

Il segreto dei geni della longevità

Comprendere il funzionamento di un piccolo gruppo di geni che controlla le difese dell'organismo può darci la chiave per favorire la longevità ed eliminare i disturbi legati all'invecchiamento

di David A. Sinclair e Lenny Guarente

ELISIR DI LUNGA VITA? Capire quali sono e come agiscono i geni coinvolti nel processo di invecchiamento potrebbe cambiare la nostra vita. Per esempio una persona potrebbe conservare lo stato di giovinezza in cui si trova a 50 anni anche quando ne avrà 70 o magari quando arriverà a essere ultracentenaria.

Cary Wolinsky (fotografia),
Jen Christiansen (composizione)



Possiamo valutare con buona approssimazione

lo stato di un'auto usata a partire dal suo chilometraggio e dall'anno del modello. Gli effetti di un uso intensivo e il trascorrere del tempo avranno inevitabilmente lasciato il segno. Lo stesso sembra valere per il decadimento fisico degli esseri umani, ma con una differenza cruciale: nei sistemi biologici il declino non è inesorabile, grazie alla loro capacità di reagire all'ambiente sfruttando le proprie forze per difendersi e autoripararsi.

A un certo punto, gli scienziati hanno pensato che l'invecchiamento non fosse soltanto una forma di degenerazione, ma la prosecuzione attiva dello sviluppo geneticamente programmato di un organismo. Al raggiungimento dell'età matura, i «geni dell'invecchiamento» avrebbero cominciato a guidare il cammino dell'individuo verso la tomba. Questa ipotesi è stata smentita, e oggi è convinzione comune che l'organismo invecchi per il progressivo declino dei normali meccanismi di riparazione e mantenimento del corpo. La selezione naturale non avrebbe un motivo logico per mantenere attive queste funzioni in chi abbia superato l'età riproduttiva.

Eppure la nostra équipe ha scoperto che un gruppo di geni coinvolti nella capacità di affrontare gli stress ambientali – una calura eccessiva, la scarsità di cibo o di acqua – ha il potere di conservare intatte le naturali attività di difesa e di riparazione dell'organismo, a dispetto dell'età. Questi geni, ottimizzando il funzionamento del corpo ai fini della sopravvivenza, portano al massimo le possibi-

lità di superare le crisi. E, se rimangono attivi abbastanza a lungo, possono migliorare notevolmente le condizioni di salute dell'organismo e allungarne l'arco di vita. In pratica, sono l'opposto dei geni dell'invecchiamento: sono geni della longevità.

Cominciamo a esplorare questa idea una quindicina di anni fa, immaginando che l'evoluzione avrebbe favorito un sistema di regolazione universale per coordinare questa ben nota risposta allo stress ambientale. Se fossimo riusciti a identificare il gene, o i geni, preposti al controllo di quel meccanismo avremmo potuto trasformarli in armi per sconfiggere le malattie e il declino che sono ormai un sinonimo di terza età.

Si è scoperto che vari geni individuati di recente, noti come DAF-2, PIT-1, AMP-1, CLK-1 e P66 influenzano la resistenza allo stress e la durata della vita nelle cavia di laboratorio, e questo suggerisce che possano far parte di un meccanismo fondamentale di sopravvivenza alle avversità ambientali (si veda la tabella a p. 53). I nostri due laboratori si sono però concentrati in particolare su un gene chiamato SIR2, le cui varianti compaiono in tutti gli organismi studiati finora, dal lievito all'uomo. La presenza di copie extra di questo gene aumenta la longevità di creature profondamente diverse fra loro come il lievito, i vermi nematodi e i moscerini della frutta, e stiamo cercando di stabilire se lo stesso accade in animali più grandi, come i topi.

Il gene SIR2 è stato uno dei primi geni della longevità a

essere identificato, per questo motivo è anche quello caratterizzato meglio, e vi sono segnali sempre più chiari che SIR2 è il regolatore chiave del meccanismo di sopravvivenza controllato geneticamente, in grado di estendere l'arco vitale e migliorare lo stato di salute.

Il silenzio è d'oro

Abbiamo scoperto che SIR2 è un gene della longevità interrogandoci sull'invecchiamento cellulare del comune lievito del pane, e domandandoci se, in un organismo così semplice, la degenerazione potesse essere controllata da un singolo gene. L'idea che comprendere l'arco vitale del lievito potesse dirci qualcosa sull'invecchiamento umano a molti sembrava insensata. Nel lievito, l'invecchiamento

codificano per la fabbrica di proteine della cellula – nota come DNA ribosomale (rDNA). Nel genoma delle cellule del lievito esistono in media oltre 100 ripetizioni di rDNA, ed è difficile mantenerle stabili. Le sequenze ripetitive tendono a «ricombinarsi» fra loro, un processo che negli esseri umani può portare all'insorgenza di varie malattie, fra cui il cancro e la corea di Huntington. Le nostre scoperte sul lievito suggerivano che l'invecchiamento delle cellule madri fosse indotto da qualche forma d'instabilità dell'rDNA che veniva mitigata dalle proteine Sir.

