

THE TWINS STUDY:

come la ricerca sui gemelli può rivoluzionare il viaggio nello spazio



Giulia Zanetello
Liceo Scientifico "Leonardo Da Vinci"
Classe V G
anno scolastico 2017 / 2018

INDICE:

Pagina 3	INTRODUZIONE
	Cos'è "Twins Study"?
	Come mai?
Pagina 4	IL PERICOLO PIÙ' GRANDE PER GLI ASTRONAUTI: LE RADIAZIONI
	Cosa sono le radiazioni
Pagina 5	Le radiazioni nello spazio
Pagina 6	Che misure ha preso la NASA?
Pagina 7	"TWINS STUDY" IN DETTAGLIO
	Come è strutturato lo studio?
Pagina 8	Fisiologia umana
Pagina 9	Comportamento
Pagina 10	Microbiologia/Microbioma
	Biologia molecolare/Omica
Pagina 15	CONCLUSIONI
Pagina 16	Sitografia

INTRODUZIONE: COS'È “TWINS STUDY”?

“Twins Study” è un progetto sviluppato dalla NASA che ha l'obiettivo di studiare come il nostro corpo possa essere influenzato da una lunga permanenza nello spazio. Le cavie di questo esperimento sono due gemelli monozigoti, Mark e Scott Kelly, entrambi astronauti. Scott Kelly nel 2015 ha trascorso un periodo di dodici mesi nello spazio, all'interno della stazione spaziale internazionale (ISS), mentre il fratello è rimasto sulla Terra. I gemelli Kelly sono i primi astronauti gemelli nella storia ed essendo monozigoti hanno la peculiarità che, oltre ad essere assolutamente identici nell'aspetto fisico, condividono anche lo stesso patrimonio genetico. Questo aspetto ha rappresentato quindi un'occasione unica per gli scienziati della NASA, che hanno potuto confrontare tra di loro i patrimoni genetici di entrambi i gemelli, osservando quali cambiamenti fossero dovuti principalmente alle particolari condizioni alle quali era esposto Scott nello spazio, tra cui l'assenza di gravità o un'esposizione più diretta alle radiazioni. I due astronauti sono stati perciò monitorati prima, dopo e durante il periodo di permanenza di Scott in orbita, e sono stati oggetto di diversi studi, che hanno spaziato i campi più disparati, dalla genetica alla psicologia, dalla microbiologia all'immunologia. In particolare, i dati raccolti nell'arco di questi anni, dai campioni di sangue e urine all'analisi di DNA ed RNA, sono stati studiati da dieci diversi gruppi di ricerca, in collaborazione con 20 università americane e con gli stessi laboratori della NASA e il *National Space Biomedical Institute*.

Nel 2017, in occasione del “*Human Research Program 2017 Investigators' Workshop*” sono emersi i primi risultati, confermati anche nel seminario dell'anno successivo.

COME MAI?

“Twins Study” fa parte di un progetto più complesso della NASA, lo “*Human Research Program*”, il cui proposito è scoprire le migliori tecnologie e le misure più adatte da prendere in modo tale da rendere sempre più sicuro e produttivo il viaggio dell'uomo nello spazio. L'obiettivo della NASA è infatti quello di riuscire a sperimentare missioni sempre più lontane dalla Terra e dalla durata sempre maggiore: una delle ambizioni degli scienziati americani è infatti quella di arrivare, entro il 2030, a portare l'uomo su Marte.

Il problema maggiore di questa missione è sicuramente quello della durata, dal momento che per una missione sul pianeta rosso sono necessari almeno due o tre anni (la distanza di Marte dalla Terra è di circa 225 milioni di chilometri, per la Luna si parla di poco più di 384 mila). Altri fattori di scoraggiamento rispetto a viaggi sulla Luna o sulla Stazione spaziale Internazionale, come mostra la tabella, sono rappresentati dal ritardo nelle comunicazioni (più di 45 minuti rispetto ai 3-4 secondi per la Luna), dallo spazio ridotto concesso all'equipaggio e soprattutto dall'impossibilità di contare su eventuali missioni di soccorso.

Table 1
Comparison of Low Earth Orbit, Cislunar, and Mars Missions

Mission characteristic	Low Earth orbit (the ISS)	Cislunar	Mars
Distance from Earth	~250 miles	~250,000 miles to moon	~141,000,000 miles
Return to Earth	Hours	Days	Months
Size of vehicle	4-bedroom house	Small RV	Mid-sized RV
Length of mission	6–12 months	1.5–12 months	2–3 years
Crew size	6	4	4
Communication delay (round-trip)	1–2 s	3–4 s	Up to 45 min
Autonomy of crew	Low	Low	High
View of Earth	Yes	Distant but visible most of the time	No
Resupply possible	Yes	Yes	No

Note. Source: nasa.gov. ISS = International Space Station; RV = recreational vehicle.

Inoltre, non dobbiamo dimenticare che una lunga permanenza nello spazio potrebbe avere effetti dannosissimi sul nostro corpo, dovuti sia a fattori ambientali, come l'assenza di gravità o l'esposizione alle radiazioni, sia a fattori umani, come il cambiamento nella dieta o gli effetti sul nostro corpo della microgravità, come la perdita di massa muscolare o un deficit nella visione.

Molte volte, poi, viene trascurato l'aspetto psicologico di una missione di tale portata, che comporta per gli astronauti una permanenza di lungo periodo in un ambiente tutt'altro che ospitale, l'isolamento dalla Terra e dai propri familiari e l'impossibilità di comunicare per lunghi periodi con gli altri uomini. Una missione su Marte risulta poi particolarmente impegnativa, dal momento che non vi è nemmeno la sicurezza di poter disporre di efficaci mezzi di soccorso in caso di bisogno, data l'enorme distanza dalla Terra e la lentezza delle comunicazioni.

All'interno dello "Human Research Program" lo studio sui gemelli Kelly rappresenta perciò un'opportunità senza precedenti per migliorare le conoscenze di cui gli scienziati dispongono oggi.

IL PERICOLO PIÙ GRANDE PER GLI ASTRONAUTI: LE RADIAZIONI

COSA SONO LE RADIAZIONI:

Uno dei problemi maggiori che riguarda un possibile viaggio di lunga durata nello spazio è l'effetto della radiazione. La radiazione è una forma di energia che viene emessa sotto forma di raggi, onde elettromagnetiche e particelle. In alcuni casi, la radiazione è visibile (ad esempio, per la luce visibile) o percepita (come per gli infrarossi), in altri, come per i raggi X o gamma, può essere osservata solo con opportuni strumenti.

Sono definite radiazioni ionizzanti quelle in grado di estrarre un elettrone da un atomo o una molecola, che si trasformano quindi in ioni. Queste radiazioni sono potenzialmente dannose per l'uomo, in quanto possono alterare o distruggere la struttura delle molecole presenti nelle cellule e determinare mutazioni nel DNA. Tuttavia, la quantità di radiazioni a cui siamo normalmente esposti sulla Terra, dovuta a sorgenti naturali (il Sole o gli elementi radioattivi presenti nell'ambiente) o artificiali (applicazioni mediche come le radiografie...), non è sufficiente a determinare tale rischio.

