



L'arte della longevità: contrastare l'invecchiamento per combattere la fragilità

The art of longevity: counteraction of aging may help to prevent frailty

E. BERGAMINI

Direttore del Centro di Ricerca di Biologia e Patologia dell'Invecchiamento dell'Università di Pisa, Pisa

Aging denotes deteriorative changes, during the adult period of life, which underlie an increasing vulnerability to challenges, thereby decreasing the ability of the organism to survive. Thanks to economic progress and achievements in geriatric medicine, in the last century, human lifespan could be extended dramatically without any change in the aging rate. Therefore, success had a much smaller effect on healthspan and increased prevalence of frailty in older population. Discovery of biomarkers of human aging and better knowledge of the mechanism of the antiaging action of caloric restriction may open the way to early detection of pathologic aging and prevention, in order to increase both life- and health-span and curb disability and frailty.

Key words: Aging • Frailty • Anti-aging intervention • Anti-aging medicine

Longevità e invecchiamento

È consuetudine usare almeno tre termini diversi per definire la durata della vita: durata massima, durata media e durata mediana. La durata massima di vita degli individui di una data specie indica un carattere proprio della specie ed è, per molti, un sinonimo del termine "longevità". La durata massima della vita è determinata principalmente dai fattori genetici che condizionano la velocità di progressione del processo di invecchiamento (a livello molecolare, cellulare e tissutale) propria della specie in questione. L'invecchiamento viene abitualmente definito come una progressiva riduzione di ogni funzione dell'organismo, che si manifesta a partire dall'età adulta, causando una riduzione della capacità di rispondere agli stress ambientali e un aumento della probabilità di ammalarsi e di morire. La velocità del processo di invecchiamento è influenzata, però, anche da fattori ambientali. In una prospettiva di Gerontologia comparata si potrebbe affermare che la velocità del processo di invecchiamento è una misura del divario che esiste tra il progetto biologico di una specie e la perfezione del suo adattamento al suo ambiente. A parità di condizioni ambientali, differenze genetiche relativamente piccole, quali quelle esistenti tra il genoma umano e il genoma dello scimpanzé, possono raddoppiare la durata massima della vita. Tra mammiferi, la longevità può differire di oltre 40 volte (dai 2-3 anni del ratto ai 100-120 dell'uomo). Nell'ambito di una data specie, i fattori ambientali sono i principali responsabili delle differenze interindividuali di



durata di vita, e hanno un ruolo importante nel determinare la durata media e la durata mediana della vita¹.

Agendo solo sull'ambiente abbiamo allungato la vecchiaia e aumentato fragilità e disabilità

Negli ultimi secoli l'uomo è riuscito ad allungare la durata della propria vita in maniera impressionante. Le statistiche dicono però che è aumentata soprattutto la vita mediana (passata da poco più di 10 a circa 80 anni in qualche millennio; e da poco più di 40 a 80 anni nell'ultimo secolo), mentre la durata massima della vita è cambiata ben poco (Fig. 1). In altre parole, i successi ottenuti fino ad oggi non sono stati conseguiti contrastando la velocità di progressione dell'invecchiamento: abbiamo solo reso

Fig. 1. La curva di sopravvivenza della specie umana è cambiata assai nell'ultimo tratto della nostra storia biologica. Poche decine di migliaia di anni fa solo una persona su quattro raggiungeva una età compatibile con il successo riproduttivo. Il controllo dell'ambiente nutrizionale con la rivoluzione agricola e dell'ambiente globale con la nascita della società civile hanno progressivamente aumentato la durata della vita media senza prolungare significativamente la vita massima. La spinta alla crescita rapida, indispensabile per il successo riproduttivo, che ha plasmato la biologia dell'uomo con il meccanismo della selezione naturale, non ha premiato il perfezionarsi della funzione dei meccanismi riparativi, che richiedono degradazione e rapido ricambio, e si oppongono quindi all'accrescimento. Questo difetto originale, responsabile dell'invecchiamento, può essere corretto, almeno in parte, con stili di vita anti-invecchiamento e con appropriati interventi farmacologici.