In effetti, trovammo un'inattesa forma d'instabilità dell'rDNA. Dopo numerose divisioni, le cellule madri del lievito sviluppano copie supplementari di rDNA sotto forma di anelli circolari che si staccano dal genoma. Questi circoli extra cro-

primmo ben presto, e con grande sorpresa, che copie extra del gene estendevano fino al 50 per cento la durata della vita dei nematodi. A stupirci non fu solo questa comunanza fra organismi estremamente distanti dal punto di vista evolutivo, ma anche il fatto che i vermi adulti hanno solo cellule che non si dividono ulteriormente, per cui il meccanismo replicativo dell'invecchiamento nel lievito non era applicabile ai nematodi. Volevamo sapere esattamente in che modo agisse SIR2.

Come scoprimmo ben presto, il gene codifica per un enzima con un'attività del tutto nuova. Gran parte del DNA cellulare si trova generalmente avvolto intorno a complessi di proteine «impacchettatrici», chiamate istoni, a cui sono associati alcuni marcatori chimici, i gruppi acetilici, che determinano il grado in cui il DNA è

Gli organismi costretti a ridurre il consumo di cibo vivono più a lungo e godono di una salute migliore

si misura stabilendo quante volte, prima di morire, le cellule madri si dividono per produrre cellule figlie. La durata media della vita di una cellula del lievito equivale a circa 20 divisioni.

Uno degli autori di questo articolo, Lenny Guarente, cominciò selezionando le colonie di lievito le cui cellule vivevano più a lungo della norma, nella speranza di trovare i geni della loro longevità. Dalle analisi emerse una singola mutazione in un gene chiamato SIR4, che codifica per parte di un complesso di proteine contenenti l'enzima Sir2. La mutazione in SIR4 fa sì che la proteina Sir2 si raccolga nella regione più ripetitiva del genoma del lievito, un tratto contenente i geni che

mosomali di rDNA (ERC) vengono copiati insieme ai cromosomi della cellula madre prima della divisione cellulare, ma restano nel nucleo dopo che questa si è conclusa. Di conseguenza, una cellula madre accumula un numero sempre più alto di circoli che, alla fine, ne segnano il destino, forse perché la copiatura degli ERC richiede così tante risorse che la cellula non riesce più a replicare il proprio genoma.

Tuttavia, quando la cellula del lievito veniva dotata di una copia supplementare del gene SIR2, la formazione degli anelli di rDNA risultava inibita e la vita della cellula si allungava del 30 per cento. Questo spiegava l'azione di SIR2 come gene regolatore della longevità nel lievito; ma sco-

strettamente impacchettato. La rimozione dei gruppi acetilici fa sì che il filamento di DNA si avvolga ancora più strettamente intorno agli istoni, impedendo l'accesso agli enzimi responsabili dell'estruzione degli anelli di rDNA dal cromosoma. Questa forma deacetilata di DNA è detta silente perché tutti i geni presenti in quelle regioni del genoma sono inattivi.

Il ruolo delle proteine Sir nel silenziamento dei geni era già noto, Sir2 è uno dei vari enzimi in grado di rimuovere i gruppi acetilici dagli istoni, ma abbiamo scoperto che è l'unico la cui attività enzimatica necessita assolutamente di una piccola molecola, chiamata NAD, usata come canale in molte reazioni metaboliche cellulari. L'associazione fra Sir2 e NAD era molto interessante perché collegava l'attività di Sir2 al metabolismo e quindi, potenzialmente, al rapporto fra dieta e invecchiamento osservato nei regimi di restrizione calorica.

