

19. agosto

Somatic Mosaicism Across Human Tissues (SMaHT): l' emopoiesi clonale (parte seconda)

Il sangue è la vita... e sarà mio!
(Dracula di Bram Stoker)

Presumibilmente la stragrande maggioranza dei moaicismi che iniziano già durante il periodo embrio-fetale **non ha alcun impatto sulla nostra salute**. Tuttavia, una parte può scatenare **il cancro e altre mutazioni possono portare a malattie diverse o causare morti premature**.

Ad esempio ***l'emopoiesi clonale***, una varietà di mosaicismo che colpisce le cellule che formano il sangue e diventa più comune con l'età, raddoppia quasi la probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari e aumenta del **40%** il rischio di morire per qualsiasi causa.

Il fenomeno, è molto più comune del previsto, interessando circa **10 %** di persone di età superiore ai 70 anni.

il genetista **Kári Stefánsson** dell '*Università di Rechiavik*



che ne ha studiato la prevalenza, ha ironicamente commentato che "*L'emopoiesi clonale probabilmente accadrà a tutti noi se diventiamo abbastanza grandi*".

Negli ultimi anni, i ricercatori hanno individuato alcune delle mutazioni che stimolano la condizione, e ora stanno scoprendo prove che l'ematopoiesi clonale può danneggiare la nostra salute in molti modi, aumentando le probabilità non solo di malattie cardiache ma anche di leucemia e molti altri anche le condizioni.

Le nostre **10.000-20.000 cellule staminali ematopoietiche**, la maggior parte delle quali risiede nel nostro midollo osseo, si dividono per produrre 100 miliardi di nuove cellule del sangue ogni giorno. Di tanto in tanto queste cellule staminali rilevano anche mutazioni, circa una per cellula ogni decennio. Alcuni di questi difetti genetici sono dannosi, estinguendo la cellula staminale e il suo lignaggio, mentre altri non hanno alcun effetto.

Ma occasionalmente una cellula staminale ematopoietica **colpisce il jackpot**, acquisendo una mutazione benefica che aumenta notevolmente il numero della sua progenie. Formano una popolazione geneticamente identica, o clone, che diventa sproporzionatamente abbondante nel

sangue. In una persona con emopoiesi clonale, un singolo clone rappresenta tipicamente circa il 20% delle cellule del sangue.

Negli anni '90, quando il team del ematologo Lambert Busque del Maisonneuve-Rosemont Hospital di Montreal, in Canada, usarono un test complicato e inesatto per cercare di misurarne la prevalenza. I loro risultati hanno suggerito che l'incidenza dell'ematopoiesi clonale è aumentata nelle donne anziane, risultato inesatto e fuorviante

Il lavori recenti e attendibili condotti sempre da **Stefánsson** e **Alexander Hoischen**, *genetista molecolare presso il Radboud University Medical Center di Nijmegen.*,



hanno indicato che circa il **20%** delle persone sulla sessantina ha ***l'ematopoiesi clonale***; l'incidenza sale a oltre il **50%** nelle persone di età superiore agli 85 anni, ha scoperto il team di **Stefánsson**.

Il team del ematologo **Todd Druley** della *Washington University School of Medicine di St. Louis*



ha trovato l'emopoiesi clonale nel **95%** delle donne di età compresa tra *50 e 70 anni*. I risultati di questi studi non sono in contrasto, con i dati del team di *Lambert Busque*. Infatti la tecnica di sequenziamento utilizzata da Druley e colleghi era così sensibile che sono stati in grado di identificare cloni più piccoli rispetto ad altri studi.

Complessivamente La maggior parte delle persone che “vanno in giro” (inconsapevoli) con *l'ematopoiesi clonale* stanno bene. Ma questo squilibrio delle cellule del sangue può tuttavia danneggiare la nostra salute in diversi modi.



A multiplying effect

Most people walking around with clonal hematopoiesis are just fine. But this imbalance of blood cells can damage our health in several ways:



Cancer

Although most people with the condition never develop leukemia, their risk is more than 10 times higher.



Diabetes

For unknown reasons, it slightly increases the odds of developing type 2 diabetes.



Heart disease

By promoting plaque accumulation in the arteries, it doubles the risk of cardiovascular disease and stroke.



Skin inflammation

The fever and painful lesions of Sweet syndrome, a rare skin condition, can result.

