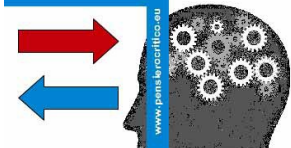


Medicina del futuro e Antiaging: La rivoluzione 'omica' sta portando alla scoperta e utilizzo di nuovi biomarcatori che misureranno l'età biologica umana

In genetica, il fenotipo (*dal greco antico φαίνω (phaínō) 'apparire, mostrare, risplendere', e τύπος (týpos) 'marchio, tipo'*) è l'insieme delle caratteristiche o tratti osservabili di un organismo. Il termine riguarda la morfologia dell'organismo (forma fisica e struttura), i suoi processi di sviluppo, le sue proprietà biochimiche e fisiologiche. Il fenotipo deriva da due fattori fondamentali: l'espressione del codice genetico dell'organismo (il suo genotipo) e l'influenza dei fattori ambientali. Entrambi i fattori possono interagire, influenzando ulteriormente il fenotipo. Il fenotipo di un organismo non comporterà solo le caratteristiche osservabili come la morfologia, ma includerà anche molecole e strutture come l'RNA e le proteine prodotte come codificate dai geni; questo è indicato come "*fenotipo molecolare*". La genetista Angela Brooks-Wilson scrive: "*L'ereditabilità dell'età alla morte in età adulta è di circa il 25%. Nelle famiglie si osserva un raggruppamento di longevità e invecchiamento sano. I genitori di centenari nati intorno al 1870 avevano sette volte più probabilità dei loro coetanei di aver vissuto fino all'età di 90-99 anni; i figli di genitori centenari hanno mostrato una minore prevalenza di malattie legate all'età rispetto ai gruppi di controllo di pari età (Atzmon et al. 2004). Sono stati segnalati anche cluster familiari eccezionali di estrema longevità (Perls et al. 2000). Anche l'invecchiamento sano è ereditabile. Reed e Dick (2003) hanno definito il "benessere" nei gemelli maschi come il raggiungimento dell'età di 70 anni senza infarto, chirurgia coronarica, ictus, diabete o cancro alla prostata e hanno dimostrato che questo tratto aveva un'ereditabilità superiore al 50%. L'ambiente e lo stile di vita probabilmente costituiscono gran parte dell'influenza residua sulla durata della vita umana e*



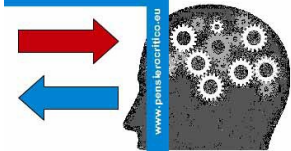
sulla durata della salute. Questi fattori sono variati notevolmente nel tempo e potrebbero non riflettere i fattori estrinseci che influenzeranno la durata della vita dei bambini nati oggi".

Cos'è un fenotipo

"Pheno" significa semplicemente "osservare" e deriva dalla stessa radice della parola "fenomeno". E quindi è una tipologia osservabile di un organismo, e può riferirsi a qualsiasi cosa, da un tratto comune, come l'altezza o il colore dei capelli, alla presenza o all'assenza di una malattia. Ma è importante ricordare che i fenotipi sono ugualmente, o talvolta anche più fortemente influenzati dagli effetti ambientali rispetto agli effetti genetici. Di solito non c'è una correlazione uno a uno tra un genotipo e un fenotipo, perchè ci sono quasi sempre influenze ambientali, quali, ad esempio, ciò che si mangia, quanto ci si esercita fisicamente, quanto si fuma, quanto alcol si beve, ecc. Tutte queste sono influenze ambientali che determineranno il fenotipo.