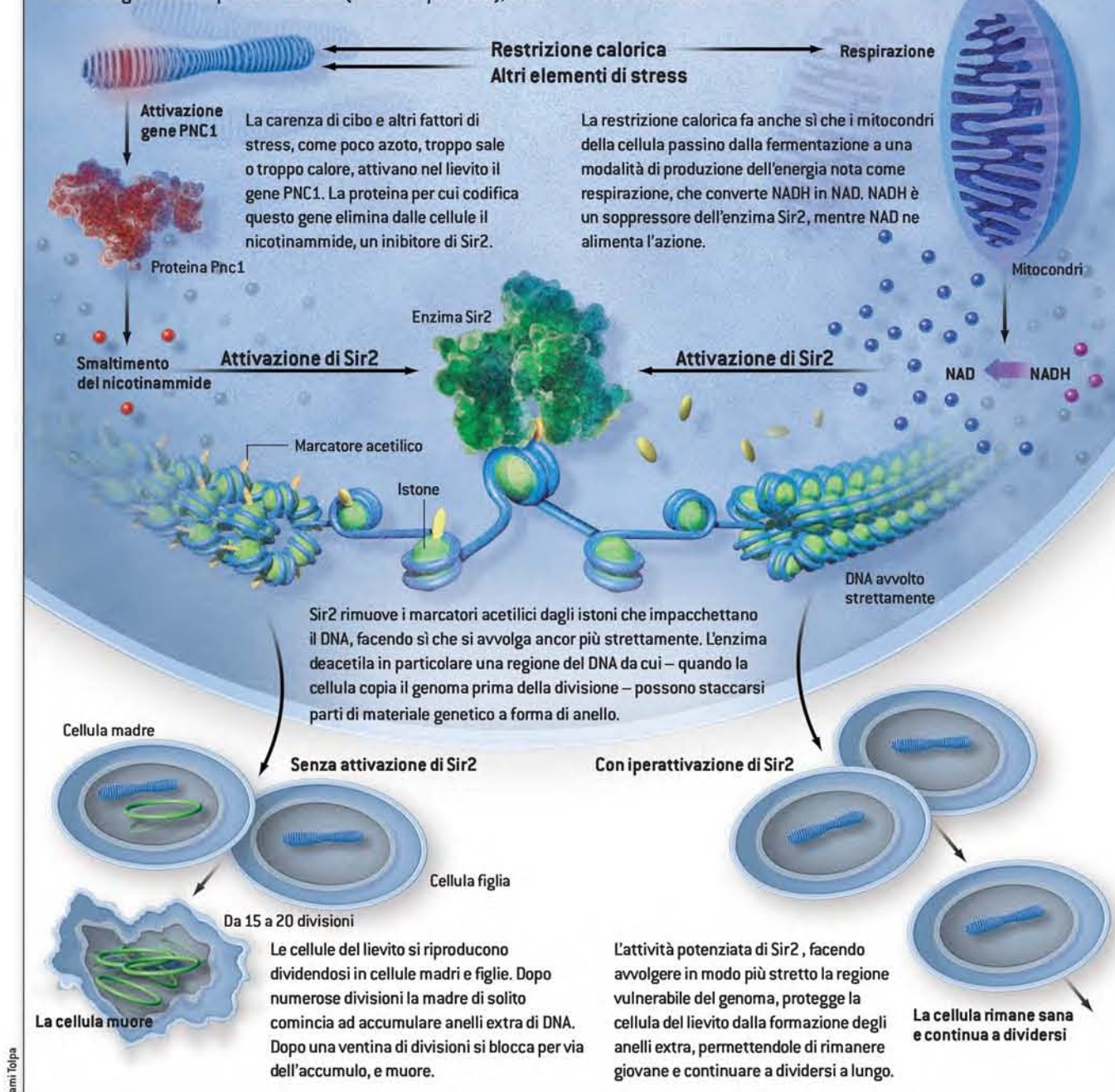
Il ruolo delle calorie

La riduzione di apporto calorico nell'organismo è l'intervento più noto fra quelli finora sperimentati per allungare la durata della vita. Scoperto oltre settant'anni fa, è tuttora l'unico metodo di cui sia stata

L'ENZIMA E IL LIEVITO STRESSATO

Un moderato livello di stress estende l'arco vitale del lievito di circa il 30 per cento stimolando l'aumento dell'attività dell'enzima Sir2. I fattori di stress possono incrementare l'attività di Sir2 seguendo due percorsi distinti (*mostrati qui sotto*), che

sfociano entrambi nella soppressione di un inibitore di Sir2. Il Sir2 iperattivato a sua volta reprime un'instabilità del genoma che normalmente porterebbe alla morte delle cellule del lievito dopo circa 20 cicli di divisione cellulare.



In sintesi/Spostare i confini della vita

- I geni che controllano la resistenza di un essere vivente agli stress ambientali provocano cambiamenti in tutto l'organismo, potenziandone temporaneamente le capacità per permettergli di sopravvivere.
- Se questa risposta allo stress è attiva sul lungo termine, è in grado di prolungare la durata della vita in un'ampia varietà di organismi, e di prevenire le malattie.
- Le sirtuine sono una famiglia di geni che potrebbero funzionare come regolatori chiave in questo meccanismo di sopravvivenza.
- Capire i meccanismi attraverso cui riescono a migliorare la salute umana e promuovere la longevità potrebbe condurre allo sviluppo di cure mediche specifiche, a un'estensione della durata della vita e alla sconfitta delle malattie.

dimostrata l'efficacia. Un regime di restrizione prevede di solito una riduzione del consumo di cibo fra il 30 e il 40 per cento rispetto a ciò che è considerato normale per la specie. Gli animali sottoposti a questa dieta oltre a vivere di più godono anche di una salute migliore. La dieta sembra anche ostacolare l'insorgenza di varie malattie fra cui il cancro, il diabete e perfino i distur-

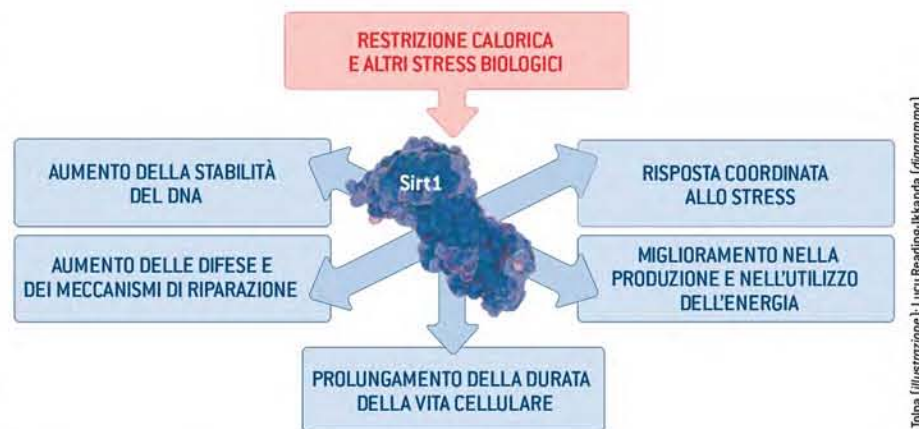
bi neurovegetativi. È come se l'organismo fosse iperattivato per la sopravvivenza. L'unico svantaggio sembra essere, in alcune specie, una perdita di fertilità.