In particolare, sono stati stabiliti diversi modi attraverso i quali è possibile misurare l'effetto delle radiazioni ionizzanti:

- l'esposizione, che esprime la ionizzazione prodotta in aria da raggi X o γ e si misura facendo il rapporto tra la carica degli ioni presenti nell'aria e la sua massa. L'unità di misura è il *Coulomb/chilogrammo*, anche se comunemente si utilizza il *roentgen*.
- La dose assorbita, che esprime l'energia che un'unità di massa di un certo materiale assorbe dalla radiazione, ossia il rapporto tra l'energia assorbita e la massa del materiale assorbente. L'unità di misura è il *Gray*, anche se comunemente si impiega il *rad*.
- L'equivalente di dose, che tiene conto anche del fattore qualità, ossia del danno causato da differenti tipi di radiazione (ad esempio, per i raggi α il fattore qualità è 10/20, per i raggi γ o β^- è invece 1). L'equivalente di dose si misura in *Sievert*, ma è tuttora impiegato anche il *rem*.

L'equivalente di dose è quindi la misura più realistica per calcolare i danni potenziali al nostro organismo causati dall'esposizione alle radiazioni. In Italia, ad esempio, l'equivalente di dose dovuto al fondo naturale è di circa 2,4 mSv per anno.

LE RADIAZIONI NELLO SPAZIO:

Il problema dello spazio è, però, che l'effetto delle radiazioni è di circa dieci volte maggiore rispetto a quello terrestre (gli astronauti sono normalmente esposti ad una radiazione ionizzante con una dose compresa tra 50 e 2000 mSv), e un'esposizione troppo lunga ad esso potrebbe causare danni permanenti nel codice genetico dell'astronauta. La radiazione nello spazio è infatti differente da quella sulla Terra ed è costituita da tre tipologie diverse di radiazioni:

- le particelle intrappolate nel campo magnetico terrestre

Queste particelle, principalmente elettroni e protoni, si trovano in delle regioni a distanza fissa dalla Terra, chiamate cinture di Van Allen, e sono costrette dalle linee di forza del campo geomagnetico a compiere delle traiettorie a spirale attorno alla Terra. Esistono due fasce: quella interna, che è la cintura di Van Allen vera e propria, si trova a 6300 km dalla Terra ed è costituita soprattutto da protoni ad alta energia (10/50 MeV) causati dalla collisione tra i raggi cosmici e gli atomi dell'atmosfera terrestre; quella esterna, a 40000 km dalla Terra, è circondata da una regione a bassa intensità, detta *ring current*, composta principalmente da elettroni e da ioni. L'origine di tali fasce è da ricondursi alla radiazione cosmica di fondo, che riempie lo spazio di protoni ad alta velocità i quali collidono con gli atomi dell'atmosfera e sono quindi intrappolati dalla magnetosfera.

- le particelle solari

Queste particelle vengono sparate nello spazio durante i brillamenti solari, improvvisi rilasci di energia che si verificano nella fotosfera (lo strato più basso dell'atmosfera solare) a causa dell'instabilità del campo magnetico della stella. I brillamenti solari avvengono infatti in regioni localizzate del Sole, soprattutto nelle zone di confine tra macchie di polarità magnetica opposta. Alla base di questo fenomeno vi è un intreccio di linee di forza del campo magnetico solare, le quali si attorcigliano a formare una corda, chiamata treccia magnetica, che quando si spezza origina i brillamenti. L'energia rilasciata viene emessa sotto forma di radiazione elettromagnetica e di particelle energetiche come raggi X, gamma, protoni ed elettroni: queste radiazioni sono all'origine di fenomeni percepibili sulla Terra, come le tempeste geomagnetiche o le aurore boreali. La prima osservazione di un brillamento solare fu effettuata nel 1859 da R.Carrington.



- i raggi cosmici

Sono protoni ad alta energia e ioni pesanti che provengono dall'esterno del sistema solare. Queste particelle sono composte solamente dai nuclei, in quanto sono state accelerate negli ultimi milioni di anni dai campi magnetici dei resti delle supernove a velocità prossime a quella della luce, cosicché gli atomi hanno perso i loro elettroni. Sono particelle così energetiche che possono passare senza ostacoli attraverso la navicella spaziale o il corpo stesso dell'astronauta e sono in grado di squarciare metalli, plastica, acqua e materiale cellulare. Sono detti raggi cosmici primari quelli che provengono dallo spazio e interagiscono con gli atomi dei gas dell'atmosfera, ionizzandoli; i raggi secondari sono invece le particelle o i fotoni generati dalla ionizzazione, e sono potenzialmente perfino più pericolosi per la salute umana.

Nonostante la stazione spaziale internazionale sia protetta dal campo magnetico terrestre, o magnetosfera (lo stesso che sulla Terra insieme all'atmosfera ci protegge dal pieno effetto del vento solare e dei raggi cosmici), più ci si allontana da esso più si è sottoposti all'effetto di queste tre tipologie di radiazione. Il rischio per gli astronauti è maggiore soprattutto per quanto riguarda i raggi cosmici o le particelle solari, perché una prolungata esposizione ad essi aumenta il rischio di cancro e provoca danni al sistema nervoso o malattie degenerative. Diversi fattori influenzano la quantità di radiazione che gli astronauti ricevono: l'altitudine a cui si trovano, in quanto dopo una certa altezza la protezione data dall'atmosfera terrestre non è più presente e anche il campo magnetico è più debole; il ciclo solare, perché il Sole ha un ciclo di 11 anni che culmina con un aumento gigantesco nel numero e nell'intensità delle eruzioni solari, specialmente nei periodi in cui vi sono numerose macchie solari; la vulnerabilità del singolo astronauta. Per questo motivo, a bordo della ISS esistono strumenti in grado di misurare il livello della radiazione dentro e fuori la stazione spaziale, oltre che registrare la dose assorbita dal singolo astronauta, per stimare il rischio di malattie legate alla radiazione.

CHE MISURE HA PRESO LA NASA?

La NASA è in grado di proteggere gli astronauti dalle particelle solari attraverso gli schermi protettivi che costituiscono la struttura della navicella spaziale. Questo perché, anche se il Sole rilascia un numero enorme di queste particelle, esse sono soprattutto protoni ed hanno un basso livello di energia. La stessa cosa, però, non è possibile con i raggi cosmici, che sono potenzialmente molto più pericolosi. Il contatto con queste particelle, infatti, fa sì che vengano generati neutroni, protoni e altre particelle all'interno dei materiali che colpiscono, dall'astronauta ai muri metallici dell'astronave. Questa radiazione secondaria causa a volte un danno persino maggiore degli stessi raggi cosmici.

“Uno degli aspetti più ardui del viaggio dell'uomo su Marte è il rischio dell'esposizione alle radiazioni e le conseguenze a lungo termine sulla salute dopo l'esposizione” ha detto Lisa Simonsen, scienziata degli elementi della NASA specializzata nella radiazione spaziale “Questa radiazione ionizzante viaggia attraverso i tessuti, depositando energia che causa danni strutturali al DNA e altera diversi processi cellulari”.

Infatti, in prospettiva di un futuro viaggio su Marte è necessario tener presente che esso non ha un campo magnetico in grado di deviare le particelle energetiche e, inoltre, che la sua atmosfera è molto più sottile di quella terrestre e perciò in grado di proteggere in misura minore gli astronauti dagli effetti dannosi delle radiazioni. Per questo, un rilevatore di radiazioni (MAVEN, ovvero *NASA's Mars Atmosphere and Volatile Evolution Mission*) è stato inviato su Marte con l'obiettivo specifico di misurare e identificare la radiazione sulla sua superficie, come protoni, ioni ad alta energia, neutroni, raggi gamma, con lo scopo di preparare una futura esplorazione umana.

