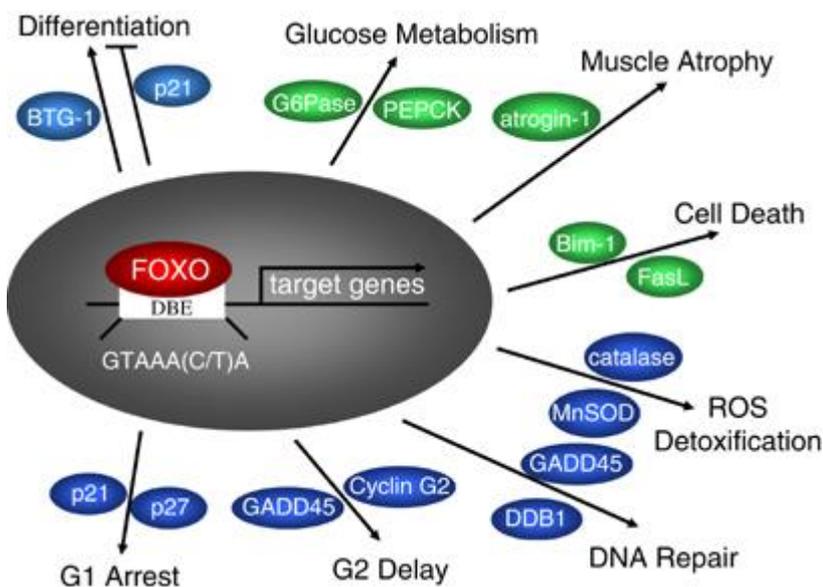


**GENE FOXO3 E LONGEVITÀ:**  
**SI PARLA DI GENE DELLA LONGEVITÀ.**

La longevità è influenzata da molti fattori, tra questi anche dalla genetica. Tuttavia, essere in possesso di una variante genetica associata alla longevità non significa che vivrai sicuramente a lungo, ma potresti avere un vantaggio in termini di sopravvivenza.

I geni Foxo, o geni *Forkhead box O* svolgono un ruolo nella regolazione di vari processi cellulari, tra cui il metabolismo, la resistenza allo stress ossidativo e il controllo del ciclo cellulare. Il gene FOXO3 o FOXO3a è uno dei geni che è stato collegato alla longevità umana: le persone che hanno varianti genetiche specifiche del gene FOXO3 sembrano vivere più a lungo rispetto a quelle che non le hanno. Il ruolo del gene FOXO3 sembra sia la capacità di produrre una proteina che aiuta a proteggere le cellule da stress cronici e a regolare processi legati al metabolismo e alla riparazione del DNA. Si pensa che queste caratteristiche aiutino le cellule a funzionare correttamente e più a lungo. La via insulina/IGF-1 è stata collegata alla rapidità dell'invecchiamento in diverse specie animali essa influenza negativamente l'attività di FOXO3. FOXO3 è anche un oncosoppressore e previene la neurodegenerazione. Si veda Figura 1 in cui sono rappresentati i possibili effetti del FOXO3 (la proteina prodotta lega il DNA regolando l'espressione di altri geni (fattore di trascrizione)).

FIGURA 1



FOXO target genes and cellular roles. FOXO transcription factors induce the transcription of a wide array of target genes in dividing cells (blue) and in postmitotic cells (green). Note that this figure does not include all FOXO target genes. BTG-1, B-cell translocation gene 1; p21, cyclin-

dependent kinase inhibitor 1A; p27, cyclin-dependent kinase inhibitor 1B; MnSOD, manganese superoxide dismutase; G6Pase, glucose-6-phosphatase; PEPCK, phosphoenolpyruvate carboxykinase; FasL, Fas ligand; GADD45, growth arrest and DNA damage-inducible protein 45; DDB1, damage-specific DNA-binding protein 1; DBE, DAF-16 family member-binding element (Oncogene 2005; 24: 7410)