Man mano che gli uomini invecchiano, diventano più vulnerabili a un altro tipo di mosaicism in cui il cromosoma Y scompare da alcune cellule. La sua assenza può predisporli a disturbi come malattie cardiovascolari e degenerazione maculare.

Alissa D'Gama, ricercatrice presso il *Boston Children's Hospital* stima che Il cervello può anche subire danni poiché i neuroni e altre cellule accumulano mutazioni.



Le mutazioni somatiche sono causa di malattie in una certa percentuale di pazienti con epilessia, inoltre, i ricercatori stimano che le mutazioni fetali che possono modificare lo sviluppo cerebrale rappresentino dal **3% al 5%** circa del rischio di sviluppare un disturbo dello **spettro autistico**.

Gli studi hanno anche collegato le mutazioni del cervello a mosaico a una varietà di altri disturbi neurologici, tra cui la **schizofrenia e il morbo di Alzheimer**. Probabilmente il mosaicismo somatico gioca un ruolo" in queste condizioni,

Rimangono molti altri **misteri** sulle mutazioni somatiche, ad esempio se alcuni tessuti accumulano più mutazioni di altri. "Sono stati studiati solo pochi tipi di tessuti", osserva la scienziata dello sviluppo **Flora Vaccarino** della *Yale School of Medicine*, che ha finanziamenti SMAHT.

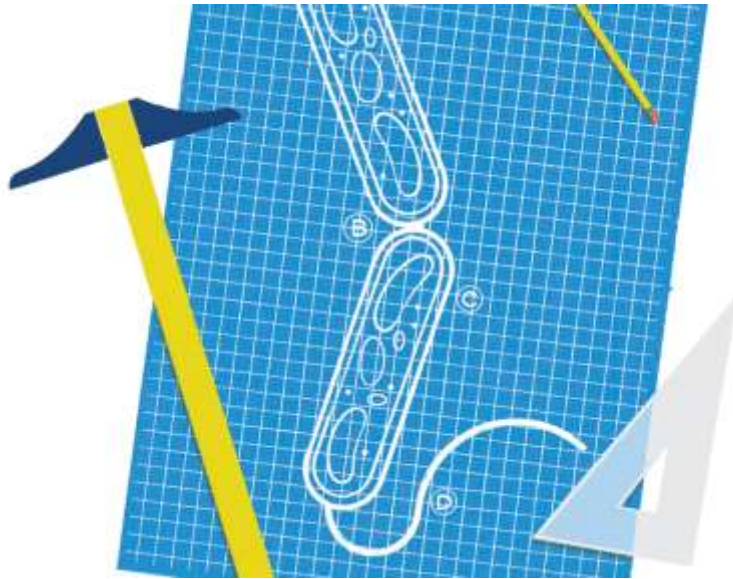


ritiene che dovremo risolvere molti altri **misteri** sulle mutazioni somatiche e nel neurosviluppo in particolare. Ad esempio se alcuni tessuti accumulano più mutazioni di altri. Ad oggi sono stati studiati solo pochi tipi di tessuto.

Tuttavia questo fa presagire che non è da escludere che il mosaicismo possa contenere dei "segnali" che al momento non evidenziamo. E' questo è quello che vedremo domani 20magosto.

To be continued

Batteri ingegnerizzati rilevano il DNA tumorale



I batteri nel microbioma intestinale possono percepire, rispondere e manipolare l'ambiente intestinale dei mammiferi. I probiotici ricombinanti che sono stati progettati per sfruttare queste caratteristiche si mostrano promettenti come terapia e diagnostica per la malattia infiammatoria intestinale (IBD), il diabete autoimmune, l'obesità e altre condizioni .

Tuttavia, la diagnostica e le terapie batteriche ingegnerizzate, vive, sono state testate solo in condizioni non colonizzanti nelle viscere di organismi modello e umani.

Allo stesso modo, i batteri ingegnerizzati in altre applicazioni come i ceppi mirati al tumore di *Salmonella typhimurium* sono stati eliminati dal corpo entro circa un mese nei modelli di topi e primati non umani .Se i ceppi batterici probiotici ricombinanti potessero colonizzare l'intestino dei mammiferi e funzionare per lunghi periodi, il potenziale di trasferimento di tali tecnologie agli esseri umani potrebbe essere notevolmente migliorato .

