

“Senectus ipsa est morbus”

Publio Terenzio Afro (160 a.C. – Phormio)

Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

e-mail: mromano@units.it

Fisiopatologia dell’ Invecchiamento

**INVECCHIARE È
INEVITABILE**



**CRESCERE È UN
OPTIONAL**

visto su facciabuco.com 

Aspettativa di vita

Aspettativa di vita: indicatore statistico che esprime il numero medio di anni che un individuo o una coorte di individui si può aspettare di vivere, a partire da una certa età, in un determinato contesto socio-ambientale.

Aspettativa di vita nel 1900

Donne: ~36 anni
Uomini: ~34 anni

Aspettativa di vita nel 1950

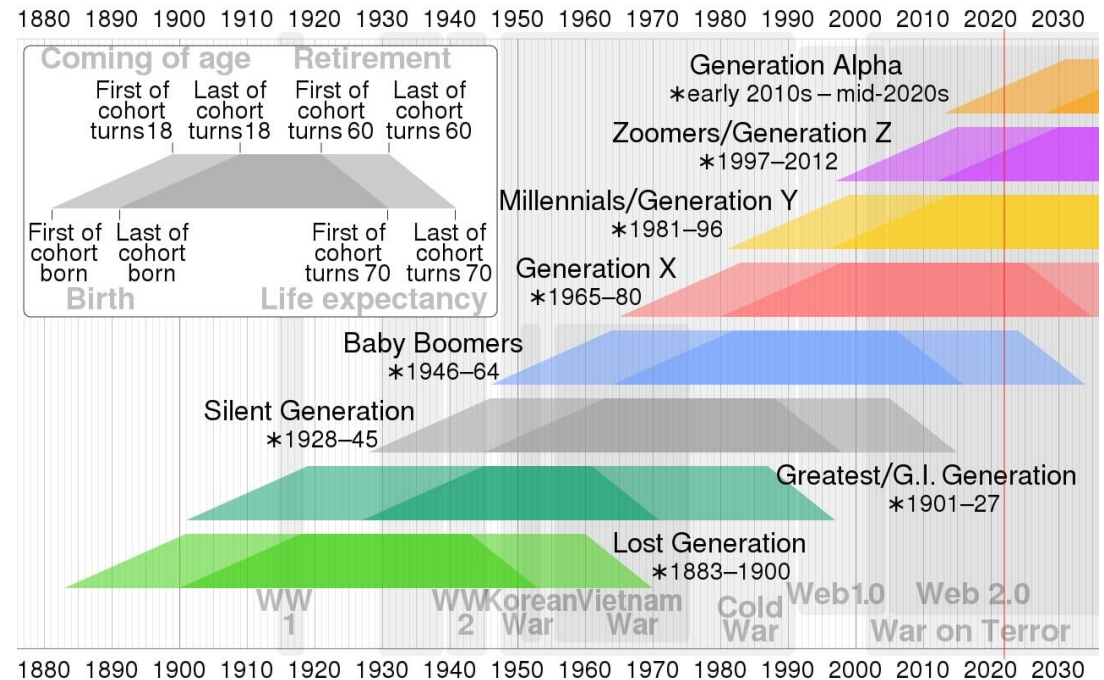
Donne: ~53 anni
Uomini: ~48-51 anni

Aspettativa di vita nel 2000

Donne: ~79-82 anni
Uomini: ~74-76 anni

Aspettativa di vita nel 2024 (stima)

Donne: ~80-85 anni
Uomini: ~75-80 anni



<https://www.geopop.it/generazioni-oggi-quali-e-quante-sono-spiegazione/>

Invecchiamento & aspettativa di vita

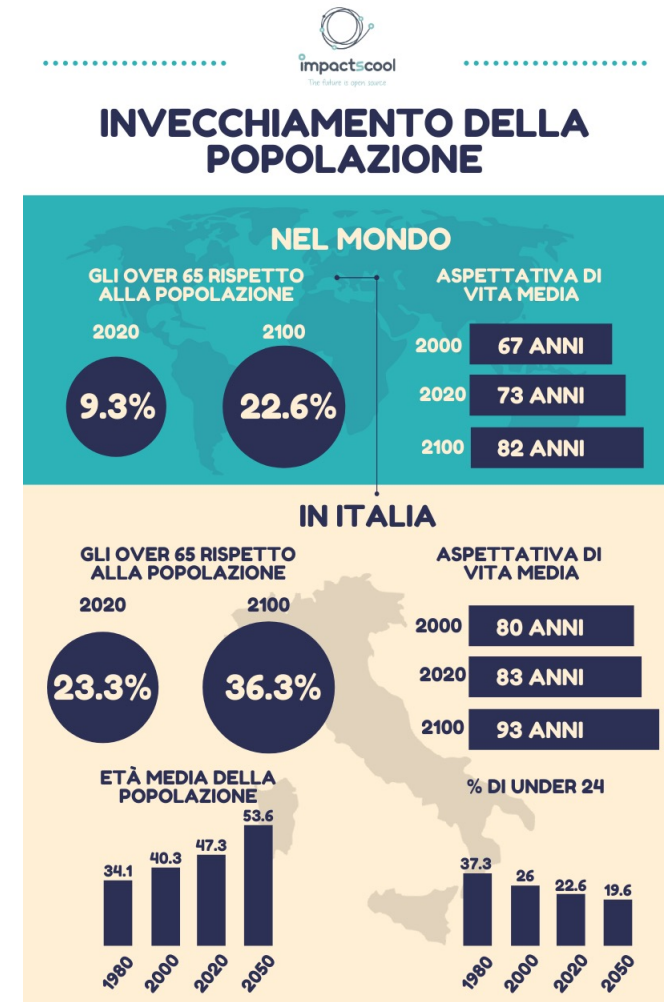
Aumento aspettativa di vita: sia a livello globale che in Italia, l'aspettativa di vita è in crescita continua. In Italia, si prevede che l'aspettativa di vita media raggiunga i 93 anni entro il 2100.

Invecchiamento popolazione: percentuale di persone over 65 è in aumento, indicando un trend di invecchiamento della popolazione. In Italia, la percentuale di over 65 passerà dal 23.3% del 2020 al 36.3% nel 2100.

Diminuzione popolazione giovane: percentuale di popolazione under 24 è in diminuzione sia a livello globale che in Italia, indicando una tendenza verso una popolazione più anziana.

Possibili spiegazioni

- **Miglioramenti sanità + condizioni di vita:** progressi medici e le migliori condizioni di vita contribuiscono all'aumento dell'aspettativa di vita.
- **Riduzione nascite:** tassi di natalità più bassi contribuiscono all'aumento dell'età media della popolazione e alla diminuzione della percentuale di giovani.
- **Politiche di welfare e pensionamento:** politiche di sostegno agli anziani e il sistema pensionistico influenzano la struttura demografica.
- **Educazione e consapevolezza sanitaria:** maggiore accesso all'istruzione e migliori pratiche di salute pubblica migliorano la longevità.



Più longevi ma con meno salute?

- **Aumento speranza di vita:** vita media si è allungata considerevolmente, con persone che si sentono "giovani" ben oltre i 60 anni e "vecchie" solo verso gli 80.
- **Maggiore incidenza malattie croniche:** aumento della longevità si accompagna però a un periodo più lungo in cui si convive con una o più malattie croniche, che possono influenzare negativamente la qualità della vita.
- **Declino riserve organiche:** invecchiamento, anche in assenza di malattie, comporta una graduale perdita delle riserve organiche e un compromesso dei meccanismi di autoregolazione (omeostasi), soprattutto in condizioni di stress.
- **Riduzione efficienza omeostatica:** invecchiando, il corpo diventa meno efficiente nel mantenere l'equilibrio interno (omeostasi) => Risposta più lenta agli stimoli + maggiore variabilità delle funzioni corporee + un tempo più lungo per ritornare allo stato di equilibrio dopo un evento esterno.

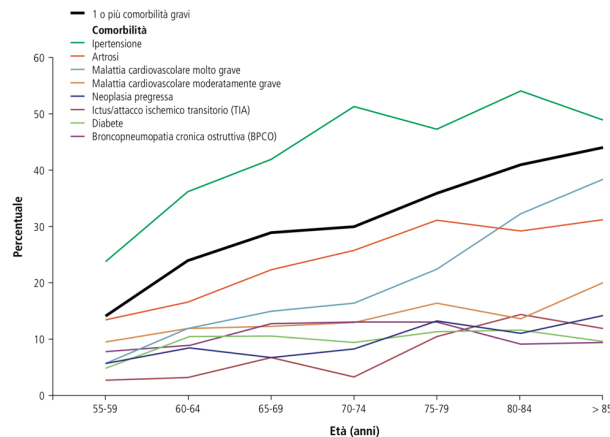
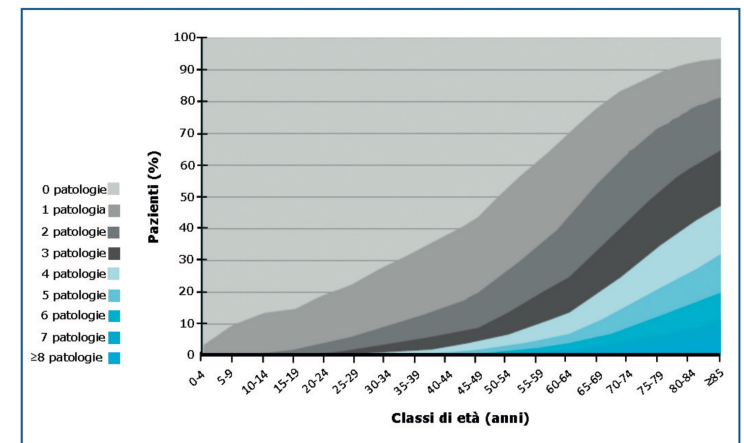


Figura 1.1 Andamento della percentuale di comorbidità in funzione dell'età.

- **Malattia di Alzheimer**
- **Demenze**
- **Osteoporosi**
- **Diabete**
- **Tumori**

Numero di condizioni patologiche croniche per gruppo di età



Perchè invecchiamo?

Invecchiamento: fenomeno complesso con diverse cause interconnesse.

