

Biomarcatori innovativi per la salute umana

I biomarcatori innovativi stanno rivoluzionando la medicina, permettendo di diagnosticare, monitorare e personalizzare le terapie per una salute davvero su misura. In ENEA diverse linee di ricerca mirano ad individuare molecole biologiche misurabili da utilizzare per la diagnosi precoce e il monitoraggio dell'efficacia terapeutica di trattamenti per patologie ad alto impatto sociale.

DOI 10.12910/EAI2025-069

di Arianna Casciati, Francesca Palone, Barbara Tanno, Roberta Vitali – Dipartimento Sostenibilità, circolarità e adattamento al cambiamento climatico dei Sistemi Produttivi e Territoriali, Divisione Biotecnologie, Laboratorio Biotecnologie RED – ENEA

Negli ultimi anni la ricerca medica ha fatto grandi progressi, sviluppando cure sempre più personalizzate basate sulle caratteristiche genetiche e biologiche di ogni individuo. Questo è possibile grazie ad una diagnosi accurata. Fondamentali in questo processo sono i **biomarcatori**: caratteristiche molecole biologiche presenti nel nostro corpo la cui alterazione è manifestazione di specifiche patologie, che aiutano a diagnosticare, monitorare il decorso clinico e a scegliere il trattamento più adatto a ciascun paziente. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce un biomarcatore come "qualsiasi sostanza, struttura o processo che possa essere misurato con precisione nell'organismo e che possa influenzare o predire l'insorgenza di una malattia". Un biomarcatore ideale dovrebbe essere: (i) facile da rilevare con metodi non invasivi, (ii) stabile nel campione analizzato, (iii) misurabile con precisione, (iv) economico da analizzare, (v) specifico per la malattia di interesse e (vi) utile per individuare la malattia nelle sue fasi precoci^[1]. Molti biomarcatori vengono identificati nei **fluidi corporei**, come sangue, saliva, e urina, per permettere un mo-

nitraggio non invasivo che può essere ripetuto nel tempo. I biomarcatori si possono classificare in base alla loro funzione^[2] come mostrato nella Tabella 1. In questo ambito, i ricercatori ENEA sviluppano e validano modelli sperimentali biotecnologici innovativi per l'identificazione di nuovi biomarcatori, potenzialmente utili anche nella definizione di strategie terapeutiche avanzate. Le linee di ricerca sono adattate alle specifiche patologie, e adottano approcci mirati a ciascun contesto clinico. In particolare, gli

studi si concentrano sul ruolo dei biomarcatori nella diagnosi precoce, nella prognosi e nel monitoraggio della risposta ai trattamenti, con l'obiettivo di favorire interventi terapeutici più personalizzati ed efficaci.

Nuovo passo nella lotta all'Alzheimer: microRNA come biomarcatori di efficacia terapeutica nel sangue

Una ricerca del laboratorio BIO-TEC-RED apre una prospettiva promettente: monitorare la risposta alle terapie attraverso variazione nel

Tipo di biomarcatore	Funzione principale
Suscettibilità	Indica la probabilità di sviluppare una malattia in chi non ha ancora sintomi.
Diagnostico	Aiuta a rilevare o confermare una malattia o un suo sottotipo.
Prognostico	Predice la probabilità di recidive e monitora la progressione della malattia.
Predittivo di terapia	Indica chi avrà più probabilità di rispondere positivamente o negativamente a un farmaco o agente esterno.
Farmacodinamico/di risposta	Misurato nel tempo per seguire la risposta a un trattamento.
Esposizione	Misurato per valutare la probabilità o l'entità di effetti avversi dopo esposizione ad agenti chimici o fisici.

Tabella1: Classificazione e funzioni dei biomarcatori

sangue di piccole molecole chiamate microRNA (miRNA). I miRNA sono frammenti di RNA molto brevi che regolano l'attività dei geni e partecipano a numerosi processi biologici, tra cui la memoria e la plasticità sinaptica, ovvero la capacità del cervello di adattarsi e formare nuove connessioni. Alterazioni di questi meccanismi di regolazione possono verificarsi quando il cervello è colpito da una malattia come l'Alzheimer.

Nonostante i numerosi progressi nella ricerca, una delle sfide più grandi rimane valutare in modo rapido e preciso l'efficacia dei trattamenti. Oggi, infatti, le valutazioni di efficacia terapeutica richiedono indagini complesse e costose e tempi lunghi. Alcuni miRNA, come il miR-125b e miR-25, sono importanti nella comunicazione tra i neuroni e nella conservazione delle funzioni cognitive, e sono alterati nei pazienti con malattia di Alzheimer, suggerendoli come potenziali biomarcatori.