L'idea di comprendere come agisce la restrizione calorica e sviluppare medicine capaci di riprodurre i benefici ha tentato gli studiosi per decenni (si veda l'articolo *Le basi scientifiche della pillola anti-*

invecchiamento di Mark A. Lane, Donald K. Ingram e George S. Roth, in «Le Scienze» n. 410, ottobre 2002). Il fenomeno è stato a lungo attribuito a un semplice rallentamento del metabolismo – cioè della produzione di energia delle cellule a partire da molecole carburanti – e quindi riduzione dei suoi residui tossici in risposta al minore apporto di cibo.

Ma oggi questa visione si rivela inesatta. La restrizione calorica non rallenta il metabolismo nei mammiferi, e addirittura lo accelera nel lievito e nei vermi. Siamo convinti che la restrizione calorica sia un fattore di stress biologico paragonabile alla naturale scarsità di cibo e che induca una risposta difensiva per aumentare le probabilità di sopravvivenza dell'organismo. Nei mammiferi, quando l'alimentazione è scarsa si alterano i meccanismi di difesa e riparazione cellulare, la produzione di energia e l'attivazione della morte cellulare programmata nota come apoptosi. Non vedevamo l'ora di capire che parte avesse Sir2 in questi cambiamenti, e quindi la prima cosa che facemmo fu esaminare il ruolo durante la restrizione calorica degli organismi semplici.

Scoprimmo così che nel lievito una minore disponibilità di cibo influenza due processi che aumentano l'attività enzimatica di Sir2 nelle cellule. Da un lato, la restrizione calorica attiva un gene chiamato PNC1, che produce un enzima che elimina dalle cellule la nicotinammide, una molecola simile alla vitamina B3 che normalmente inibisce Sir2. Coerentemente con l'idea che la restrizione calorica sia un elemento di stress da cui s'innescano una reazione di sopravvivenza, PNC1 è anche



Tami Topa (illustrazione); Lucy Reading-Ikkanda (diagramma)

DIRETTORE D'ORCHESTRA. L'enzima Sirt1 sembra essere responsabile degli effetti positivi sulla salute e sulla longevità dei mammiferi sottoposti a un regime di restrizione calorica. La scarsità di cibo e altri stress di carattere biologico innescano un aumento dell'attività di Sirt1, che a sua volta altera l'attività cellulare. Con l'aumento della produzione di alcune molecole che fanno da segnale, per esempio l'insulina, Sirt1 può anche coordinare la risposta agli stress di tutto l'organismo vivente.

GLI AUTORI

DAVID A. SINCLAIR e LEONARD P. GUARENTE hanno cominciato a collaborare all'identificazione dei geni regolatori della longevità e a svelarne i meccanismi nel 1995. Sinclair è direttore dei Paul F. Glenn Laboratories for the Biological Mechanisms of Aging della Harvard Medical School, ed è professore associato del Broad Institute for Systems Biology di Cambridge, Massachusetts. Guarente ha una cattedra di biologia al Massachusetts Institute of Technology, ha scoperto che il gene SIR2 controlla la durata della vita nel lievito e ha mostrato che l'enzima per cui codifica è responsabile dei benefici della restrizione calorica. I due scienziati sono impegnati a indagare il SIRT1, il corrispettivo nei mammiferi del SIR2, e ciascuno dei due ha fondato una società biotecnologica per sviluppare molecole in grado di attivare le sirtuine a scopo farmaceutico.

Anche se ottenessimo dei vantaggi da un minore apporto calorico, una dieta radicale non sarebbe la giusta soluzione

stimolato da altri fattori di stress più deboli che allungano la vita del lievito, come l'aumento di temperatura o una quantità eccessiva di sale.

Il secondo processo stimolato dalla restrizione calorica nel lievito è la respirazione, una produzione di energia che crea NAD come sottoprodotto e contemporaneamente abbassa i livelli della sua controparte, NADH. Stando ai risultati, non solo Sir2 è attivato da NAD ma è anche inibito da NADH, quindi l'alterazione del rapporto fra NAD e NADH influenza profondamente l'attività dell'enzima.