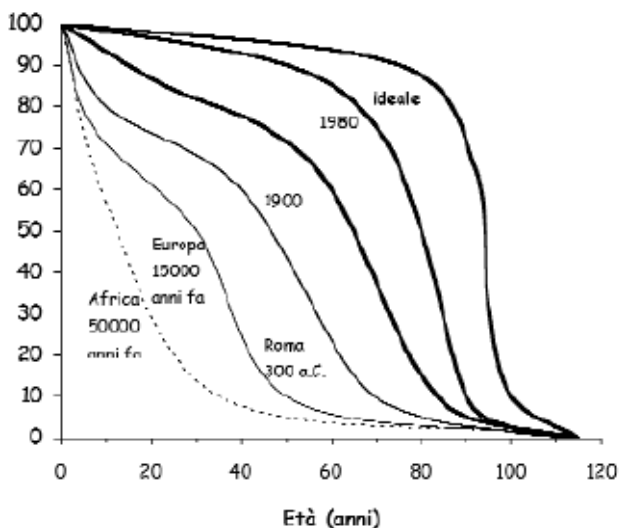
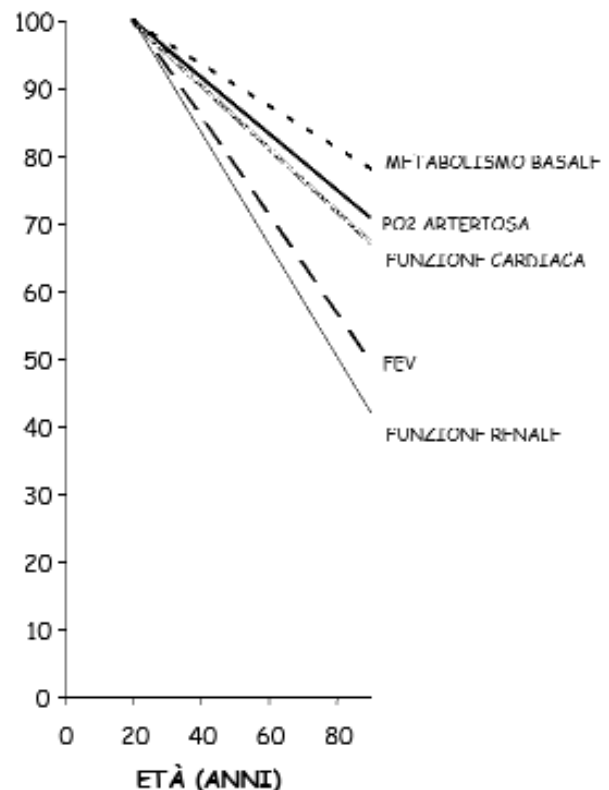


Fig. 2. Tutte le funzioni del nostro organismo si riducono con l'aumentare dell'età, con una pendenza che varia a seconda della funzione considerata. Questo calo continuo, che si rende visibile dopo i 30 anni, rende il corpo della persona anziana diverso da quello del giovane sia sul piano quantitativo che sul piano qualitativo. La riduzione delle riserve funzionali con l'aumentare dell'età porta dapprima alla comparsa di segni di disagio sul piano relazionale e sociale. Seguono poi i segni del disagio sanitario, con aumento della frequenza e della durata delle malattie, e infine i segni della perdita definitiva della salute, con cronicità delle malattie, fragilità, e morte. L'aumento della durata della vita grazie al miglioramento dell'ambiente ha abbassato la soglia del disagio sanitario e della impossibilità di sopravvivenza allungando così principalmente la durata dell'età anziana (FEV = volume di aria emessa durante un'espirazione forzata).



