



LONGEVITÀ

SÌ, LE SCELTE DI VITA INFLUENZANO L'INVECCHIAMENTO: COME DARE A CIASCUN ORGANO LA SUA "VERA" ETÀ

EPIWELLNESS

DI ANNA FREGONARA

Tutti vogliono vivere più a lungo e in salute. Già Gilgamesh, il protagonista di un poema epico inciso circa 4.000 anni fa su tavolette di argilla, era ossessionato dal superamento della mortalità e l'imperatore cinese Qin Shi-Huang, morto nel 210 a.C., beveva mercurio sperando di ingannare la morte. Il sogno della longevità ha stimolato l'immaginazione nel corso della storia dell'umanità, ma è solo di recente che è stato sottoposto a un profondo esame scientifico. Dagli studi su gemelli monozigoti, soggetti con identiche sequenze di DNA e ovviamente stesso numero di anni, si è visto come lo stile di vita diverso faccia invecchiare i fratelli a ritmi differenti. È sotto gli occhi di tutti come alcuni sembrano invecchiare con più grazia rispetto ad altri. Si pensi a un malato di Alzheimer: il suo cervello subisce un invecchiamento accelerato. A oggi si sa come la genetica, quelle informazioni ereditarie codificate nel DNA, abbia un impatto sulla possibilità di sviluppo di patologie del 25-30%. **Il restante 70-75% è influenzato dall'ambiente e dalle nostre abitudini.** Quindi, fattori legati allo stile di vita, come la dieta, l'esercizio fisico, la riduzione dello stress, sembrano svolgere un ruolo più significativo per **la loro**



Sopra, il medico giapponese Shigeaki Hinohara, classe 1911, morto a 105 anni mentre era ancora in servizio; sotto, il genetista Steve Horvath, fra i primi, nel 2013, a sviluppare un orologio epigenetico

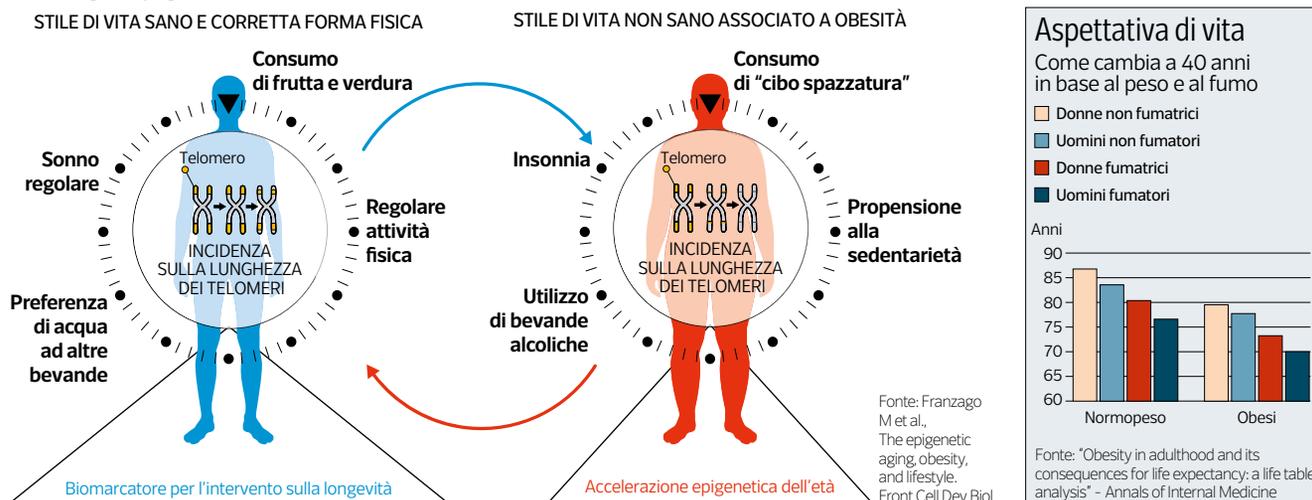


azione di accendere o spegnere i nostri geni senza causare modifiche nella sequenza del DNA. La scienza che studia questi fattori si chiama epigenetica e a sottolinearne il potere nel promuovere il nostro benessere c'è chi, negli Stati Uniti, parla di epowellness. «Per definire lo stato di salute e la predisposizione ad ammalarsi, negli ultimi anni la ricerca scientifica ha introdotto il concetto di età epigenetica che misura, attraverso biomarcatori molecolari conosciuti come orologi biologici epigenetici, la nostra età biologica», spiega Marica Franzago, biologa e ricercatrice presso l'Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara su progetti sostenuti dalla Fondazione Umberto Veronesi. «Steve Horvath fu tra i primi, nel 2013, a sviluppare un orologio epigenetico, **un algoritmo che consente di stimare quanto velocemente o lentamente il nostro corpo invecchia.** Tra i biomarcatori considerati nel suo orologio, ci sono proprio le modifiche dei meccanismi di regolazione genica che influenzano il modo in cui i geni sono accesi o spenti all'interno delle nostre cellule. Pertanto, l'età epigenetica può differire dall'età anagrafica. Nonostante le prove attuali, serviranno altre ricerche per identificare strategie innovative epigenetiche in chiave anti invecchiamento, **ma il crescente interesse per i meccanismi epigenetici è dovuto**

