

Il team della **REJUVENATE BIO** di *San Diego* coordinato da **Carolina Cano Macip**



ha pubblicato il 5 gennaio 2023 su **bioRxiv** il report :

Gene Therapy Mediated Partial Reprogramming Extends Lifespan and Reverses Age-Related Changes in Aged Mice

Il team attraverso la terapia genica ha somministrato le **OSK** di *Yamanaka* in topi anziani ottenendo un significativo aumento della loro vita e non solo

Il secondo studio pubblicato contemporaneamente su **Cell**

Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging.
Cell. 2023 Jan 9:S0092-8674(22)01570-7.

è del prestigioso team guidato dal genetista **David Sinclair** della *Harvard Medical School*



ed ha seguito una strategia simile per invertire i cambiamenti simili all'invecchiamento nei topi geneticamente modificati.

In entrambi i lavori i fattori **OSK** sembrano aver ripristinato parte dell'epigenoma degli animali, identificando modificazioni chimiche a livello del **DNA** e in **proteine specifiche** che contribuiscono a regolare l'attività genica, a uno stato più giovanile.

Per esplorare un approccio che potrebbe portare a un trattamento più pratico per le persone, la **Rejuvenate Bio** ha iniettato in topi anziani (124 settimane di età) **virus adeno-associati (AAV)** che trasportano geni per tre dei fattori **OSK**

La loro somministrazione nei **topi progeroidi WT C57BL6/J** codifica per un sistema **OSK** inducibile capace di estendere la durata media della vita nei topi di 124 settimane del **109%** rispetto ai controlli wild-type e migliorando inoltre diversi parametri di salute.

Complessivamente questi animali hanno vissuto in media altre **18 settimane**, rispetto alle 9 settimane dei gruppi controllo.



Questi modelli murini transgenici hanno codificato una cassetta OSKM policistronica guidata da un transattivatore inverso della tetraciclina (rtTA) (topi 4F); la somministrazione ciclica di doxiciclina ha portato a una parziale riprogrammazione senza formazione di teratoma.

Questo studio **proof-of-concept** è finalizzato a interventi terapeutici andrà a beneficio della sempre più numerosa popolazione che invecchia (vedi allegato) .

Proof of Concept, in acronimo PoC, si intende una realizzazione incompleta o abbozzata di un determinato progetto o metodo, allo scopo di provarne la fattibilità o dimostrare la fondatezza di alcuni principi o concetti costituenti.

In sintesi

Il team di San Diego ha dimostrato per la prima volta un'estensione della durata della vita mediana rimanente in topi WT C57BL6/J estremamente vecchi in concomitanza con migliori risultati di salute come conseguenza di una terapia sistemica basata su **virus adeno-associati (AAV)**

Saranno tuttavia necessari esperimenti per valutare le caratteristiche della programmazione epigenetica in tessuti specifici, insieme a un'analisi approfondita dei **profili di RNA** di questi studi, per trarre conclusioni più ampie su quali percorsi sono riprogrammati in uno stato più giovanile.

in una popolazione di topi estremamente anziana (equivalente a >80 anni di età negli esseri umani) e studi precedenti su topi più giovani gli autori prevedono che il **ringiovanimento terapeutico** negli esseri umani che invecchiano, prima in specifici contesti di malattie legate all'età e successivamente per la durata della salute terapeutica e l'estensione della durata della vita.

Queste risultati insieme ai recenti progressi nello sviluppo e nell'ottimizzazione dei vettori, nei promotori specifici dei tessuti e nei sistemi inducibili generano *un cauto ottimismo* sul fatto che una terapia di ringiovanimento parziale possa essere erogata in modo sicuro negli esseri umani. Saranno necessari studi di monitoraggio prudenti e approfonditi su animali di grossa taglia per valutare la sicurezza e l'efficacia degli studi di ringiovanimento parziale.

Sebbene alcuni studi abbiano suggerito che i **fattori Yamanaka** possono promuovere il cancro, **Noah Davidsohn**, chief *scientific officer* e co-fondatore di **Rejuvenate**, afferma che la società finora non ha riscontrato effetti negativi evidenti nei topi sottoposti alla terapia genica.



