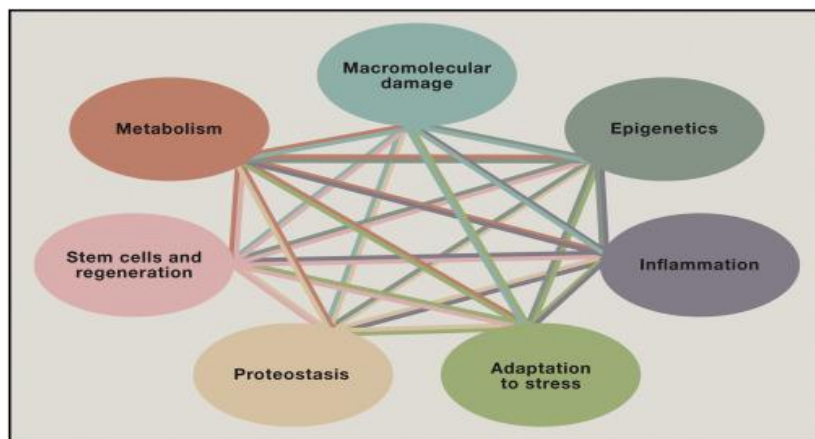


L' INVECCHIAMENTO CELLULARE E DEGLI ORGANI – SENESCENZA: DIVENTERÀ UN TARGET DELLA MEDICINA GERIATRICA?

L' età è il fattore predittivo più importante di molte malattie croniche age-related; è responsabile anche dei costi sanitari, della morbilità, della ospedalizzazione e istituzionalizzazione e anche della mortalità. L' età cronologica è inoltre il fattore di rischio principale per le sindromi geriatriche (fragilità, immobilità, cadute, ridotta resilienza che comporta ritardato o incompleto recupero da condizioni stressanti, interventi chirurgici e fratture). Con l' età è più frequente il fenomeno del clustering nello stesso soggetto di più patologie (multimorbilità) che rendono problematico e complesso l' approccio efficace curativo ed assistenziale.

L'invecchiamento è un lento processo biologico che inizia nell' età media. La biologia dell' invecchiamento fornisce indicazione sulla genesi delle malattie croniche *age-related* che esercitano un forte impatto negativo sulla salute della persona e impediscono la realizzazione della *healthy aging*. La figura rappresenta il framework del problema biologico dell'invecchiamento.