più favorevoli le condizioni dell'ambiente in cui viviamo, rimuovendo i pericoli che minacciavano la nostra sopravvivenza (disponibilità e qualità del cibo; effetti della temperatura; azione di nemici naturali; malattie infettive ...) sul versante sociale, economico e sanitario. Oggi l'invecchiamento continua a erodere tutte le funzioni del nostro corpo proprio come ieri (Fig. 2); anzi, può consumarle più a lungo riducendole ancor più che in passato perché abbiamo abbassato i livelli minimi di funzione che sono richiesti per restare in vita. Può darsi

che continuando per questa via si riesca ancora a conquistare qualche anno in più, ma è certo che per questa via allungheremo soprattutto la stagione della vecchiaia, favorendo la sopravvivenza di persone ormai consunte e la crescita dei casi di fragilità e di disabilità. Del resto, le conseguenze negative sul piano umano, sociale, economico ed anche etico dei nostri successi terapeutici di oggi sono già sotto gli occhi di tutti: siamo giunti al punto che nei Paesi “più avanzati” circola sempre più insistente la parola: “eutanasia”. Per far vivere a lungo senza creare situazioni insostenibili occorre cambiare radicalmente strategia: non si può più intervenire solo nell’età anziana per difendere la sopravvivenza a qualunque costo: si deve invece contrastare l’invecchiamento fin dall’età adulta per rallentare il declino delle funzioni del nostro corpo e allungare tutte le stagioni della vita. Imboccare o meno questa strada non è più questione di scelta: è un imperativo morale, un debito che abbiamo contratto con le generazioni future, a parziale risarcimento dei danni che abbiamo causato loro deteriorando l’ambiente. L’aumento della durata media e mediana della vita non è fatto irreversibile (non è frutto di cambiamenti genetici consolidati), e ormai si profilano le gravi minacce per la salute dei cambiamenti ambientali già in atto². Tra l’altro, è fresca la notizia, diffusa da fonti europee, che l’inquinamento atmosferico da particelle fini ormai consuma quasi 9 mesi della nostra vita.

Si può combattere l’invecchiamento?

Per rispondere a questa domanda conviene rifarsi alle attuali conoscenze sui meccanismi dell’invecchiamento. È largamente accettata l’ipotesi che l’invecchiamento biologico debba essere attribuito ai danni causati dai radicali tossici dell’ossigeno (ROS) prodotti dal normale metabolismo, principalmente a livello dei mitocondri e dei perossisomi. Con il passare del tempo, i danni si accumulerebbero per l’imperfezione dei meccanismi di riparo a livello molecolare (riparazione del DNA, riparazione o degradazione e sostituzione di proteine e lipidi), subcellulare (degradazione e sostituzione di organuli alterati) e cellulare (eliminazione delle cellule irreversibilmente danneggiate per apoptosi) fino a compromettere la funzione delle cellule e dei tessuti³. Il rallentamento del ricambio con l’aumentare dell’età favorirebbe l’accumulo di mitocondri e perossisomi alterati, innescando un circolo vizioso perverso, che aumenta la produzione di ROS e accelera l’invecchiamento.

Purtroppo non si può sopprimere la produzione di ROS a nostro piacere, perché i ROS forniscono all’organismo una informazione essenziale, segnalando il fabbisogno di energia per unità di lavoro, e quindi il livello di efficienza delle singole cellule. Cellule che consumano poca energia (cioè producono pochi ROS) per quello che dovrebbero fare sono considerate “fannullone” ed eliminate per apoptosi. Lo stesso vale per le cellule che producono troppi ROS e quindi sono percepite come “sprecone”, perché sembrano consumare troppo ossigeno per quello che fanno. La somministrazione di dosi elevate di antiossidanti a soggetti giovani può sconvolgere le percezioni e risultare nociva. Invece, un trattamento oculato potrebbe correggere gli effetti dannosi dell’aumento dello stress ossidativo causato dall’accumulo di mitocondri e perossisomi alterati nelle cellule dei soggetti di età molto avanzata.

Per combattere l’invecchiamento occorre quindi agire sui meccanismi di riparo. Al momento ben poco si può fare per migliorare il funzionamento dei meccanismi attivi a livello molecolare. Invece, ci sono buone speranze di riuscire a potenziare la funzione dei meccanismi di riparo a livello subcellulare. Recenti nostri studi hanno chiarito il meccanismo con cui agisce la restrizione calorica, il più efficace intervento anti-invecchiamento, che allunga la durata massima di vita e migliora la salute ritardando nel tempo la comparsa di tutte le patologie dell’età anziana, inclusi i tumori⁴. Le ricerche condotte presso il Centro di Ricerca di Biologia e Patologia dell’Invecchiamento dell’Università di Pisa hanno dimostrato che la restrizione calorica contrasta il processo di invecchiamento e allunga la durata massima della vita stimolando il processo di autofagia. È stato ideato anche un trattamento farmacologico (P.I.S.A. - *Pharmacological Intensification of Suppression of Aging*) che aumenta l’efficacia dell’intervento dietetico e può consentirne l’applicazione all’uomo senza disagi né rischi di iponutrizione⁵. Per rallentare l’invecchiamento biologico basta accelerare il ricambio potenziando con farmaci gli effetti della restrizione calorica.