Il secondo studio del team di **David Sinclair** ha ingegnerizzato geneticamente un ceppo di topi in cui , quando viene somministrato un particolare farmaco, produce un enzima che **taglia il loro DNA in 20 siti nel genoma**, che vengono poi fedelmente riparati. A questi tagli si associano cambiamenti diffusi nei modelli di **metilazione del DNA** delle cellule e **nell'espressione genica**.

I topi si sono ritrovati con una firma epigenetica più simile a quella degli animali più anziani e la loro salute è peggiorata. In poche settimane perdono peli e pigmento mostrando in pochi mesi molteplici segni di fragilità e invecchiamento dei tessuti.



Roditori di circa 16 mesi, **quello di destra ha subito taglio del DNA a 5 mesi**

Per vedere se la degradazione epigenetica fosse reversibile, i ricercatori hanno iniettato ad alcuni di questi topi apparentemente anziani **AAV portatori di geni OSK**. Le analisi dei muscoli, dei reni e delle retine dei topi suggeriscono che il cocktail abbia invertito alcuni dei cambiamenti epigenetici indotti dalle rotture del DNA. I risultati indicano un modo per guidare l'età di un animale "avanti e indietro a piacimento", afferma **Sinclair**, e supportano l'idea di trattamenti mirati all'epigenoma per l'invecchiamento negli esseri umani.

Il biologo molecolare **Wolf Reik**, direttore dell'*Altos Cambridge Institute of Science* e **Jan Vijg**, genetista presso l'*Albert Einstein College of Medicine*.

sottolineano come l'invecchiamento sia un processo complesso con molteplici fattori che contribuiscono e che in entrambi i report gli effetti del trattamento **OSK** erano moderati: una piccola estensione della durata della vita in uno e una parziale inversione dei sintomi indotti artificialmente nell'altro e non spiegano come può essere riavvolto il programma dell'invecchiamento.

Tuttavia, entrambi i gruppi sono determinati e vogliono spostare il loro lavoro verso la clinica. **Rejuvenate** sta esaminando i meccanismi alla base dell'azione del trattamento e modificandone la modalità di somministrazione e la composizione da somministrare

Sinclair afferma che il suo team sta già testando **OSK** fornito da **AAV** negli occhi delle scimmie dove sembra che l'invecchiamento retinico sia significativamente rallentato

Se gli attuali studi quegli studi sulle scimmie confermano i risultati preliminari e se tutto sembra abbastanza sicuro per gli esseri umani, il piano è di rivolgersi immediatamente alla *Food and Drug Administration* per fare uno studio su una o più malattie della cecità legate all'età

Il significato della terapia anti-aging

La popolazione mondiale sta invecchiando, con un raddoppio dell'età media dal 1900 al 2020, che porta a un aumento del carico sociale. L'invecchiamento è il più forte *fattore di rischio* per la maggior parte delle malattie umane comuni, quindi è imperativo identificare interventi anti-invecchiamento per ritardare o addirittura potenzialmente invertire il processo di invecchiamento.

L'aumento della longevità si è storicamente riferito all'estensione della "durata della vita" di un organismo attraverso interventi differenti che vanno dalle politiche di salute pubblica, la restrizione calorica, o attraverso interventi farmaceutici. Una *potenziale trappola* dell'aumento della longevità è che potrebbe non migliorare necessariamente la qualità della vita o la durata della salute. Ad esempio, un organismo può vivere più a lungo ma sperimentare ancora malattie legate all'età e declino fisiologico, anche se su una scala temporale più lunga. L'inversione dell'età, d'altra parte, si riferisce al processo di ripristino di un organismo a uno stato più giovane, abrogando gli effetti dell'invecchiamento a livello cellulare e di conseguenza aumentando sia la durata della salute che quella della vita.

L'altra trappola della ricerca sulla longevità è il *tempo di ciclo*. Per la valutazione e lo sviluppo di interventi potenzialmente efficaci, sarebbe necessario attendere la morte dell'organismo.

