

La ricerca sulle basi molecolari per una vita più lunga e in salute

# L'invecchiamento: se lo conosci bene non lo temi!

Le peculiarità della popolazione calabrese, tra le più longeve del mondo



Un recente meeting organizzato a Parigi dal Groupement de Recherche Internationales sulla Fisiologia e la Genetica dell'invecchiamento ha riunito nella capitale francese i principali scienziati europei che si occupano dell'invecchiamento, permettendo di fare il punto sulla ricerca in questo settore e sulle prospettive future.

L'aggiornamento è da sempre una delle attività principali di chi lavora nel campo della ricerca, ma anche dei settori produttivi e dei rappresentanti politici più lungimiranti. E' infatti essenziale essere informati sulle nuove tecnologie e sulle ricadute che esse possono avere nello sviluppo delle conoscenze e per le applicazioni nella realtà. Ciò è ancora più vero oggi, considerando sia la velocità con cui la ricerca si evolve sia l'importanza che ha assunto nella società moderna, visto che essa potrebbe essere il punto di forza per uscire dalla crisi e che quindi restare indietro in tale campo potrebbe essere esiziale per un paese. Queste considerazioni hanno indotto il ministero della Ricerca Francese a creare alcuni gruppi di ricerca internazionali (Groupements de Recherche Internationales) su vari argomenti di particolare rilevanza, che hanno il compito di organizzare convegni e tavole rotonde tra gli scienziati più rap-

presentativi nei vari settori al fine di fare il punto sulle conoscenze acquisite e delineare i possibili scenari di sviluppo.

Tra i vari Groupements de Recherche Internationales, quello diretto dal prof. Giovanni Zevi del Museum National d'Histoire Naturel si occupa della ricerca nel campo della Fisiologia e della Genetica dell'invecchiamento e della longevità. Si tratta di uno tra i più importanti argomenti della ricerca moderna, sia per il grande interesse che questo processo largamente sconosciuto suscita, sia per i problemi di carattere medico e sociale sollevati dall'aumento degli ultra sessantenni nelle società moderne. Tale raggruppamento, in collaborazione con il Prof. Claudio Franceschi dell'Università di Bologna e la Prof.ssa Eline Slagboom dell'Università di Leiden, in Olanda, ha organizzato tra l'11 ed il 12 novembre 2014 un incontro tra i maggiori scienziati europei che si occupano sotto molteplici profili di invecchiamento e di longevità. Il convegno si è svolto presso i laboratori del Museum National d'Histoire Naturel, all'interno del Jardin des Plantes, in un contesto straordinariamente stimolante dove la biologia ha mosso alcuni passi fondamentali grazie a Georges - Louis Leclerc de Buffon, Jean - Baptiste de Lamarck e Georges Cuvier. A questo importante simposio sono stati invitati gli scienziati europei

che (soprattutto grazie ai progetti GEHA-Genetics of Healthy AGing- e IDEAL) negli ultimi anni hanno maggiormente contribuito a decifrare gli aspetti più significativi del processo di invecchiamento: un incontro che ha consentito ai ricercatori di confrontarsi sulla loro attività scientifica e sui possibili sviluppi che essa potrà registrare in futuro. L'Italia era rappresentata dal direttore della ricerca biomedica dell'Università di Bologna, il Prof. Claudio Franceschi, dalla Dott.ssa Antonia Stazi, dell'Istituto Superiore di Sanità, e dal sottoscritto, in rappresentanza del gruppo di Genetica della longevità dell'Università della Calabria.

Nel corso del convegno si è discusso principalmente degli studi relativi alla genetica dei processi cellulari che costituiscono la base dell'invecchiamento, ma anche di infiammazione e di restrizione calorica, ambiti di ricerca dai quali potrebbero venire risposte decisive rispetto all'obiettivo di rallentare sempre più l'invecchiamento. E' interessante notare che tra le altre cose si è anche parlato della popolazione calabrese che, si è notato, è tra le più longeve del mondo.

Di seguito, cercherò di riassumere gli argomenti principali discussi e le più importanti scoperte riportate al fine di fornire un quadro complessivo ed aggiornato di questo campo di ricerca, i cui risultati potrebbero presto permetterci di vivere più a lungo e in buona salute.

## Variabilità genetica ed efficacia dei processi cellulari

La ricerca genetica nel campo della longevità umana ha evidenziato in molti studi che le mutazioni nei geni che codificano proteine coinvolte nella manutenzione cellulare hanno una grande importanza nel modulare la velocità dell'invecchiamento, di conseguenza, la durata della vita. Di particolare importanza sembrano essere le proteine coinvolte nella riparazione dei telomeri, nella risposta allo shock termico e soprattutto nella riparazione della respirazione cellulare. Il processo di respirazione permette di produrre energia per l'organismo. Se questo processo è inefficiente si avrà, a parità di nutrienti, la creazione di più energia e di una quantità minima di radicali liberi che costituiscono il prodotto di scarto della respirazione cellulare. Se il processo è svolto con minore efficienza, la produzione di radicali liberi sarà maggiore, portando ad una senescenza accelerata (invecchiamento cellulare) con il conseguente invecchiamento dell'organismo. L'efficienza della respirazione cellulare è determinata in parte dal nostro patrimonio genetico ma, si è visto, è anche modulato dai nostri comportamenti. Infatti una vita sedentaria tende a diminuire l'espressione



