

2ª Sessione

Il Laboratorio nella valutazione dei processi di invecchiamento

Moderatori: Prof. Antonino Bono (Palermo)
Prof. Luca Deiana (Sassari)

Inflamm-aging

Miriam Capri¹ e Claudio Franceschi^{2,3,4}

¹PhD, Centro Interdipartimentale "L. Galvani", CIG, Università degli Studi di Bologna;

²Professore Ordinario alla Cattedra di Immunologia, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Bologna

³Direttore del Centro Interdipartimentale "L. Galvani", CIG, Università degli Studi di Bologna

⁴Direttore Scientifico dell'INRCA, Istituto per la Ricerca e la Cura dell'Anziano, Ancona

Con la parola "*Inflamm-aging*", (Franceschi et al., *Exp Gerontol* 35:879-896, 2000) si concettualizza il progressivo stato pro-infiammatorio che appare essere la maggiore caratteristica del processo di invecchiamento nell'uomo. Diversi sono i mediatori responsabili di questo stato infiammatorio cronico, ma un particolare ruolo sembra essere svolto dalla interleuchina-6 (IL-6). Recenti studi di popolazione hanno messo in evidenza che i livelli sierici di IL-6 sono un marker affidabile e predittivo di disabilità e mortalità fra gli anziani (Ferrucci et al., *J Am Geriatr Soc.* 47:639-46, 1999). Sembra inoltre, che la disregolazione della produzione di IL-6 sia coinvolta nella patogenesi di diverse malattie età correlate, quali diabete e aterosclerosi (Dandona et al., *Rev Endocr Metab Disord.* 5:189-97, 2004). Un particolare polimorfismo del promotore del gene della IL-6 (-174 C/G locus) associato ad una produzione di bassi livelli di IL-6 nel plasma è anche associato alla longevità (Bonafè et al., *Eur J Immunol.* 3: 2357-61, 2001); è stato dimostrato che in base al polimorfismo si ha un aumento dell'IL-6 età-dipendente nei maschi anziani (Olivieri et al., *Exp Gerontol.* 37:309-314, 2002).

E' stato inoltre evidenziato che i soggetti che raggiungono l'età estrema della vita (centenari) sono caratterizzati da bassi livelli plasmatici di IGF-1 (Bonafè et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 88: 3299-3304, 2003). Poichè esiste un'interazione di segnalazione molecolare tra IL-6 e IGF-1 per quanto riguarda la forza muscolare, e alcuni dati indicano che il polimorfismo della IL-6 è correlato con la riduzione della massa muscolare negli anziani (Barbieri et al., *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 284:E481-E487, 2003), questi dati fanno ritenere che sia presente un controllo genetico negli anziani della forza e della massa muscolare, in specifico sulla "sarcopenia", un fenomeno molto importante per la possibile perdita di autonomia funzionale degli anziani. Paradossalmente, caratteristiche pro-infiammatorie sono state identificate anche nei soggetti centenari aventi un buon stato di salute (Baggio et al., *Faseb J.* 12: 433-437, 1998) per cui l'*inflammaging* è comunque una condizione compatibile con il raggiungimento delle età estreme. Da questa prospettiva, si può ritenere che lo stato pro-infiammatorio rappresenta negli anziani e nei soggetti centenari il risultato di una risposta "benefica" che dovrebbe permettere all'anziano di rispondere adeguatamente al "carico antigenico". Quando tale stato infiammatorio diventa cronico, allora si può oltrepassare un livello al di là del quale aumenta il rischio di malattie e la capacità individuale di "resistenza" alla malattia e alle disabilità assume tratti in cui la componente genetica riveste un ruolo fondamentale (Franceschi and Bonafè, *Biochem Soc Trans.* 31:457-619, 2003). Questa componente genetica viene attualmente valutata con l'analisi dei polimorfismi dei geni candidati alla longevità in studi di associazione e può evidenziare, in alcuni casi, un'associazione positiva tra la presenza di particolari varianti geniche e longevità oppure una associazione negativa quando tali varianti geniche risultano meno rappresentate nei soggetti nonagenari e centenari. Molti dati in letteratura rilevano la presenza di questi geni/polimorfismi; occorre comunque sottolineare che la genetica dell'invecchiamento/longevità ha una sua peculiarità, si tratta infatti di una "genetica post-riproduttiva" che riguarda decenni di vita dove la forza della selezione decade progressivamente.