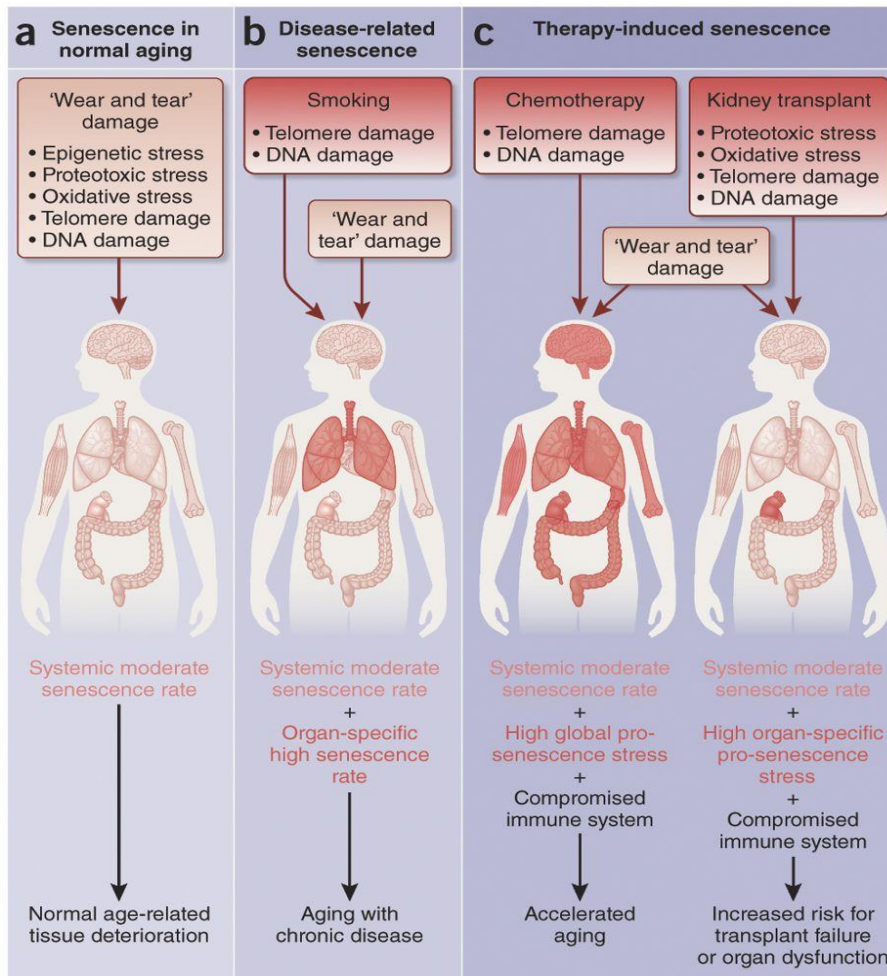


Si ritiene pertanto che strategie efficaci anti-aging siano necessarie per ridurre il peso sanitario e sociale di queste malattie molto spesso disabilitanti e costose. Gli interventi anti-aging dovrebbero iniziare nella età media con l' obiettivo di estendere la healthspan e ridurre gli anni vissuti con disabilità. Il problema da risolvere è in che modo rilevare i processi dell'invecchiamento già in atto nell' età presenile, in soggetti che non presentano malattie. E' un settore di grande interesse ed impegno per la ricerca gerontologico-geriatrica: quantificare i processi dell' aging negli adulti giovani in assenza di malattie croniche; in questo modo si potrebbero aprire le porte alle terapie antiaging e alla prevenzione dell' invecchiamento; la Geroscienza (Geroscience - si veda [qui](#)) si deve impegnare nello studio dell' aging anche della popolazione non vecchia; si ricorda come utile riferimento il journal GeroScience (vedi [qui](#)) in cui sono trattati i tanti problemi qui citati fra i quali la valutazione dell' invecchiamento biologico.

I cambiamenti legati all' età sono sommariamente descritti diffusamente in letteratura; per esempio vedi [qui](#) e nel portale di consultazione <http://ageing-map.org/>. Nel Manuale di competenze geriatriche della SIGG alcuni item considerano il problema dell'invecchiamento degli organi che influenza anche la metabolizzazione e l' escrezione dei farmaci assunti; si veda [qui](#).

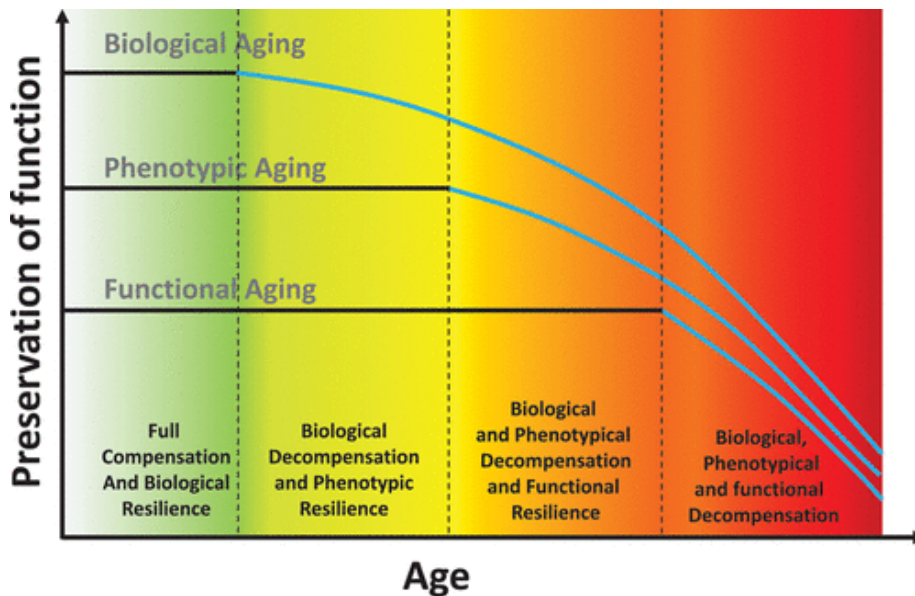
Sono disponibili contributi rilevanti sul tema: si veda per esempio la descrizione dell' [ageing lung](#) - <http://www.cpc-munich.org/en/research-projects/atlas-of-the-ageing-lung/index.html> - e del cuore senile - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418492/>; anche le alterazioni muscolo scheletriche che si verificano durante l' invecchiamento (vedi [qui](#)).

Nella figura che segue (Nat Med 2015; 21: 1424-35) sono ricordati gli aspetti più rilevanti di quanto è stato detto; si sottolinea la possibilità che la senescenza si associ ad un normale invecchiamento (a).



(a) Lo stress induce senescenza delle cellule che si accumulano nei diversi tessuti nel tempo e possono contribuire al cattivo funzionamento dei tessuti e organi anche in presenza di un normale invecchiamento. In (b) è descritta la senescenza indotta da malattie che si somma alla senescenza cronica da invecchiamento: un esempio di senescenza da malattia è la BPCO in cui la consuetudine tanagica causa danneggiamento del DNA e accorciamento dei telomeri per l'aumentata di riparazione del DNA. In (c) è descritto l'effetto indesiderato della senescenza accelerata indotta da farmaci (oncologici) sulle cellule non neoplastiche che danneggiano il DNA e compromettono i telomeri. Anche l'ischemia-riperfusion da trapianto renale induce senescenza per danno ossidativo, danneggiamento del DNA e proteotossicità.

