

12. Dicembre

For a few dollars

*Non sono importanti i soldi, è la competizione.
È giocare la partita e vincere. È solo questo.
Gordon Gekko (Michael Douglas)
in Wall Street: il denaro non dorme mai, 2010*



La **Fondazione XPRIZE** ha annunciato oggi 101 milioni di dollari in premi per i ricercatori che riusciranno a ripristinare la funzione dei muscoli, delle funzioni cognitive e del sistema immunitario di una persona anziana riportandola ad uno stato più giovanile. La competizione, sostenuta dal denaro saudita e dal successo di una linea di abbigliamento sportivo femminile, cerca farmaci, altre terapie e strategie di stile di vita che mirino alla biologia dell'invecchiamento umano per estendere la "durata della salute" di una persona, o il periodo di vita libero da malattie o disabilità. Tali scoperte potrebbero anche aiutare a prevenire le malattie croniche strettamente legate all'invecchiamento che minacciano di sopraffare il sistema sanitario. Quanto i ricercatori potrebbero vincere dipende da ciò che ottengono. L'obiettivo generale è ripristinare l'uso muscolare, inclusi tono, mobilità e forza; abilità cognitive, come la memoria; e immunità nelle persone di età compresa tra 65 e 80 anni.

Il premio più grande, **81 milioni di dollari**, andrà a un approccio in grado di compensare il declino di queste funzioni **legato all'età di 20 anni**. Un miglioramento di **15 anni frutta 71 milioni di dollari**, mentre **10 anni fruttano 61 milioni di dollari**.



Peter Diamandis, fondatore e presidente esecutivo di **XPRIZE** ha affermato che *"Questo è il decennio in cui assisteremo a una rivoluzione nell'ambito della salute"*

XPRIZE Healthspan segue altri concorsi di ricerca sull'invecchiamento.



METHUSELAH
HEALTH

Nel 2003, la **Fondazione Methuselah** ha assegnato il suo primo MPrize per terapie che hanno prolungato la durata della vita nei topi.



NATIONAL
ACADEMY
of MEDICINE

Dal 2019 la **National Academy of Medicine (NAM)** ha assegnato "premi catalizzatori" per un totale di 30 milioni di dollari a livello globale per i progressi nella ricerca sull'invecchiamento sano

Le squadre che partecipano al concorso presenteranno sintesi delle ricerche esistenti sulle loro terapie, compresi i dati provenienti da studi su cellule, animali e esseri umani. I gruppi con proposte che soddisfano i traguardi di XPRIZE in termini di sicurezza, fattibilità ed efficacia saranno selezionati come semifinalisti e passeranno agli studi clinici nel 2026.

La fondazione non ha ancora determinato i criteri per giudicare i miglioramenti nella durata della salute. Invece di osservare gli effetti sulle malattie legate all'età, **XPRIZE** identificherà e convaliderà nuovi biomarcatori e altre misure specifiche per l'invecchiamento stesso con l'aiuto di un comitato consultivo di esperti indipendenti.

Gli scienziati che partecipano a una sperimentazione clinica dovranno dimostrare che le loro terapie fanno una differenza significativa in 1 anno o meno. Ciò preoccupa alcuni scienziati. Il periodo di tempo è troppo breve per stabilire gli effetti a lungo termine necessari per l'approvazione del farmaco.

Inoltre poiché l'invecchiamento cambia in modo imprevedibile durante il ciclo di vita di una persona, una possibile soluzione terapeutica, praticata in un periodo in cui il declino è rallentato per qualsiasi motivo, potrebbe sembrare che il composto sia eccezionale.

Monitorare le persone nell'arco di 5 anni mostrerebbe miglioramenti in modo più definitivo, tuttavia il periodo di un anno è sufficiente per guidare l'innovazione e lo sviluppo attraverso i primi studi clinici.



Oggi 4 dicembre 2023 presso il **Buck Institute for Research on Aging** un istituto di ricerca biomedica indipendente che studia l'invecchiamento e le malattie legate all'età e di prolungare gli anni di vita in buona salute. Stanno valutando e validando biomarcatori innovativi dell'invecchiamento per l'identificazione e la valutazione di interventi sulla longevità.

Il concorso arriva in un momento in cui la ricerca sull'invecchiamento ha attirato considerevoli aumenti di finanziamenti da parte di imprese commerciali e filantropi. Mentre le grandi aziende spesso indirizzano i loro investimenti a scienziati di spicco, **XPRIZE Healthspan** intende raggiungere ricercatori di tutto il mondo, comprese Africa e India, e associarli a risorse e ricercatori che la pensano allo stesso modo.