Molti gruppi stanno lavorando per chiarire i biomarcatori che sono sensibili e correlati in modo affidabile con l'aumento della durata della vita, ma l'attuale gold standard rimane "tempo alla morte". Questa lettura funziona bene per organismi modello multicellulari di breve durata come *C. elegans* (3 settimane) e *D. melanogaster* (70 giorni).

Piper MDWet al. *Drosophila as a model for ageing. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018 Sep;1864(9 Pt A):2707-2717.*

A livello murino una valutazione della sperimentazione di interventi anti-età può richiedere da 0,5 a 3 anni. Gli obiettivi della *medicina rigenerativa* sono migliorare la funzione dei tessuti e degli

organi e correggere gli stati patologici. Il ringiovanimento cellulare tramite *riprogrammazione parziale* ha dimostrato di essere una strada promettente per raggiungere gli obiettivi della *medicina rigenerativa*.



Capovolgere la clessidra del tempo...

Un anno fa... Baedeker/Replay del 18 gennaio 2022

Una rete editoriale fantasma: le fake-paper factories

Il 17 Aprile del 1955 **Albert Einstein** prima di morire nell'Ospedale di Princeton confessò al medico che lo assisteva: *Una cosa ho imparato nella mia lunga vita: che tutta la nostra scienza è primitiva e infantile eppure è la cosa più preziosa che abbiamo e che la scienza è una cosa meravigliosa per chi non deve guadagnarsi da vivere con essa.* E' triste pensare che oggi sono molti i ricercatori che lavorano in condizioni precarie e sono obbligati dal demenziale "pubblica o muori" a produrre lavori in quantità piuttosto che in qualità per poter svolgere la propria attività. Ed è ancora più triste vedere che onesti e bravi medici millantano competenze scientifiche attraverso la produzione di ricerche stercorarie per aumentare la loro visibilità (di cui la stragrande maggioranza non ha alcun bisogno) pubblicando su riviste create ad hoc, nell'ottica finale di aumentare il proprio ego ed in molti casi il relativo conto in banca Opportunity makes a thief. Questa pandemia è servita a trasferire danaro dai poveri che sono diventati sempre più poveri ai ricchi che sono diventati sempre più ricchi a colpi di mascherine, amuchine, farmaci, vaccini utilizzando di volta in volta certezze e falsità scientifiche. La scienza è diventato l'affare principale utilizzata dal popolo dei social, dai politici, opinionisti ed in particolare da ghost writer truffatori che hanno trasformato la pandemia in una indecente incontrollabile infodemia. Al momento tutto quello che illudiamo di sapere e di pensiamo di aver capito su quello che sta succedendo è molto probabilmente falso. La scienza non serve che a darci un'idea (approssimativa) di quanto sia vasta la nostra ignoranza. **Nel gennaio 2021, l'editore della rivista RSC advances organo ufficiale della Royal Society of Chemistry (RSC) Ha pubblicato questo comunicato.**

Stiamo ritirando 68 articoli che sono stati pubblicati su RSC Advances, con uno da ritirare rispettivamente da RSC Medicinal Chemistry e Food and Function. Queste ritrattazioni si basano su quella che riteniamo essere la produzione sistemica di ricerche falsificate e noi siamo uno dei numerosi editori ad essere stati interessati da tale attività. Adottiamo un approccio di tolleranza zero nei confronti di qualsiasi presunta frode nelle

nostre riviste e informeremo le istituzioni e i finanziatori in cui prove e indagini dimostrano che un individuo ha o potrebbe aver presentato ricerche fraudolente a suo nome. Quest'ultimo incidente è il risultato di un'operazione organizzata e sofisticata, riassunta nella cosiddetta fake-paper factories. Condivideremo intuizioni ed esperienze in merito con i colleghi della comunità editoriale, come parte di uno sforzo concertato e coordinato per eliminare la ricerca falsificata. Nel corso del 2020 abbiamo condotto un'indagine approfondita su una serie di documenti, collaborando con esperti indipendenti di integrità dell'immagine ed esperti scientifici e consultando altri editori interessati. Abbiamo identificato caratteristiche comuni in questi documenti, tra cui l'argomento che è principalmente biomedico, nonché casi di duplicazione e manipolazione delle immagini. Abbiamo identificato che molti questi articoli sono scritti in strutture o modelli molto simili, nonostante non abbiano autori comuni. Questi documenti spesso sembrano legittimi se visti da soli e molte delle caratteristiche rilevanti vengono alla luce solo quando si confrontano più documenti.