No processo per sopravvivenza della specie: in natura non si osserva un accumulo di individui anziani in tutte le specie.

Molte teorie (oltre 300):

- **Teoria wear and tear:** l'invecchiamento è un effetto collaterale dell'usura delle cellule.
- **Teoria del Soma monouso** (Kirkwood, 1977): gli organismi investono energia nel mantenimento solo quanto basta per riprodursi, non per vivere in eterno.

Oltre le teorie, altri colpevoli

- **Danni al DNA:** il DNA si danneggia nel tempo, causando errori nella replicazione cellulare.
- **Telomeri:** le estremità dei cromosomi si accorciano con ogni divisione cellulare, fino a quando la cellula non muore.
- **Stress ossidativo:** i radicali liberi danneggiano le cellule.
- **Fattori esterni:** fumo, dieta, inquinamento, radiazioni.

Perchè invecchiamo

Le teorie dell'invecchiamento sono circa trecento.
Qui di seguito una sintetica spiegazione di quelle più note

• TEORIE MECCANICHE

Prima di Charles Darwin, l'idea comune era che tutti gli esseri viventi invecchiassero	così come ogni cosa gradualmente si consuma e diventa inutilizzabile
--	--

• TEORIE DELLO SPAZIO VITALE

Secondo queste teorie gli esseri viventi invecchiano	e muoiono per lasciare spazio alle generazioni successive
--	---

• TEORIE GENETICHE

Sono due le idee principali. La prima prevede l'esistenza di un programma intrinseco del Dna capace di far invecchiare le cellule e di conseguenza l'organismo.	La seconda si basa sul concetto di accumulo di mutazioni genetiche negative che alla fine comportano danni cellulari e deterioramento delle funzioni dell'organismo fino alla morte
---	---

• TEORIA DEI RIFIUTI TOSSICI

L'accumulo di sostanze tossiche nelle cellule dell'organismo ne determinerebbe	un danneggiamento da cui conseguirebbero l'invecchiamento e la morte
--	--

• TEORIA «WEAR AND TEAR»

È l'ipotesi che fa riferimento ai danni da usura: l'invecchiamento sarebbe la conseguenza del lavoro	fisiologico delle cellule, come succede per qualsiasi altra «macchina»
--	--

• TEORIA DEL CORPO «USA E GETTA»

Un organismo consumerebbe energie per sopravvivere un certo lasso di tempo e questo lasso di tempo è quello in cui può riprodursi.	Dopo questo periodo l'organismo non avrebbe più ragione di spendere energie. Da qui l'invecchiamento e la morte
--	---

• TEORIE EVOLUTIVE

Ci sono quelle non adattive e quelle adattive. Le prime parlano di accumulo di mutazioni dannose che portano all'invecchiamento, ma che non vengono eliminate perché compaiono in periodi successivi a quelli	della riproduzione (<i>quest'ultima va sempre preservata per la conservazione della specie</i>). Le altre sostengono che invecchiamento e morte sono, invece, funzionali alla sopravvivenza della specie
---	--

Corpo "usa & getta"

- **Teoria del "Disposable Soma"**: proposta da Thomas Kirkwood nel 1977 per spiegare l'invecchiamento.
- Questa teoria si basa sull'idea che le **risorse** di un organismo sono **limitate**, e che **gli organismi devono allocare queste risorse tra la riproduzione e la manutenzione del corpo**.
- ❖ **Risorse limitate**: gli organismi hanno risorse energetiche e risorse metaboliche limitate a loro disposizione. Devono decidere come utilizzare queste risorse per sopravvivere, crescere, riprodursi e mantenersi.
- ❖ **Bilancio tra riproduzione e manutenzione**: gli organismi devono fare una scelta tra l'allocazione di risorse alla riproduzione e all'auto-conservazione (manutenzione del proprio corpo). Più risorse vengono allocate alla riproduzione, meno ne rimangono per la manutenzione del corpo.
- ❖ **Invecchiamento come conseguenza della riproduzione**: se un organismo investe molte risorse nella riproduzione, avrà meno risorse a disposizione per la manutenzione del proprio corpo. Questo può portare a un accumulo di danni nel corso del tempo, poiché il corpo non può effettuare le riparazioni necessarie in modo adeguato. L'invecchiamento è visto come una conseguenza naturale di questa scelta.

Teoria del Disposable Soma: gli organismi investono risorse nella riproduzione a scapito della manutenzione del proprio corpo. Questo "trade-off" può portare ad un invecchiamento progressivo poiché il corpo non è in grado di affrontare il deterioramento cellulare e il danneggiamento con la stessa efficienza di un organismo giovane.

=> Invecchiamento è un processo complesso influenzato da molteplici fattori, tra cui genetica, ambiente e stili di vita, e la teoria del Disposable Soma è solo una delle molte teorie che cercano di spiegarlo.

Longevità vs Vulnerabilità

Bassa mortalità estrinseca → maggiore longevità

Alta mortalità estrinseca → vita breve

Specie	Durata vita media	Mortalità estrinseca	Caratteristiche chiave
Squalo della Groenlandia	400–500 anni	Molto bassa	Metabolismo lento, habitat profondo e freddo
Balena della Groenlandia	200+ anni	Bassa	Riparazione del DNA, pochi predatori
Vongola oceanica (Arctica islandica)	500+ anni	Molto bassa	Crescita lentissima, fondali freddi
Tartaruga gigante delle Seychelles	150–190 anni	Bassa	Guscio protettivo, vita lenta
Riccio di mare rosso	200+ anni	Bassa	Capacità rigenerativa, ambiente stabile
Scorfano Rougheye	200+ anni	Bassa	Vita in acque profonde, maturazione tardiva

Specie	Durata vita media	Mortalità estrinseca	Caratteristiche chiave
Effimere (Ephemeroptera)	1 giorno (5 min femmine)	Altissima	Nessun apparato boccale, vita solo per riprodursi
Moscerino della frutta	40–50 giorni	Alta	Ciclo vitale rapidissimo, riproduzione precoce
Camaleonte di Labord	4–5 mesi	Alta	Vita stagionale, muore dopo la riproduzione
Formiche maschio (droni)	~3 settimane	Alta	Vivono solo per accoppiarsi
Farfalle monarca adulte	1–6 settimane	Alta	Vita adulta breve, dedicata alla riproduzione
Pesce gobide nano	~59 giorni	Alta	Vertebrato con vita più breve, ambiente instabile

Interpretazione evolutiva:

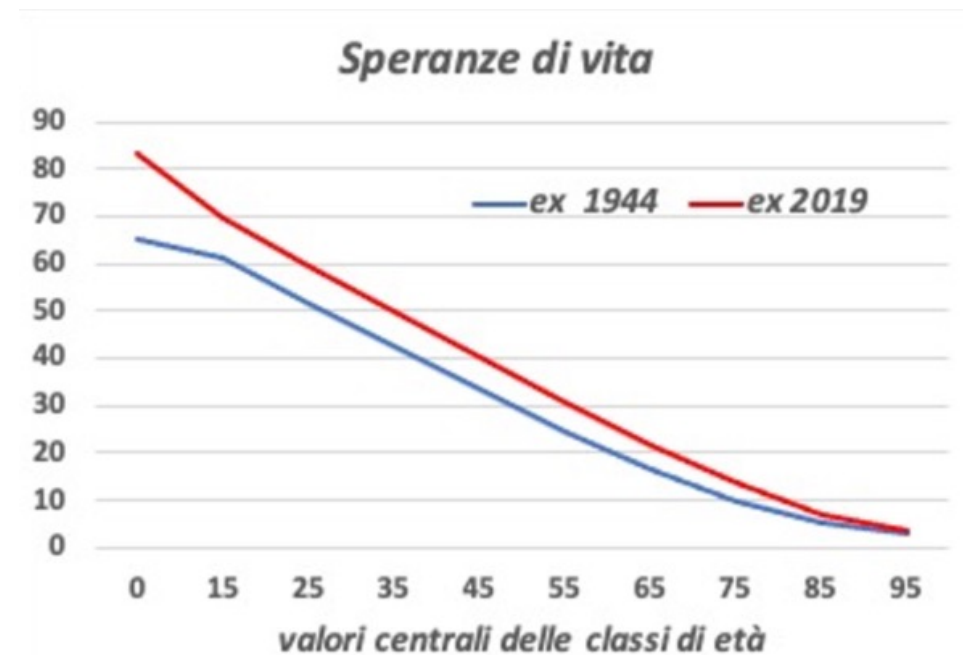
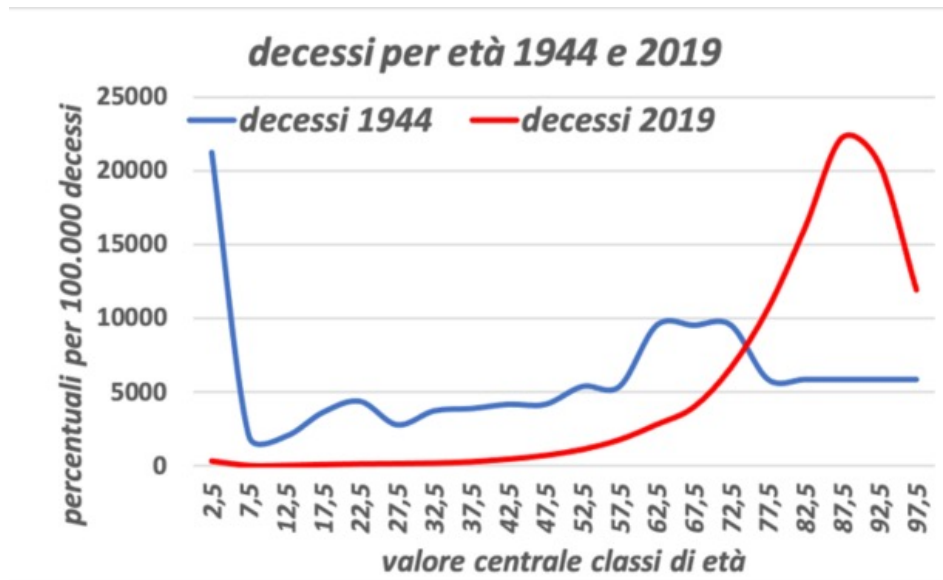
- Gli animali che vivono in ambienti sicuri e stabili tendono a sviluppare meccanismi biologici per vivere a lungo.
- Al contrario, quelli esposti a predatori, malattie o condizioni ambientali estreme puntano tutto sulla rapidità: crescita veloce, riproduzione precoce, e poi... fine corsa.