Il nuovo concorso, denominato **XPRIZE Healthspan**, è **Chip Wilson**, fondatore di Lululemon Athletica, e dalla Hevolution Foundation, un'organizzazione no-profit che sostiene la ricerca sull'ambito sanitario ed è finanziata principalmente dal governo dell'Arabia Saudita. (Wilson è anche fondatore e presidente di Solve FSHD, un'organizzazione no-profit che sostiene la ricerca su un tipo di distrofia muscolare di cui è affetto).



Dennis J. "Chip" Wilson (nato il 25 aprile 1955) è un miliardario e uomo d'affari americano-canadese, che ha fondato diverse società di abbigliamento al dettaglio, in particolare la società di abbigliamento sportivo ispirata al Yoga Lulemon Atletica è ampiamente considerato il creatore della tendenza athleisure. A Wilson è stato diagnosticato un sottotipo di distrofia muscolare facio-scapolo omerale all'età di 32 anni. Ha donato 100 milioni di dollari canadesi alla ricerca. Nel 2012, Wilson è stato nominato Distinguished Entrepreneur of the Year dalla Università di Vittoria e ha ricevuto dottorati onorari da prestigiose Università statunitensi. Nel 2018, Wilson è stato inserito nella Business Laureates della British Columbia Hall of Fame.



Screening dell'esoma fetale ad alta risoluzione e non invasivo

Harrison Brand, Ph.D



La diagnosi genetica fetale può guidare la gestione clinica e fornire una base per la medicina di precisione. I test prenatali non invasivi hanno trasformato lo screening fetale consentendo il rilevamento delle aneuploidie e prendendo di mira un numero limitato di varianti rilevanti per la diagnosi prenatale tuttavia, i test genetici completi richiedono una procedura invasiva come l'amniocentesi.

In questo report viene descritto un **approccio non invasivo** potenzialmente scalabile e ad alta risoluzione allo screening prenatale per esaminare l'intero esoma fetale dal DNA libero cellulare circolante (cfDNA)

La fattibilità dello screening prenatale non invasivo ad alta risoluzione in 51 gravidanze rappresentative della popolazione incinta che riceveva cure presso l'ospedale di reclutamento (Tabelle S1 e S2). L'età gestazionale abbracciava i trimestri, con 5 gravidanze nel primo trimestre, 9 nel secondo e 37 nel terzo. Le frazioni fetali (cioè la proporzione di DNA libero da cellule derivato dalla placenta o dal feto) variavano dal 6 al 51% (Tabella S3).

Sono stati catturati e sequenziali **22.995 geni** con una copertura media di $210 \times$ (Tabella S4). Abbiamo scoperto varianti a singolo nucleotide (SNV) e inserzioni o delezioni (indel) utilizzando una pipeline basata sull'apprendimento automatico che ha modellato la frazione fetale e altre caratteristiche della sequenza del cfDNA (vedere la sezione Metodi supplementari) ed esplorato i profili di profondità di lettura per la copia-varianti numeriche (CNV).

Sono state confrontate le varianti dallo screening prenatale non invasivo ad alta risoluzione in **11 feti e 28 madri** con il sequenziamento dell'esoma della linea germinale corrispondente. Il metodo era altamente sensibile per la scoperta di SNV, in particolare di SNV de novo - la più grande classe di varianti clinicamente significative dopo le aneuploidie - e di SNV ereditati per via paterna (sensibilità mediana, 96,3%) (Tabelle S5, S6 e S7).

Questo risultato era robusto rispetto alla frazione fetale (sensibilità, dal 92,6 al 97,1%; valore predittivo positivo, dall'87,9 al 92,2%). Nel complesso, i genotipi SNV fetali potrebbero essere distinti dai genotipi materni con una sensibilità relativamente elevata, ma l'accuratezza diminuiva a frazioni fetali inferiori se la madre era eterozigote (intervallo da 65,6 a 93,2%) (Fig. S2 e Tabelle S8 e S9).

Considerando **gli indel**, che hanno tassi di false scoperte più elevati rispetto agli SNV sia nello screening prenatale non invasivo ad alta risoluzione che nel sequenziamento dell'esoma standard, la **sensibilità mediana era dell'81,9%** (intervallo da 66,4 a 84,6) per gli indel de novo e ereditati per via paterna e **71,3 %** (intervallo da 51,7 a 77,8) per le varianti ereditate che erano eterozigoti nella madre.