Dopo aver osservato che lo stress biologico che allunga la vita incrementa anche l'attività di Sir2, la nostra domanda è diventata: Sir2 è necessario per aumentare la longevità? La risposta è decisamente positiva. Un modo per stabilire se l'enzima

è essenziale a questo processo consiste nel rimuovere il gene che lo codifica e vedere se l'effetto permane. In organismi della complessità di un moscerino della frutta, la restrizione calorica ha bisogno di SIR2 per prolungare la durata della vita. E poiché un moscerino adulto ha numerosi tessuti analoghi ai mammiferi riteniamo probabile che anche in questi ultimi la restrizione calorica necessiti dell'intervento di SIR2.

Ma se mai gli esseri umani dovessero riuscire a godere dei vantaggi della restrizione calorica, una dieta radicale non è la strada più indicata. Sarebbe invece necessario sviluppare farmaci in grado di modulare in modo analogo l'attività di Sir2 e delle proteine imparentate, le sirtuine. Un composto in grado di attivare le sirtuine, o STAC, che si è dimostrato particolarmente interessante è il resvera-

tolo, una piccola molecola presente nel vino rosso e fabbricata da varie piante in risposta agli stress. Altri 18 composti prodotti dalle piante in condizioni stressanti si sono rivelati capaci di modulare le sirtuine, indicando che probabilmente le piante usano queste molecole per controllare i propri enzimi Sir2.

Somministrando il resveratrolo al lievito, ai vermi e ai moscerini, o sottoponendoli a restrizione calorica, la vita di questi organismi si allunga di circa il 30 per cento, ma solo se hanno il gene SIR2. Per di più, un moscerino che produca quantità superiori di Sir2 ha un arco di vita più lungo che non può essere prolungato dal resveratrolo o dalla restrizione calorica. La conclusione più semplice è che sia la restrizione calorica sia il resveratrolo prolungano la vita dei moscerini attivando l'enzima Sir2.

I MECCANISMI GENETICI CHE ALLUNGANO LA VITA

Gli scienziati che studiano la longevità hanno identificato un insieme di geni in grado di influenzare la durata della vita in organismi differenti. Alcuni di questi geni, come SIR2 e i geni a esso imparentati (le sirtuine), favoriscono l'allungamento della vita se sono presenti in più copie, oppure quando è incrementata l'attività delle proteine per cui codificano. Poiché esistono molti geni, e relative proteine, che hanno un effetto negativo sulla durata della vita, ridurne l'azione aumenta la longevità.

Nei vermi, per esempio, il gene che codifica per i recettori sia

dell'insulina sia del «fattore di crescita 1» (IGF-1), si chiama DAF-2. La soppressione della sua attività nei vermi adulti prolunga la vita dell'organismo di circa il 100 per cento. Anche la soppressione di vari altri geni legati alla crescita, o l'intervento nei meccanismi molecolari da loro innescati, sembrano favorire la longevità.

Molti dei geni elencati, o le relative proteine, regolano le sirtuine durante la restrizione calorica, suggerendo che potrebbero far parte di un'importante rete che governa l'invecchiamento. Rete che potrebbe essere diretta da SIR2 e dai geni della stessa famiglia.

GENE O MECCANISMO (EQUIVALENTE NELL'UOMO)	ORGANISMO/ ALLUNGAMENTO DELLA VITA	PIÙ O MENO È MEGLIO	PRINCIPALI PROCESSI INFLUENZATI	POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI DELLA MANIPOLAZIONE
SIR2 (SIRT1)	Lievito, vermi, moscerini/ 30 per cento	Più	Sopravvivenza, metabolismo e risposta della cellula allo stress	Nessuno conosciuto
TOR (TOR)	Lievito, moscerini, vermi/ dal 30 al 250 per cento	Meno	Crescita cellulare e capacità di avvertire la disponibilità di nutrimento	Aumento delle infezioni, cancro
Daf/FoxO proteine (Insulina, IGF-1)	Vermi, moscerini, topi/ 100 per cento	Meno	Crescita e metabolismo del glucosio	Nanismo, sterilità, declino cognitivo, degenerazione dei tessuti
Geni orologio (Geni CoQ)	Vermi/30 per cento	Meno	Sintesi del co-enzima Q	Nessuno conosciuto
Amp-1 (AMPK)	Vermi/10 per cento	Più	Metabolismo e risposta allo stress	Nessuno conosciuto
Ormone della crescita (Ormone della crescita)	Topi, ratti/ dal 7 al 150 per cento	Meno	Regolazione dimensione del corpo	Nanismo
P66Shc (P66Shc)	Topi/27 per cento	Meno	Produzione di radicali liberi	Nessuno conosciuto
Catalasi (CAT)	Topi/15 per cento	Più	Detossificazione del perossido di idrogeno	Nessuno conosciuto
Prop1, pit1 (Pou1F1)	Topi/42 per cento	Meno	Controllo dell'attività pituitaria	Nanismo, sterilità, ipotiroidismo
Cloto (Cloto)	Topi/ dal 18 al 31 per cento	Più	Regolazione di insulina, IGF-1 e vitamina D	Resistenza all'insulina
Matusalemme (CD97)	Moscerini/ 35 per cento	Meno	Resistenza allo stress e comunicazione fra neuroni	Nessuno conosciuto

I moscerini cui viene somministrato il resveratrolo non solo vivono più a lungo pur mangiando quanto vogliono, ma non subiscono il calo di fertilità spesso associato alla restrizione calorica. Questa è una buona notizia per chi spera di curare le malattie umane con molecole che condizionano gli enzimi Sir2; ma prima dovremo comprendere meglio il ruolo di Sir2 nei mammiferi.