Sfortunatamente, l'onere che i circuiti genetici sintetici pongono sui loro ospiti batterici può provocare mutazioni genetiche compensatorie , perdita della funzione ingegnerizzata [5](#) , o mancanza di crescita del ceppo ricombinante in modo dipendente dall'ospite e dall'ambiente

Quindi I batteri possono essere potenzialmente progettati per funzionare come diagnostici o terapeutici nell'intestino dei mammiferi, ma la traduzione commerciale delle tecnologie per ottenere ciò è ostacolata dalla suscettibilità dei circuiti genetici sintetici alla mutazione e alla funzione imprevedibile durante la colonizzazione intestinale estesa. Anche se la biologia sintetica ha sviluppato sofisticati biosensori cellulari per rilevare e rispondere alle malattie umane. Tuttavia, i biosensori non sono ancora stati progettati per rilevare sequenze e mutazioni specifiche del DNA extracellulare.

Pochi giorni fa(11 agosto) il team del Istituto di Biologia Sintetica, Università della California, San Diego coordinato da **Robert M .Cooper** ha pubblicato su *Science* il report:

Pochi giorni fa(11 agosto) il team del Istituto di Biologia Sintetica, Università della California, San Diego coordinato da **Robert M .Cooper** ha pubblicato su *Science* il report:

Cooper RM et al

Engineered bacteria detect tumor DNA.

Science. 2023 Aug 11;381(6658):682-686.

Ha ingegnerizzato ***Acinetobacter baylyi*** naturalmente competente per rilevare il DNA del donatore dai genomi delle cellule, degli organoidi e dei tumori del cancro del colon-retto (CRC).

La funzionalità dei biosensori in vitro è stata testata con saggi di cocultura convalidati in vivo con batteri sensori somministrati a topi portatori di **tumori del colon-retto**.

E' stato dimostrato un trasferimento genico orizzontale dal tumore ai batteri del sensore nel modello murino di **CRC**.

Questo test cellulare per il trasferimento genico orizzontale (CATCH) mirato e discriminato da CRISPR consente la biorilevazione di DNA specifico privo di cellule.

PERCOLAZIONE MENTALE

All'inizio degli anni '50, John Steinbeck stava lavorando al suo ultimo romanzo. Ogni giorno si alzava e si dirigeva alla sua macchina da scrivere per iniziare a battere le parole del giorno, mirando a un migliaio di esse.

Ma prima di iniziare la sua prosa, Steinbeck ha iniziato con un rito irregolare: invece di strappare i capitoli o scarabocchiare i percorsi della trama, scriveva una lettera lenta e tortuosa al suo editore. Steinbeck descriveva in dettaglio dove era diretto il suo lavoro o i muri che stava colpendo. Anche lui vagava: parlava dei suoi figli; si lamentava di essere a corto di matite.

Erano "parole sciocche, apparentemente banali Eppure, dopo che la lettera era finita, Steinbeck si rivolgeva al suo romanzo e metteva al tappeto il conteggio delle parole."
La pratica creativa di Steinbeck non è quella della produttività dal naso alla mola. Invece, è una specie di generazione più gentile.

Questa pratica (che personalmente adotto da sempre) è detta PERCOLAZIONE .
"Percolare significa concedersi tempo e spazio per pensare senza tenere traccia delle proprie prestazioni, è riflessione, esplorazione."



La percolazione è una liberazione dalle trappole di una lista di cose da fare ed è un modo alternativo per fare il nostro miglior pensiero creativo, sia al lavoro che in altro modo.

Il frontman dei Beatles Paul McCartney parla di trovare ispirazione per i testi nel tempo libero di una conversazione in macchina. La coreografa Twyla Tharp chiama la sua pratica "graffiare" o scavare attraverso tutto per trovare qualcosa. "Quando cerchi un'idea, non hai bisogno di pensare al futuro. Devi fidarti della corsa inconscia e lasciarla precipitare in avanti senza modifiche e senza ostacoli.

Consentire la tua fretta, o la tua stessa percolazione, può aiutarti a ricordare che stai costantemente generando e creando, anche quando ti senti improduttivo. Comunque per Steinbeck ha funzionato abbastanza bene. Il romanzo alla fine divenne *East of Eden*.