Caratteristiche dell'Invecchiamento

- Si manifesta attraverso una serie di cambiamenti universali che colpiscono tutti gli esseri viventi.
- Questi cambiamenti rappresentano i pilastri del declino biologico che caratterizza l'ultima fase della vita.

Aumento del tasso di mortalità

- Con l'avanzare dell'età, la probabilità di morte aumenta esponenzialmente.
- Questo fenomeno (**senescenza**) è dovuto all'accumulo di danni cellulari e all'incapacità dell'organismo di ripararli e mantenersi in equilibrio.
- Sopravvivenza diventa sempre più difficile, cedendo il passo a una maggiore fragilità e vulnerabilità.



Caratteristiche dell'Invecchiamento

Modificazioni nella composizione biochimica

- Alterazioni nella composizione dei tessuti: proteine, DNA e lipidi subiscono modifiche strutturali e funzionali, accumulando danni e perdendo la loro efficienza.
- Questo squilibrio biochimico contribuisce all'insorgenza di diverse patologie legate all'età.

Progressivo declino delle capacità fisiologiche

- Funzioni fisiche (forza muscolare, resistenza, coordinazione e sensibilità) si deteriorano gradualmente con l'avanzare dell'età.
- Questo declino fisiologico si traduce in una riduzione dell'autonomia e della capacità di svolgere le normali attività quotidiane.

Ridotta capacità di adattamento

- Compromissione della capacità dell'organismo di rispondere in modo efficace agli stimoli esterni e di fronteggiare lo stress.
- Cambiamenti ambientali, malattie o traumi: la risposta adattativa si indebolisce, aumentando la vulnerabilità e il rischio di complicanze.

Aumentata suscettibilità alle malattie

- Sistema immunitario: con l'età, perde la sua efficacia nel combattere infezioni e malattie. => aumenta la suscettibilità a diverse patologie (cancro, malattie cardiovascolari, neurodegenerative e autoimmuni).

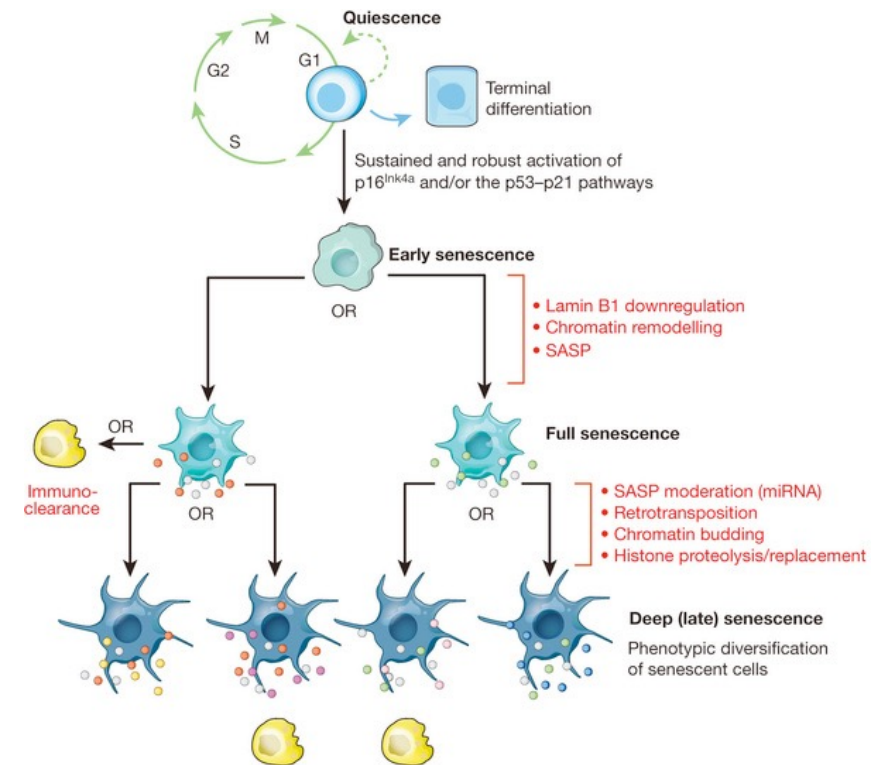
Caratteristiche della senescenza cellulare

Definizione

- Processo biologico irreversibile in cui le cellule cessano di dividersi e subiscono alterazioni distintive, sia nella forma che nelle attività.
- Cellule senescenti non muoiono, ma assumono un ruolo attivo nel segnalare al sistema immunitario la loro rimozione e nel rilascio di molecole che influenzano i tessuti circostanti.

Caratteristiche

- **Arresto proliferazione:** cellule senescenti cessano di dividersi e replicarsi.
- **Modifiche morfologiche:** cellule senescenti aumentano di dimensioni e assumono una forma irregolare, con nuclei più grandi e citoplasmi più densi.
- **Segnalazione paracrina:** rilasciano molecole infiammatorie e di crescita che influenzano le cellule vicine e il sistema immunitario.
- **Resistenza all'apoptosi:** sono resistenti all'apoptosi, rendendole difficili da eliminare, persistendo nei tessuti e contribuendo potenzialmente all'infiammazione cronica.



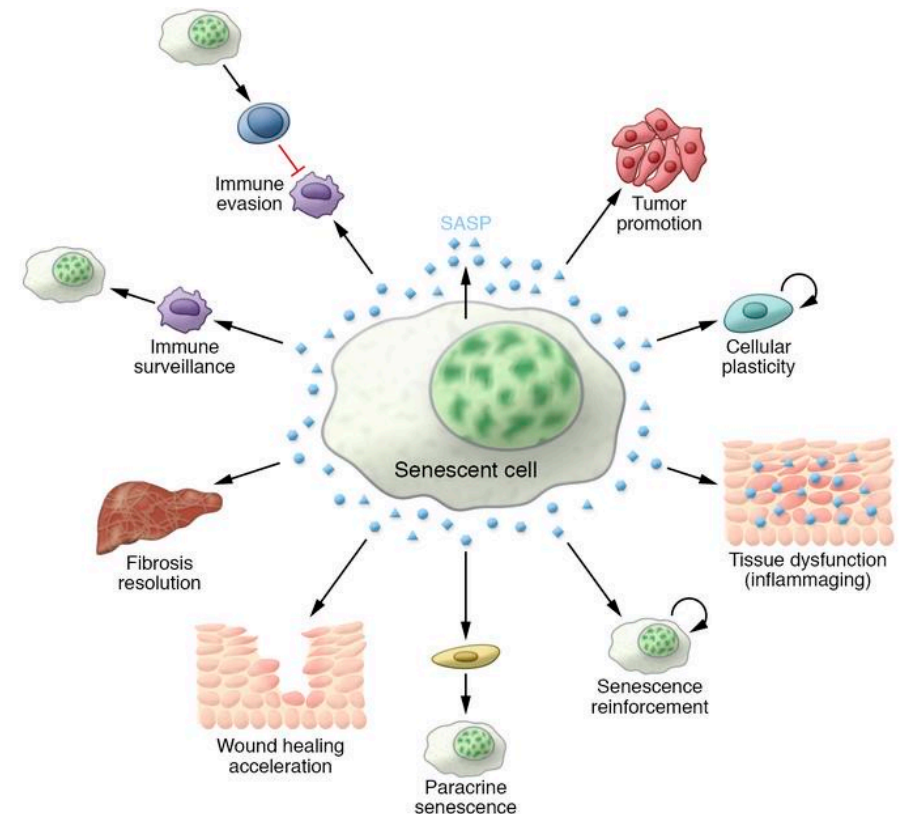
Funzioni della senescenza cellulare

Positive

- **Prevenzione del cancro:** arresto della proliferazione e la segnalazione paracrina possono impedire la crescita di cellule tumorali.
- **Guarigione delle ferite:** cellule senescenti possono promuovere la rimozione di detriti cellulari e la produzione di fattori di crescita che favoriscono la guarigione.
- **Modulazione della risposta immunitaria:** cellule senescenti possono attivare il sistema immunitario per eliminare cellule danneggiate o infette.

Negative:

- **Infiammazione:** cellule senescenti rilasciano molecole pro-infiammatorie che possono contribuire all'infiammazione cronica se non vengono eliminate correttamente.
- **Invecchiamento:** accumulo di cellule senescenti nei tessuti è associato all'invecchiamento e all'insorgenza di malattie legate all'età, come il cancro e le malattie neurodegenerative.



Età cronologica & biologica

Differenza tra età cronologica e biologica

- **Età cronologica:** numero di anni vissuti dalla nascita.
- **Età biologica:** riflette lo stato di salute e l'efficienza funzionale del corpo, che può variare rispetto all'età cronologica.

Variazioni individuali nell'invecchiamento

- Due persone della stessa età cronologica possono avere età biologiche diverse.
- Fattori genetici, stile di vita, alimentazione e attività fisica influenzano l'età biologica.

Indicatori di invecchiamento biologico

- Segni fisici (come la qualità della pelle, la massa muscolare, e la densità ossea).
- Funzioni fisiologiche (come la capacità cardiovascolare, la funzione polmonare, e il metabolismo).
- Markers molecolari (come i livelli di infiammazione, danni al DNA, e telomeri).

Influenza dello stile di vita sull'età biologica

- **Abitudini salutari** (dieta equilibrata, esercizio fisico regolare e sonno adeguato): possono **rallentare** l'invecchiamento biologico.
- **Comportamenti dannosi** (fumo, abuso di alcol e stress cronico): possono **accelerare** l'invecchiamento biologico.
- **Benessere psicologico + gestione dello stress:** ruolo nell'invecchiamento biologico.

Studi sull'influenza di abitudini di vita e alimentazione nell'invecchiamento

Studio Framingham Heart Study (1948)

<https://www.nhlbi.nih.gov/science/framingham-heart-study-fhs>

- Uno degli studi più antichi e completi sul fattore di rischio cardiovascolare.
- Abitudini di vita sane (non fumare), mantenere un peso corporeo sano e fare esercizio fisico regolarmente, riducono significativamente il rischio di malattie cardiache e ictus.