In particolare, nei nostri studi tali molecole sono state valutate come potenziali biomarcatori di risposta alla stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS). Quest'ultimo è un trattamento innovativo e non invasivo che utilizza impulsi magnetici per stimolare alcune aree del cervello coinvolte nei processi cognitivi, aiuta a migliorare le capacità di memoria e, allo stesso tempo, sembra essere in grado di riportare i valori dei miRNA analizzati a livelli fisiologici. Grazie alla combinazione di esperimenti in laboratorio e studi su pazienti sottoposti a rTMS, i ricercatori ENEA hanno identificato questi miRNA come potenziali indicatori biologici della risposta terapeutica, compiendo un passo avanti verso una medicina personalizzata [3,4]. Anche se il numero di partecipanti è ancora limitato, i risultati aprono la strada a nuove ricerche per confermare il ruolo

dei miRNA come "sentinelle biologiche" della salute del cervello (Figura 1).

Questa linea di ricerca è stata finanziata dalla Regione Lazio nell'ambito del bando **"Progetti gruppi di ricerca 2020"** (POR FESR Lazio 2014-2020, n. A0375-2020-36546). Il progetto ha già prodotto risultati significativi, documentati in pubblicazioni scientifiche.

Il paradigma dei biomarcatori fecali nella ricerca ENEA: un approccio innovativo e sostenibile per la diagnosi non invasiva

Da oltre dieci anni, presso il Laboratorio BIOTEC-RED, è attiva una linea di ricerca strategica dedicata all'identificazione di biomarcatori fecali per la diagnosi, la prognosi e il monitoraggio della progressione di patologie croniche ad elevato impatto sociale. La chiave di questo approccio innovativo è il campione fecale, una matrice biologica la cui raccolta è semplice e non invasiva. Un vero e proprio "scrigno molecolare" capace di rivelare informazioni preziose sullo stato di salute dell'organismo.

La scelta del campione fecale rappresenta un cambio di paradigma nella clinica per una diagnosi più semplice, mettendo al centro il paziente e la sostenibilità. Può, infatti, facilitare la diagnosi di numerose patologie,

anche quelle che non colpiscono direttamente l'intestino, come quelle neurodegenerative o epatiche dove la diagnostica tradizionale è spesso invasiva. Questa nuova frontiera diagnostica oltre ad essere non invasiva, riduce i costi e consente diagnosi precoci e test ripetuti, aprendo la strada a screening su larga scala e terapie personalizzate.

Con un approccio multidisciplinare basato sull'integrazione di **analisi omiche**, come analisi del miRNA e del proteoma, strumenti di **bioinformatica** e tecnologie di laboratorio d'avanguardia, i ricercatori ENEA hanno identificato **biomarcatori innovativi** per diverse patologie croniche (Figura 2):

- **Malattia di Alzheimer** – per cui è stato brevettato un pannello di miRNA e proteine fecali per la diagnosi precoce (brevetto n. 102025000001602 depositato il 29/01/2025).
- **Steatosi epatica non alcolica e steatoepatite non alcolica** – per le quali sono stati identificati nuovi biomarcatori fecali di origine proteica utili alla diagnosi precoce e al monitoraggio clinico, superando i limiti delle tecniche attualmente utilizzate basate su imaging e biopsia epatica, costose ed invasive [5].
- **Malattie infiammatorie croniche**

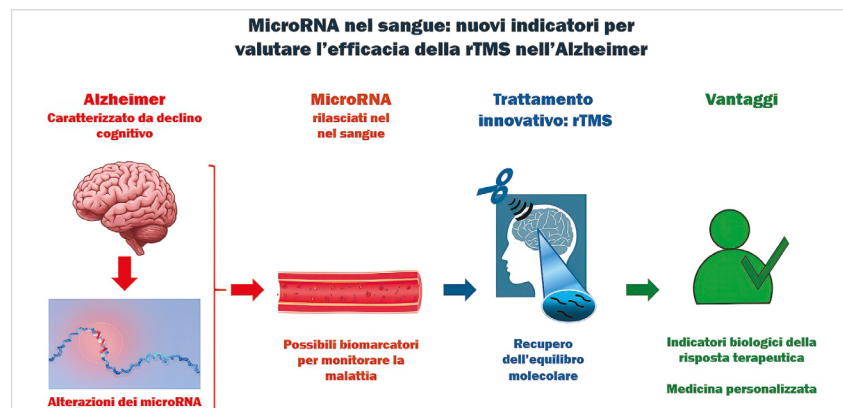


Figura 1 - MicroRNA nel sangue e Alzheimer: una nuova via per la medicina personalizzata.