La sensibilità dello screening prenatale non invasivo ad alta risoluzione prima del filtraggio contro il sequenziamento dell'esoma della linea germinale era del 99,7% per gli SNV e del 93,9% per gli Indel, un risultato che suggerisce il potenziale per una maggiore sensibilità con l'ulteriore sviluppo di questi metodi (Tabella S10). Il basso numero di grandi CNV in questa coorte ha precluso il benchmarking di questa classe di varianti.

Lo screening prenatale non invasivo ad alta risoluzione ha consentito di genotipizzare le varianti materne con elevata sensibilità su 582.839 varianti che sono state confermate dal sequenziamento dell'esoma della linea germinale in 28 madri (sensibilità, 98,3%) (Tabella S11), **un risultato che evidenzia il potenziale di questo metodo da utilizzare per lo screening dei portatori.**

Inoltre è stata valutata **l'utilità** dello screening prenatale non invasivo ad alta risoluzione in 14 gravidanze che erano state sottoposte a procedure diagnostiche di cura standard e rilevato il 100% delle varianti (6 su 6) che erano state identificate mediante test invasivi

Questi risultati includevano una CNV de novo (NC_000007.14:g.155368937-159327017del) in un feto con anomalie multiple, una variante di giunzione in COL2A1 (NC_000012.12:g.47982610C→T) in un feto con micrognazia e un feto omozigote Variante p.Phe508del (NC_000007.14:g.117559592_117559594del) associata a fibrosi cistica nel CFTR .

Lo screening dei portatori con questo metodo ha prodotto una variante segnalabile per il 57,1% delle madri, un risultato simile a quello dello screening standard (Tabella S14). Il sesso è stato dedotto accuratamente per tutti i campioni, compresi casi complessi come un feto femmina con un co-gemello maschio scomparso e una madre che aveva ricevuto un trapianto di cellule staminali da un donatore maschio (Fig. S3).

Considerazioni conclusive

Questi risultati suggeriscono che lo screening prenatale non invasivo ad alta risoluzione può fornire uno screening fetale affidabile alla risoluzione nucleotidica per le varianti de novo in tutte le età gestazionali, con il potenziale di rilevare varianti della malattia ereditarie e recessive per via materna in frazioni fetali superiori al 15-20%.

Il metodo ha inoltre fornito uno screening accurato dei portatori e rilevato risultati incidentali segnalabili (ad esempio, una variante di rischio *BRCA2*) che richiederanno linee guida per la segnalazione analoghe a quelle applicate ai test prenatali invasivi.

I dati disponibili suggeriscono che uno screening dell'esoma fetale è accessibile da campioni di plasma materno già ottenuti di routine per i test di aneuploidia fetale.

Harrison Brand, Ph.D.