Studio Nurses' Health Study (1992)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33188079/>

- Valutato per 20 anni. Ha associato un consumo elevato di frutta e verdura a un minor rischio di morte per malattie cardiovascolari e cancro.

Studio Adventist Health Study (2005)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30487555/>

- Seguito per 10 anni. Ha scoperto che gli individui che seguivano una dieta vegetariana o vegana avevano un rischio ridotto del 25% di mortalità per tutte le cause rispetto ai consumatori di carne.

Studio Okinawa Centenarian (2009)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24462788/>

- Analisi di 827 centenari di Okinawa (Giappone). Ha rilevato una correlazione tra dieta ricca di vegetali, basso consumo di calorie e attività fisica regolare con una maggiore longevità e salute.

- PNAS 2015 Nuova Zelanda (Dunedin), tra il 72 e il 73, osservazione dei principali indicatori di età anagrafica in concomitanza di varie tappe della vita: 26, a 32 e a 38 anni.
- Lista di 18 marcatori fisiologici di invecchiamento finalizzati a identificare un'età biologica.
- [pressione sanguigna;](#)
- [metabolismo;](#)
- [funzioni renale,](#)
- [polmonare ed epatica;](#)
- [colesterolo;](#)
- [sistema immunitario;](#)
- [salute dei denti](#)
- [lunghezza dei telomeri,](#)
- [abilità di coordinamento, di equilibrio e cognitive.](#)
- Media del ritmo di invecchiamento osservato tra i 1000 volontari: 1.2 anni ogni anno

Invecchiamento inizia da giovani...e non è uguale per tutti!

Quantification of biological aging in young adults

Daniel W. Belsky^{a,b,1}, Avshalom Caspi^{c,d,e,f}, Renate Houts^c, Harvey J. Cohen^a, David L. Corcoran^e, Andrea Danese^{f,g}, HonaLee Harrington^c, Salomon Israel^h, Morgan E. Levineⁱ, Jonathan D. Schaefer^c, Karen Sugden^c, Ben Williams^c, Anatoli I. Yashin^b, Richie Poulton^j, and Terrie E. Moffitt^{c,d,e,f}

Author Affiliations 

Edited by Bruce S. McEwen, The Rockefeller University, New York, NY, and approved June 1, 2015 (received for review March 30, 2015)

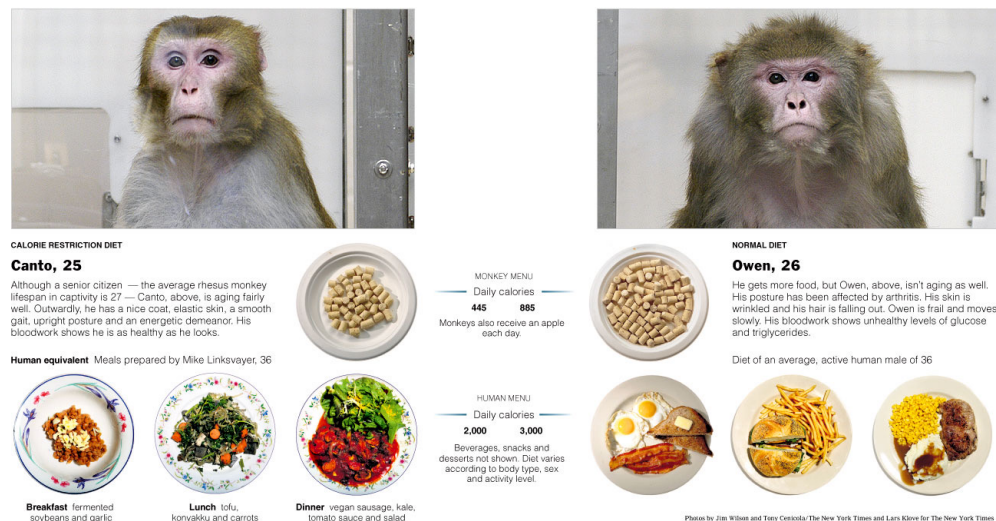
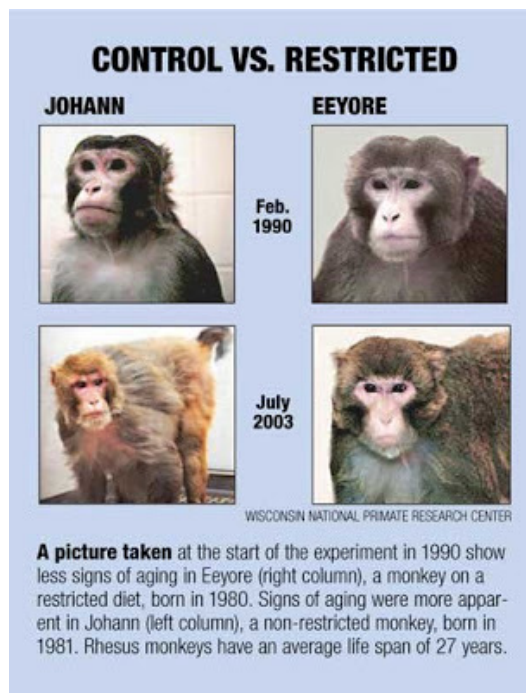
Abstract Full Text Authors & Info Figures SI Metrics Related Content PDF PDF + SI

Significance

The global population is aging, driving up age-related disease morbidity. Antiaging interventions are needed to reduce the burden of disease and protect population productivity. Young people are the most attractive targets for therapies to extend healthspan (because it is still possible to prevent disease in the young). However, there is skepticism about whether aging processes can be detected in young adults who do not yet have chronic diseases. Our findings indicate that aging processes can be quantified in people still young enough for prevention of age-related disease, opening a new door for antiaging therapies. The science of healthspan extension may be focused on the wrong end of the lifespan; rather than only studying old humans, geroscience should also study the young.

Nel campione osservato c'è anche chi alla fine dell'esperimento era deceduto, chi dimostrava circa 28 anni, chi 61 e chi non era invecchiato per nulla.

Ruolo delle abitudini di vita + alimentazione



[Science. 2009 Jul 10; 325\(5937\): 201-204.](#)

I primi studi sistematici sull'impatto dell'alimentazione sull'invecchiamento nei primati risalgono agli anni '80, con ricerche pionieristiche condotte principalmente negli Stati Uniti. Uno dei progetti più noti è quello avviato nel **1987** presso il **Wisconsin National Primate Research Center**, dove si è studiato per decenni come la **restrizione calorica** influenzi la longevità e la salute dei **macachi rhesus**.

Studi su primati

Studio sui macachi Rhesus (2009) DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1173635>

Scopo: valutare l'effetto di una dieta a restrizione calorica sulla longevità e sulla salute di macachi Rhesus.

Metodologia: due gruppi di macachi Rhesus sono stati alimentati con diete diverse: un gruppo aveva accesso illimitato al cibo, mentre l'altro gruppo ha ricevuto una dieta a restrizione calorica del 30%.

Risultati: dopo 25 anni, l'**80% dei macachi del gruppo a restrizione calorica era ancora in vita**, mentre **solo il 50% del gruppo con accesso illimitato al cibo era sopravvissuto**. Inoltre, il gruppo a restrizione calorica ha mostrato una drastica riduzione di patologie legate al cuore e al metabolismo.

Conclusione: dieta a restrizione calorica può aumentare significativamente la longevità e migliorare la salute nei primati non umani.

Studio su babbuini (2012) DOI: https://doi.org/10.1007/978-88-470-2418-2_14

Babbuini con livelli più alti di attività fisica avevano un rischio ridotto di morte per cause naturali rispetto a quelli con livelli più bassi di attività fisica.

Studio su scimmie urlatrici (2017) DOI: <https://doi.org/10.1002/ajp.20420>

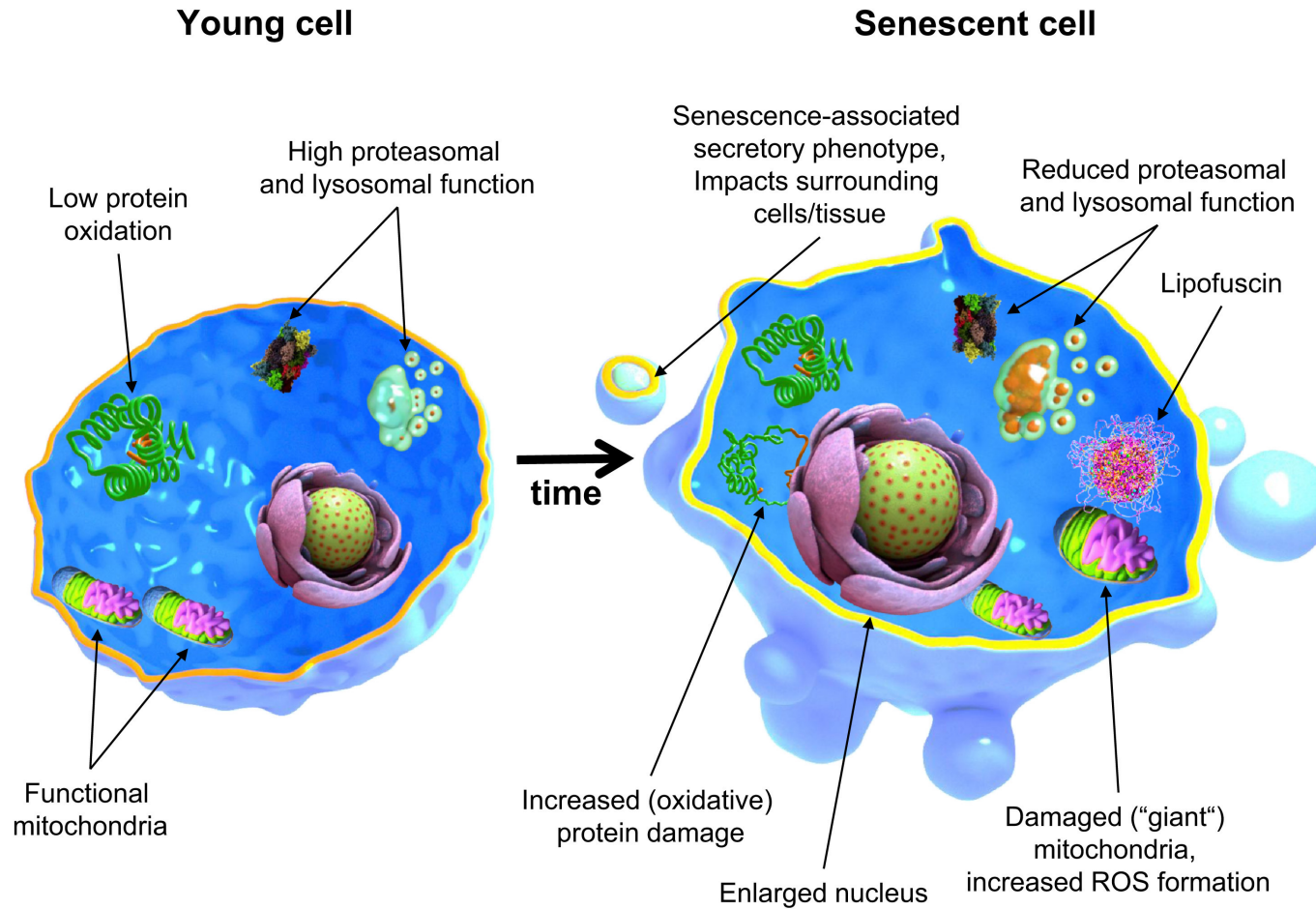
Scimmie urlatrici con una dieta ricca di frutta e verdura avevano telomeri più lunghi rispetto a quelle con una dieta più ricca di cibi trasformati.