DIETA, ESERCIZIO FISICO, RIDUZIONE DELLO STRESS POSSONO ACCENDERE O SPEGNERE I GENI, SENZA CAUSARE MODIFICHE ALLA SEQUENZA DEL DNA

La prima puntata dell'inchiesta è uscita nel numero di 7 del 5 aprile: un portfolio fotografico sui nuovi 70enni
La terza puntata uscirà il 19 aprile: un'intervista a Valter Longo, biologo, esperto di longevità

L'orologio epigenetico Quanto incide la propensione all'obesità sull'accelerazione epigenetica correlata agli stili di vita e alla lunghezza dei telomeri^{pp}*



*Proteggono le estremità dei cromosomi influenzando la durata della vita delle cellule. Si accorciano naturalmente con l'età o con uno scorretto stile di vita

soprattutto alla loro reversibilità. Infatti, in uno studio recente abbiamo esaminato l'interazione tra invecchiamento epigenetico e obesità, sottolineando proprio il potenziale rallentamento dell'età epigenetica e dell'insorgenza di malattie croniche come l'obesità attraverso un intervento personalizzato guidato dalle modifiche sullo stile di vita. Queste includono una dieta varia e sana come la vera dieta mediterranea, un'adeguata attività fisica, buone relazioni, corrette abitudini evitando gli eccessi, un ottimale riposo».

Con un sonno di buona qualità sembra si possano aggiungere cinque anni alla vita degli uomini e due anni e mezzo a quella delle donne secondo i ricercatori di una indagine apparsa sul *Journal of the American College of Cardiology*, intendendo con buona qualità un riposo di sette-otto ore al giorno che non necessita di farmaci e che faccia svegliare riposati almeno cinque giorni alla settimana. Insomma, abbracciare l'epibenessere significa educare noi stessi sul potere delle scelte di vita nel promuovere una possibile longevità in salute. Così ha sempre fatto Shigeaki Hinohara, uno dei medici giapponesi più famosi che ha continuato a visitare fino a pochi mesi prima della sua morte a 105 anni. Non smetteva di ripetere ai suoi pazienti che per vivere bene e a lungo bisogna divertirsi di

1942

L'ANNO IN CUI NASCE IL TERMINE "EPIGENETICA", ATTRIBUITO AL GENETISTA CONRAD HAL WADDINGTON, CHE LA DEFINÌ «LA BRANCA DELLA BIOLOGIA CHE STUDIA LE INTERAZIONI CAUSALI FRA I GENI E IL LORO PRODOTTO, E PONE IN ESSERE IL FENOTIPO»

22

MILA GLI ULTRACENTENARI IN ITALIA, UN NUMERO MAI TANTO ALTO NELLA STORIA DEL NOSTRO PAESE. OLTRE L'80 PER CENTO SONO DONNE

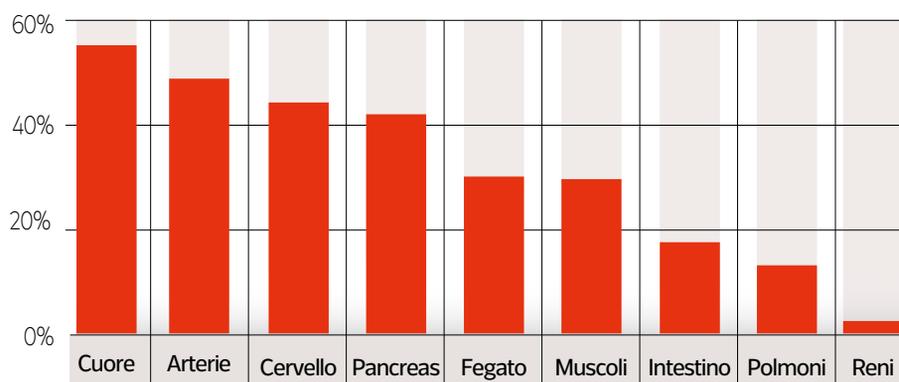
più, darsi obiettivi, mangiare bene e muoversi per controllare il peso, tenendosi in forza anche facendo le scale, come faceva lui tutti i giorni. Shigeaki consumava un pranzo leggero, a volte lo saltava se troppo assorbito dal lavoro, e una cena a base di verdure, un po' di pesce, riso e due volte alla settimana carne magra. **Dieta e attività fisica si è visto come abbiano un ruolo epigenetico addirittura nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie del cuore**, il re dei nostri organi. Emerge da uno studio uscito su *European Journal of Preventive Cardiology*.