La NASA sta attualmente studiando (attraverso il *NASA Space Radiation Laboratory*) diverse modalità per migliorare la protezione degli astronauti dalle radiazioni. Una prima soluzione pratica per proteggersi da queste radiazioni è definire in modo preciso le passeggiate spaziali e i protocolli di ricerca, per minimizzare il tempo trascorso dagli astronauti al di fuori dell'astronave, e assicurarsi inoltre che essi possano ritornare velocemente all'interno nel caso di una tempesta di radiazioni. Esistono poi due alternative per ridurre l'effetto dannoso di queste particelle altamente energetiche e delle loro radiazioni secondarie: aumentare la massa dei materiali tradizionalmente usati per proteggere la navicella spaziale e l'equipaggio o utilizzare materiali protettivi più efficienti. La prima scelta alla lunga risulta costosa, per il semplice fatto che una massa maggiore significa più carburante necessario per il lancio. Il problema della seconda alternativa è però la

difficoltà a reperire materiali che possano proteggere più efficacemente dalle radiazioni. Il modo migliore per fermare queste particelle sarebbe quello di farle scontrare con un materiale che ha più o meno la loro stessa dimensione: siccome i protoni e i neutroni hanno una dimensione simile, un elemento come l'idrogeno (formato da un singolo protone e da un elettrone) può essere in grado di bloccarli entrambi. L'idrogeno è anche l'elemento più abbondante nell'Universo, e il componente fondamentale dell'acqua o della plastica: perciò, gli scienziati ipotizzano che in futuro gli stessi rifiuti degli astronauti, ad esempio le bottigliette d'acqua, ricche di polietilene (un materiale ricco di idrogeno e semplice da produrre), potrebbero essere usati per rinforzare la protezione contro le radiazioni. Il problema del polietilene è, però, che esso non è abbastanza robusto per costruire una grande struttura delle dimensioni di una navicella spaziale, in grado di sopportare il calore o le grandi forze che le vengono applicate durante il lancio.

Negli ultimi anni, sempre basandosi sull'idrogeno, sono stati progettati dei nanotubi di nitrato di boro idrogenato, ossia nanotubi molto sottili, fatti di carbonio, boro e azoto, con idrogeno sparpagliato negli spazi vuoti lasciati tra i tubi. Il boro è in grado di assorbire moltissimo i neutroni secondari, rendendo i BNNT idrogenati un materiale protettivo ideale. I ricercatori sono anche stati in grado di inserire componenti di questi nanotubi nel tessuto delle tute spaziali, in modo da proteggere gli astronauti dalle radiazioni anche quando si trovano fuori dalla navicella



spaziale o sulla superficie di Marte. Oltre a schermi protettivi materiali, gli scienziati stanno anche studiando la possibilità di costruire dei piccoli campi di forze elettrici o magnetici localizzati, che, sull'esempio del campo magnetico terrestre, possano creare una bolla protettiva attorno alla navicella spaziale. Attualmente, però, questi campi di forza richiedono un'energia troppo grande e perciò sono ben lungi dall'essere utilizzabili.

“TWINS STUDY” IN DETTAGLIO:

COME E' STRUTTURATO LO STUDIO?

Lo studio è suddiviso in quattro sezioni, che trattano diversi aspetti del corpo umano e i loro cambiamenti in relazione all'ambiente spaziale.

1. **FISIOLOGIA UMANA:** si occupa dei cambiamenti che l'ambiente spaziale potrebbe provocare agli organi umani come il cuore, i muscoli o il cervello.
2. **COMPORAMENTO:** studia gli effetti dello spazio sulle prestazioni cognitive degli astronauti, in particolare il livello di percezione, ragionamento, attenzione o la capacità di prendere decisioni.
3. **MICROBIOLOGIA/ MICROBIOMA:** esplora le popolazioni microbatteriche che popolano il nostro apparato digerente per scoprire come esse siano state influenzate dalla particolare dieta alimentare seguita da Scott nello spazio o dai fattori di stress.
4. **BIOLOGIA MOLECOLARE / OMICA:** osserva come i geni delle cellule siano attivati o disattivati in seguito al viaggio nello spazio e come fattori di stress quali le radiazioni, l'isolamento o la quasi totale assenza di gravità determinino cambiamenti nel sistema immunitario o nei metaboliti.

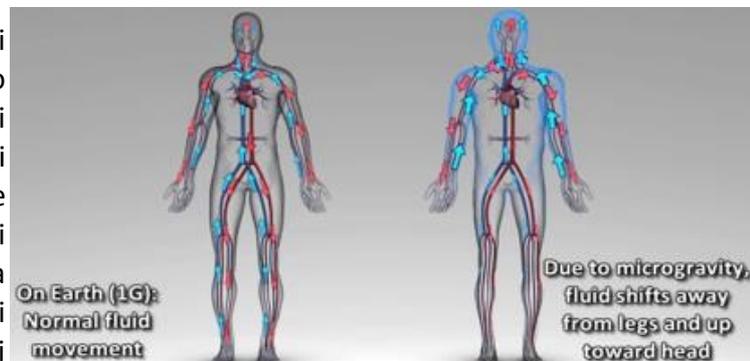
Per entrare più in dettaglio...

FISIOLOGIA UMANA:

È noto come una missione nello spazio sia connessa a fenomeni quali stress da privazione di ossigeno e aumento infiammatorio: un primo gruppo di ricerca, guidato da Stuart Lee (*KBRWyle al NASA Johnson Space Center's Cardiovascular and Vision Lab*), si è quindi occupato di valutare gli effetti di una lunga permanenza nello spazio sul sistema cardiovascolare, in particolare se lo spazio aumenti la probabilità di sviluppare l'arteriosclerosi, ossia l'ingrossamento delle arterie, che determina spesso infarti o attacchi cardiaci sulla Terra. Questo viene fatto esaminando le arterie con ultrasuoni e indagando se vi siano nei campioni prelevati di sangue e urina degli segnali biologici indicatori di cambiamenti nella struttura e nel funzionamento delle arterie. In particolare, è stato osservato che durante la missione e subito dopo il ritorno di Scott sulla Terra vi è stato un ispessimento della carotide e un'elevata quantità di segnali biologici che indicavano un aumento infiammatorio nei campioni analizzati (ad esempio, un'elevata quantità della molecola *IL-1ra*, una citochina infiammatoria). Sono comunque necessarie osservazioni maggiori per stabilire se queste modifiche siano reversibili o indicative di un'accelerata progressione dell'arteriosclerosi in Scott rispetto al fratello.

Un secondo studio, realizzato da Brinda Rana (*University of California*) ha riguardato invece la proteomica dei fluidi corporei. La proteomica è quella particolare disciplina della biologia che studia l'insieme di tutte le proteine contenute nelle cellule umane, ossia il proteoma. Il proteoma si differenzia sia a seconda del tipo di cellule prese in considerazione, sia a seconda della fase di vita in cui si trova una cellula: questo accade perché non tutti i geni sono espressi in un tessuto, ma solo quelli che sono utili al suo funzionamento.