Il direttore d'orchestra

La versione del gene del lievito SIR2 nei mammiferi si chiama SIRT1 e il gene codifica per una proteina, la Sirt1, che oltre a svolgere la stessa attività enzimatica di Sir2 è in grado di deacetilare una più ampia varietà di proteine sia dentro il nucleo della cellula sia nel citoplasma. Molte di que-

ste proteine bersaglio di Sirt1 sono state identificate, e sappiamo che controllano processi cruciali, come l'apoptosi, le difese cellulari e il metabolismo. Il potenziale ruolo di aumento della longevità dei geni della famiglia SIR2 sembra quindi essersi conservato anche nei mammiferi. Non sorprende, tuttavia, che in organismi più grandi e complessi le sirtuine raggiungano i loro risultati per vie più complicate.

Livelli più alti di Sirt1 nei topi e nei ratti, per esempio, fanno sì che alcune cellule sopravvivano agli stress che normalmente ne innescano il suicidio programmato. Sirt1 ottiene questo effetto regolando l'attività di diverse altre proteine chiave delle cellule, come p53, FoxO e Ku70, coinvolte nel fissare un valore di soglia per l'apoptosi o nell'attivare la riparazione cellulare. Quindi, Sirt1 migliora i meccanismi di

riparazione delle cellule facendo guadagnare loro del tempo.

Nell'arco della vita di un organismo, la perdita di cellule dovuta all'apoptosi può essere un fattore importante dell'invecchiamento, soprattutto per i tessuti non rigenerabili come quelli di cuore e cervello; il rallentamento di questo processo può quindi essere un modo in cui le sirtuine promuovono salute e longevità. Uno straordinario esempio della capacità di Sirt1 di favorire la sopravvivenza cellulare nei mammiferi è riscontrabile nella mutazione walleriana del topo. In questi topi è duplicato un singolo gene, e la mutazione rende i loro neuroni altamente resistenti allo stress, proteggendoli dall'ictus, dagli effetti tossici della chemioterapia e dalle malattie neurodegenerative.

Nel 2004 Jeffrey D. Milbrandt della

Washington University di Saint Louis ha dimostrato, con i suoi colleghi, che nei topi la mutazione walleriana incrementa l'attività di un enzima che produce il NAD, e che il NAD aggiuntivo protegge i neuroni attivando Sirt1. In più, Milbrandt ha scoperto che alcuni composti STAC, come il resveratrolo, hanno un effetto protettivo simile alla mutazione walleriana sui neuroni dei topi normali.

In uno studio più recente, il francese Christian Néri dell'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, ha mostrato che in due differenti modelli animali sia il resveratrolo e sia la fisetina, un altro STAC, prevengono la morte delle cellule nervose causata dal morbo di Huntington. In entrambi i casi la protezione fornita dagli STAC richiedeva l'attività dei geni della famiglia delle sirtuine.

L'effetto protettivo delle sirtuine a livello cellulare è ormai sempre più chiaro. Ma se questi geni mediano i benefici apportati dalla restrizione calorica, rimane da capire in che modo la dieta riesca a regolarne l'attività, e quindi il ritmo dell'invecchiamento nell'intero organismo. Una recente ricerca condotta da Pere Puigserver della Johns

L'attività di Sirt1 nell'organismo, comunque, potrebbe essere mediata da più meccanismi. Un'altra ipotesi affascinante è che i mammiferi registrino la disponibilità di cibo in base alla quantità di energia immagazzinata sotto forma di grasso corporeo. Le cellule adipose secernono degli ormoni che trasmettono segnali agli altri tessuti dell'organismo, ma il loro messaggio dipende dai livelli di grasso immagazzinato. Riducendo la massa adiposa, la restrizione calorica può stabilire un sistema di segnali ormonali che comunica la «scarsità» nutritiva da cui prendono il via le difese cellulari. A conferma di quest'ipotesi, i topi geneticamente modificati per rimanere magri a prescindere dall'apporto calorico tendono a vivere più a lungo.

Questa possibilità ci ha fatto domandare se Sirt1 non regoli anche l'accumulo di grasso in risposta alla dieta. E infatti, dopo una limitazione alimentare l'attività della proteina nelle cellule adipose aumenta, provocando lo spostamento delle riserve di grasso dalle cellule al flusso sanguigno, in vista di una loro conversione in energia all'interno di altri tessuti. La nostra ipotesi è che Sirt1 rilevi il diminuito apporto di

na complessa detta NF- κ B, che induce la risposta infiammatoria. Lo stesso effetto è provocato dal resveratrolo, il composto che attiva Sirt1. Si tratta di una scoperta particolarmente incoraggiante, sia perché la ricerca delle molecole che inibiscono NF- κ B è un'area molto attiva dello sviluppo farmacologico, sia perché un'ulteriore conseguenza nota della restrizione calorica è la sua capacità di inibire le infiammazioni eccessive.