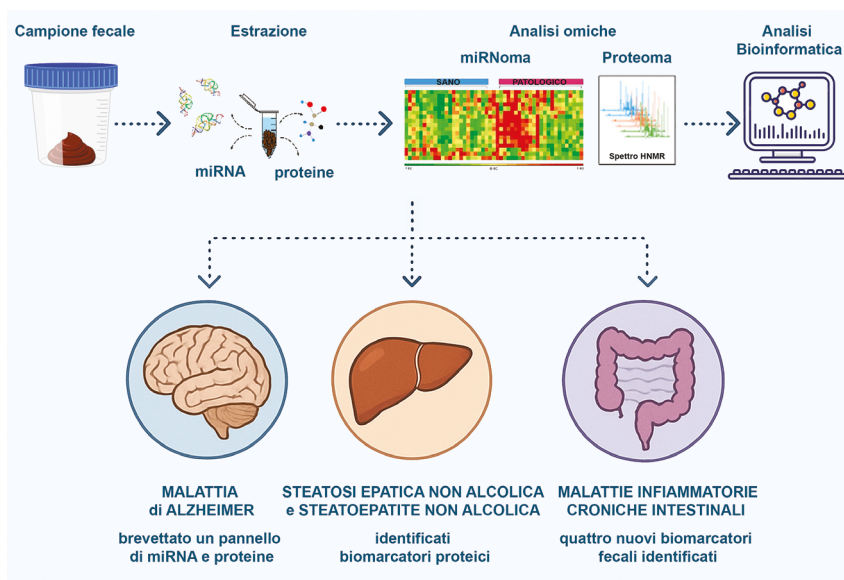


Figura 2 - Processo di identificazione di biomarcatori fecali per patologie ad alto impatto sociale

intestinali, inclusa **malattia di Crohn e retto-colite ulcerosa**, dove quattro nuovi biomarcatori fecali hanno dimostrato una maggiore sensibilità e specificità rispetto alla calprotectina fecale, attuale standard clinico [6, 7].

Questa linea di ricerca, è stata so-

stenuta dal contributo del 5x1000 a ENEA per l'anno 2020 (progetto MENTAL), da fondi interni quali il Proof of Concept ENEA 2023 (progetto SPOILER) e dal Progetto ECS 0000024 Rome Technopole, - CUP B83C22002820006, PNRR Missione 4 Componente 2 Investimento 1.5, fi-

nanziato dall'Unione europea - Next-GenerationEU.

Conclusioni

Grazie a un approccio innovativo e a una visione strategica di lungo periodo, ENEA si conferma un attore di riferimento nel panorama della ricerca e dello sviluppo tecnologico, impegnato nella progettazione di soluzioni diagnostiche avanzate in grado di supportare la prevenzione precoce, il monitoraggio personalizzato e la gestione integrata delle malattie croniche complesse. Tali tecnologie, frutto di un costante impegno multidisciplinare e di una stretta collaborazione con enti di ricerca, istituzioni sanitarie e imprese del settore, mirano non solo a migliorare la qualità della vita dei pazienti, ma anche a ottimizzare le risorse del Servizio Sanitario Nazionale, contribuendo in modo concreto a un sistema sanitario più efficiente, sostenibile e centrato sulla persona.

per info: roberta.vitali@enea.it

Riferimenti bibliografici

1. World Health Organization, "Biomarkers in risk assessment: validity and validation", WHO INCHEM, disponibile su: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>.
2. D.N. Cagney, J. Sul, R.Y. Huang, K.L. Ligon, P.Y. Wen, B.M. Alexander (2017), "The FDA NIH Biomarkers, EndpointS, and other Tools (BEST) resource in neuro-oncology", *Neuro-Oncology*, 20(9), pp. 1162-1172, Oxford University Press, Oxford. doi:10.1093/neuonc/nox242.
3. F. Camera, E. Colantoni, A. Casciati, B. Tanno, L. Mencarelli, F. Di Lorenzo, Sonia Bonni, Giacomo Koch and C. Merla (2024), "Dosimetry for repetitive transcranial magnetic stimulation: a translational study from Alzheimer's disease patients to controlled in vitro investigations", *Physics in Medicine and Biology*, 69.10.1088/1361-6560/ad6f69 IOP Publishing, Bristol.
4. A. Casciati, E. Colantoni, F. Camera, E. Fratini, E. Casula, L. Mencarelli, F. Di Lorenzo, S. Bonni, G. Koch, B. Tanno, C. Merla (2025), "Deregulation of synaptic plasticity-related microRNAs after repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease", *Molecular Neurobiology*, [submitted], Springer, New York.
5. A. Negroni, L. Pieroni, N. Fiaschini, F. Palone, M. Mancuso, R. Vitali (2025), "Fecal proteomics reveal potential biomarkers for Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Steatohepatitis", *Proteomics Clinical Applications*, [submitted], Wiley-VCH.
6. R. Vitali, F. Palone, A. Armuzzi, V. Fulci, A. Negroni, C. Carissimi, S. Cucchiara, L. Stronati (2023), "Proteomic Analysis Identifies Three Reliable Biomarkers of Intestinal Inflammation in the Stools of Patients With Inflammatory Bowel Disease", *Journal of Crohn's and Colitis*, 17(1), pp. 92-102, Oxford University Press, Oxford. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac110.
7. F. Palone, R. Vitali, S. Cucchiara, M. Mennini, A. Armuzzi, D. Pugliese, R. D'Inca, B. Barberio, L. Stronati (2016), "Fecal HMGB1 Reveals Microscopic Inflammation in Adult and Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease in Clinical and Endoscopic Remission", *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(12), pp. 2886-2893, Oxford University Press, Oxford. doi:10.1097/MIB.0000000000000938.