L'obiettivo della NASA era quindi osservare quali cambiamenti adatti l'organismo, nella secrezione o nell'espressione delle proteine, per adattarsi all'ambiente spaziale. Infatti, uno dei problemi maggiori dell'adattamento all'ambiente spaziale è per il nostro corpo la microgravità, ossia l'assenza di peso, che determina cambiamenti come la perdita di massa ossea o muscolare, o lo spostamento di liquidi corporei verso la testa, perché in assenza di



gravità non sono più attratti verso l'alto ma si distribuiscono in modo omogeneo. In particolare, lo spostamento dei liquidi corporei verso la testa è potenzialmente pericoloso per l'uomo, in quanto l'aumento della pressione intracranica può portare a diversi deficit, tra cui un'alterazione nella struttura dell'occhio o un cambiamento nella visione, sperimentato da circa tre quarti degli astronauti americani in orbita. Per descrivere questo sintomo, la NASA ha coniato l'espressione "*visual impairment intracranial pressure syndrome*" (o *Viip*). Il nostro corpo fa quindi in modo che la secrezione delle proteine coinvolte nella regolazione dei liquidi e nella formazione di muscoli e ossa avvenga in modo diverso quando ci si trova nello spazio. Per esempio, è stato osservato che una proteina, l'acquaporina 2 (*AQP2*), che svolge un ruolo importantissimo nel riassorbimento dell'acqua, aveva una concentrazione elevata nelle urine di Scott (questo perché il corpo reagisce allo spostamento di liquidi verso l'alto attraverso il loro assorbimento) e che questo livello era correlato ad un'alta quantità di sodio presente nel plasma, in quanto l'eliminazione d'acqua ne aveva determinato un aumento nella concentrazione.

Per fare queste osservazioni sono state sfruttate le moderne tecniche di sequenziamento genomico, applicate però alle proteine. Per prima cosa, la cellula viene posta in una soluzione che

contiene una miscela di detergenti e alte concentrazioni di sale, cosicché essa si rompe e forma una miscela detta lisato cellulare. Attraverso la centrifugazione, è possibile separare da questa miscela la frazione liquida, che contiene le proteine solubili (detta surnatante), in quanto le componenti più pesanti precipitano sul fondo della provetta. Le proteine possono poi essere studiate attraverso la tecnica dell'elettroforesi (SDS-PAGE, ossia *elettroforesi di proteine su gel di poliacrilammide*), sfruttando la particolare caratteristica di queste molecole di presentarsi sotto forma di ione dipolare, lo zwitterione, con carica netta uguale a zero, ad un determinato valore di pH, diverso per ogni amminoacido, che viene chiamato punto isoelettrico. Quando una miscela di proteine a pH uguale a 7 viene sottoposta ad elettroforesi su gel, quelle che hanno un punto isoelettrico simile a 7 rimangono ferme, perché la loro carica è uguale a zero; quelle che hanno un p.I. più basso, siccome sono cariche negativamente (sono cioè nella forma anionica deprotonata, in quanto immerse in un ambiente che per loro è basico), migrano verso il catodo, mentre quelle che hanno un p.I. più alto, siccome sono cariche positivamente (nella forma cationica protonata, in quanto immerse in un ambiente per loro acido) si spostano verso l'anodo. Per avere una separazione migliore delle proteine, è necessario denaturarle a catene lineari, poiché altrimenti il loro movimento nel gel di poliacrilammide sarebbe influenzato dalla forma tridimensionale (quelle sferiche scivolano più velocemente di quelle irregolari).

Per l'analisi poi delle proteine di interesse è possibile utilizzare la tecnica del Western Blotting, analoga a quella del Southern Blotting per il DNA, con l'unica differenza che per rivelare le proteine non è possibile sfruttare il meccanismo dell'ibridazione, ma bisogna sfruttare gli anticorpi. Esistono infatti degli anticorpi specifici per quasi tutte le proteine umane che, se vengono applicati ad una membrana di nitrocellulosa sulla quale è posta la miscela di proteine, sono in grado di legarsi alla singola proteina specifica. Questa membrana viene poi posta in un'altra soluzione che contiene un secondo antibiotico specifico per l'antibiotico primario, al quale si lega. Questo secondo antibiotico è solitamente unito ad un enzima che catalizza una reazione in grado di generare un prodotto colorato, cosicché illuminando la membrana con un laser si colora solamente la banda corrispondente alla proteina a cui si era legato l'anticorpo primario.

COMPORAMENTO:

Oltre a cambiamenti fisici, una missione spaziale rappresenta una prova difficile anche dal punto di vista psicologico, in particolare perché le particolari condizioni dell'ambiente spaziale (soprattutto la microgravità o l'isolamento a cui si è sottoposti) possono influenzare in maniera significativa le prestazioni cognitive degli astronauti. Un fenomeno che caratterizza lo spazio è infatti il cosiddetto "space fog", ossia una mancanza di lucidità che viene molte volte riportata dagli astronauti in orbita e che è collegata allo spostamento dei liquidi corporei verso la testa a causa dell'assenza di gravità. Lo scopo dello studio, coordinato da Mathias Basner (*University of Pennsylvania*) è quindi osservare se si verificano dei cambiamenti rilevanti aumentando la durata della missione da sei a dodici mesi, prerequisito fondamentale per un ipotetico viaggio su Marte.

Gli scienziati della NASA hanno sottoposto i due astronauti ad una serie di 10 brevi test neuropsicologici, che coprono diverse sfere cognitive, condotti diverse volte nel periodo antecedente, successivo e durante la missione spaziale. È stato osservato che l'aver allungato il periodo di permanenza nello spazio dai 6 mesi

	Test	Cognitive Domain	Brain Regions (from fMRI studies)
	Motor Praxis (MPT)	Sensory-motor ability	Sensorimotor Cortex
	Visual Object Learning (VOLT)	Visual object learning and memory	Medial Temporal Cortex - Hippocampus
	Fractal 2-Back (F2B)	Attention and working memory	Dorsolateral prefrontal Cortex, Cingulate, Hippocampus
	Abstract Matching Task (AMT)	Abstraction and mental flexibility	Prefrontal Cortex
	Line Orientation (LOT)	Spatial orientation	Right Temporo-Parietal Cortex, Visual Cortex

tipici fino ad un anno non ha provocato diminuzioni significative nelle capacità cognitive di Scott, anche se è stata riscontrata una perdita nella velocità e nella precisione nel momento successivo alla missione. Una spiegazione plausibile di questi fenomeni è la necessità da parte del corpo di Scott di riadattarsi alla gravità terrestre, oltre allo stress e alla fatica che una missione di tal genere porta con sé.