Studi su primati - Conclusioni

- **Modello animale:** I macachi rhesus sono stati scelti per la loro somiglianza genetica e fisiologica con gli esseri umani.
- **Restrizione calorica:** Gli studi hanno mostrato che una dieta con circa il 30% di calorie in meno, ma nutrizionalmente equilibrata, può rallentare l'insorgenza di malattie legate all'età come diabete, tumori e disturbi neurodegenerativi.
- **Risultati a lungo termine:** Dopo oltre 20 anni di osservazione, i primati sottoposti a restrizione calorica hanno mostrato una maggiore aspettativa di vita e una salute generale migliore rispetto ai gruppi di controllo.

Questi studi hanno gettato le basi per molte ricerche successive sull'invecchiamento umano e sull'alimentazione come strumento preventivo.

The Hallmarks of Aging



Cellule labili, stabili, perenni

• **cellule labili** (a rinnovamento continuo): dotate di “POTENZIALE REPLICATIVO LIMITATO”.

Es. *epidermide, mucosa gastro-intestinale, mucosa respiratoria, mucosa urogenitale, midollo osseo, organi linfoidi.*

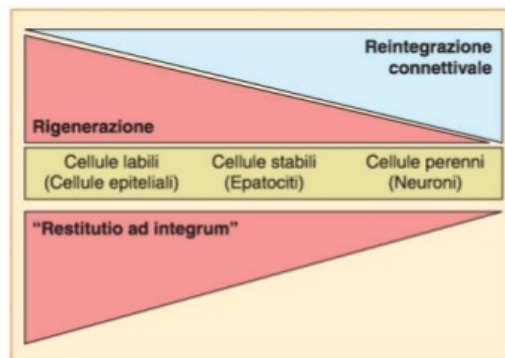
• **cellule stabili** (sistemi stazionari a lento ricambio): normalmente non si replicano ma possono entrare rapidamente in divisione nel caso di tessuto danneggiato.

Es. *epatociti, cellule endoteliali, ghiandole, cellule muscolari lisce, osteoblasti.*

• **cellule perenni** (sistemi stazionari statici): non vanno incontro a divisione post-natale, non sono più in grado di dividersi. Non possono essere sostituite quando muoiono.

Es. *cellule nervose, cellule muscolari cardiache, cristallino.*

cell type	turnover time
small intestine epithelium	2-4 days
stomach	2-9 days
blood Neutrophils	1-5 days
white blood cells Eosinophils	2-5 days
gastrointestinal colon crypt cells	3-4 days
cervix	6 days
lungs alveoli	8 days
tongue taste buds (rat)	10 days
platelets	10 days
bone osteoclasts	2 weeks
intestine Paneth cells	20 days
skin epidermis cells	10-30 days
pancreas beta cells (rat)	20-50 days
blood B cells (mouse)	4-7 weeks
trachea	1-2 months
hematopoietic stem cells	2 months
sperm (male gametes)	2 months
bone osteoblasts	3 months
red blood cells	4 months
liver hepatocyte cells	0.5-1 year
fat cells	8 years
cardiomyocytes	0.5-10% per year
central nervous system	life time
skeleton	10% per year
lens cells	life time
oocytes (female gametes)	life time

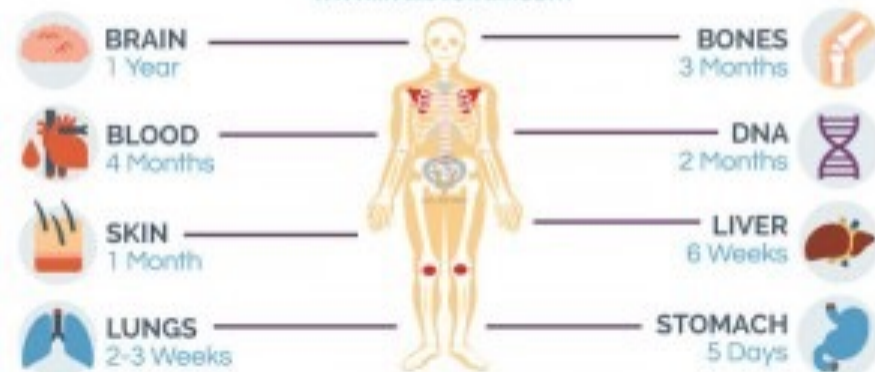


■ Figura 14.3 - Rapporti esistenti tra tipo cellulare danneggiato, rigenerazione, reintegrazione connettivale, e "restitutio ad integrum".

Pontieri, Patologia Generale, Piccin 2005

How Your Body Rebuilds Itself In Less Than 365 Days!

www.livelovefruit.com



Tempo di rinnovamento cellulare

- Corpo umano è composto da ~ 30 trilioni di cellule che si replicano continuamente per sostituire quelle vecchie o danneggiate.
- È diffusa l'idea che ogni sette anni tutte le cellule del corpo siano completamente rinnovate, ma non è del tutto vera.
- Pelle e intestino: si rinnovano rapidamente, entro pochi mesi.
- Fegato: si rigenera più lentamente, la maggior parte viene sostituita entro 3 anni.
- Altri organi hanno un ritmo di rigenerazione ancora più lento, come il cuore che sostituisce solo il 40% delle sue cellule durante la vita.
- Cellule scheletriche: impiegano circa 10 anni per un completo rinnovamento.
- Cervello: alcune cellule si rinnovano a un ritmo molto lento, mentre altre non vengono mai sostituite.
- Nonostante alcune cellule del corpo siano relativamente giovani, **il nostro corpo invecchia a causa di mutazioni nel DNA che si accumulano durante la replicazione cellulare.**

Invecchiamento a livello cellulare



<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
Cell 153, June 6, 2013

L'invecchiamento è un processo multifattoriale caratterizzato da:

- Accumulo di macromolecole e organuli cellulari difettosi
- Alterazioni della velocità dei processi di turn-over e modificazione post-traduzionale di numerose proteine
- Accumulo di aggregati proteici e proteine modificate
- Alterazioni nell'espressione di specifici geni
- Accumulo di mitocondri e altri organuli malfunzionanti

Perdita di omeostasi

1. "Attrito" telomerico

2. Instabilità genomica
3. Alterazioni epigenomiche
4. Perdita della proteostasi
5. Disfunzione mitocondriale
6. Esaurimento delle cellule staminali
7. Comunicazione intercellulare alterata
8. Alterazione dei sistemi di rilevazione dei nutrienti
9. Senescenza cellulare

Accorciamento dei telomeri

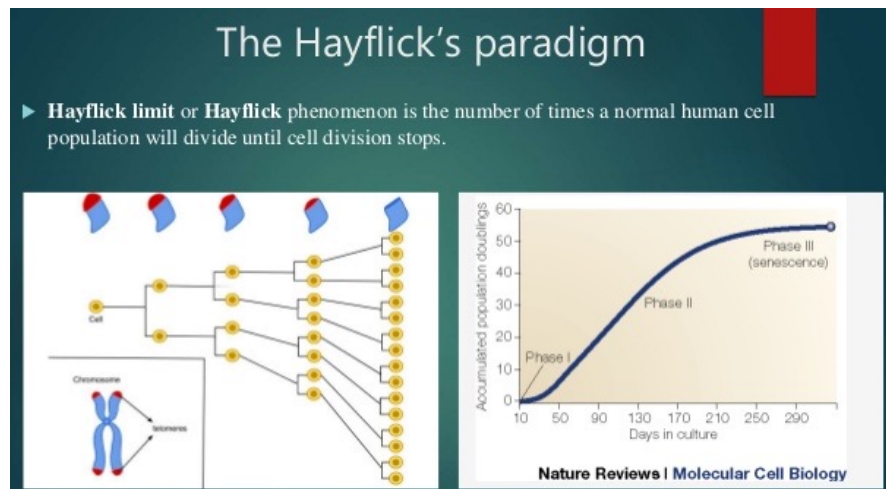
- ❖ **Telomeri:** si accorciano naturalmente con la divisione e l'invecchiamento delle nostre cellule (**attrito telomerico**). Quando i telomeri si accorciano troppo, non sono più in grado di proteggere efficacemente i cromosomi, causando disfunzioni cellulari e senescenza.

“**attrito telomerico**” => instabilità cromosomica => tumori

- ❖ **Attrito dei telomeri:** considerato principale causa di senescenza cellulare, ma recenti studi hanno dimostrato che non è la sola: sembra che in realtà siano piuttosto i danni estesi all'intero genoma a innescare il fenomeno della senescenza.
- ❖ Questa caratteristica collega la **teoria della senescenza cellulare** a un'altra delle teorie dell'invecchiamento, che presuppone anch'essa dei danni al DNA, la **teoria dei radicali liberi**.