Per la sua posizione nelle vie di segnalazione intracellulare, FoxO3 è da tempo considerato fondamentale nella regolazione delle basi molecolari della longevità. In letteratura, è stata considerata l'associazione dei polimorfismi di singoli nucleotidi del gene FOXO3 umano (SNPs = single-nucleotide polymorphisms) in una coorte di uomini americani con antenati di etnia giapponese. I casi "longevi" erano uomini di oltre 95 anni mentre i "controlli" erano uomini di una coorte con normale durata di vita (età media 78,5 anni) per questa popolazione: i risultati evidenziavano un'associazione di tre FOXO3 SNPs con la longevità più estrema ed è stata rilevata la frequente presenza di alleli favorevoli di FOXO3 anche nei centenari. Ci sono 11 studi indipendenti simili a questo, eseguiti su popolazioni di paesi ed etnie diversi. Una meta-analisi del 2014 ha evidenziato che 5 dei FOXO3 SPNs testati erano statisticamente associati alla longevità. L'associazione più forte si ebbe con l'allele G. Non sono ancora delineate le ragioni dell'effetto protettivo di queste singole SNPs sulla longevità. Lo studio Leiden 85-plus ha trovato un'associazione tra gli aplotipi di FOXO3 con tutte le cause di mortalità. Ricerche sono necessarie per comparare i livelli di FOXO3 in vari tessuti nei soggetti longevi e in quelli che hanno una normale durata di vita con genotipi GG e TT. Basandosi sulle ricerche disponibili ad oggi, FOXO3 è uno dei soli due geni (l'altro è APOE) che è stato trovato tra varie popolazioni umane associato con la longevità estrema. Quindi l'allele G del gene FOXO3 (SNP=rs2802292) è fortemente associata alla longevità ed è denominato variante longeva di FOXO3. La presenza dell'allele G è negativamente associata alle malattie cardiache dopo aggiustamento per diabete, ipertensione arteriosa e dislipemia (J Gerontol A 2022; 77:1542-8). Sperimentalmente FOXO3 interviene anche nel mantenere l'omeostasi delle cellule staminali ematopoietiche, neurali e muscolari e il digiuno aumenta l'espressione del mRNA (Helyion 2023; 9: e13144). Una variazione genetica di FOXO3 è associata alla longevità umana in uno studio condotto su una coorte americana di origine giapponese con un'età media di 97,9 anni (Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105: 13987-92): si è evidenziato che gli SNP rs2764264, rs13217795 e rs2802292 erano associati a un invecchiamento sano. Gli uomini longevi avevano omozigosi per l'allele G di FOXO3 rs2802292 e mostravano una minore prevalenza di cancro e malattie cardiovascolari insieme a una maggiore sensibilità all'insulina rispetto ai controlli più giovani. L'associazione

di questi polimorfismi è stata dimostrata anche nei maschi centenari dell'Italia meridionale (Rejuvenation Res 2009;12:95–104). Ci si chiede quale rilevanza clinica abbiano questi risultati della ricerca genetica (Comput Struct Biotechnol J 2019; 17:737). Le vie tramite le quali FOXO3 aumenta la durata di vita potrebbero rivelare target biologici per terapie future. Studi rilevano specifici polimorfismi di singolo nucleotide (SNP) FOXO3 associati alla longevità estrema umana. Il problema è stato affrontato valutando i risultati di studi sui centenari. Utilizzando i dati di quattro studi sulla longevità (totale n = 8.266, range di età 96-119 anni per i casi), si è valutata l'associazione tra 107 SNP e la sopravvivenza almeno al primo percentile di sopravvivenza più vecchio per la coorte di nascita del 1900 ( $\geq 96$ , maschi bianchi;  $\geq 100$  femmine bianche): sono state confermate 17 varianti già pubblicate, molte delle quali sono loci di tratti quantitativi di espressione di FOXO3; rs6911407 e rs2253310 hanno l'effetto più significativo sulle espressioni FOXO3 nel tessuto cerebrale. Nello stesso studio è stata fatta l'analisi di sopravvivenza per determinare se qualcuno di questi 107 SNP influenza il rischio di mortalità; un raro genotipo omozigote di rs9384680 ha mostrato la più forte associazione con il rischio di mortalità ( $p = 2,68E-04$ ) solo in 11 femmine. Quindi è confermata l'associazione delle varianti comuni di FOXO3 con l'età avanzata, ma queste varianti comuni non modificano il rischio di mortalità se l'età è superiore all'età di sopravvivenza del 1° percentile più vecchio (J Gerontol A 2018; 73: 1439). La funzione di FOXO3a è regolata da una complessa rete di processi, tra cui la soppressione post-trascrizionale da parte dei microRNA (miRNA), le modifiche post-traduzionali e le interazioni proteina-proteina. FOXO3a è ampiamente implicato in una varietà di malattie, in particolare nei tumori maligni della mammella, del fegato, del colon, della prostata, della vescica e del nasofaringe. Prove emergenti indicano che FOXO3a agisce come soppressore nelle neoplasie: viene spesso inattivato nelle linee cellulari tumorali mediante mutazione del gene FOXO3a o sequestro citoplasmatico della proteina FOXO3. Negli studi sperimentali, la sovra-espressione di FOXO3 inibisce la proliferazione, il potenziale tumorigenico e l'invasività delle cellule tumorali, mentre il silenziamento di FOXO3 attenua la protezione contro la tumorigenesi. Il ruolo di FOXO3 sia nella fisiologia normale che nello sviluppo del cancro ha rappresentato una grande sfida per la formulazione di una strategia terapeutica efficace per il cancro (Mol Cancer 2018; 17: 104).

