

LE NOZIONI SULLA SENESCENZA CELLULARE POTRANNO IN FUTURO INFLUENZARE I COMPORTAMENTI MEDICI ?

Nel 1863 Rudolph Virchow pubblicò “Cellular Pathology as Based on Physiological and Pathological Histology”, stabilendo per la prima volta che la patologia cellulare era strettamente connessa con la patologia umana. Negli anni successivi, l'intuizione del dottor Virchow rappresentò un motore nel settore della scienza medica e della comprensione della fisiologia e della patologia cellulare, ampliando sempre più le conoscenze sulla fisiopatologia delle malattie acute e croniche. Tale consapevolezza ha svolto un ruolo fondamentale nell'identificazione degli obiettivi per prevenire, curare e modificare le malattie umane.

Oggi, l'accumulo di prove positive nel settore della **geroscienza** promette di avere un impatto importante sulla medicina e sulla salute pubblica. La curiosità sull'origine dell'invecchiamento è antica e ad oggi la ricerca sui meccanismi biologici dell'invecchiamento si è ampliata, passando da un'interessante speculazione a una scienza all'avanguardia della medicina. Mentre gli scienziati studiavano i meccanismi molecolari e cellulari della biologia dell'invecchiamento hanno scoperto che i “meccanismi dell'invecchiamento” sono, in effetti, “fallimenti” dei meccanismi omeostatici che mantengono la vita; ne conseguono danni cellulari e disfunzioni che portano all'accumulo di deficit multipli che si manifestano clinicamente come malattie croniche e declino delle funzioni e prestazioni sia fisiche che cognitive. Più recentemente sono stati scoperti fattori che preservano o ripristinano i processi molecolari e cellulari “giovanili” in modelli animali a dimostrare che il ritmo dell'invecchiamento è malleabile e che è possibile progettare una più sana longevità. Queste entusiasmanti osservazioni hanno dato vita alla geroscienza.

La *Geroscience* richiede un approccio lungo tutto l'arco della vita perché il declino dei processi omeostatici inizia molto presto. L'equilibrio tra l'accumulo del danno e la sua prevenzione/riparazione può essere compromesso da fattori di stress intrinseci ed estrinseci o dal progressivo indebolimento dei tanti meccanismi di resilienza. Questo equilibrio influisce sulla stabilità della salute prima che emerga qualsiasi evidenza clinica di malattie. Inoltre, questa visione conferisce una maggior importanza nella gestione della salute del paziente alle esperienze sociali, economiche, psicologiche e ambientali, rompendo i confini tra assistenza medica e salute pubblica. A partire da questi presupposti, si delinea la figura dei “**gerotherapeutics**”, che realizzano strategie di resilienza fondamentali per migliorare la

durata della salute e prevenire o ritardare l'insorgenza di molteplici malattie in età avanzata. Sono attualmente in corso numerosi studi su potenziali agenti terapeutici.

Il moderno concetto di geroscienza è stato sviluppato da Felipe Sierra, ai tempi del suo lavoro presso l'Istituto Nazionale sull'Invecchiamento (NIA), e da Ron Kohanski, in collaborazione con altri scienziati. NIA è pienamente impegnata a portare avanti i progressi in questo nuovo importante ramo della scienza e, in questo contesto, è stato promosso il quarto Geroscience Summit, a Bethesda nel 2023, presso il Natcher Conference Center con l'obiettivo di rivedere e discutere i risultati più avanzati in questo campo (<https://www.nia.nih.gov/2023-fourth-geroscience-summit>).

Gli obiettivi del Summit sono stati diversi e altamente interconnessi. Essi includono: (i) capire come la geroscienza può diventare un approccio più inclusivo che riguarda anche l'assistenza medica per tutte le persone e contribuire ad affrontare le disparità sanitarie; (ii) esplorare i meccanismi che, durante l'invecchiamento, aumentano la vulnerabilità alla multimorbilità e alle sindromi geriatriche; (iii) discutere lo sviluppo concettuale delle "misure" del ritmo dell'invecchiamento, nonché le caratteristiche e le prestazioni delle misure attualmente disponibili e utilizzate; (iv) considerare l'importanza e l'utilità dell'intelligenza artificiale nella geroscienza; (v) discutere le nuove caratteristiche di progettazione che saranno necessarie per implementare gli studi clinici nel settore della geroscienza.