di alcuni geni coinvolti nella gestione dei nutrienti e a sua volta questo porta a diminuire fortemente l'efficienza della respirazione cellulare determinando un aumento dei radicali liberi. Per contro, un'attività fisica costante ha l'effetto opposto e porta ad una bassa produzione di radicali liberi. Inoltre, si sta molto lavorando per cercare di identificare anche molecole capaci di stimolare l'espressione di geni che possono aumentare l'efficienza. Al momento si è identificato il resveratrolo, contenuto nel vino rosso, e alcune sostanze (ancora non definite) contenute nel tè verde.

## Infiammazione

Altri studi hanno dimostrato che i geni implicati nel metabolismo delle lipoproteine (soprattutto APOE), l'immunità e l'infiammazione gioca un ruolo nell'invecchiamento. In particolare, una infiammazione cronica a basso grado è riconosciuta come una caratteristica fondamentale dell'organismo durante l'invecchiamento. Questo fenomeno, anche definito inflammaging, è particolarmente importante perché la maggior parte delle malattie legate all'età hanno una componente infiammatoria. Pare quindi evidente che una modulazione dell'infiammazione potrebbe diminuire l'incidenza delle malattie età correlate portando sia ad un miglioramento della qualità di vita che ad una diminuzione della mortalità. Dati recenti suggeriscono che l'infiammazione è più complessa di quanto precedentemente

penso, e che una varietà di organi e tessuti, tra cui il sistema immunitario, il tessuto adiposo, il muscolo e il fegato, partecipano nella produzione di stimoli infiammatori. Particolare attenzione merita l'intestino e il suo microbioma poiché un enorme numero di batteri appartenenti a migliaia di specie diverse sono presenti nell'intestino, e una varietà di stimoli infiammatori originati in risposta a tali microorganismi influiscono su tutti gli organi. Recentemente, un asse intestino-cervello è stato ritenuto capace di influenzare la fisiopatologia del cervello e l'insorgenza di diverse malattie che si riteneva avessero origine esclusivamente nel cervello. Nonostante la sua importanza, la precisa identificazione dei principali stimoli che determinano l'inflammaging rimane sconosciuta. Gli stimoli di attivazione infiammatoria possono essere esogeni (ad esempio, persi-





stente infezione da citomegalovirus), ma la maggior parte sono probabilmente endogeni, prodotti forse da detriti derivanti dal metabolismo e dal ricambio continuo di cellule e tessuti. Un esempio è la crescente quantità di DNA mitocondriale circolante, che è individuata dai sensori di riconoscimento del pattern immunitario (il DNA mitocondriale ha un'origine batterica e quindi sembra essere ancora riconosciuto, almeno parzialmente, come estraneo dall'organismo) come stimolo infiammatorio potente. Le stesse considerazioni valgono per l'accumulo età-correlato di pro-infiammatori agalactosylated



N-glicani (che rappresentano anche un potente biomarker dell'età biologica umana) nel sangue e di molecole pro-infiammatorie circolanti, dette microRNA ("inflammaMIR"). Tutti questi meccanismi sono diventati di recente obiettivi per terapie finalizzate a diminuire l'infiammazione per contrastare l'invecchiamento e le malattie legate all'età in diversi tessuti e organi. Ad esempio, alcuni farmaci si sono rivelati capaci di aumentare l'attività delle cellule killer naturali che puliscono continuamente il corpo da cellule senescenti; altri farmaci, invece, disattivano l'infiammazione cronica dovuta a corpuscoli infiammatori (come il DNA mitocondriale); ottimi risultati anti infiammatori si sono anche avuti grazie a diete arricchite con acidi grassi di tipo omega-3, con una dieta mediterranea, ma anche per mezzo di altre strategie nutrizionali, tra cui il digiuno intermittente.

## Restrizione calorica

Molti studi su vari organismi modello hanno evidenziato che la restrizione calorica (cioè una forte riduzione di assunzione di nutrienti in assenza di malnutrizione) porta ad un significativo aumento della durata della vita. L'identificazione delle vie metaboliche coinvolte nei meccanismi molecolari modulati dalla restrizione calorica ha dimostrato che questo regime dietetico induce un arresto delle prime fasi della divisione cellulare; di conseguenza, la cellula entra in uno stato quiescente che prolunga la durata di vita. Inoltre, a livello dei tessuti, la drastica riduzione dei nutrienti correlata con la restrizione calorica porta ad un aumento della autofagia, un processo molto efficace per eliminare le molecole e le cellule vecchie e nocive. Il risultato complessivo è quindi un organismo con cellule semiquiescenti (che sono fortemente resistenti a processi neoplastici) e tessuti efficienti. È stato inoltre riportato che le molecole associate con la segnalazione della presenza di nutrienti, come IGF (fattore di crescita insulino-simile), l'insulina e TOR (target della rapamicina), hanno un ruolo fondamentale in questo processo. Poiché queste strategie sono state recentemente studiate anche nei primati e negli esseri umani (con volontari che si sono sottoposti a lunghi periodi di restrizione calorica) hanno mostrato promettenti risultati, è stato proposto di cercare molecole che mimano gli effetti della restrizione calorica senza gli effetti collaterali che la drastica riduzione dei nutrienti può avere sugli esseri umani (come la depressione). A tal fine, l'uso di rapamicina è particolarmente promettente. Inoltre, studi incoraggianti