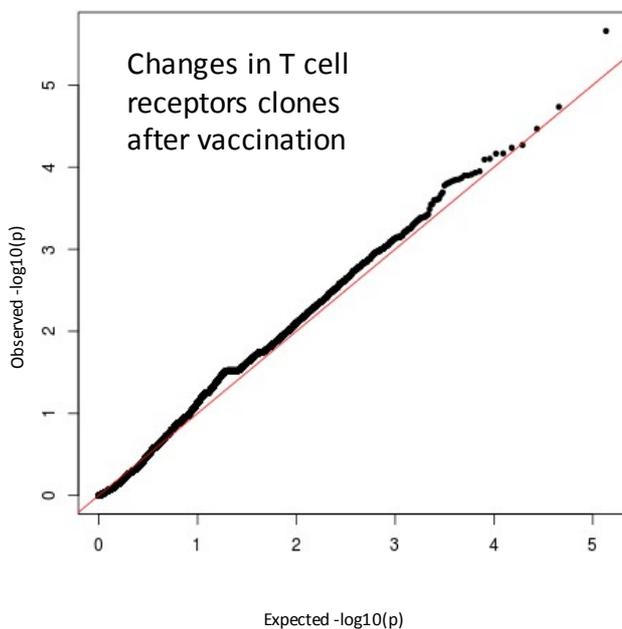
MICROBIOLOGIA/MICROBIOMA:

Un aspetto che molte volte sottovalutiamo è il ruolo importantissimo che viene svolto nella digestione dai miliardi di batteri che vivono nel nostro tratto gastro-intestinale in simbiosi con il nostro corpo. È importante quindi studiare come la flora batterica cambi durante un viaggio nello spazio e come questi cambiamenti influenzino poi il metabolismo, il sistema immunitario e la genetica. Esiste una disciplina specifica, la metagenomica, che ha il compito di studiare le comunità microbiche presenti in un determinato ambiente o sistema, mediante l'ausilio delle moderne tecniche di genetica e biologia molecolare. Il sequenziamento metagenomico è utile quindi per comprendere se particolari tipi di batteri siano sensibili all'ambiente spaziale. Lo studio effettuato da Fred Turek (*Northwestern University*) ha riportato sensibili modifiche nel microbioma dei due gemelli, dovuti soprattutto a cambiamenti nell'ambiente e al fatto che Scott ha dovuto seguire una particolare dieta, ricca di nutrienti e di cibi liofilizzati. Le specie microbiche di Scott nello spazio erano diverse da quelle prima del volo, in particolare è stata riscontrata una notevole variazione di due gruppi batterici (*Phylum Firmicutes* e *Phylum bacteroidetes*, importantissimi nell'assorbimento intestinale). Comunque, questi cambiamenti non sono perdurati dopo il suo ritorno sulla Terra, e non sono così diversi da quelli che potrebbero avvenire in un uomo, sulla Terra, che cambia dieta o è affetto da una malattia.

BIOLOGIA MOLECOLARE/OMICA:

L'omica è l'insieme di tutte le discipline che studiano i diversi aspetti della biologia umana: essa comprende la genomica, la trascrittomica (che si occupa dei geni effettivamente espressi), la proteomica, la metabolomica (che fornisce una misura quantitativa dei metaboliti presenti in una cellula, in un tessuto o in un organo, come il glucosio, gli acidi grassi, i 20 amminoacidi essenziali ecc...). Un'analisi multi-omica dei dati raccolti dai diversi gruppi di ricerca della NASA risulta quindi fondamentale nel definire una visione d'insieme di come il corpo umano risponda alle difficoltà dell'ambiente spaziale. In particolare, questa ricerca, ad opera di Mike Snyder (*Stanford University*), è utile anche per osservare come i diversi cambiamenti siano uno collegato all'altro e quali misure adatti il nostro organismo in relazione ad un ambiente così diverso. Ad esempio, sono stati riscontrati in Scott Kelly, subito dopo il suo ritorno sulla Terra, due fattori indici di un aumento infiammatorio causato dallo spazio: un livello alterato in un gruppo di lipidi e un'impennata nella produzione di citochine, proteine che hanno un effetto sulla comunicazione cellulare.

Un aspetto studiato dagli scienziati della NASA, sotto il coordinamento di Emmanuel Mignot (*Stanford University*) è stato anche la reazione che ha il sistema immunitario di un astronauta sottoposto ad un lungo viaggio nello spazio e ad un ambiente totalmente differente da quello sulla Terra. Il nostro sistema immunitario è infatti più debole sullo spazio, a causa di radiazioni, della dieta seguita o dei fattori di stress che possono causare cambiamenti chimici nel corpo. Questo studio è perciò importantissimo, perché permette di comprendere se l'aumento della durata della missione spaziale, in vista di un futuro viaggio su Marte, potrebbe avere effetti dannosi per la salute degli astronauti. Entrambi i gemelli sono stati sottoposti ad una vaccinazione antinfluenzale prima, durante e dopo il ritorno sulla Terra.



In seguito ad ogni vaccinazione, la produzione di citochina (la proteina che regola il sistema immunitario) è cambiata nelle cellule reagenti all'influenza ed è stata riscontrata una risposta immunitaria pressoché simile in entrambi gli astronauti, con un aumento nella produzione dei recettori dei linfociti T. Gli scienziati hanno potuto osservare, quindi, come i vaccini somministrati abbiano prodotto gli stessi effetti in entrambi i gemelli, con la conclusione che l'ambiente spaziale fortunatamente non ha danneggiato in maniera significativa la risposta immunitaria di Scott.

Di notevole importanza è stata poi l'analisi di Scott M. Smith (*NASA Johnson Space Center*) sul profilo biochimico di entrambi gli astronauti, per comprendere quali cambiamenti abbia generato una permanenza di un anno nella stazione spaziale internazionale. Le analisi hanno rivelato diverse variabili nutrizionali e fisiologiche che potrebbero essere state alterate a causa dell'ambiente spaziale, in particolare per la dieta, lo stress o l'assenza di gravità. È stato osservato che la massa corporea di Scott è diminuita durante il viaggio, in particolare la massa muscolare e quella ossea. Senza la gravità, infatti, le nostre ossa perdono minerali, con una riduzione della densità di circa l'1% al mese, molto maggiore di quella che sperimentano le persone anziane sulla Terra (1/ 1,5% all'anno), con un rischio enorme per gli astronauti di osteoporosi. Osservando poi i livelli della proteina C reattiva (segno di aumento infiammatorio), è stata riscontrata un'impennata nella sua produzione subito dopo l'atterraggio, probabilmente collegata allo stress. Anche il livello dell'ormone IGF-1 (*insuline like growth factor*) è aumentato durante l'anno: questo ormone è implicato, insieme all'ormone della crescita, nel normale sviluppo e crescita dei tessuti e delle ossa ed è stato influenzato pesantemente dal duro esercizio fisico durante il viaggio. Il livello di folato (vitamina appartenente al gruppo B e responsabile di una maggiore capacità di assorbimento dei nutrienti) era basso prima del volo, ma è salito in orbita, probabilmente per la disponibilità di una scelta alimentare migliore nello spazio.

Lo studio che forse ha dato i risultati più sorprendenti è stato quello realizzato da Susan Bailey, della *Colorado State University*, sui telomeri. I telomeri sono delle strutture costituite da DNA e proteine che si trovano all'estremità di ogni cromosoma, con la funzione di proteggere le sue terminazioni. Durante la duplicazione del DNA, però, i telomeri vengono via via accorciati con l'età, perché la cellula umana non è in grado di copiare il cromosoma fino alla sua terminazione e l'enzima in grado di allungare nuovamente queste estremità, la telomerasi, è attivo solo durante lo sviluppo embrionale e nella linea germinale di un adulto.

È stato osservato, infatti, che la lunghezza media dei telomeri alla fine dei cromosomi delle cellule di globuli bianchi di Scott è aumentata nel periodo in cui si trovava nello spazio, mentre si sono subito accorciati nelle 48 ore in seguito all'atterraggio per stabilizzarsi ai livelli iniziali. Sulla Terra, invece, i telomeri di Mark sono rimasti relativamente stabili. I motivi di questa anomalia non sono del tutto chiari, ma si pensa siano dovuti al rigoroso programma di esercizio fisico e al ridotto consumo calorico che Scott ha dovuto seguire sulla stazione spaziale. Infatti, come ha affermato la biochimica australiana Elizabeth Blackburn, premio Nobel nel 2009 per aver scoperto la relazione tra l'invecchiamento umano e i telomeri, il loro allungamento, sulla Terra come sullo spazio, può essere favorito da diversi fattori quali un'adeguata attività fisica, un riposo di almeno 7 ore o una

dieta equilibrata e con basso contenuto di zuccheri.