Che cosa influenza il fenotipo

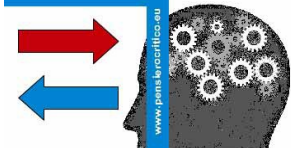
Per capire di cosa si compone la resilienza di ogni individuo, alla quale è affidato il suo invecchiamento e la sua permanenza nel mondo, in biologia è in corso la rivoluzione 'omica'. Infatti "Genoma" è una parola ormai piuttosto conosciuta, anche per merito del Progetto Genoma Umano, che 20 anni fa ci ha consegnato la prima bozza della sequenza di lettere che compongono il nostro DNA. Ma se dicessimo "trascrittoma"? Oppure "proteoma" o, ancora, "metaboloma"? Sono parole certo meno familiari, eppure è facile accorgersi che hanno tutte qualcosa in comune e cioè quelle tre lettere finali - oma - che indicano una totalità. Ciascuno di questi termini, dunque, si riferisce all'insieme totale di qualcosa che si può trovare in un tessuto, un organismo o anche una singola cellula. Sono sequenze di DNA per il genoma, trascritti (cioè molecole di Rna) per il trascrittoma, proteine per il proteoma, metaboliti (piccole molecole coinvolte nelle varie vie biochimiche di una cellula) per il



metaboloma. E così via. Le tecniche utilizzate per studiare questi insiemi, invece, prendono il nome di "omiche" (genomica, trascrittomica, proteomica ecc.) e rappresentano una delle avanguardie più promettenti della ricerca biologica. La proteomica e la metabolomica, le discipline più "a valle" tra tutte le scienze "omiche", sono da considerarsi quelle più vicine all'espressione fenotipica di un organismo, poiché rispecchiano sia l'informazione contenuta nel codice genetico sia le influenze derivate dall'interazione con l'ambiente. La metabolomica è stata ideata nel 1970 da Arthur B. Robinson il quale, analizzando i modelli cromatografici "confusi" di urina di soggetti a cui era stata somministrata la Vitamina B6, si rese conto che centinaia o migliaia di costituenti chimici nell'urina contenevano informazioni molto utili. Dal 1971 Robinson ha fatto pubblicare altri diciannove elaborati sui modelli quantitativi degli umori corporei. Queste nuove metodologie basate sulla genetica, metabolomica e proteomica permettono di avere a disposizione un consistente numero di nuovi biomarker. Il loro utilizzo nella ricerca clinica è una realtà in atto, mentre l'uso nella pratica clinica è ancora parziale.

La rivoluzione 'omica'

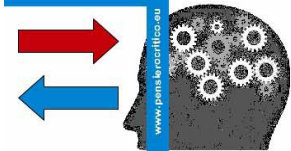
L'invecchiamento è strettamente correlato al verificarsi di malattie umane; tuttavia, il suo esatto meccanismo biologico non è ancora chiaro. I progressi nella tecnologia ad alto rendimento offrono nuove opportunità per la ricerca omica per comprendere il processo patologico di varie malattie umane complesse. Le tecnologie single-omics forniscono solo informazioni limitate sui meccanismi biologici delle malattie. DNA, RNA, proteine, metaboliti e microrganismi di solito svolgono ruoli complementari e svolgono insieme determinate funzioni biologiche. Ma cos'è un biomarcatore? Maria Salud Garcia-Gutierrez scrive (vedi bibliografia 2020): *"Al fine di armonizzare il termine di biomarcatore, la Food and Drug Administration (FDA) in collaborazione con il NIH Joint Leadership Council ha convocato il gruppo di*



lavoro sui biomarcatori FDA-NIH nel 2016. Questo gruppo ha semplificato la definizione di biomarcatore essendo considerato come "una caratteristica definita che è misurato come un indicatore di normali processi biologici, processi patogeni o risposte a un'esposizione o intervento". Questa definizione, più chiara e concisa, definisce un biomarcatore specificandone le principali applicazioni senza inutili complessità o informazioni contraddittorie. Inoltre, per garantirne l'uso clinico, un buon biomarcatore dovrebbe essere misurato con elevata riproducibilità, presentare un rapporto segnale-rumore considerevole e, soprattutto, soddisfare la condizione di essere modificato in modo dinamico e affidabile con il progredire della condizione clinica. Inoltre, un biomarcatore dovrebbe essere accessibile per la sua rilevazione e misurazione, come nel caso di un parametro plasmatico o di un marcatore genetico, o essere rilevato mediante tecniche istologiche o di immagini/neuroimmagini ":