sono attualmente eseguiti sulla capacità della spermidina di promuovere l'autofagia, di migliorare la salute dell'organismo, e, di conseguenza, prolungare la durata della vita. Tuttavia, i migliori risultati si sono finora avuti modulando la presenza di specifici amminoacidi nella dieta. Infatti, studi recenti hanno evidenziato che alcuni amminoacidi (che sono i "mattoni" di cui sono costituite le proteine) promuovono il funzionamento di IGF1. Per contro, l'assenza di tali amminoacidi dalla dieta, porta ad un effetto simile alla restrizione calorica. Poiché questi amminoacidi si trovano principalmente nelle proteine animali (soprattutto nella carne rossa e nei formaggi), vari studi stanno verificando di ottenere i benefici della restrizione calorica mediante una dieta in cui siano assenti (o quasi assenti) le proteine animali.

## La longevità in Calabria

Gli studi demografici condotti a partire degli anni duemila hanno evidenziato alcune caratteristiche della popolazione anziana calabrese che hanno attirato l'interesse del mondo scientifico. Infatti, nella popolazione anziana calabrese il rapporto tra maschi e femmine è nettamente più alto che nel resto d'Europa, ad eccezione della Sardegna. Per esempio, mentre nel resto d'Europa c'è un maschio centenario ogni 4 o 5 femmine centenarie, in Calabria (e in Sardegna) c'è un centenario ogni 2 centenarie, con alcune zone dove si arriva ad un rapporto di parità. Ciò è dovuto al fatto che i maschi calabresi e sardi vivono più a lungo che nel resto d'Europa. I motivi di questa maggiore longevità maschile sono stati investigati a lungo e sembrano risiedere principalmente nella dieta tradizionale calabrese, estremamente povera di proteine animali. Questi centenari hanno infatti mantenuto per gran parte della loro vita tale dieta che, essendo povera degli amminoacidi che accelerano il metabolismo cellulare, li ha protetti da tumori e malattie cardiovascolari. Tali effetti sono infatti più forti nei maschi che nelle femmine, e questo porta allo squilibrio tra i due sessi che si osserva nelle popolazioni dei paesi industrializzati.

Fino a qualche settimana fa, l'uomo più vecchio vivente in Italia (e uno dei più vecchi al mondo), è stato Salvatore Caruso, un arzilla giovanotto di Molochio nato il 2 novembre del 1905, il cui record è stato riportato sulle prime pagine di diverse riviste scientifiche e di giornali di diffusione (come il Washington Post) e delle testate che benedicono la dieta tradizionale calabrese e del sud Italia in generale, che viene studiata e riproposta in tutto il mondo. È interessante notare come gli studi più avanzati abbiano mostrato i benefici della dieta tradizionale e che scienziati ed imprenditori di tutto il mondo stiano cercando il modo di riproporre, adattando-



la al gusto moderno dei vari paesi, la dieta calabrese dei nostri nonni. Cosa che stride fortemente con il fatto che in Calabria, e nel sud in generale, proliferano i MacDonald's e le diete iperproteiche importate dal Nord Europa e dagli Stati Uniti.

## Conclusioni

La ricerca scientifica nel campo dell'invecchiamento ha compiuto negli ultimi anni progressi notevolissimi. Sono stati infatti compiuti progressi sia nella comprensione delle basi molecolari dell'invecchiamento che nella definizione di nuove strategie per postporre l'invecchiamento. È importante sottolineare che tali scoperte tendono non tanto ad aumentare la durata della vita, ma la vita in buona salute: infatti i nuovi progetti di ricerca sono volti all'healthspan (durata della salute) e non alla lifespan (durata della vita). Diversi processi metabolici, immunologici, genetici e meccanismi molecolari sono stati identificati come possibili tar-

get di interventi nutrizionali e farmacologici, con la possibilità di indirizzare queste vie in modo sicuro e indurre risposte protettive e rigeneranti che aumentano l'healthspan umano. Tali interventi includono il digiuno intermittente, una lieve restrizione calorica combinata con restrizione proteica, l'inibizione dell'asse GH-IGF-I, l'inibizione della segnalazione Tor-S6K, l'attivazione delle sirtuine e AMPK, nonché altri interventi farmacologici come rapamicina o spermidina.

Naturalmente allungare la vita della popolazione anziana avrà effetti molto importanti a livello sociale; una società in cui la maggioranza degli individui è anziana è una società mai esistita nella storia umana e dovrà trovare equilibri nuovi. La speranza è che le nostre società arrivino preparate a questo appuntamento, ormai prossimo.