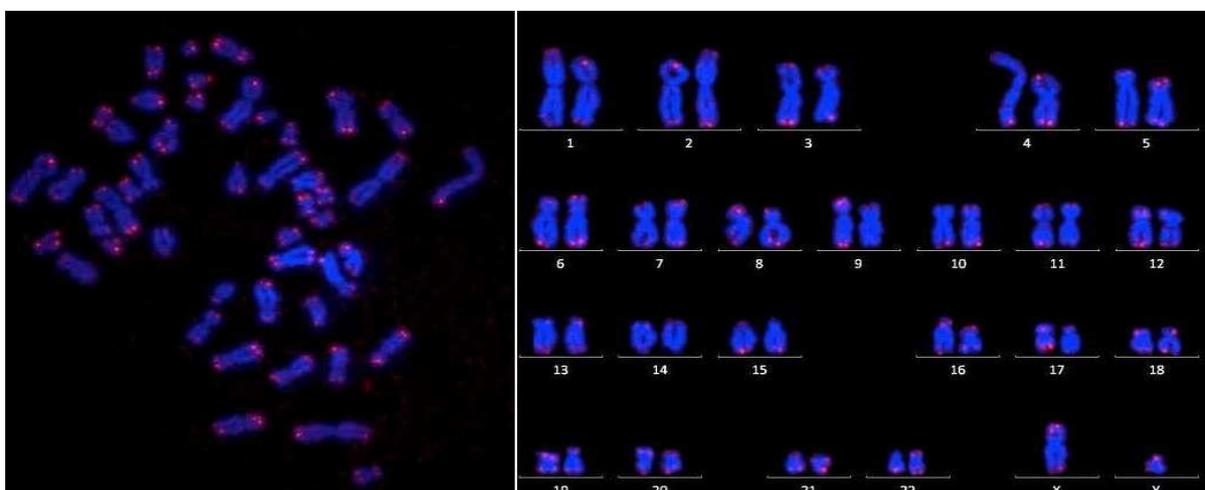
Per studiare il comportamento e le variazioni che i telomeri hanno subito nello spazio è stata impiegata la tecnica dell'ibridazione molecolare, la stessa impiegata nella mappatura di un gene.

È necessario per prima cosa conoscere la sequenza del campione di DNA che si va ad analizzare, in questo caso le sequenze telomeriche, in modo tale da ottenere in laboratorio un singolo filamento di DNA ad esso complementare, chiamato comunemente sonda a DNA. Si può ottenere facilmente un filamento singolo di entrambe le sequenze, sia della sonda sia del campione, attraverso la denaturazione del DNA, ossia riscaldandolo ad una temperatura di circa 100 gradi. Si sfrutta quindi la proprietà del DNA a singola elica di legarsi a un filamento con sequenza complementare per riconoscere le molecole specifiche di interesse: infatti, la sonda viene marcata con degli isotopi radioattivi o delle sostanze fluorescenti, che la rendono facilmente rilevabile.

L'ibridazione tra il campione di interesse e la sonda può avvenire con modalità diverse: tra le più comuni vi sono l'ibridazione in vitro (tramite una provetta) o l'utilizzo di filtri di nylon o di nitrocellulosa, su cui viene trasferito e fissato il DNA che poi si ibriderà con la sonda. L'aspetto negativo di questo procedimento è però il fatto che il campione di DNA preso in considerazione deve per forza essere purificato, il che implica l'impossibilità di localizzare direttamente sui cromosomi i geni o qualsiasi altra sequenza genomica di interesse. Per questo motivo, è stata sviluppata una nuova tecnica, detta ibridazione *in situ*, che permette di visualizzare l'acido nucleico nella sua sede naturale, mettendo a contatto la sonda con un substrato solido su cui è stato allestito un preparato cromosomico.

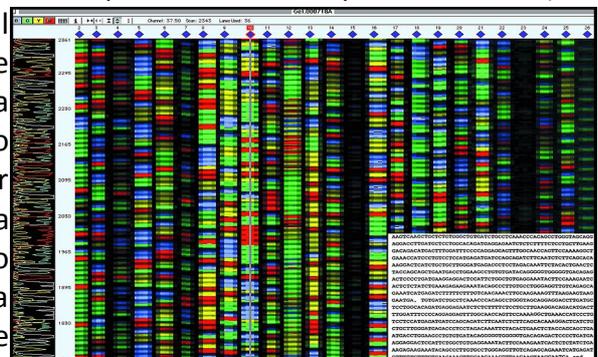
Nello studio dei telomeri è stata impiegata la tecnica dell'ibridazione *in situ* e le sonde sono state marcate con dei composti fluorescenti: per questo si parla di FISH (*Fluorescence in Situ Hybridization*). L'utilizzo dei composti fluorescenti risulta più vantaggioso di quello degli isotopi radioattivi, perché non è radioattivo, permette di ottenere un segnale più nitido e offre la possibilità di impiegare contemporaneamente più sonde marcate con fluorocromi diversi (fluorescina, rodamina, AMCA, Texas red...) che vengono osservati tramite microscopi a fluorescenza.

Le sonde impiegate sono specifiche per i telomeri e si ottengono isolando le sequenze localizzate nella parte terminale dei cromosomi. Siccome la parte terminale della molecola di DNA ha una sequenza comune a tutti i cromosomi, se si usano queste sonde in seguito all'ibridazione si visualizzano segnali fluorescenti sui telomeri di tutti i cromosomi. Esistono però anche delle sonde specifiche per il telomero di ogni cromosoma, in quanto la loro sequenza è formata, oltre che dalla parte comune, anche da una sequenza specifica per quel determinato telomero. In particolare, in questo caso si parla anche di sequenze sub-telomeriche, perché esse sono specifiche per i diversi bracci dei cromosomi, quello corto "p" e quello lungo "q". Quando il campione viene illuminato dal microscopio, perciò, risultano illuminati solamente alcuni telomeri.



Un'altra scoperta interessante riguarda poi i cosiddetti “geni spaziali”, ossia più di 200.000 mutazioni avvenute nella trascrizione dell'RNA di Scott in seguito al viaggio nello spazio. Mutazioni di questo tipo avvengono anche sulla Terra, l'aspetto importante osservato dal gruppo di ricerca coordinato da Chris Mason (*Weill Cornell Medicine*) è però il fatto che, mentre il 93% dell'espressione genica è poi tornato alla normalità, un sottoinsieme di alcune centinaia di “geni spaziali” è rimasto comunque irregolare o interrotto dopo il ritorno di Scott sulla Terra. Questi geni riscontrati sono probabilmente dovuti allo stress del viaggio spaziale, che può causare cambiamenti nelle vie biologiche delle cellule e nella rimozione di RNA e DNA. Azioni di questo tipo possono quindi innescare l'assemblamento di nuove molecole, come lipidi o proteine, o la degradazione cellulare; possono attivare o disattivare i geni, così da cambiare la funzione cellulare. Gli effetti di questo cambiamento nell'espressione genica di Scott Kelly sono stati riscontrati in diverse vie biologiche, alcune delle quali sono state studiate anche dagli altri gruppi di ricerca. Ad esempio, Scott ha manifestato sintomi di ipossia, dovuta a mancanza di ossigeno e ad alti livelli di anidride carbonica, stress mitocondriale e maggiori livelli di mitocondri nel sangue. Sono stati osservati anche un cambiamento nella lunghezza dei telomeri, un'attività immunitaria iperattiva, dovuta al nuovo ambiente, e modifiche nel collagene, nella coagulazione del sangue e nella formazione delle ossa (a causa dell'assenza di gravità e dello spostamento dei liquidi verso l'alto).