«Le malattie cardiovascolari rimangono la causa più comune di morte in tutto il mondo. La prevenzione primaria consiste nel controllo dei fattori di rischio, come il fumo, l'ipertensione e il diabete nelle persone non affette da malattie cardiovascolari, mentre quella secondaria consiste nel ridurre il rischio di un successivo evento cardiovascolare nei pazienti con malattia cardiovascolare già esistente. L'esercizio fisico e l'alimentazione, in combinazione con un equilibrato microbiota intestinale, sono potenti modificatori epigenetici attivando cascate di segnalazioni a livello del DNA associate a benefici cardiovascolari» commenta Roberto Pedretti, coautore della ricerca, professore associato di Malattie dell'apparato cardiovascolare

SERVIRANNO NUOVE RICERCHE, MA IL CRESCENTE INTERESSE PER I MECCANISMI EPIGENETICI È DOVUTO ALLA LORO REVERSIBILITÀ

L'invecchiamento degli organi

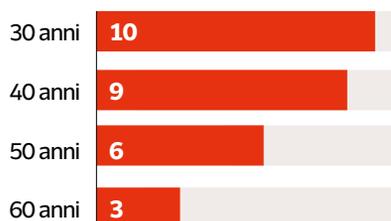
Quanto un invecchiamento accelerato degli organi, che può dipendere dalla genetica e dall'epigenetica, può influire sull'aumento del rischio di mortalità nei 15 anni a venire



Fonte: Oh, H.S.H., Rutledge, J., Nachun, D. et al. Organ aging signatures in the plasma proteome track health and diseases. Nature

Anni "guadagnati"

Anni recuperati di aspettativa di vita dati dallo smettere di fumare in base all'età



Le persone di tutte le età che hanno già sviluppato problemi di salute legati al fumo possono comunque trarre beneficio dallo smettere di fumare

Fonte: OMS

Pparra

all'Università di Milano Bicocca, direttore del Dipartimento Cardiovascolare all'IRCSS MultiMedica di Sesto San Giovanni (Milano). «**Sostanze contenute negli alimenti quali resveratrolo, curcumina o polifenoli possono interferire favorevolmente con le modifiche epigenetiche a livello del nostro DNA**». Addirittura da pesci longevi, come alcuni esemplari di scoglio che possono vivere anche 205 anni, potrebbero arrivare insegnamenti su che cosa mangiare. Scienziati, riporta *Science Advances*, hanno visto che una serie di geni associata al metabolismo dei flavonoidi, sostanze antiossidanti e antinfiammatorie contenute, per esempio, in frutti di bosco e cipolle, potrebbe essere collegata alla longevità. «Sono inoltre in fase di sperimentazione clinica farmaci epigenetici in grado potenzialmente di prevenire, attraverso diversi meccanismi molecolari, l'infiammazione, la disfunzione dell'endotelio, quello strato cellulare che riveste la parete dei vasi, e quindi l'aterosclerosi. Un'altra strada interessante è la possibilità di dosare i cosiddetti miRNA (microRNA), piccole molecole endogene coinvolte nella regolazione dell'espressione genica. I livelli di miRNA sono influenzati dalla presenza di patologie, ma anche dallo stile di vita, in particolare dai livelli di attività fisica. Una sana alimentazione è associata a una migliore prevenzione secondaria delle malat-



Roberto Pedretti, professore di Malattie dell'apparato cardiovascolare in Bicocca; Marica Franzago, biologa e ricercatrice presso l'Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara



tie cardiovascolari e anche questo è stato collegato a una diversa espressione dei miRNA. Ancora una volta lo stile di vita e l'epigenetica possono influenzare il nostro futuro», sottolinea Pedretti che è anche membro del Consiglio direttivo dell'Associazione europea di cardiologia preventiva.

La ricerca non si ferma di fronte alla possibilità allettante che un domani si possa arrestare o addirittura invertire il processo di invecchiamento. Oltre a età epigenetica e biologica, **la frontiera è stimare l'età degli organi separatamente da quella del corpo nel suo complesso**. In un studio appena pubblicato su *Nature*, i ricercatori hanno analizzato i livelli di proteine plasmatiche e utilizzando modelli di intelligenza artificiale hanno calcolato l'invecchiamento di 11 organi principali, tra cui il cuore, in più di 5mila persone. «È stato osservato che **quasi il 20% della popolazione mostra un invecchiamento fortemente accelerato in un organo e circa il 2% mostra un invecchiamento a carico di più organi**. Per esempio, i soggetti con invecchiamento cardiaco accelerato hanno un rischio di insufficienza cardiaca del 250% più elevato», conclude Pedretti. «Questo approccio potrebbe favorire la prevenzione, e quindi la qualità della vita, perché se ci si accorge che un organo invecchia troppo in fretta si potrebbero prendere provvedimenti prima».

«QUASI IL 20% DELLA POPOLAZIONE MOSTRA UN INVECCHIAMENTO ACCELERATO IN UN ORGANO, IL 2% A CARICO DI PIÙ ORGANI»