Quindi se il gene SIR2 è il direttore d'orchestra di un sistema regolatore dell'invecchiamento attivato dallo stress, potrebbe dirigere una banda che include le reti ormonali, le proteine di regolazione intracellulare e altri geni associati con la longevità. Una delle scoperte più significative degli ultimi anni è che l'enzima Sirt1 regola la produzione di insulina e l'IGF-1, il «fattore di crescita 1» simile all'insulina, e che queste due molecole, a loro volta, sembrano regolare la produzione di Sirt1 nell'ambito di un complesso circuito di retroazione. La relazione fra Sirt1, IGF-1 e insulina è affascinante perché spiega come l'attività di Sirt1 in un tessuto è comunicata ad altre cellule dell'organismo. Inoltre,

Non conosciamo le cause precise dell'invecchiamento, ma abbiamo dimostrato che siamo in grado di ritardarlo

Hopkins University School of Medicine ha mostrato che, in condizioni di digiuno, nelle cellule del fegato aumentano i livelli di NAD, determinando un aumento di attività di Sirt1. Fra le proteine su cui agisce Sirt1 c'è un importante regolatore della trascrizione genetica chiamato PGC-1 α , che induce cambiamenti nel metabolismo del glucosio delle cellule. Insomma, si è scoperto che Sirt1 agisce sia come sensore della disponibilità nutritiva, sia come regolatore della risposta del fegato.

I risultati hanno suggerito che Sirt1 è un regolatore metabolico centrale nelle cellule del fegato, dei muscoli e adipose perché, attraverso i cambiamenti nel rapporto fra NAD e NADH, la proteina percepisce le variazioni dietetiche ed esercita un'influenza a lungo termine sul modello di trascrizione del gene. Ciò spiegherebbe come Sirt1 possa integrare molti dei geni e dei processi che hanno a che fare con la longevità (si veda la tabella a p. 34).

cibo e quindi regoli il livello di accumulo di grasso e di conseguenza il tipo di ormoni prodotti dalle cellule adipose. Questo effetto sulla massa adiposa e sui segnali che invia determinerebbe, a sua volta, il ritmo di invecchiamento dell'intero organismo, facendo di Sirt1 un parametro chiave della longevità favorita dalla restrizione calorica. Inoltre, stabilirebbe uno stretto legame fra la senescenza e i disturbi metabolici associati all'eccesso di grasso corporeo, fra cui il diabete di tipo 2. Intervenire farmacologicamente sui meccanismi di Sirt1 nelle cellule adipose potrebbe quindi aiutare a prevenire non solo l'invecchiamento, ma anche specifiche malattie.

Un altro importante processo modificato da Sirt1 è quello infiammatorio, coinvolto in disturbi come il cancro, l'artrite, l'asma e le malattie cardiache e neurodegenerative. Un recente studio di Martin W. Mayo, dell'Università della Virginia, ha mostrato che Sirt1 inibisce una protei-

è noto che i livelli circolanti di insulina e IGF-1 stabiliscono la durata della vita in svariati organismi: vermi, moscerini, topi, e forse anche esseri umani.

Dalla difesa alla prevenzione

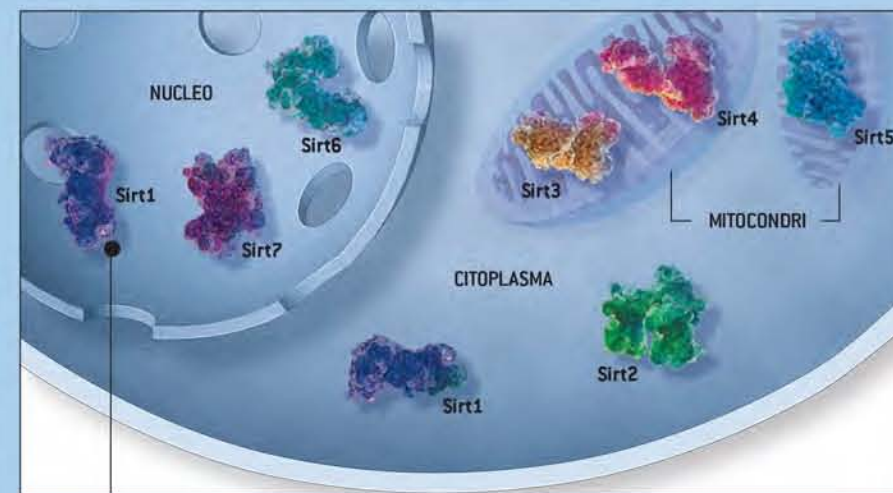
Anche se l'umanità cerca di rallentare l'invecchiamento da migliaia di anni qualcuno può aver difficoltà ad accettare l'idea che la lunghezza della vita possa essere controllata manipolando un gruppo di geni. Eppure sappiamo che è possibile ritardare l'invecchiamento nei mammiferi con una semplice variazione dietetica: la restrizione calorica. E abbiamo dimostrato che i geni della famiglia delle sirtuine controllano molti degli stessi processi molecolari regolati dalla restrizione calorica.