È noto da settanta anni che la riduzione dell’apporto calorico aumenta la durata massima della vita. Gli studi condotti a Pisa hanno dimostrato che, comunque applicata (cioè in forma di riduzione del 40% dell’apporto giornaliero di cibo, o come alimentazione libera a giorni alternati a giorni di digiuno), la restrizione calorica prolunga il tempo di attività del processo di autofagia, e che questo suo effetto si correla con i benefici del trattamento dietetico sulla longevità. L’autofagia comporta la neoformazione di membrane che isolano porzioni di citoplasma, con-

tenenti organuli cellulari (inclusi mitocondri e i perossisomi) all'interno di vacuoli. I vacuoli sono poi arricchiti di enzimi lisosomiali, costituendo così un vero e proprio sistema digerente cellulare che degrada componenti citoplasmatiche, riassorbendo substrati necessari per il metabolismo cellulare durante il digiuno. L'autofagia non opera a caso, ma riconosce ed elimina selettivamente, grazie a meccanismi non ancora ben compresi, gli organuli e le membrane danneggiati⁵. Se poi al digiuno segue un periodo di alimentazione abbondante e qualitativamente adeguata, le componenti degradate vengono rimpiazzate con componenti nuove, esenti da difetti. L'effetto anti-invecchiamento è conseguenza di questo ciclico rinnovamento. Al rinnovamento si oppone il tessuto adiposo, che libera grandi quantità di acidi grassi durante il digiuno e riduce la necessità di attivare il processo di autofagia. L'inibizione parziale della liberazione di acidi grassi dal tessuto adiposo con una opportuna somministrazione di farmaci antilipolitici favorisce il processo di autofagia e l'azione di ringiovanimento della restrizione calorica.

La sperimentazione negli animali e le prove sull'uomo

Negli animali il trattamento P.I.S.A. favorisce il mantenimento dell'integrità delle citomembrane e le funzioni di molte cellule e tessuti, e consente di eliminare in poche ore ogni traccia di accumulo senile di mitocondri alterati nelle cellule epatiche⁵. Nell'uomo, il trattamento è in via di sperimentazione, con risultati incoraggianti, da parte di un piccolo numero di volontari, per lo più ricercatori direttamente coinvolti in questa ricerca. Sono stati riscontrati un miglioramento della glicemia, un abbassamento dei livelli delle HDL e dei valori della pressione arteriosa, e un "ringiovanimento" di alcuni biomarcatori ungueali di invecchiamento biologico. Per poter affermare con certezza che il trattamento ha effetti anti-invecchiamento, cioè allunga la vita e riduce l'incidenza delle malattie associate con l'età anziana, occorrerebbero però studi longitudinali su più ampie popolazioni, della durata di molti decenni.

Si può sapere chi ha più bisogno di contrastare l'invecchiamento?

Non tutti invecchiano nello stesso modo. C'è chi muore, già fragile, a settanta anni, e c'è chi giunge a cento anni in buona salute. Per affrontare un nemico così complesso serve anzitutto individuare

