

## SCIENZA &amp; SOCIETÀ

# Per invecchiare in salute

di **Gilberto Corbellini**  
e **Mario Molinaro**

**I**l costante aumento della popolazione anziana rende urgente sviluppare interventi finalizzati al mantenimento di un suo stato fisico e mentale sano, tale cioè da consentire un equilibrio sostenibile tra le generazioni.

A prescindere dall'età dell'organismo, dopo una fase prolungata di replicazioni, le cellule sono soggette a senescenza, che comporta l'arresto irreversibile della loro attività replicativa. Questo avviene perché orologi interni alla cellula misurano l'accorciamento delle estremità cromosomiche, costituite da sequenze ripetitive di Dna (telomeri), destinate appunto a ridursi ad ogni ciclo di replicazione. L'erosione cromosomica si associa a alta probabilità di instabilità e di errori replicativi del Dna, oltre che di danni alla molecola del Dna da parte di vari fattori stressanti (radicali liberi, danno ossidativo, radiazioni eccetera) col rischio di comparsa di cellule trasformate, cioè tumori. In risposta a questa situazione di rischio si innescano cascate di segnali biochimici che attivano dei fattori oncosoppressori che arrestano la replicazione del Dna e il ciclo cellulare. Si tratta di un meccanismo molto potente di protezione dell'organismo dal cancro, la cui frequenza aumenta nel corso dell'invecchiamento e a garanzia di una sana longevità.

Questi meccanismi intrinseci alla cellula senescente, sicuramente vantaggiosi per l'organismo, nel tempo e per il perdurare degli stimoli stressogeni, si accompagnano tuttavia ad altri meccanismi sicuramente negativi. In primo luogo la cellula senescente che non si replica rende progressivamente il tes-

## L'aumento della popolazione anziana rende urgenti interventi finalizzati al mantenimento di uno stato fisico e mentale sano

suto ipotrofico e ipofunzionante. Inoltre, la persistenza di agenti stressanti con ulteriore danno del Dna e alterazioni cromosomiche attiva la sintesi e secrezione all'esterno della cellula di fattori proteici proinfiammatori (causa di alterazioni cellulari profonde quali danno ai mitocondri, produzione di radicali liberi e agenti ossidanti) e sostanze tossiche che estendono la senescenza alle cellule limitrofe. I fattori infiammatori rilasciati in circolo provocano infiammazioni croniche diffuse, attivando così un circuito che si autoam-

plifica e può dar luogo al quadro delle patologie dell'invecchiamento.

Nel tessuto adulto esiste un equilibrio dinamico tra mortalità e rinnovamento cellulare operato dalle cellule staminali residenti nel tessuto, in grado di dare origine a una discendenza di cellule differenzianti. Le staminali sono normalmente quiescenti, cioè non ingaggiate nel ciclo cellulare, nel quale però possono rientrare per le esigenze di rinnovamento e rigenerazione del tessuto (quiescenza reversibile). Nel tempo questo equilibrio dinamico può alterarsi: sotto l'azione di fattori di disturbo i precursori staminali perdono la capacità di entrare nella quiescenza reversibile, che diviene irreversibile; entrano così in senescenza, non sono più in grado di fornire nuove cellule differenziate, provocando atrofia tessutale.

L'invecchiamento in buona salute e la conseguente longevità poggiano quindi su un equilibrio delicatissimo di fattori favorevoli, che possono trasformarsi in sfavorevoli in funzione di situazioni complesse intra ed extracellulari. Molte ricerche tentano di chiarire questi problemi, in particolare nell'invecchiamento del muscolo che porta ad atrofia muscolare (sarcopenia), causa di grave invalidità nell'anziano e di costi sociali. L'omeostasi del tessuto muscolare è regolata da una popolazione di cellule staminali residenti, le cellule satelliti, normalmente in stato di quiescenza reversibile, ma che passa ad irreversibile nell'invecchiamento, per cui diventano senescenti e non più in grado di rinnovare il tessuto. Una ricerca pubblicata su «Nature» nel febbraio scorso ha identificato il fattore responsabile della quiescenza irreversibile, e il cui silenziamento ripristina la capacità replicativa e l'autorinnovamento del compartimento staminali nel topo ed anche in cellule satelliti umane.

Mediante una procedura ormai classica uno scienziato della Stanford University Thomas Rando, di origine italiana, ha collegato il sistema circolatorio di un topo vecchio con quello di un topo giovane (parabiosi eterocronica). In queste condizioni le cellule satelliti del muscolo del vecchio riacquistano capacità replicativa e differenziativa, indicando che fattori sistemici circolanti influenzano il comportamento delle cellule staminali. Questi dati hanno suscitato numerose revisioni critiche con smentite e consensi. Esperimenti di parabiosi eterocronica nel topo, pubblicati su Science nel maggio scorso da un gruppo di ricercatori della Harvard University, rilevano un fattore proteico di "ringiovanimento" (GDF11), che normalmente decresce con

l'età. Se però si ripristina il suo livello ematico mediante parabiosi, si normalizza la capacità rigenerativa e l'integrità genomica delle cellule satelliti. Inoltre migliora il flusso ematico cerebrale, la proliferazione di cellule staminali neurali nella zona cerebrale subventricolare e la neurogenesi olfattoria, con miglioramento della funzione olfattiva. Il meccanismo mediante il quale la cellula satellite va incontro a quiescenza irreversibile è stato oggetto di ricerche pubblicate recentemente su *Nature Medicine* da quattro diversi gruppi di ricerca. L'invecchiamento è dovuto all'alterazione di un particolare e ben definito equilibrio nelle vie di comunicazione biochimica all'interno delle staminali quiescenti che spinge le cellule in divisione verso la via differenziativa, con conseguente progressivo de-pauperamento delle cellule staminali.

L'interesse di queste scoperte è che le reti di segnalazione coinvolte sono note e attivabili o reprimibili farmacologicamente. In prospettiva si potrebbe immaginare di rimodulare la comunicazione cellulare per retardare e ridurre i fenomeni di sene-

scenza cellulare.

Tuttavia gli agenti responsabili delle alterazioni regressive dell'invecchiamento (oncosoppressori, fattori di crescita, differenziali, infiammatori, vie di segnale) svolgono ruoli fondamentali per la vita dell'organismo, in rapporti quantitativi accuratamente bilanciati, il cui perdurare è la condizione permissiva della longevità. Questo rende molto complesso l'intervento farmacologico, finalizzato alla loro inibizione, per prevedibili effetti collaterali. Molti dati sperimentali dimostrano però che l'esercizio muscolare e la diminuzione dell'apporto calorico (restrizione calorica) hanno un ruolo positivo sulla funzione mitocondriale e la respirazione cellulare, e aumentano la quantità di cellule staminali muscolari e di altri tessuti, nonché la loro attività nel rinnovamento e rigenerazione tessutale. Quindi la corretta alimentazione, l'attività fisica, intellettuale e sociale sono ottimi antidoti verso le alterazioni regressive dell'età e la prevenzione resta per ora il migliore strumento per una sana longevità. Cioè rimangono nell'insieme ancora il migliore elisir di lunga vita.