Programmed Senescence Theory

- **1912: Alexis Carrel** (Premio Nobel per la medicina 1912) iniziò un esperimento presso il Rockefeller Institute for Medical Research: mise in coltura il tessuto di un **cuore embrionale di pollo** in una beuta di pirex di sua concezione. Alimentò regolarmente la coltura con sostanze nutritive e la mantenne per oltre 20 anni, più della normale durata di vita di un pollo. Questo esperimento ricevette una notevole attenzione popolare e scientifica, ma non fu mai replicato con successo.
- **1961: Leonard Hayflick** dimostra che le cellule umane coltivate su una piastra hanno una limitata capacità proliferativa.
- **Fibroblasti: massimo ~50 divisioni (40-60) =>> Numero / Limite di Hayflick**



Hayflick L, Moorhead PS (1961). "The serial cultivation of human diploid cell strains". Exp Cell Res. **25** (3): 585–621. doi:[10.1016/0014-4827\(61\)90192-6](https://doi.org/10.1016/0014-4827(61)90192-6). PMID [13905658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13905658/).

Programmed Senescence Theory

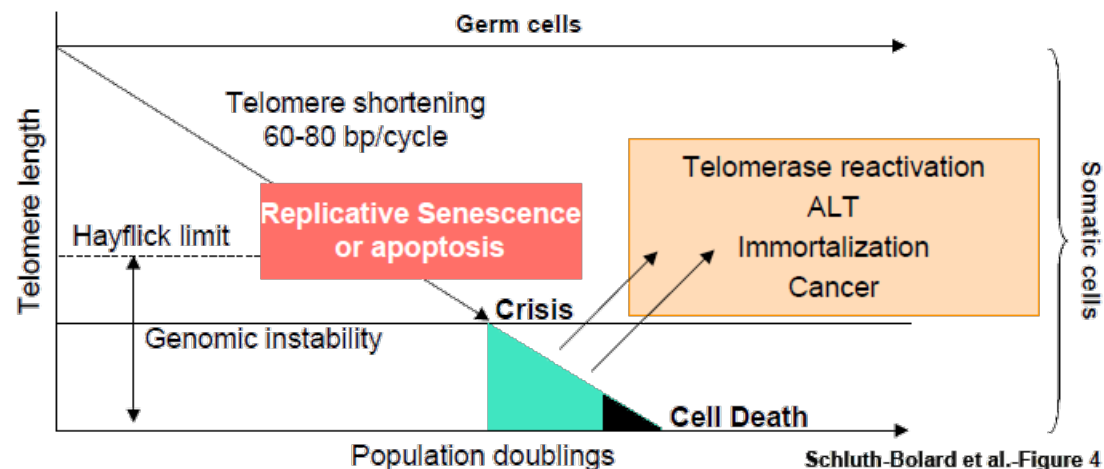
Esperimento di Hayflick:

- ❖ Fibroblasti umani in vitro possono fare ~ 50 passaggi in coltura, poi non si replicano più: è perché si danneggiano o perché c'è un programma che controlla la replicazione?
- ❖ Se a 20 passaggi li congelo e poi li ricoltivo dopo 1-2 anni, le cellule completano le divisioni che mancano (arrivano a 50).
- ❖ Se prendo i fibroblasti da un adulto o da un anziano ho meno "passaggi" a disposizione (rispetto a quelli derivati da un embrione o da un bambino).
- ❖ Se trapianto i nuclei di cellule già proliferate, la cellula trapiantata si divide per un numero di volte che dipende da quanti passaggi ha fatto la donatrice.

- **Limite di Hayflick:** cellule umane in coltura hanno un numero limitato di divisioni.
- **Orologio biologico:** esiste un "orologio interno" che conta le divisioni cellulari.
- **Età biologica:** età di un donatore influenza il numero di divisioni possibili.
- **Nucleo cellulare:** contiene l'informazione sulla "età" della cellula.

Teoria Telomerica

- ❖ **Teoria telomerica dell'invecchiamento:** proposta da Alexei Olovnikov nel 1973 e successivamente sviluppata da Elizabeth Blackburn e Jack Wostok nel 1996, offre una spiegazione molecolare del perché le cellule invecchiano e muoiono.
- ❖ **Telomeri:** sono le porzioni terminali dei cromosomi costituite da sequenze ripetute di DNA (TTAGGG) che proteggono l'integrità dei cromosomi e ne assicurano la replicazione completa.
- ❖ **Limite di Hayflick:** propone che ad ogni divisione cellulare, i telomeri si accorciano leggermente a causa dell'incapacità della telomerasi, un enzima responsabile della loro manutenzione, di replicare completamente le sequenze terminali. Questo accorciamento progressivo dei telomeri è definito "limite di Hayflick" e si ritiene sia associato all'invecchiamento cellulare e all'invecchiamento generale dell'organismo.



Teoria Telomerica

Funzioni dei telomeri

- **Stabilità cromosomica:** impediscono la fusione o la degradazione dei cromosomi, mantenendo l'integrità del genoma.
- **Conteggio delle divisioni cellulari:** accorciamento dei telomeri funge da orologio cellulare, registrando il numero di divisioni subite da una cellula.
- **Replicazione completa del DNA:** telomerasi assicura la replicazione completa dei cromosomi durante la divisione cellulare, prevenendo la perdita di informazioni genetiche.

Fattori che influenzano l'accorciamento dei telomeri

- **Divisione cellulare:** ogni divisione cellulare determina un accorciamento dei telomeri.
- **Stress ossidativo:** radicali liberi generati dallo stress ossidativo possono danneggiare i telomeri accelerandone l'accorciamento.
- **Infiammazione:** infiammazione cronica di basso livello può aumentare l'attività di enzimi che degradano i telomeri.
- **Stile di vita:** fumo, dieta scorretta, mancanza di attività fisica e sonno inadeguato possono accelerare l'accorciamento dei telomeri.

Aspettativa di vita & lunghezza dei telomeri



Diamante mandarino
(*Taeniopygia guttata*)

Early Edition > Britt J. Heidinger

Telomere length in early life predicts lifespan

Britt J. Heidinger^a, Jonathan D. Blount^{a,b}, Winnie Boner^a, Kate Griffiths^a, Neil B. Metcalfe^a, and Pat Monaghan^{a,1}

Author Affiliations

Edited by Cynthia Kenyon, University of California, San Francisco, CA, and approved November 29, 2011 (received for review August 15, 2011)

Abstract

The attrition of telomeres, the ends of eukaryote chromosomes, is thought to play an important role in cell deterioration with advancing age. The observed variation in telomere length among individuals of the same age is therefore thought to be related to variation in potential longevity. Studies of this relationship are hampered by the time scale over which individuals need to be followed, particularly in long-lived species where lifespan variation is greatest. So far, data are based either on simple comparisons of telomere length among different age classes or on individuals whose telomere length is measured at most twice and whose subsequent survival is monitored for only a short proportion of the typical lifespan. Both approaches are subject to bias. Key studies, in which telomere length is tracked from early in life, and actual lifespan recorded, have been lacking. We measured telomere length in zebra finches ($n = 99$) from the nestling stage and at various points thereafter, and recorded their natural lifespan (which varied from less than 1 to almost 9 y). We found telomere length at 25 d to be a very strong predictor of realized lifespan ($P < 0.001$); those individuals living longest had relatively long telomeres at all points at which they were measured. Reproduction increased adult telomere loss, but this effect appeared transient and did not influence survival. Our results provide the strongest evidence available of the relationship between telomere length and lifespan and emphasize the importance of understanding factors that determine early life telomere length.

aging | *Taeniopygia guttata* | senescence | bird

PNAS
Current Issue
E-mail Alerts
Subscribe
RSS

Published online before print
January 9, 2012, doi:
10.1073/pnas.1113306109
PNAS January 9, 2012

Classifications
Biological Sciences
Physiology

Access

- Abstract
- Full Text (PDF)
- Full Text + SI (Combined PDF)
- Supporting Information

Article Tools

- Article Alerts
- Export Citation
- Save for Later
- Request Copyright Permission
- Share

Facebook Twitter LinkedIn

Topi

Riferimento: Blasco, M. A. (2005). Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond. *Nature Reviews Genetics*, 6(8), 611-622.

Conclusioni: lunghezza dei telomeri è correlata positivamente con l'aspettativa di vita nei topi.

Uccelli

Riferimento: Haussmann, ... & Vleck, C. M. (2007).

Telomerase activity is maintained throughout the lifespan of long-lived birds. *Experimental Gerontology*, 42(7), 610-618.

Conclusioni: negli uccelli, la lunghezza dei telomeri è risultata essere inversamente correlata all'età e positivamente correlata all'aspettativa di vita.

Uomo

Riferimento: Kimura, ... & Aviv, A. (2008). Telomere length and mortality: a study of leukocytes in elderly Danish twins. *American Journal of Epidemiology*, 167(7), 799-806.

Conclusioni: Nell'uomo, la lunghezza dei telomeri è risultata essere un predittore affidabile della mortalità e dell'aspettativa di vita.

