioni del cervello e conferma questi cambiamenti nelle cellule endoteliali in assenza di altri tipi di cellule vascolari. È noto che le cellule senescenti hanno effetti paracrini sul tessuto circostante, spesso inducendo la germinazione di nuovi vasi sanguigni disfunzionali.

Coerentemente con questo, sono stati notati anche altri cambiamenti nella capacità proliferativa delle cellule endoteliali, compreso l'arricchimento di geni correlati alla vasculogenesi a livello dell'intero cervello.

### **In sintesi**

questi dati possono essere utilizzati per guidare gli studi futuri che esplorano i processi patologici nelle cellule endoteliali e indicano che è necessaria un'attenta selezione dei tessuti, poiché le regioni corticali non sono tutte equivalenti e mostrano differenze chiave al basale nel cervello anziano e in risposta alla patologia dell'AD.

## Come rallentare il tempo mano che invecchiamo



A volte sembra che la vita ci passi accanto. Quando siamo bambini il tempo scorre, tra viaggi interminabili in macchina e vacanze estive che sembrano non finire mai. Ma da adulti, il tempo sembra accelerare a un ritmo spaventoso, con Natale e compleanni che arrivano più velocemente ogni anno.

La nostra esperienza del tempo è flessibile, accelerando in alcune situazioni e rallentando in altre. Ci sono anche alcuni stati alterati di coscienza (come sotto l'influenza di droghe psichedeliche, in situazioni traumatiche o quando gli atleti sono "nella zona") in cui il tempo sembra rallentare in misura straordinaria.

Quindi forse comprendendo i processi psicologici dietro le nostre diverse esperienze del tempo, potremmo essere in grado di rallentare un po' le cose.

Le "leggi fondamentali del tempo psicologico" ( non scritte) ci dicono che il tempo sembra accelerare man mano che invecchiamo e che il tempo sembra rallentare quando siamo esposti a nuovi ambienti ed esperienze.

Queste due leggi sono causate dallo stesso fattore sottostante: la relazione tra la nostra esperienza del tempo e la quantità di informazioni (incluse percezioni, sensazioni e pensieri) che la nostra mente elabora.

Più informazioni acquisiscono le nostre menti, più il tempo sembra passare lentamente.

Questo spiega in parte perché il tempo passa così lentamente per i bambini e sembra accelerare man mano che invecchiamo. Per i bambini il mondo è un luogo affascinante, pieno di nuove esperienze e fresche sensazioni. Invecchiando, abbiamo meno nuove esperienze e il mondo intorno a noi diventa sempre più familiare.

Diventiamo desensibilizzati alla nostra esperienza, il che significa che elaboriamo meno informazioni e il tempo sembra accelerare. (Un altro fattore potrebbe essere l'aspetto "proporzionale", ovvero che quando invecchiamo ogni periodo di tempo costituisce una proporzione minore della nostra vita nel suo insieme.)

Ne consegue, quindi, che la nostra esperienza del tempo dovrebbe espandersi in un ambiente non familiare, perché è qui che le nostre menti elaborano più informazioni del normale.

Quando andiamo in un paese straniero siamo molto più sensibili a ciò che ti circonda. Tutto è sconosciuto e nuovo, quindi prestiamo molta più attenzione e assorbiamo più informazioni.

È lo stesso quando trascorriamo una giornata in un corso di formazione, imparando cose nuove con un gruppo di persone sconosciute. Sembra che sia passato più tempo di quanto avremmo fatto se fossimo rimasti a casa seguendo la tua normale routine.

Tutto ciò porta a due semplici suggerimenti su come possiamo espandere la nostra esperienza del tempo.

***In primo luogo***, poiché sappiamo che la familiarità fa passare il tempo più velocemente, possiamo rallentare il tempo esponendoci a quante più nuove esperienze possibili. Viaggiando in posti nuovi, ponendoci nuove sfide, incontrando nuove persone, esponendo le nostre menti a nuove informazioni, hobby e abilità, e così via. Ciò aumenterà la quantità di informazioni che le nostre menti elaborano e allungherà la nostra esperienza del passare del tempo.