Il dato agghiacciante di questo annuncio non è soltanto aver saputo della esistenza di una rete invisibile di fake-paper factories ma il fatto che alcuni "Scienziati miserabili" commissionano ed acquistano lavori falsificati per dopare la loro carriera ed incrementare una presunta visibilità scientifica. La diffusione di informazioni errate in grado di modificare le conoscenze scientifiche durante la pandemia condiziona scelte terapeutiche e la nostra stessa vita, l'economia creando di fatto una condizione infodemica caotica in cui tutto è incerto. Non sappiamo con certezza se i test molecolari che quelli antigenici non sono predittivi favorendo il dilagare di ante-vax dialoganti e l'arrocamento di no-vax dementi che proliferano in questa totale incertezza che tutti vorrebbero esorcizzare. Va dato il merito a RCS advances di aver rotto il ghiaccio e di annunciare pubblicamente qualcosa di cui i giornali generalmente tacciano. Una analisi di Nature riporta che da gennaio 2021 le riviste hanno ritirato almeno 370 articoli prodotti da fake-paper factories a cui hanno fatto seguito molte altre ritrattazioni.

A settembre gli elenchi dei lavori falsificati ammontavano a più di 1.000 dato che imponeva al COPE (Committee on publication Ethics) l'organo consultivo degli editori di tenere a Londra un Forum dedicato alla "Manipolazione Sistematica del processo editoriale attraverso l'attività delle fake-papers factories". La protagonista del Forum di Londra fu la californiana Elisabeth Bik nota per la sua abilità nell'individuare immagini "rubate" e duplicate sui giornali, e uno degli investigatori che va a caccia di lavori con falsi per poi segnalarli on line. Bik è convinta che siano continuamente ed inconsapevolmente citati migliaia di articoli contraffatti che vengono normalmente prodotti non solo dalle fak-factories ma anche da importanti istituzioni accademiche e qualificate istituzioni ospedaliere. I

insieme a **Ferric Fang microbiologo di Seattle** ha analizzato più di 20.000 articoli biomedici, trovando duplicazioni problematiche in circa il 4% concludendo, indignati, che ci siano dottorandi e studenti che sprecano mesi o anni a rincorrere cose che si rivelano non valide". Bik pubblica le sue scoperte quasi ogni giorno su Twitter e altri forum online, insegnando ad altri come individuare i falsi ed i plagi facendo pressioni sui giornali per indagare sui documenti da loro pubblicati. Così facendo, ha generato e sta generando una "valanga di reazioni", ma anche la consapevolezza del problema, orgogliosa che le sue scoperte abbiano portato ad almeno 172 ritrattazioni e più di 300 errata e correzioni, anche troppo spesso, i suoi avvertimenti sembrano vengono ignorati.

Insieme ad **Arturo Casadevall**, un microbiologo della Johns Hopkins University di Baltimora, nel Maryland. Il trio dei detective hanno campionato 20.621 documenti, ed hanno trovato 782 report che hanno definito duplicazioni "inappropriate", Sono state informate le riviste pertinenti affinché fossero apportate modifiche e correzioni. Bik esamina mediamente circa 100 documenti al giorno aggiungendo tra 1 e 20 risultati al suo database (vedi "Test del super spotter: livello avanzato") e pubblica immagini e dati sospetti su Twitter con l'hashtag #ImageForensics, informando così i suoi 60.000 follower. Elisabeth Bik è una free-lance "disoccupata" convinta che questo sia l'unico modo per poter esprimere la propria opinione. Verso dove concorda!