Aspettativa di vita & lunghezza dei telomeri

Telomere shortening rate predicts species life span

Kurt Whittemore, Elsa Vera, Eva Martínez-Navado, Carola Sanpera, and Maria A. Blasco

PNAS July 23, 2019 116 (30) 15122-15127; first published July 8, 2019 <https://doi.org/10.1073/pnas.1902452116>

Edited by Margarita Salas, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Madrid, Spain, and approved June 11, 2019 (received for review February 13, 2019)

This article has a Letter. Please see:

[On the correlation between telomere shortening rate and life span](#) - January 24, 2020

See related content:

[Reply to Udroui: Interesting mathematical analysis of telomere shortening rate and life span](#) - Jan 24, 2020

Article

Figures & SI

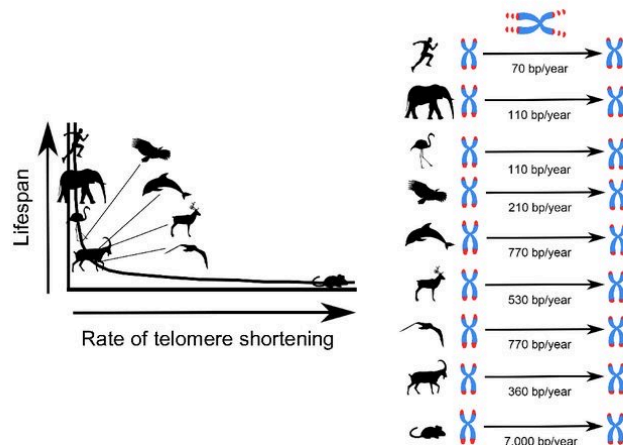
Info & Metrics

PDF

Significance

The exact causes of aging are still not understood, and it is unclear why some species live less than 1 d, while others can live more than 400 y. Research suggests that telomeres are related to the aging process, but a clear relationship between the life span of a species and initial telomere length has not been observed. Here, we measure the telomere lengths of a variety of different species. We find that, in fact, there is no strong correlation between the life span of a species and initial telomere length. However, we find a strong correlation between the telomere shortening rate and the life span of a species.

E



Velocità di accorciamento > Lunghezza iniziale

- La velocità con cui i telomeri si accorciano durante la vita influisce maggiormente sulla longevità rispetto alla lunghezza telomerica alla nascita.

Impatto del danno cellulare

- Fattori esterni come lo stress ossidativo, infiammazioni e l'esposizione a tossine accelerano l'accorciamento dei telomeri, riducendo la capacità rigenerativa delle cellule.

Variabilità interspecie

- Specie con telomeri inizialmente lunghi possono avere una vita breve (es. topi), mentre specie con telomeri corti ma un accorciamento lento vivono più a lungo (es. uccelli longevi).

Importanza dei meccanismi di protezione

- La longevità è associata alla capacità di rallentare l'accorciamento tramite meccanismi di riparazione (es. attività della telomerasi).

Telomeri nell'uomo

Lunghezza iniziale

- Lunghezza media dei telomeri al concepimento: 15-20 kb.
- Lunghezza dei telomeri varia tra le cellule e tra gli individui.

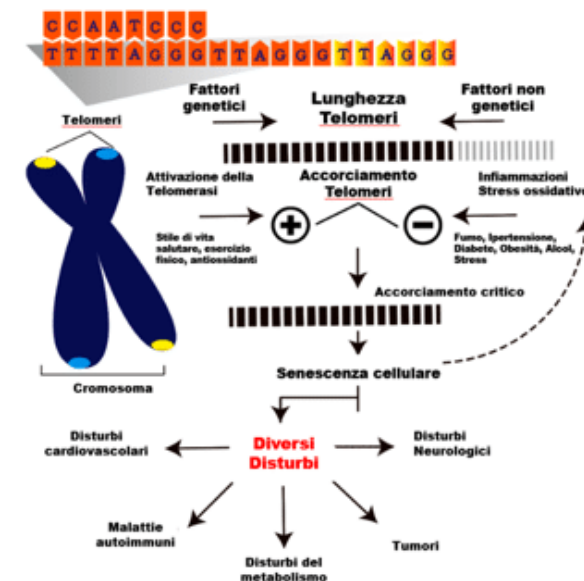
Velocità di accorciamento

- Il tasso di accorciamento dei telomeri varia tra individui e tipi di cellule.
- In media, i telomeri si accorciano di ~ 14-150 bp all'anno.
- L'accorciamento è più rapido nelle cellule che si dividono più frequentemente.
- Alcuni fattori, come lo stress, l'infiammazione e l'abitudine al fumo, possono accelerare l'accorciamento dei telomeri.

Soglia critica

- Lunghezza del telomero inferiore a 4.500 bp => critica
- A questo livello, i cromosomi diventano instabili e aumenta il rischio di problemi di salute.

Fase della vita	Lunghezza media dei telomeri (kb)
Concepimento	15-20
Nascita	10-15
Infanzia	8-12
Adolescenza	7-10
Età adulta (20-40 anni)	5-8
Mezza età (40-60 anni)	4-6
Anzianità (60-70 anni)	3-5
Tarda anzianità (70-80 anni)	2-4



Genes 2016, 7(9), 58; <https://doi.org/10.3390/genes7090058>

Invecchiamento relativo

- Più che la lunghezza assoluta dei telomeri, è importante la velocità di accorciamento.
- Alcune persone hanno telomeri più corti di altre alla nascita, ma i loro telomeri si accorciano più lentamente, risultando in un invecchiamento relativo più lento.
- Altre persone hanno telomeri più lunghi alla nascita, ma i loro telomeri si accorciano più rapidamente, risultando in un invecchiamento relativo più veloce.

Lansdorp P.M., Verwoerd N.P., Van De Rijke F.M., Dragowska V., Little M.T., Dirks R.W., Raap A.K., Tanke H.J. (1996) Heterogeneity in telomere length of human chromosomes. Hum. Mol. Genet., 5: 685-691

Okuda K., Bardeguet A., Gardner J.P., Rodriguez P., Ganesh V., Kimura M., Skurnick J., Awad G., Aviv A. (2002) Telomere length in the newborn. Pediatr. Res., 52: 377-381

Animali + longevi

Nome dell'animale e classe tassonomica	Durata media della vita	Habitat	Note aggiuntive
Turritopsis nutricula (medusa immortale), Hydrozoa	Immortale	Oceani	Teoricamente può vivere per sempre grazie alla capacità di ringiovanire.
Hyalospongia monorhaphididae (medusa vitrea), Hyalospongiae	2.200-15.000 anni	Fondali marini profondi	Una delle spugne più longeve conosciute.
Squalo della Groenlandia, Chondrichthyes	400 anni	Oceani artici e subartici	Un predatore all'apice della catena alimentare, molto resistente alle malattie.
Testuggine africana, o sulcata, Centrochelys sulcata	240 anni	Savane africane	La tartaruga vivente più grande, con un guscio molto resistente.
Cozza d'acqua dolce, Bivalvia	210 anni	Fiumi e laghi	Un filtraggio efficiente permette loro di vivere a lungo in ambienti con scarsa disponibilità di cibo.
Balena della Groenlandia, Mammalia	205 anni	Oceani artici e subartici	Un mammifero marino di grandi dimensioni, con uno spesso strato di grasso che lo isola dal freddo.
Tartaruga delle Galapagos, Reptilia	170 anni	Isole Galapagos	Un'icona della conservazione, grazie alla sua longevità e vulnerabilità.
Tartaruga gigante di Aldabra, Reptilia	140 anni	Atollo di Aldabra	Una delle tartarughe più grandi del mondo, seconda solo alla tartaruga delle Galapagos.
Orca "Granny", Mammalia	105 anni	Oceani	L'orca più vecchia conosciuta, un predatore sociale all'apice della catena alimentare.
Tardigrado, Tardigrada	80 anni	Muschi, licheni e suoli	Un minuscolo invertebrato noto per la sua resistenza estrema a condizioni ambientali estreme.

1. Fattori evolutivi e pressione predatoria

- Gli animali che vivono in ambienti con **bassa mortalità estrinseca** (pochi predatori, clima stabile) tendono a **vivere più a lungo**.
- Al contrario, specie come roditori o insetti, esposti a predazione elevata, **investono nella riproduzione rapida** e vivono poco.

2. Riparazione del DNA

- Il DNA subisce **centinaia di migliaia di danni al giorno** per cellula. La capacità di riparare questi danni è cruciale per prevenire mutazioni, senescenza e malattie.
- Studi su **ultracentenari italiani** hanno mostrato che possiedono varianti genetiche (come nel gene **STK17A**) che migliorano la risposta al danno del DNA.
- Una buona efficienza nei meccanismi di riparazione (es. **nucleotide excision repair, base excision repair**) è associata a una **minore incidenza di tumori e malattie neurodegenerative**.

3. Numero di neuroni corticali e ruolo del cervello

- Studi comparativi tra mammiferi hanno mostrato che **il numero di neuroni nella corteccia cerebrale** è fortemente correlato con la durata della vita.
- Il cervello agisce come **regolatore centrale dell'omeostasi**, influenzando metabolismo, risposta allo stress e ritmi circadiani.
- Nei **primati**, la maggiore densità neuronale è associata a una vita più lunga rispetto ad altri mammiferi di dimensioni simili.
- Ricerche recenti hanno evidenziato che **una minore eccitazione neuronale** (cioè un cervello più "tranquillo") è associata a una maggiore longevità. Questo effetto è mediato da proteine come **REST**, che proteggono i neuroni dallo stress ossidativo e dall'iperattività.

Velocità di accorciamento telomerico

Invecchiamento relativo

- Individui con telomeri più corti alla nascita, ma con un accorciamento più lento, possono avere un invecchiamento relativo più lento rispetto a chi ha telomeri più lunghi alla nascita che si accorciano più rapidamente.
- Questo evidenzia che la velocità con cui i telomeri si accorciano è un indicatore più preciso dell'invecchiamento biologico rispetto alla loro lunghezza assoluta.

Mondo animale

- **Talpa nuda:** vive eccezionalmente a lungo (fino a 30 anni) e ha telomeri più lunghi di altri roditori, ma il tasso di accorciamento dei suoi telomeri è simile a quello di altri animali con una vita media più breve.
- **Balena della Groenlandia:** vive fino a 200 anni e ha i telomeri più lunghi tra i mammiferi conosciuti. Tuttavia, il tasso di accorciamento dei suoi telomeri è uno dei più lenti.
- **Cane:** la sua razza e stile di vita influenzano la lunghezza e il tasso di accorciamento dei telomeri. Ad esempio, i cani di razza più piccola tendono ad avere telomeri più lunghi e un invecchiamento più lento rispetto alle razze più grandi.

Uomo

- Studi su gemelli omozigoti hanno dimostrato che, pur avendo la stessa lunghezza iniziale dei telomeri, possono avere tassi di accorciamento differenti e invecchiare a ritmi diversi.
- Analisi di campioni di tessuto di persone decedute per cause naturali hanno mostrato una correlazione tra il tasso di accorciamento dei telomeri e l'età di morte.