Tipologie di biomarcatori

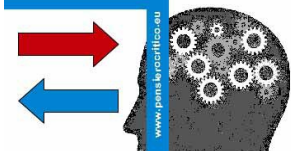
La strada che verrà seguita dalla medicina del futuro, che sta transitando dal paradigma reattivo del passato a quello predittivo del futuro è indirizzata dalle 'omics', come scrive il medico Paola Antonini: "Negli ultimi anni il settore dei biomarker nella ricerca e nella pratica clinica ha presentato notevoli progressi. Questi test possono essere utilizzati nello screening, nella diagnosi, nella caratterizzazione e nel monitoraggio delle malattie; come indicatori prognostici; per lo sviluppo di interventi terapeutici individualizzati; per la previsione e il trattamento delle reazioni avverse ai farmaci; per identificare i tipi cellulari; e per studi farmacodinamici e dose-risposta. L'identificazione di biomarker affidabili può contribuire fortemente allo sviluppo di nuove terapie ed aumentare le percentuali di successo degli studi clinici. Con il passaggio ad un modello di studio più personalizzato, è possibile progettare protocolli dedicati unicamente ai pazienti con maggiori probabilità di rispondere al trattamento. Nella pratica clinica, questo approccio consente di fornire cure



personalizzate, più sicure ed efficaci". Il processo di scoperta e validazione di nuovi biomarcatori antiaging è stato studiato dai chimico clinici Alexander Hartmann et al. (vedi bibliografia) i quali, analizzando la letteratura scientifica alla ricerca di biomarcatori, hanno concluso che, a causa della complessità del fenomeno d'invecchiamento, sarà probabilmente difficile condensare in un solo 'biomarcatore standardizzato (composito) dell'invecchiamento' la valutazione predittiva del fenomeno. Per il momento occorre prendere atto che più marcatori possono completarsi a vicenda migliorando così il potere predittivo. Scrive Hartmann: "Recenti confronti hanno dimostrato che i biomarcatori compositi (chiamati anche firme di biomarcatori) sono potenzialmente utili come biomarcatori dell'invecchiamento. Belski et al. (2018), Hastings et al. (2019) hanno entrambi dimostrato che le misure composite sono superiori nella previsione degli esiti legati all'età. Belski et al. (2018) hanno testato l'associazione di 7 diversi metodi (3 orologi epigenetici, 3 biomarcatori compositi e lunghezza dei telomeri) con misure di esito come il funzionamento fisico, il declino cognitivo e i segni soggettivi dell'invecchiamento, incluso l'aspetto del viso invecchiato".

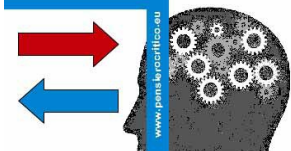
Invecchiamento come principale fattore di rischio

Il biotecnologo Ken Declerck scrive: "L'invecchiamento è il fattore di rischio più importante per le principali malattie dello stile di vita umano, tra cui il cancro, i disturbi neurologici e cardiometabolici. A causa della complessa interazione tra genetica, stile di vita e fattori ambientali, alcuni individui sembrano invecchiare più velocemente di altri, mentre i centenari sembrano avere un processo di invecchiamento più lento. Pertanto, un biomarcatore biochimico che rifletta l'età biologica relativa sarebbe utile per prevedere lo stato di salute di un individuo e il rischio di malattia da invecchiamento. Sebbene sia già noto da anni che i cambiamenti epigenetici cumulativi si verificano con l'invecchiamento, i modelli di metilazione del DNA sono stati usati solo di

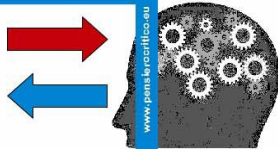


recente per costruire un predittore dell'orologio epigenetico per l'età biologica, che è una misura di quanto bene funziona il tuo corpo rispetto alla tua età cronologica. Inoltre, la firma epigenetica dell'orologio di metilazione del DNA viene sempre più applicata come biomarcatore per stimare la suscettibilità alle malattie da invecchiamento e il rischio di mortalità. Infine, la firma dell'orologio epigenetico potrebbe essere utilizzata come strumento di gestione dello stile di vita per monitorare l'invecchiamento in buona salute, per valutare gli interventi preventivi contro i disturbi dell'invecchiamento cronico e per prolungare la durata della vita in buona salute.