***In secondo luogo***, e forse in modo più efficace, possiamo rallentare il tempo facendo uno sforzo consapevole per essere più "consapevoli" delle nostre esperienze. Consapevolezza significa prestare tutta la nostra attenzione a un'esperienza - a ciò che stiamo vedendo, provando, gustando, annusando o ascoltando - piuttosto che ai nostri pensieri.

Significa vivere attraverso i nostri sensi e la nostra esperienza piuttosto che attraverso le nostre menti. È un approccio diverso per evitare la familiarità e non avviene cercando nuove esperienze, ma cambiando il nostro atteggiamento nei confronti delle nostre esperienze.

### **Piccoli e semplici consigli:**

Quando ti fai la doccia al mattino, per esempio, invece di lasciare che la tua mente chiacchieri sulle cose che devi fare oggi o su quelle che hai fatto ieri sera, cerca di portare la tua attenzione sul qui e ora, per essere davvero consapevole della sensazione dell'acqua che schizza contro e scorre lungo il tuo corpo e del senso di calore e pulizia che provi.

Quando vai a lavorare in macchina o in metrò non pensare ai problemi che dovrai affrontare al lavoro, concentra la tua attenzione al di fuori di te stesso. Guarda il cielo, le case e gli edifici che incontri e sii consapevole di te stesso qui, mentre viaggi in mezzo a loro.

Quando fai lavori manuali ripetitivi non ascoltare musica con le cuffie e non lasciarti sognare ad occhi aperti. Presta attenzione agli oggetti e ai fenomeni intorno a te e alle sensazioni fisiche che stai provando.

Una cosa che scoprirai è che queste faccende diventano più divertenti. E scoprirai anche che questo atteggiamento aperto e vigile nei confronti delle tue esperienze ha un effetto di espansione del tempo, poiché la consapevolezza aumenta la quantità di informazioni che elaboriamo.

Da questo punto di vista, non dobbiamo pensare al tempo come a un nemico. In una certa misura, possiamo comprendere e controllare la nostra esperienza del tempo che passa.

Molti di noi cercano di assicurarsi di poter vivere il più a lungo possibile mangiando del buon cibo ed esercitandosi, il che è ragionevole. Ma è possibile per noi aumentare la quantità di tempo che sperimentiamo nella nostra vita in un altro modo, espandendo la nostra esperienza del tempo.

Quando eravamo bambini, le vacanze estive sembravano durare per sempre e l'attesa tra i Natali sembrava un'eternità. Allora perché quando invecchiamo, il tempo sembra semplicemente scorrere, con settimane, mesi e intere stagioni che scompaiono da un calendario sfocato a una velocità vertiginosa?

Questo viaggio nel tempo apparentemente accelerato non è il risultato di aver riempito le nostre vite adulte di responsabilità e preoccupazioni da adulti. La ricerca sembra infatti dimostrare che il tempo percepito si sposta più rapidamente per le persone anziane, rendendo le nostre vite impegnate e affrettate.

Esistono diverse teorie che tentano di spiegare perché la nostra percezione del tempo accelera man mano che invecchiamo. Un'idea è una graduale alterazione dei nostri orologi biologici interni. Il rallentamento del nostro metabolismo quando invecchiamo corrisponde al rallentamento del nostro battito cardiaco e del nostro respiro .

I pacemaker biologici dei bambini battono più velocemente, il che significa che sperimentano più marcatori biologici (battiti cardiaci, respiri) in un determinato periodo di tempo, facendo loro sentire come se fosse passato più tempo.