Questi argomenti toccano gli aspetti più innovativi ed essenziali dell'iniziativa *Geroscience*. Esistono prove evidenti del fatto che complessi fattori biologici, ambientali, socioculturali e comportamentali influenzano la qualità dell'invecchiamento e influenzano sostanzialmente le disparità di salute tra individui e comunità. Tuttavia, gli ambiti chiave delle esposizioni e dei meccanismi biologici che mediano queste associazioni e che possono essere oggetto di interventi sono maturi per ulteriori ricerche. La geroscienza ipotizza che l'invecchiamento aumenta la suscettibilità globale alle malattie che clinicamente emergono come multimorbilità e fragilità. Pertanto, lo studio di popolazioni speciali che sperimentano traiettorie accelerate di malattie comorbide o di persone con una salute eccezionale in età avanzata (ad esempio, i centenari e i superagers) potrà fornire indizi sui meccanismi di tale suscettibilità e può informare la ricerca biologica sulle disparità di salute legate all'invecchiamento.

La traduzione di questi concetti nella prevenzione e nella cura dei pazienti anziani richiederà necessariamente lo sviluppo di nuovi modelli di ricerca che riflettano i fenotipi e le dimensioni cliniche osservate nei pazienti anziani, comprese le misure di multimorbilità e fragilità. Sono

necessarie infrastrutture che facilitino un rapido trasferimento delle conoscenze raccolte dagli studi di laboratorio sugli esseri umani e, viceversa, consentano la verifica delle ipotesi che scaturiscono dagli studi sull'uomo in modelli per convalidare i meccanismi con i quali i *gerotherapeutics* influenzano i fattori molecolari e cellulari dell'invecchiamento. La formazione di una nuova generazione di Geriatri trarrà beneficio dallo sviluppo di una "cassetta degli attrezzi della geroscienza", che conterrà linee guida sulla selezione degli interventi appropriati per migliorare la salute e la qualità della vita delle persone anziane e anche di quelle di media età. Obiettivi importanti sono una migliore concettualizzazione e una migliore prestazione degli strumenti attualmente disponibili per misurare l'"invecchiamento biologico" attraverso modelli matematici, che integrano le informazioni trasmesse da molteplici fonti comprese quelle omiche.

Il test finale per dare ulteriore rilevanza all'ipotesi della geroscienza sarà il successo eventuale degli studi clinici che testeranno gli effetti della *geroterapia*. È stato svolto un lavoro sostanziale per individuare le caratteristiche che devono essere incluse nella progettazione di questi studi, anche se pochi sono ancora i dati raccolti e molti trials sono ancora in corso. Di certo, Geroscience è al centro della ricerca sull'invecchiamento e ha implicazioni per la salute umana. Il Summit sopra citato è stato un'opportunità per presentare ciò che è stato realizzato e per discutere come comunità scientifica quali dovrebbero essere le priorità per le azioni future. In conformità con la filosofia di questo Summit, le Riviste di Gerontologia più influenti stanno trasformando la loro Sezione Traslazionale in una "Sezione Traslazionale di Geroscienza" permanente, offrendo l'opportunità ai ricercatori di condividere i loro studi e coltivare questo campo in crescita da molteplici prospettive e approcci sperimentali (J Gerontology A, 2023).

La senescenza cellulare è diventata un punto focale per le biotecnologie: l'arresto permanente della proliferazione induce la senescenza cellulare in risposta all'azione di stress esogeni ed endogeni tra cui la disfunzione dei telomeri, attivazione oncogena e persistente danno al DNA. La senescenza cellulare può anche essere un programma controllato che si verifica in diversi modi e in tempi diversi. Sono note anche attività estrinseche delle cellule senescenti come l'attivazione di un fenotipo secretorio associato alla senescenza: ne consegue infiammazione lenta e danno ai tessuti circostanti con ridotta capacità rigenerativa come si verifica nelle malattie croniche legate all'invecchiamento. La clearance delle cellule senescenti è diventato un target delle terapie emergenti con farmaci senolitici e senomorfici (Nature, Review Molecular Cell Biology 2007; 8: 729-40; <https://www.sigg.it/wp-content/uploads/2022/11/La-senescenza-cellulare.pdf>).

In conclusione, cogliamo l'occasione per ricordare la prof Judith Campisi, che è di recente venuta a mancare, lasciando un' eredità importante nel settore della senescenza cellulare e delle sue implicazioni (<https://escholarship.org/content/qt8sx47436/qt8sx47436.pdf>).