L' invecchiamento quindi concorre alla patogenesi delle malattie croniche; i processi di invecchiamento iniziano già dopo i 30 anni, ma non hanno considerazione dalla medicina tradizionale che considera l' invecchiamento come ineluttabile ed invincibile. In realtà la possibilità di riconoscere il fenotipo dell' invecchiamento precocemente c'è o è possibile (vedi [qui](#)). Nella figura che segue sono rappresentate le traiettorie dell' aging biologico, fenotipico e funzionale; nel tempo il loro comportamento è diverso; il declino funzionale che è quello considerato dal Geriatra e dal Medico diventa evidente solo quando gli altri due (biologico e fenotipico) sono compromessi (la resilienza è esaurita e compare la fragilità) (Circ Res 2018).



Nel considerare il *life-course* dell' invecchiamento si fa riferimento a molteplici parametri riunibili in tre cluster indicati nella figura di L. Ferrucci- *Circ Res* 2018;123:740. Si tratta di un' agenda di ricerca, di proposte di cui valutare la reale utilità pratica.

The Metrics of Aging

Functional Aging (impact on daily life)

- Cognitive Function
- Physical Function
- Mood
- Mental Health



Phenotypic Aging (phenotypes that change)

- Body Composition
- Energetics
- Homeostatic Mechanisms
- Brain health



Biological Aging (root mechanisms)

- Molecular Damage
- Defective Repair
- Energy Exhaustion
- Signal/Noise Reduction



Si deve cercare di codificare con appropriatezza le condizioni più certe e facili da misurare; i codici potrebbero essere quelli del sistema ICD-11-CM che già prevede l' aging come malattia. Si segnala ancora la possibilità terapeutica di rallentare i processi dell' invecchiamento (vedi [qui](#))

Recentemente su Science è stato pubblicato un *policy forum* dal titolo "To help aging populations, classify organismal senescence" (vedi [qui](#)) in cui si raccomanda lo staging dell' invecchiamento oggi non considerato dalla medicina tipicamente d' attesa. Fra gli autori anche due Medici italiani; uno di questi, il *prof. Angelo Scuteri*, Geriatra dell' Università di Sassari, ha prodotto questa nota stampa <https://www.aousassari.it/index.php?xsl=7&s=67448&v=2&c=2847> in cui si evidenziano i problemi negativi dell' attuale sistema di approccio alle malattie croniche legate all' invecchiamento e le prospettive di classificare e misurare la senescenza dei singoli organi. L' obiettivo della WHO è creare un sistema di staging basato sulla senescenza degli organi che comprenda la patologia presente, le manifestazioni misurabili anche con biomarker e i criteri diagnostici con l' obiettivo di migliorare la salute globale.

L'obiettivo di un invecchiamento in salute - Healthy Ageing - sarà raggiunto quando le conoscenze sui processi dell'aging saranno più certe ed utilizzabili per programmi di intervento e di prevenzione ; quindi serve ricerca e trasferimento dei risultati alla pratica medica dopo avere realizzato innovazione e sviluppo nei settori fondamentali della valutazione e del monitoraggio dei parametri anche bioumorali (vedi [qui](#)) per documentare le traiettorie dell' Healthy Ageing nel corso della vita (life course). Si dovranno poi individuare le modalità per migliorare la capacità intrinseca delle persone agendo anche in settori non medici come il mondo sociale ed economico-produttivo. La senescenza cellulare diventa un target sempre più importante della Gerontologia e argomento che accomuna tante discipline mediche – è un obiettivo della ricerca interdisciplinare.

Il ringiovanimento sembra obiettivo difficilmente raggiungibile, ma in un recente studio è stato documentato per quanto riguarda il sistema immunitario (vedi [qui](#)). Nello studio l'età biologica è stata misurata con *epigenetic clock* (GrimAge vedi [qui](#) e [qui](#)) durante il trattamento prolungato con tre farmaci: un ormone (GH) e 2 farmaci antidiabetici; si dimostra che l'epigenetic "clocks" è superiore all'età nel valutare l'età biologica; il trattamento con i tre farmaci in pochi soggetti ottenne il ringiovanimento dell'aging epigenetico; il trattamento aveva l'obiettivo di rigenerare e migliorare la resistenza alle malattie age-related; si dimostra la possibilità di ridurre l'invecchiamento epigenetico nonostante l'aumento dell'età cronologica.