La dissezione del meccanismo dell'orologio dell'invecchiamento epigenetico fornirà preziose informazioni sul processo di invecchiamento e su come può essere manipolato per migliorare la durata della salute. Recentemente sono state descritte nove caratteristiche cellulari e molecolari dell'invecchiamento (Lopez-Otin et al., 2013). Questi segni distintivi sono: instabilità genomica, logoramento dei telomeri, alterazioni epigenetiche, perdita di proteostasi, rilevamento deregolato dei nutrienti, disfunzione mitocondriale, senescenza cellulare, esaurimento delle cellule staminali e comunicazione intercellulare alterata. È chiaro che questi segni distintivi sono altamente interconnessi e che ulteriori ricerche devono chiarire le relazioni causali tra i segni distintivi e i contributi relativi di ciascun segno distintivo all'invecchiamento. Mentre ogni organismo vivente invecchia e alla fine muore, il tasso di invecchiamento può essere variabile. Gli individui con la stessa età cronologica possono avere diversi profili di rischio per le malattie legate all'età. In altre parole, l'età cronologica di due individui può essere la stessa, tuttavia potrebbero esserci differenze significative nella loro età biologica. [...] L'ereditabilità della longevità si aggira intorno al 25%, suggerendo un ruolo importante per i fattori ambientali e di stile di vita (Brooks-Wilson, 2013; Murabito et al., 2012). La variabilità del tasso di invecchiamento è quindi una conseguenza di



fattori genetici, di stile di vita, ambientali e di interazione. Un noto e studiato "orologio biologico" è la progressiva perdita di lunghezza dei telomeri durante l'invecchiamento (Sanders e Newman, 2013; Rizvi et al., 2014). I telomeri sono sequenze ripetute alle estremità del cromosoma. Ad ogni divisione cellulare e replicazione del DNA, il telomero si accorcia, il che alla fine porta all'arresto del ciclo cellulare e alla senescenza replicativa. La lunghezza dei telomeri nel sangue è risultata essere un indicatore dell'età cronologica e, curiosamente, era anche associata a malattie, fattori di rischio e mortalità (Sanders e Newman, 2013; Rizvi et al., 2014; Rode et al., 2015). Negli ultimi anni, la metilazione del DNA è stata proposta come predittore più accurato dell'età cronologica (Horvath, 2013; Hannum et al., 2013). La metilazione del DNA è un segno regolatore epigenetico che influenza il fenotipo senza un cambiamento nel genotipo. La metilazione del DNA si riferisce al processo biochimico di aggiunta di un gruppo metilico a un nucleotide di citosina che porta alla formazione di una 5-metilcitosina (5mC). Un aspetto importante della metilazione del DNA è che i cambiamenti sono cumulativi con l'età in risposta a vari stimoli ambientali (Milagro et al., 2013; Lillycrop et al., 2014; Jones et al., 2015). Inoltre, i cambiamenti epigenetici aberranti (epimutazioni) sono stocastici e associati a molteplici malattie e fattori di rischio di malattia al raggiungimento di soglie specifiche (Portela ed Esteller, 2010). In quanto tale, il metiloma del DNA di un individuo è un track record perfetto delle passate esposizioni ambientali e viene letto per monitorare lo stato di salute per stimare il futuro rischio di malattia o l'aspettativa di vita. Ken Declerck scrive: "La metilazione del DNA [La metilazione del DNA è un meccanismo che, tramite il trasporto di metili, consente alle cellule di regolare l'espressione genetica e perciò di controllare i processi che sono alla base della vita] ha superato altri biomarcatori molecolari nella previsione dell'età. Sebbene siano necessarie ulteriori ricerche, studi recenti indicano che l'età della metilazione



del DNA potrebbe essere migliore nella stima dell'età biologica piuttosto che dell'età cronologica e potrebbe quindi essere un indicatore promettente per lo stato di salute e malattia."