Un'altra teoria suggerisce che il passare del tempo che percepiamo è correlato alla quantità di nuove informazioni percettive che assorbiamo. Con molti nuovi stimoli, il nostro cervello impiega più tempo per elaborare le informazioni in modo che il periodo di tempo sembri più lungo. Questo aiuterebbe a spiegare la "percezione al rallentatore" spesso riportata nei momenti che precedono un incidente. Le circostanze non familiari significano che ci sono così tante nuove informazioni da assimilare.

In effetti, può darsi che di fronte a nuove situazioni il nostro cervello registri ricordi più ricchi di dettagli , così che sia il nostro ricordo dell'evento ad apparire più lento piuttosto che l'evento stesso. Questo è stato dimostrato essere il caso sperimentale per i soggetti in caduta libera.

Ma come spiega questo il continuo accorciamento del tempo percepito mentre invecchiamo? La teoria dice che più invecchiamo, più diventiamo familiari con ciò che ci circonda. Non notiamo gli ambienti dettagliati delle nostre case e dei nostri luoghi di lavoro. Per i bambini, tuttavia, il mondo

è un luogo spesso sconosciuto, pieno di nuove esperienze con cui confrontarsi. Ciò significa che i bambini devono dedicare molto più potere cerebrale a riconfigurare le loro idee mentali del mondo esterno. La teoria suggerisce che questo sembra far scorrere il tempo più lentamente per i bambini che per gli adulti bloccati in una routine.

Quindi, più diventiamo familiari con le esperienze quotidiane della vita, più veloce sembra scorrere il tempo e, in generale, questa familiarità aumenta con l'età. È stato suggerito che il meccanismo biochimico alla base di questa teoria sia il rilascio del neurotrasmettitore dopamina sulla percezione di nuovi stimoli che ci aiutano a imparare a misurare il tempo. Oltre i 20 anni e proseguendo fino alla vecchiaia, i livelli di dopamina diminuiscono facendo sembrare che il tempo scorra più velocemente.

Ma nessuna di queste teorie sembra legarsi esattamente al tasso quasi matematico e continuo di accelerazione del tempo.

L'apparente riduzione della durata di un periodo fisso con l'avanzare dell'età suggerisce una "scala logaritmica" al tempo. Le scale logaritmiche vengono utilizzate al posto delle tradizionali scale lineari quando si misurano terremoti o suoni. Poiché le quantità che misuriamo possono variare a livelli così enormi, abbiamo bisogno di una scala di misurazione più ampia per dare davvero un senso a ciò che sta accadendo. Lo stesso vale per il tempo.

### **Ma come potrebbe sorgere un senso del tempo senza il coinvolgimento di un orologio neurale?**

Nel 2007, Dean Buonomano e colleghi dell'Università della California, hanno modellato il modo in cui le funzioni temporali potrebbero derivare dai cambiamenti nell'attività delle reti corticali (gruppi di cellule nella materia grigia del cervello che agiscono insieme funzionalmente) nel tempo. Paragonano il loro modello a raccontare il tempo dalle "increspature sulla superficie di un lago" piuttosto che contare eventi discreti. Ci sono vantaggi in questo approccio, in particolare quando si cerca di comprendere alcune delle più sconcertanti illusioni del tempo.

Una di queste illusioni comporta l'apparente inversione dell'ordine nel tempo di due eventi. Nel 2005 Concetta Morrone, allora all'Università Vita-Salute San Raffaele di Milano, e i suoi colleghi della University Western Australia e dell'Università di Pisa hanno notato qualcosa di interessante: se l'osservazione di due lampi di luce viene fatta in prossimità del tempo di facendo un rapido movimento degli occhi, i soggetti spesso riferivano che il secondo evento era accaduto prima del primo.

Finora, nessuna teoria del tempo umano è stata in grado di spiegare chiaramente come il nostro senso del tempo possa essere ingannato così completamente. Con un approccio integrato al modo in cui percepiamo il tempo e una migliore comprensione delle neuroscienze sottostanti, potremmo presto essere in grado di ridurre la moltitudine di teorie a una visione più coerente di quello che potrebbe essere il nostro senso più fondamentale di tutti: il tempo.

