

17. ottobre

Mutazioni cerebrali prenatali e schizofrenia

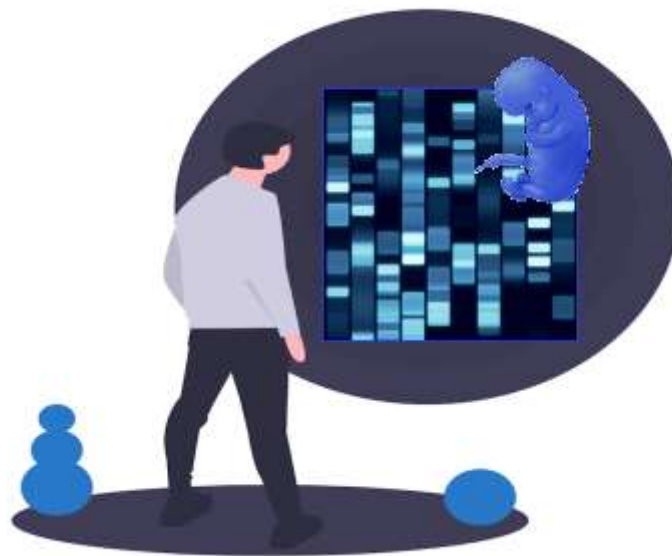
*Raffreddori, ulcere, influenza e cancro sono cose che abbiamo.
La schizofrenia è qualcosa che siamo.*
Mark Vonnegut

Negli ultimi 15 anni si sono registrati notevoli progressi nella comprensione **della genetica della schizofrenia**. Ciò ha rivelato **una condizione altamente poligenica** con la maggior parte dell'ereditarietà attualmente spiegata derivante da **alleli comuni** di piccolo effetto ma con contributi aggiuntivi da rari numeri di copie e varianti di codifica.

Sono stati implicati molti geni e loci specifici che forniscono una solida base che giustifica ed incoraggia una ricerca meccanicistica.

Questi indicano disturbi nelle funzioni neuronali, e in particolare sinaptiche, che non sono confinati a un piccolo numero di regioni e circuiti cerebrali.

Le scoperte genetiche hanno anche rivelato la natura della stretta relazione della schizofrenia con altre condizioni, in particolare il **disturbo bipolare** e i disturbi dello sviluppo neurologico infantile, e hanno fornito una spiegazione di come gli **alleli di rischio comuni** persistono nella popolazione di fronte a una ridotta fecondità.



Gli attuali approcci genomici spiegano potenzialmente solo circa il **40% dell'ereditarietà**, ma solo una piccola parte di questa è attribuibile a loci identificati in modo robusto.

L'estrema poligenicità pone delle sfide per la comprensione dei meccanismi biologici.

L'elevato grado di pleiotropia evidenzia la necessità di una maggiore **ricerca transdiagnostica** e le carenze degli attuali criteri diagnostici come mezzi per delineare strati biologicamente distinti.

Pone inoltre delle sfide per l'inferenza della causalità negli studi osservazionali e sperimentali sia sugli esseri umani che sui sistemi modello. Infine, il **pregiudizio eurocentrico** degli studi genomici deve essere rettificato per massimizzare i benefici e garantire che questi siano percepiti in diverse comunità.

Eduard Maury della Division of Genetics and Genomics, Manton Center for Orphan Disease, Boston Children's Hospital, Boston, ha coordinato un gruppo di ricercatori ed prodotto il report

Maury EA et al.

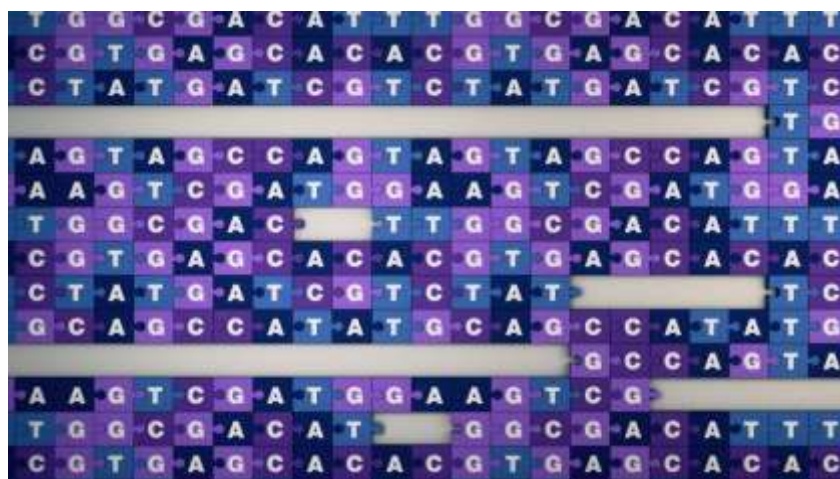
Somatic mosaicism in schizophrenia brains reveals prenatal mutational processes.

Science. 2024 Oct 11;386(6718):217-224.

hanno eseguito un sequenziamento profondo dell'intero genoma nel tessuto della corteccia prefrontale dorsolaterale di donatori con **diagnosi di schizofrenia (SZ)**, identificando mutazioni somatiche che si suppone siano avvenute prima della fine della neurogenesi



Il sequenziamento completo del genoma (WGS) profondo (239x) dei neuroni cerebrali di **61 casi di SCZ** e **25 controlli post-mortem** ha identificato mutazioni che si verificano durante la neurogenesi prenatale.



I **casi di SCZ** hanno mostrato un aumento delle varianti somatiche nella cromatina aperta, con un aumento delle

transversioni CpG a mosaico (CpG>GpG)
mutazioni T>G

nei siti di legame del **fattore di trascrizione (TFBS)** che si sovrappongono alla cromatina aperta, un risultato non osservato nei controlli.

Alcune di queste varianti alterano l'espressione genica, inclusi i **geni di rischio della SCZ** e i geni coinvolti nello sviluppo neurologico.

Sebbene questi processi mutazionali possano riflettere una differenza nei fattori indirettamente coinvolti nella malattia, anche **un aumento delle mutazioni somatiche nei TFBS** dello sviluppo potrebbe potenzialmente contribuire alla **SCZ**.

I risultati hanno mostrato un tasso più elevato di varianti somatiche a singolo nucleotide nelle vicinanze dei siti di legame del fattore di trascrizione nel tessuto SZ rispetto al tessuto di controllo. Alcune di queste varianti sono correlate a noti geni di rischio SZ, il che suggerisce che le mutazioni somatiche durante la neurogenesi potrebbero contribuire a determinare il rischio complessivo di sviluppare SZ più avanti nella vita.