Sappiamo anche che la famiglia dei geni SIR2 si è evoluta moltissimo tempo fa, perché li troviamo in organismi che vanno dal lievito del pane ai parassiti ai

LE SIRTUINE NELLA CELLULA

L'enzima Sirt1 è la sirtuina meglio caratterizzata, ma non è l'unica presente nei mammiferi. I geni imparentati con SIRT1 codificano per enzimi simili che agiscono in varie zone della cellula. Sirt1 opera sia nel nucleo sia nel citoplasma, deacetilando altre proteine e quindi alterandone il comportamento. Molti dei suoi bersagli sono fattori di trascrizione che attivano direttamente i geni oppure sono regolatori di questi fattori (si vedano gli esempi a fianco), dando a Sirt1 il controllo di una vasta serie di funzioni cellulari cruciali.

Si è appena iniziato a identificare il ruolo delle altre sirtuine, e a stabilire se influenzino anch'esse la longevità. Sirt2, per esempio, è nota per la sua capacità di modificare la proteina «tubulina», un componente della cellula, e può condizionare la divisione cellulare. Sirt3 agisce sui generatori dell'energia della cellula, i mitocondri, e sembra contribuire alla regolazione della temperatura corporea. La funzione di Sirt4 e Sirt5 è ignota. Le mutazioni nel gene che codifica per Sirt6 sono state associate all'invecchiamento precoce.



ALCUNE PROTEINE BERSAGLIO DI SIRT1

FoxO1, FoxO3 e FoxO4: fattori di trascrizione di geni coinvolti nelle difese cellulari e nel metabolismo del glucosio.

Istoni H3, H4, e H1: controllano l'impacchettamento del DNA nei cromosomi.

Ku70: fattore di trascrizione che promuove la riparazione del DNA e la sopravvivenza cellulare.

MyoD: fattore di trascrizione che stimola la riparazione dei muscoli e dei tessuti.

NCoR: regolatore che influenza vari geni, fra cui quelli coinvolti nel metabolismo lipidico, nel

processo infiammatorio e nel funzionamento di altri regolatori, per esempio PGC-1 α .

NF- κ B: fattore di trascrizione che controlla il processo infiammatorio, la sopravvivenza cellulare e la crescita cellulare.

P300: regolatore preposto al trasferimento dei gruppi acetilici sugli istoni.

P53: fattore di trascrizione che innesca la morte programmata nelle cellule danneggiate.

PGC-1 α : regolatore che controlla la respirazione cellulare e che sembra svolgere un ruolo nello sviluppo muscolare.

PER APPROFONDIRE

GUARENTE L.P., *Ageless Quest: One Scientist's Search for Genes That Prolong Youth*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2002.

ROVNER S.L., *The Secrets of Aging*, in «Chemical & Engineering News», Vol. 82, n. 34, pp. 30-35, 23 agosto 2004.

BORDONE L., GUARENTE L.P., *Calorie Restriction, Sirt1 and Metabolism: Understanding Longevity*, in «Nature Reviews Molecular and Cell Biology», Vol. 6, pp. 298-305, aprile 2005.

SINCLAIR D.A., *Toward a Unified Theory of Caloric Restriction and Longevity Regulation*, in «Mechanisms of Ageing and Development», Vol. 126, n. 9, pp. 987-1002, settembre 2005.

vermi nematodi, fino agli uomini. In tutti questi organismi a eccezione dell'ultimo, non ancora messo alla prova, le sirtuine determinano la lunghezza della vita. Questo fatto ci fa pensare che i geni umani della famiglia delle sirtuine detengano la chiave della nostra salute e longevità.

I nostri due laboratori stanno conducendo esperimenti sui topi, da cui presto dovremmo sapere se il gene SIRT1 con-

trolla la salute e la durata della vita in un mammifero. Per conoscere esattamente il modo in cui i geni delle sirtuine condizionano la longevità umana occorrerà invece ancora qualche decennio. Chi oggi spera di ingoiare una pillola e vivere fino a 130 anni è nato un po' troppo presto, ma forse vivrà abbastanza per vedere la comparsa di molecole che modulano l'attività degli enzimi della famiglia delle sirtuine in gra-

do di curare malattie come il morbo di Alzheimer, il cancro, il diabete e le cardiopatie; per molti di questi farmaci sono state avviate sperimentazioni cliniche.

A lungo termine, ci aspettiamo che svelare i segreti dei geni della longevità consentirà di superare la cura delle malattie associate all'invecchiamento, addirittura impedendone l'insorgenza. Qualcuno potrebbe chiedersi se armeggiare con la durata della vita sia una buona idea. Ma all'inizio del XX secolo la speranza di vita alla nascita era di circa 45 anni, mentre ora è di 75, grazie agli antibiotici e alle misure di salute pubblica che permettono di superare o evitare le malattie infettive. La società si è adattata al drastico cambiamento della lunghezza di vita media, e pochi vorrebbero tornare a vivere senza questi progressi. Le generazioni future, abituate a vivere oltre i cent'anni, guarderanno ai nostri sforzi per migliorare la salute come ai resti primitivi di un'epoca lontana. ■