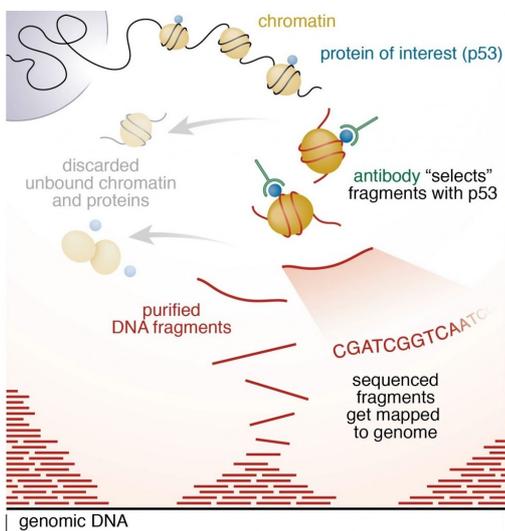
Questi risultati sono stati possibili attraverso il sequenziamento del genoma dei due astronauti, che viene effettuato con moderni sequenziatori, ma basandosi ancora oggi su una tecnica messa a punto nel 1977 da Frederick Sanger. Il metodo Sanger permette di identificare la sequenza nucleotidica nell'ordine in cui si presenta in un determinato frammento di DNA e risulta particolarmente utile nella misura in cui non conosciamo con precisione l'ordine dei nucleotidi. Questa tecnica sfrutta il fatto che la



duplicazione del DNA ad opera della DNA polimerasi può avvenire solamente se i nucleotidi presenti sono desossinucleotidi, perché se venissero impiegati dei didesossinucleotidi, privi del gruppo ossidrilico in posizione 3', non sarebbe possibile la formazione del legame fosfodiesterico tra due nucleotidi adiacenti. Per questo motivo, nella tecnica del sequenziamento del DNA vengono presi, oltre ai quattro desossinucleotidi, i loro corrispondenti didesossinucleotidi, ciascuno marcato con una sonda di colore diverso. Questi vengono posti in una provetta insieme alla DNA polimerasi, al primer alla quale si attacca la DNA polimerasi per iniziare la duplicazione e ai frammenti denaturati del DNA di cui si vuole determinare la sequenza. Si ottengono quindi diversi filamenti di lunghezza diversa, a seconda che si sia legato alla catena un desossinucleotide o un didesossinucleotide, che termina necessariamente la duplicazione. I nuovi filamenti vengono quindi analizzati tramite elettroforesi, e si ottiene una sequenza di filamenti che vanno dai più grandi (l'estremità 5') ai più corti (estremità 3'). Vengono quindi scannerizzati da un raggio laser, che eccita i marcatori fluorescenti e permette di ricostruire la sequenza nucleotidica, che risulta essere complementare a quella del campione.

Lo studio della NASA si è infine occupato di epigenetica, ossia lo studio dei cambiamenti nel DNA e nelle proteine istoniche che variano l'espressione genica senza alterare però la sequenza del DNA. In particolare, queste modifiche nel DNA e nell'RNA risultano influenzati da fattori ambientali, come l'esercizio fisico, la dieta che seguiamo o l'ambiente in cui viviamo. Andy Feinberg, professore alla *Johns Hopkins University*, si è quindi occupato di osservare se l'esposizione a condizioni ambientali estreme come quelle spaziali, soprattutto per la microgravità e le radiazioni, determini dei cambiamenti significativi e duraturi nell'espressione genica. I cambiamenti

epigenetici riguardano soprattutto due processi, entrambi reversibili, che sono la metilazione del DNA e la modulazione del grado di condensazione della cromatina, che costituisce il complesso di DNA e proteine istoniche aggregate in modo compatto tra di loro a formare i nucleosomi. La metilazione del DNA consiste nella trasformazione di alcune citosine in metilcitosine attraverso l'aggiunta di un gruppo metilico (CH_3), catalizzato dall'enzima DNA metiltransferasi. Solitamente la metilazione del DNA avviene sulle citosine adiacenti alle guanine, in alcune regioni che prendono quindi il nome di *isole CpG*, molto abbondanti di promotori. L'effetto di questo cambiamento epigenetico è quello di rendere inattivo il DNA metilato, in quanto la presenza di numerosi gruppi metilici su un promotore attrae repressori, che si legano al DNA silenziandone la trascrizione. Tale processo è comunque reversibile, grazie all'enzima demetilasi, che rimuove il gruppo metilico dalla citosina: questo lo rende importantissimo nel controllo dell'espressione genica, che può essere attivata o repressa a seconda delle necessità della cellula. Un altro cambiamento epigenetico riguarda la struttura della cromatina, la quale può essere presente in due diversi stati di condensazione: una forma aperta (eucromatina), tipica dei geni attivamente trascritti, e una forma compatta (eterocromatina), tipica dei geni repressi. Queste due strutture dipendono dall'acetilazione e dalla metilazione degli istoni: l'acetilazione, ossia l'aggiunta di un gruppo acetile (negativo) al DNA genera la forma aperta e favorisce quindi la trascrizione, mentre la metilazione, come abbiamo visto prima, inibisce la trascrizione aumentando il grado di condensazione del DNA. Scopo dei ricercatori è quindi quello di riconoscere fattori specifici dello spazio che influenzano la metilazione del DNA e la struttura della cromatina. Campioni di DNA sono perciò prelevati da Scott Kelly prima, dopo e durante il viaggio, così come da suo fratello: in particolare, viene fatto il sequenziamento di tutto il DNA genomico prima e dopo il viaggio nello spazio e il sequenziamento dell'RNA. I cambiamenti riscontrati in Scott non sono stati così significativi, anche se in specifiche regioni del genoma, in due gruppi di globuli bianchi vicino al gene che regola i telomeri e quello che codifica il collagene, è stata riscontrata una diminuzione nella metilazione del DNA in orbita. Questi cambiamenti sono comunque tornati alla normalità dopo il suo ritorno sulla Terra.