chi sia più a rischio e quanto siano avanzati i danni che il processo senile ha già prodotto. La biogerontologia ha trovato molti biomarcatori di invecchiamento, parametri che consentono di valutare l'età biologica di un individuo, e l'eventuale divario tra età biologica e età anagrafica⁶. Ci sono biomarcatori che sfruttano cambiamenti di natura fisiologica (ad esempio, il valore percentuale del riempimento ventricolare in fase telediastolica, un indicatore delle alterazioni senili della distensibilità della parete ventricolare); cellulare (ad esempio, l'aumento con l'età del numero delle cellule memoria); o molecolare (ad esempio, le variazioni con l'età dei livelli tissutali di dolicol). Per la maggior parte, i biomarcatori di invecchiamento sono stati validati a scopo sperimentale, per l'uso su animali da laboratorio. Recentemente, però, l'analisi retrospettiva dei risultati dello studio longitudinale di Baltimora ha dimostrato che alcune comuni analisi di laboratorio sono in grado di dirci se la vita di un individuo sarà più lunga o più breve di quella della media dei suoi coetanei⁷. Il Centro di Ricerca di Biologia e Patologia dell'Invecchiamento dell'Università di Pisa ha sviluppato questa linea di ricerca, raccogliendo i dati che sono necessari per estendere alla popolazione italiana la validità di questa osservazione. Il servizio è già attivo, grazie alla recente firma di una convenzione tra il Centro e la ASL 11 della Regione Toscana. Alle persone che saranno riconosciute a maggior rischio di invecchiamento patologico sarà offerto di seguire un corso in cui potranno apprendere le basi scientifiche della lotta al processo di invecchiamento.

Conclusioni

Il progresso scientifico degli ultimi anni consente ormai di considerare la lotta all'invecchiamento una realtà della medicina moderna. Stiamo vivendo un momento importante, simile a quello che, negli anni '70, sfociò nella nascita della moderna terapia antitumorale basata sull'evidenza. Oggi, possiamo individuare per tempo il maggior rischio di invecchiamento patologico e di malattie disabilitanti. L'individuazione di stili di vita ad azione anti-invecchiamento, dei loro meccanismi e del modo di stimolarli con farmaci ha già posto le basi per una medicina anti-invecchiamento. Diversamente dal caso della terapia antitumorale, che migliora il giudizio prognostico *quoad vitam*, la medicina anti-invecchiamento non offrirà speranze statistiche di guarigione; potrà però dare una concreta speranza di anni di buona salute e di un minor rischio di disabilità e fragilità.

L'invecchiamento riduce progressivamente ogni funzione dell'organismo a partire dall'età adulta e aumenta il rischio di malattia e di morte. Il progresso scientifico ed economico dell'ultimo secolo e i successi della Medicina geriatrica hanno consentito di allungare la vita senza modificare la velocità dell'invecchiamento. Il consentire la sopravvivenza di persone ormai fisicamente consunte ha avuto però l'effetto di aumentare enormemente il numero degli anziani in condizioni di fragilità. La individuazione di biomarcatori che riconoscono tempestivamente chi sia più a rischio di invec-

chiamento patologico e la recente scoperta dei meccanismi dell'azione anti-invecchiamento della restrizione calorica aprono prospettive nuove: oggi si può programmare per tempo interventi preventivi mirati a prolungare vita e salute rallentando l'invecchiamento, e quindi si può allungare la vita senza aumentare la prevalenza della disabilità e della fragilità nella popolazione anziana.

Parole chiave: Invecchiamento • Fragilità • Interventi anti-invecchiamento • Medicina anti-invecchiamento

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Masoro EJ. *Challenges of Biological Aging*. Springer Publ Co 1999.
- ² Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. *A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century*. N Engl J Med 2005;352:1138-45.
- ³ Bergamini E. *Targets for antiageing drugs*. Expert Opin Ther Targets 2005;9:77-82.
- ⁴ Masoro E. *Caloric Restriction: a key to understanding and modulating aging*. In: Vijg J, ed. *Research Profiles in Aging*. Vol. 1, Amsterdam: Elsevier 2002.
- ⁵ Donati A, Taddei M, Cavallini G, Bergamini E. *Stimulation of macroautophagy can rescue older cells from 8-OH-dG accumulation: a safe and easy way to meet goals in the SENS agenda*. Rejuvenation Res 2006;9:408-12.
- ⁶ Parentini I, Cavallini G, Donati A, Gori Z, Bergamini E. *Accumulation of dolichol in older tissues satisfies the proposed criteria to be qualified a biomarker of aging*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60:39-43.
- ⁷ Roth GS, Lane MA, Ingram DK, Mattison JA, Elahi D, Tobin JD, et al. *Biomarkers of caloric restriction may predict longevity in humans*. Science 2002;297:811.