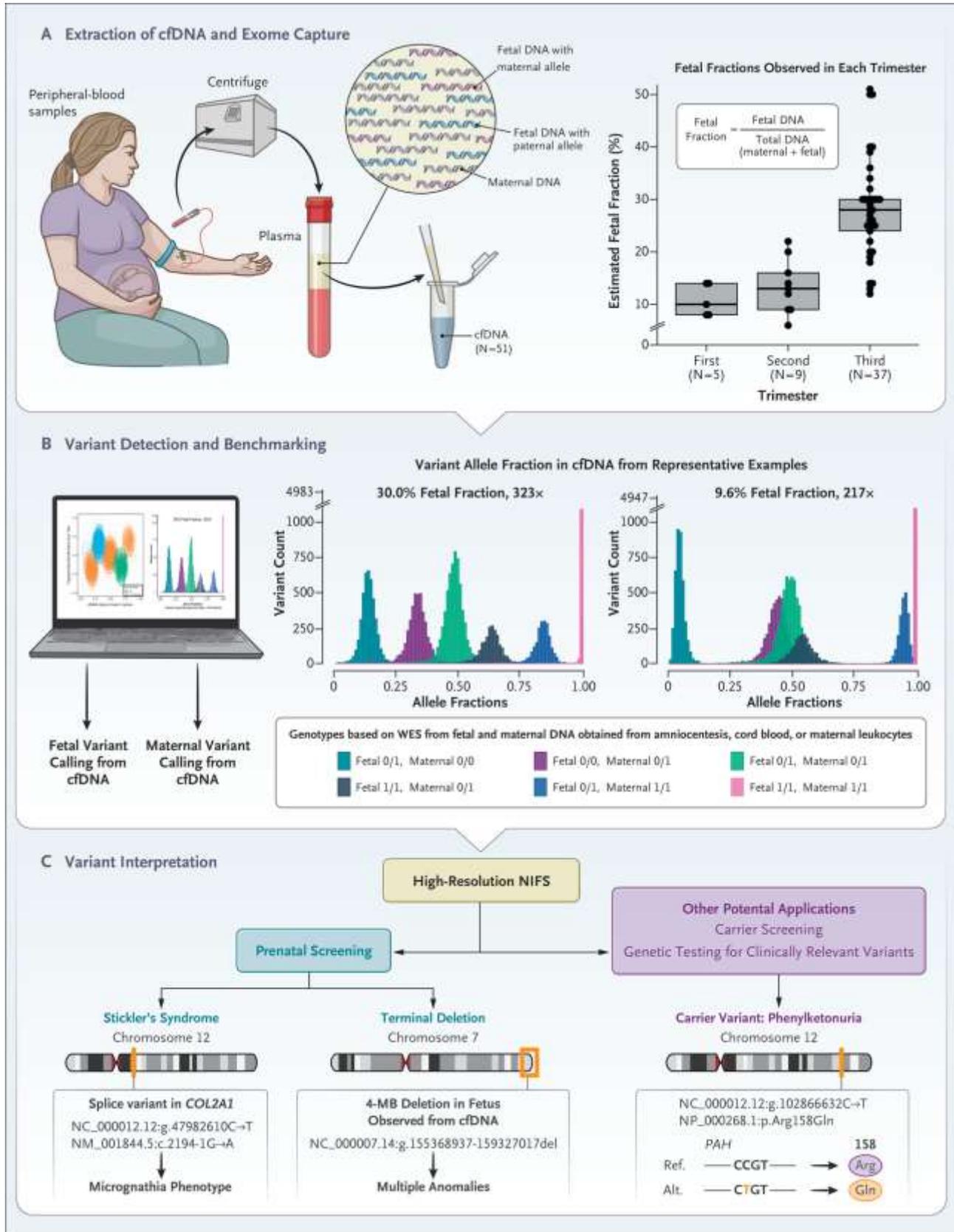
Massachusetts General Hospital, Boston, MA

[23 novembre 2023](#)

N Engl J Med 2023; 389:2014-2016

DOI: 10.1056/NEJMc2216144

Flusso di lavoro per lo screening non invasivo dell'esoma fetale con test prenatale non invasivo ad alta risoluzione.



Il pannello A mostra il processo per l'estrazione del DNA libero da cellule (cfDNA) dal plasma materno seguito dalla cattura dell'esoma. Abbiamo generato 51 librerie attraverso le età gestazionali e calcolato la frazione fetale (cfDNA fetale÷cfDNA totale) in ciascun campione. Nel grafico a scatola e baffi a destra, per ciascun trimestre, la linea orizzontale in grassetto indica la mediana, la casella l'intervallo interquartile e i cerchi i singoli punti dati; i baffi indicano i valori minimo e massimo all'interno dell'intervallo (definito sottraendo 1,5 volte l'intervallo interquartile dal primo quartile e aggiungendo lo stesso valore al terzo quartile).

Il pannello B evidenzia i metodi per rilevare nuove varianti che sono stati sviluppati per tenere conto della frazione fetale e mostra le corrispondenti frazioni alleliche uniche in ciascun sito in base alle combinazioni di genotipo materno e fetale presenti nel cfDNA. Ogni cluster rappresenta una combinazione unica di genotipo materno-fetale. I cluster sono colorati in base ai genotipi generati dal sequenziamento diretto dell'esoma del DNA materno e fetale. Questi dati evidenziano la fusione di cluster in siti eterozigoti nella madre con copertura inferiore e frazione fetale e le varianti de novo e di derivazione paterna chiaramente risolte (fetale 0/1; materna 0/0) indipendentemente dalla frazione fetale.

Il pannello C descrive un'applicazione di prova di principio dello screening fetale non invasivo ad alta risoluzione (NIFS) a 14 gravidanze sottoposte a test invasivi e varianti rappresentative di interesse clinico, inclusa una probabile variante di giunzione patogena in *COL2A1* (NC_000012.12:g.47982610C →T) in un feto con micrognazia compatibile con la sindrome di Stickler autosomica dominante di tipo 1, una delezione patogena di 4 MB sul cromosoma 7 (NC_000007.14:g.155368937-159327017del) in un feto con anomalie congenite multiple e una variante portatrice di *PAH* (NC_000012.12:g.102866632C→T) associato a un rischio di fenilchetonuria.

Tutte le varianti sono state validate ortogonalmente. WES denota il sequenziamento dell'intero esoma.