Si ipotizza che il processo di invecchiamento permetta l'emergere di effetti biologici dovuti a differenze genetiche fra gli individui, effetti che possono risultare neutri o silenti nell'età giovane o adulta. Rimane tuttavia, estremamente importante l'identificazione del "fenotipo infiammatorio" per la prevenzione, diagnosi e terapia di molte malattie età-associate e anche di tipo neuro-infiammatorio come la malattia di Alzheimer (Franceschi et al., *Aging*, 13: 163-170, 2001).

Malattie infiammatorie correlate all'età

Calogero Caruso, Domenico Lio

Gruppo di studio sull'Immunosenescenza Dipartimento di Biopatologia e Metodologie Biomediche, Università di Palermo

Nella maggior parte del mondo occidentale si sta assistendo ad un aumento notevole della aspettativa media di vita. Poiché, la popolazione vive più a lungo, la qualità della vita diventa l'aspetto centrale sia dal punto di vista individuale che sociale. Il punto critico è rappresentato dal fatto che una proporzione sempre maggiore di soggetti nell'ultima parte della vita sono affetti da patologie croniche che provocano uno stato più o meno accentuato di disabilità. Report recenti

sull'invecchiamento hanno dimostrato che gli studi sulla predisposizione alla disabilità fisica e/o cognitiva hanno ottenuto i contributi migliori dalla ricerca basata sull'approccio genomico o post-genomico all'invecchiamento cellulare ed ai meccanismi di protezione nei confronti della risposta infiammatoria, avendo consentito l'identificazione di molecole e meccanismi associati all'invecchiamento con e senza successo. È quindi molto probabile che l'effetto del background genetico sulla regolazione dei meccanismi infiammatori possa essere implicato nelle patologie correlate all'invecchiamento e all'aumentata incidenza di disabilità, causata da patologie artrosiche, osteoporotiche, neurodegenerative e cardiovascolari. Diversi studi suggeriscono che i livelli plasmatici di alcuni marcatori infiammatori possano predire l'evoluzione favorevole o sfavorevole del processo di invecchiamento. Alcune molecole infiammatorie sono state trovate incrementate solo in alcuni soggetti anziani, mentre in altri erano normali. Ciò suggerisce un'origine multifattoriale della disregolazione della risposta infiammatoria e pone l'interrogativo se e come siano coinvolti fattori genetici. Il background genetico interagendo con l'infiammazione sistemica può causare malattie organospecifiche. Quindi malattie legate all'età, come Alzheimer, Parkinson, aterosclerosi, diabete di II tipo, sarcopenia ed osteoporosi sono iniziate o peggiorate dall'infiammazione sistemica, suggerendo l'importanza critica della regolazione dell'infiammazione nell'accorciare la sopravvivenza degli anziani. D'altro canto gli studi sui polimorfismi delle citochine hanno recentemente indicato che avviene un complesso rimodellamento del sistema immunitario durante l'immunosenescenza e che un assetto genetico che favorisce un controllo ottimale della produzione di citochine proinfiammatorie è una parte integrante dello scenario relativo all'invecchiamento con successo. In altri termini è probabile che individui, geneticamente predisposti a produrre bassi livelli di citochine infiammatorie o alti livelli di citochine anti-infiammatorie, abbiano una maggiore capacità di raggiungere i limiti estremi della vita umana. È interessante notare che, come il nostro gruppo ha recentemente dimostrato, un assetto genetico che favorisca un'elevata produzione di citochine proinfiammatorie, una condizione speculare ed opposta a quella osservata nei soggetti longevi, può essere considerato un fattore di rischio per le patologie cardiovascolari e per la malattia di Alzheimer.

Questi dati nel loro insieme sembrano dimostrare che la valutazione del profilo genetico che possa influenzare il controllo più o meno efficace della risposta infiammatoria possa essere un target di notevole interesse per un approccio diagnostico e preventivo nello studio delle patologie associate all'invecchiamento.