Lo studio delle modificazioni epigenetiche è stato svolto attraverso una tecnica particolare, definita "ChIP-Seq" (*chromatin immunoprecipitation sequencing*), che combina l'immunoprecipitazione della cromatina con il sequenziamento del DNA. Per prima cosa la cromatina viene trattata con della formaldeide, affinché si creino dei legami covalenti tra il DNA e le proteine istoniche (*crosslinking*), in quanto il legame che unisce le proteine al DNA è debole e si rischia che la proteina si distacchi dal DNA durante la lisi della cellula, necessaria per l'analisi. Le cellule vengono quindi lisate e la cromatina viene rotta in frammenti adatti all'immunoprecipitazione, che consiste nel trattare i frammenti ottenuti con degli anticorpi specifici per i fattori trascrizionali o le modificazioni

istoniche di interesse (ad esempio, esiste un anticorpo specifico per riconoscere la metilazione del carbonio 5 della cisteina, l'*anti-5-meC*). Gli anticorpi si legano alle proteine associate al DNA, in modo da isolare solo quella parte di DNA che contiene le modificazioni riconosciute dagli anticorpi. Il DNA viene quindi purificato tramite diversi lavaggi e vengono rimosse le proteine sottoponendo i campioni ad una temperatura di 65° , che determina la rottura dei *crosslinks* creati in precedenza dalla formaldeide. A questo punto il DNA purificato può essere amplificato tramite la tecnica della PCR e quindi studiato attraverso diverse tecniche genomiche, dal sequenziamento tramite il metodo Sanger all'analisi effettuata tramite elettroforesi su gel o tramite tecnologia a microarray.

CONCLUSIONI:

Entro la fine del 2018 è prevista la pubblicazione di un articolo sommario, che raccolga e confronti tra di loro i diversi risultati riscontrati dai dieci gruppi di ricerca. Infatti, se in alcuni casi i dati ottenuti hanno portato a delle conclusioni certe e definitive, sono ancora moltissime le incognite che riguardano la reazione del nostro corpo all'ambiente spaziale. La stessa conoscenza che abbiamo dell'organismo umano e dei suoi meccanismi è d'altra parte incompleta e solo negli ultimi anni, grazie allo sviluppo delle moderne tecniche di biologia molecolare, è stato possibile fare degli enormi passi avanti nella sua comprensione. La maggior parte del genoma umano e il suo funzionamento sono ancora sconosciuti, come dimostra il fatto che solo una piccolissima parte di esso, il 2%, è costituita da sequenze codificanti, pari a 21 mila geni, mentre il restante 98% è formato da DNA di cui non si conosce ancora a fondo la funzione. Lo sviluppo di nuove discipline, dalla trascrittomica all'epigenetica, rappresenta quindi un'opportunità enorme per avere una visione più generale del nostro organismo, e di come le diverse parti interagiscano tra di loro (ad esempio, dal "Twins Study" è emerso che anche piccole modifiche nell'espressione genica possono determinare cambiamenti significativi, come l'allungamento dei telomeri o la perdita di massa ossea). Un'altra componente da tenere in considerazione è, poi, l'influenza che l'ambiente circostante esercita sul corpo umano: l'ambiente spaziale, in particolare, è uno dei più ostili, soprattutto per l'esposizione più diretta alle radiazioni, di cui non conosciamo appieno gli effetti (da mutazioni nel DNA alla possibilità di sviluppare tumori) e per la condizione di microgravità, in quanto il nostro organismo non è abituato all'assenza di peso e subisce diverse alterazioni, come la perdita di massa muscolare o lo spostamento dei liquidi verso l'alto, che potrebbero nuocere, alla lunga, alla salute degli astronauti. Il confronto tra i due gemelli Mark e Scott Kelly si è dunque rivelato un'opportunità senza precedenti per gli scienziati della NASA, poiché, essendo geneticamente identici, è stato più semplice comprendere quali differenze siano da attribuire in modo specifico all'ambiente spaziale. I risultati che sono stati ottenuti potranno quindi essere sfruttati, nei prossimi anni, per sviluppare nuove tecnologie e le contromisure più efficaci per risolvere i diversi problemi manifestati dagli astronauti in orbita, migliorando così la sicurezza delle missioni spaziali future. Il contributo di questi studi può rivelarsi utile anche per noi "comuni terrestri", in quanto potrebbe offrire una soluzione a disturbi o malattie con sintomi analoghi a quelli manifestati dagli astronauti in orbita (ad esempio, l'osteoporosi o malattie cardiovascolari) oppure mostrare quanto aspetti apparentemente banali, quali la dieta o lo stress, influenzino diversi sistemi biologici, da quello immunitario alla flora batterica che popola l'apparato digerente. Per quanto riguarda, invece, un possibile viaggio dell'uomo su Marte, la strada è ancora lunga: potremmo avere bisogno di altre coppie di gemelli per fare ulteriori studi!



SITOGRAFIA:

<https://www.nasa.gov/twins-study/videos>
<https://www.nasa.gov/feature/nasa-twins-study-investigators-to-release-integrated-paper-in-2018>
<https://www.nasa.gov/hrp/about>
<https://www.nasa.gov/twins-study/meet-the-researchers>
<https://www.nasa.gov/feature/nasa-twins-study-confirms-preliminary-findings>
<https://www.nasa.gov/feature/how-stressful-will-a-trip-to-mars-be-on-the-human-body-we-now-have-a-peek-into-what-the-nasa>
<https://www.nasa.gov/twins-study/research>
http://www.treccani.it/enciclopedia/telomero_%28Dizionario-di-Medicina%29/
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/2098.html
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/2091.html
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/2096.html
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/2164.html
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/1942.html
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/2104.html
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/2095.html
https://www.nasa.gov/mission_pages/station/research/experiments/2102.html
<http://www.today.it/scienze/viaggi-spazio-cervello.html>
https://www.corriere.it/scienze/15_aprile_09/spazio-astrosamantha-cristoforetti-esercizi-medicina-spazio-iss-e78e3380-dec0-11e4-9169-2cdb2836f1f0.shtml
<http://www.dire.it/05-02-2018/170868-lo-studio-della-nasa-sui-gemelli-viaggi-spaziali-del-futuro/>
http://www.treccani.it/enciclopedia/ibridazione-in-situ_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/
<http://www.cusmibio.unimi.it/scaricare/fish>
http://www.repubblica.it/venerdi/interviste/2017/03/21/news/consigli_da_nobel_per_allungare_la_vita-161049595/
<https://www.nasa.gov/feature/squeezing-innovation-out-of-the-nasa-twins-study-pipetting-and-cell-isolation-in-space>
<http://www.unife.it/sveb/biotecnologie/insegnamenti/c-i-tecnologie-biochimiche-e-ricombinanti/modulo-tecnologie-molecolari-e-ricombinanti/lezione-13-aa-2016-2017>
https://www.nasa.gov/sites/default/files/atoms/files/your_body_six_month_in_space_11_18_15_0.pdf
<https://www.nasa.gov/content/study-reveals-immune-system-is-dazed-and-confused-during-spaceflight-u>
<https://nspires.nasaprs.com/external/viewrepositorydocument/cmdocumentid=381665/solicitationId=%7B2FE91D3-385E-5B89-D6DA-79F5869E6A3B%7D/viewSolicitationDocument=1/Appendix%20D%20-%20HERO%20Twins%209-8-13.pdf>
<https://www.nasa.gov/feature/space-radiation-won-t-stop-nasa-s-human-exploration>
<https://www.nasa.gov/analogs/nsrl/why-space-radiation-matters>
<https://www.nasa.gov/feature/goddard/real-martians-how-to-protect-astronauts-from-space-radiation-on-mars>
<https://www.focus.it/scienza/spazio/una-colossale-eruzione-solare>
http://www.treccani.it/enciclopedia/fasce-di-van-allen_%28Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica%29/
<http://www.treccani.it/enciclopedia/brillamento-solare/>
<https://www.focus.it/scienza/spazio/flare-brillamenti-solari-e-gabbie-magnetiche>
<http://www.treccani.it/enciclopedia/raggi-cosmici/>