La letteratura è molto ampia e varia: uno studio fornisce la prova che il genotipo FOXO3 influenza il rischio che l'ipertensione arteriosa in età avanzata ha sullo sviluppo della malattia di Alzheimer (AD). Solo con la presenza di genotipo della longevità FOXO3 si osserva protezione contro l'aumento del rischio di AD incidente mediato dall'ipertensione in tarda età. Considerando gli effetti del genotipo della longevità FOXO3, si dovrebbero evitare

generalizzazioni riguardanti l'effetto protettivo dell'ipertensione in età avanzata sull'AD (Alzheimer's Dement 2022; 18 Suppl 11: e059903).

E' stata dimostrata una relazione della variante di longevità FOXO3 rs2802292 con la lunghezza dei telomeri, l'attività della telomerasi, l'espressione FOXO3 e i livelli di citochina infiammatoria negli uomini e nelle donne della popolazione giapponese di Okinawa. Interessante l'effetto protettivo della variante di longevità FOXO3 contro l'accorciamento dei telomeri delle cellule mononucleate del sangue periferico negli adulti di 55 anni e più: ciò si accompagna a livelli più elevati di attività della telomerasi nelle cellule mononucleate dei portatori dell'allele G FOXO3 associato alla longevità di SNP rs2802292 ( $P = 0,015$ ). Le donne portatrici più anziane dell'allele G hanno più bassi livelli di citochina pro-infiammatoria IL-6 all'aumentare dell'età ( $P = 0,07$ ). Al contrario, i portatori maschi più anziani dell'allele G hanno mostrato un aumento dipendente dall'età dei livelli di citochina antinfiammatoria IL-10 ( $P = 0,04$ ). Pertanto, FOXO3 può agire attraverso diversi meccanismi pro-longevità, che possono differire in base all'età e al sesso (npj Aging 2024; 10: 18). L'aspettativa di vita è aumentata sostanzialmente negli ultimi 150 anni; la maggior parte delle persone trascorre anche un periodo maggiore di tempo soffrendo di varie malattie legate all'età. Pertanto, ritardare il declino funzionale età-dipendente ed estendere la durata della salute, il periodo in cui gli anni più anziani sono attivi e liberi da malattie e disabilità, è un obiettivo generale dell'attuale ricerca sull'invecchiamento. I geroprotettori, composti che prendono di mira i processi che influenzano causalmente l'invecchiamento, sono sempre più riconosciuti come un mezzo per estendere la durata della salute nella popolazione che invecchia, obiettivo primario della Geriatria & Gerontologia.

FOXO3 è un gene geroprotettivo strettamente coinvolto nell'invecchiamento e nella durata della salute. Le varianti genetiche FOXO3 sono collegate alla longevità umana, alla riduzione dei rischi di malattie e persino alla salute auto-dichiarata. Pertanto, l'identificazione dei composti che attivano FOXO3 potrebbe rappresentare uno degli approcci più diretti per estendere la durata della salute negli esseri umani che invecchiano. Sono oggetto di studio e ricerca alcuni composti che attivano FOXO3 o influenzano la durata della salute in modo dipendente da FOXO3. Questi composti possono essere classificati in modo vario come prodotti farmaceutici (inclusi inibitori PI3K/AKT, attivatori AMPK e inibitori HDAC) o come nutraceutici (inclusi metaboliti primari coinvolti nella crescita e nel sostentamento cellulare, e metaboliti secondari, estratti, polifenoli, terpenoidi e altri composti naturali purificati). I composti qui documentati forniscono una base e una risorsa per ulteriori ricerche e sviluppi, con l'obiettivo finale di promuovere una sana longevità negli esseri umani (Ageing Res Rev. 2022; 78: 101621).

Ricordiamo ancora che sono stati individuati circa 14 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) della proteina FOXO3 che predispongono alla longevità;

Chi ha la fortuna di ereditare in omozigosi questi SNP di FOXO3, è predisposto geneticamente alla longevità ed alla buona salute, ma anche ad un fenotipo più esile, di statura bassa, e di muscolatura non molto appariscente; L'iperattivazione di FOXO3A antagonizza gli effetti dei fattori di crescita; ecco perchè chi è portatore di questi geni tende ad essere di aspetto gracile, non muscoloso e generalmente di bassa statura. Esiste un elenco gli SNP di FOXO3 associati alla longevità: Foxo3 SNP rs2802292 Foxo3 SNP rs1935952 , rs2253310, rs2764264, rs2802288 rs3800230, rs9398171, rs1221206 (Aging 2020; 12: 23509-24).

L'associazione genetica dei genotipi FOXO3 con la longevità umana è ben consolidata, sebbene il meccanismo di protezione sia complesso e ancora da chiarire con altre ricerche. Probabilmente è argomento di rilevante interesse in medicina geriatrica e in gerontologia , per ora però prevalentemente teorico.

*(molte notizie riportate sono state riprese liberamente da internet)*