Esercizio fisico ed invecchiamento

G. Baggio, S. Piovesan, C. Nardi

U.O. di Medicina Generale, Azienda Ospedale Università di Padova, Via Giustiniani 2, 35128 Padova

Lo stile di vita nei paesi industrializzati si è andato caratterizzando per una vita sempre più sedentaria, da un eccesso di introito calorico e conseguentemente da un'alta prevalenza di sovrappeso e malattie metaboliche, in particolare diabete e dislipidemie. La popolazione non è sufficientemente informata sulla relazione così importante tra stile di vita sedentario e malattie di ogni tipo: cardiovascolari, osteoarticolari, neoplastiche, polmonari, neurologiche (depressione, demenza). Finora l'attenzione è stata prevalentemente posta sulla relazione sedentarietà - obesità. Tuttavia abbiamo oggi molte evidenze dalla letteratura scientifica internazionale più recente sul fatto che l'esercizio fisico, anche se iniziato in età adulta o addirittura geriatrica, può essere capace di prevenire: la mortalità totale, la mortalità cardiovascolare, il cancro, così come il diabete, l'ipertensione, l'osteoporosi e la sarcopenia. Nella relazione verrà fatto un aggiornamento su dati pubblicati di recente che dimostrano con grande significatività quanto sia necessario un cambio dello stile di vita della popolazione a tutte le età al fine di evitare la disabilità e la morte per tutte le malattie età correlate.

Sono di estrema importanza campagne finalizzate a sensibilizzare la popolazione dall'età infantile fino a quella anziana sulla necessità dell'inserire nel bioritmo della vita quotidiana il tempo per l'esercizio fisico.

Ruolo della omocisteina nelle malattie vascolari e nell'invecchiamento

Ciriaco Carru, Salvatore Sotgia, Angelo Zinellu, Luca Deiana

Cattedra di Biochimica Clinica - Università degli Studi di Sassari

L'omocisteina è un amminoacido solforato non proteico prodotto nel ciclo della metionina attraverso la sua *demetilazione* enzimatica. L'omocisteina costituisce il punto di giunzione tra metionina e cisteina in quanto essa si pone al crocevia di due importanti vie metaboliche, la *re-metilazione* e la *transsulfurazione*, nelle quali, a seconda delle esigenze dell'organismo, essa è convertita in metionina o cisteina in una serie di reazioni enzimatiche che richiedono l'intervento di diversi cofattori vitamino-dipendenti. Clinicamente, i livelli di omocisteina plasmatica assumono rilevanza quando si attestano a concentrazioni superiori a 15 $\mu\text{mol/l}$, determinando varie condizioni morbose a diverso grado di severità di cui la più importante è la cosiddetta iperomocisteinemia grave. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che tali livelli sono associabili ad un aumentato rischio di aterosclerosi coronarica, cerebrovascolare e delle arterie periferiche, nonché di trombosi venosa periferica, ed ancora più recentemente a decadimento cognitivo in soggetti anziani.

Le principali cause di aumento della omocisteina possono essere dovute a deficit genetici (Cistationina Sintetasi, CBS;

e Metilentetraidrofolato redattasi, MTHFR) oppure a fattori acquisiti (deficienza di acido folico, di vitamina B6 e di vitamina B12) legati, per esempio, allo stile di vita e alle abitudini alimentari dell'individuo. I meccanismi attraverso i quali l'omocisteina sembra in grado di esplicare la sua attività patologica sono molteplici seppure inquadrabili nelle due teorie sull'invecchiamento e sulla patogenesi delle malattie cardiovascolari: la teoria dei radicali liberi e la teoria della risposta al danno. Per quanto riguarda la prima, l'omocisteina può avere un duplice ruolo; insieme agli altri tioli è in grado di interagire con i radicali liberi antagonizzando nell'ossidazione altri substrati organici, sebbene sia stato anche dimostrato possieda proprietà pro-ossidanti. In contrapposizione all'effetto antiossidante, proprio del gruppo tiolico, alcuni autori hanno evidenziato come la forma di omocisteina in grado di innescare il primo evento lesivo dell'endotelio sia la forma ossidata, mentre altri gruppi di ricerca tendono ad attribuire maggiore peso alla forma ridotta. In conclusione, si può sottolineare come alcuni dei meccanismi di azione descritti siano in generale attivi nella patogenesi delle malattie tipiche dell'invecchiamento e come siano riconducibili in prima istanza ad un danno di natura vascolare.