Stress & invecchiamento

Accorciamento accelerato dei telomeri in risposta allo stress

Elissa S. Epel, Elizabeth H. Blackburn, Jue Lin, Firdaus S. Dhabhar, Nancy E. Adler, Jason D. Morrow e Richard M. Cawthon

Contributo di **Elizabeth H. Blackburn** (Premio Nobel 2009 per la Medicina per gli studi sulla Telomerasi), 28 set 2004

Per studiare sia **STRESS** oggettivi (eventi-ambiente-base) che soggettivi (percezione-base), sono state esaminate 58 donne sane in premenopausa, madri biologiche sia di bambini sani (n = 19, “madri di controllo”) o di bambini malati cronici (n = 39, “madri assistenziali”).

- **Legame stress cronico - indici di cattiva salute**, tra cui fattori di rischio per malattie cardiovascolari e funzioni immunitarie ridotte.
- Stress modula il tasso di invecchiamento cellulare?
- **Stress psicologico** è significativamente associato con alto stress ossidativo, meno telomerasi attiva, e lunghezza dei telomeri inferiore => senescenza nelle cellule mononucleari del sangue periferico delle donne sane in premenopausa.
- Donne con più alti livelli di stress percepito hanno telomeri più corti in media all'equivalente di almeno un decennio di invecchiamento, rispetto alle donne con poco stress.

Lunghezza dei telomeri e "stato" coniugale

- Il matrimonio o una relazione stabile possono contribuire ad un invecchiamento cellulare più lento grazie al supporto psicologico e sociale.
- La separazione potrebbe accelerare l'invecchiamento biologico.

Comparative Study > Age Ageing. 2011 Jan;40(1):73-8. doi: 10.1093/ageing/afq118.

Epub 2010 Sep 4.

Leukocyte telomere length and marital status among middle-aged adults

Arch G Mainous 3rd ¹, Charles J Everett, Vanessa A Diaz, Richard Baker, Massimo Mangino, Vryan Codd, Nilesh J Samani

Affiliations + expand

PMID: 20817935 PMCID: [PMC3000178](#) DOI: [10.1093/ageing/afq118](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Background: being unmarried is associated with worse health and increased mortality risk. Telomere length has emerged as a marker for biological ageing but it is unclear how telomere length relates to marital status.

Objective: to examine the relationship between telomere length and marital status in a sample of middle-aged adults.

Design and subjects: cross-sectional analysis among 321 adults aged 40-64 years.

Methods: telomere length was measured by PCR (T/S ratio). Participants provided information on healthy lifestyle activities including smoking, alcohol use, diet, exercise, obesity as well as social support.

Results: participants married or living with a partner had a mean T/S ratio of 1.70 and those widowed, divorced, separated or never married had a mean T/S ratio of 1.58 in a model adjusted for age, gender and race/ethnicity ($P < 0.001$). When the analysis was further adjusted for diet, alcohol consumption, exercise, smoking, social support, poverty and obesity, persons married or living with a partner had a higher mean T/S ratio of 1.69 than their unmarried counterparts (1.59) ($P = 0.004$).

Conclusions: these results indicate that unmarried individuals have shorter telomeres. This relationship between marital status and telomere length is independent of presumed benefits of marriage such as social support and a healthier lifestyle.

> Soc Sci Med. 2016 May;157:60-7. doi: 10.1016/j.socscimed.2016.03.029. Epub 2016 Mar 22.

Marital disruption is associated with shorter salivary telomere length in a probability sample of older adults

Mark A Whisman ¹, Briana L Robustelli ², David A Sbarra ³

Affiliations + expand

PMID: 27062452 PMCID: [PMC4883574](#) DOI: [10.1016/j.socscimed.2016.03.029](#)

[Free PMC article](#)

Abstract

Rationale: Marital disruption (i.e., marital separation, divorce) is associated with a wide range of poor mental and physical health outcomes, including increased risk for all-cause mortality. One biological intermediary that may help explain the association between marital disruption and poor health is accelerated cellular aging.

Objective: This study examines the association between marital disruption and salivary telomere length in a United States probability sample of adults ≥ 50 years of age.

Method: Participants were 3526 individuals who participated in the 2008 wave of the Health and Retirement Study. Telomere length assays were performed using quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR) on DNA extracted from saliva samples. Health and lifestyle factors, traumatic and stressful life events, and neuroticism were assessed via self-report. Linear regression analyses were conducted to examine the associations between predictor variables and salivary telomere length.

Results: Based on their marital status data in the 2006 wave, people who were separated or divorced had shorter salivary telomeres than people who were continuously married or had never been married, and the association between marital disruption and salivary telomere length was not moderated by gender or neuroticism. Furthermore, the association between marital disruption and salivary telomere length remained statistically significant after adjusting for demographic and socioeconomic variables, neuroticism, cigarette use, body mass, traumatic life events, and other stressful life events. Additionally, results revealed that currently married adults with a history of divorce evidenced shorter salivary telomeres than people who were continuously married or never married.

Conclusion: Accelerated cellular aging, as indexed by telomere shortening, may be one pathway through which marital disruption is associated with morbidity and mortality.

Keywords: Cellular aging; Divorce; Marital disruption; Marital separation; Telomere; United States.

Stato coniugale, lunghezza dei telomeri e rischio cardiovascolare

- La lunghezza dei telomeri è legata sia allo stato coniugale che al rischio di malattie cardiovascolari.

- Tuttavia, il legame tra stato coniugale e CVD non sembra essere **fortemente attribuibile** all'accorciamento dei telomeri.

Implicazioni:

- La stabilità coniugale potrebbe influenzare indirettamente il rischio cardiovascolare, potenzialmente attraverso meccanismi legati al supporto psicologico e sociale, piuttosto che alla sola lunghezza dei telomeri.

Coronary artery disease
Original research

Marital status, telomere length and cardiovascular disease risk in a Swedish prospective cohort **FREE**

Ruoqing Chen^{1, 2},  Yiqiang Zhan¹, Nancy Pedersen¹, Katja Fall^{1, 3}, Unnur A Valdimarsdóttir^{1, 4}, Sara Hägg¹, Fang Fang¹

Correspondence to Dr Yiqiang Zhan, Karolinska Institutet Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Stockholm 17177, Sweden; yiqiang.zhan@ki.se

Abstract

Objective To investigate if marital status is associated with risk of cardiovascular disease (CVD) and to explore the potential influence of leucocyte telomere length (LTL), a marker of biological ageing, on such association.

Design Population-based prospective cohort study

Settings Swedish Twin Registry.

Participants Based on the Screening Across the Lifespan Twin Study from the Swedish Twin Registry, we included 10 058 twins born between 1900 and 1958 who underwent an interview between 1998 and 2002 during which information about marital status was collected. Blood samples from these participants were subsequently collected between 2004 and 2008 and used for LTL assessment using quantitative PCR technique.

Main outcome measures Incident cases of CVD were identified through the Swedish Patient Register and Causes of Death Register through December 31, 2016. Multivariable linear regression and Cox proportional hazards regression models were used to estimate the regression coefficients (β s) and HRs with 95% CIs respectively. Potential confounders included age, sex, educational attainment and body mass index.

Results A total of 2010 participants were diagnosed with CVD during a median follow-up of 9.8 years. LTL was shorter among individuals living singly, including those who were divorced or separated (β : -0.014, 95% CI: -0.035, 0.007), widowed (β : -0.035, 95% CI: -0.061, -0.010), or living alone (β : -0.033, 95% CI: -0.052, -0.014), than individuals who were married or cohabitating. One SD increase of LTL was associated with a lower risk of CVD (HR: 0.79, 95% CI: 0.66, 0.93). Individuals who were divorced or separated, widowed, or living alone had a higher risk of CVD than individuals who were married or cohabitating. The summary HR of CVD was 1.21 (95% CI: 1.08, 1.35) when comparing individuals who were living singly, regardless of reason, with the individuals who were married or cohabitating. LTL appeared to mediate little of the association between marital status and CVD (HR additionally adjusted for LTL: 1.20; 95% CI: 1.08, 1.34).

Conclusions Living singly, regardless of reason, was associated with a shorter LTL and a higher risk of CVD. The association between marital status and CVD was however not greatly attributable to telomere shortening.

<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315629>



Qualità del matrimonio e lunghezza dei telomeri salivari negli uomini

- La qualità del matrimonio può influenzare il processo di invecchiamento cellulare, almeno negli uomini.
- Una relazione con "alta qualità emotiva" è associata a telomeri più lunghi
- Una relazione conflittuale è legata a telomeri più corti.
- Questo suggerisce che il benessere relazionale non è solo psicologico, ma anche profondamente biologico.

Published in final edited form as:

J Aging Health. 2021 ; 33(5-6): 300–309. doi:10.1177/0898264320980250.

Marital Quality and Salivary Telomere Length Among Older Men and Women in the United States

Yan-Liang Yu, PhD¹, Hui Liu, PhD²

¹Department of Sociology and Criminology, Howard University, Washington, DC, USA

²Department of Sociology, Michigan State University, MI, USA

Abstract

Objective: The link between marital quality and cellular aging remains underexplored. This study examined how both positive and negative marital quality were associated with salivary telomere length among partnered adults in the United States over the age of 50 years.

Methods: Data were from the 2008 Health and Retirement Study ($N = 3203$). Ordinary least squares regression was used to estimate the link between marital quality and telomere length.

Results: While neither positive nor negative marital quality was significantly associated with telomere length among older women, positive and negative marital quality had an interacting effect on telomere length among men. Specifically, when negative marital quality was low, higher positive marital quality was associated with shorter telomere length, whereas when negative marital quality was high, higher positive marital quality was associated with longer telomere length.

Discussion: The findings speak to the complex nature of intimate partnerships and the implications of these partnerships for cellular aging processes.

Però...per avere telomeri più lunghi...



Meglio sposati e scontenti...
(e ricchi...possibilmente)

...piuttosto che single

- La lunghezza dei telomeri è risultata associata negativamente a un reddito più basso.
- La lunghezza dei telomeri è risultata positivamente associata allo stato civile.

Conclusioni:

- Questi risultati indicano che gli **adulti più anziani con un reddito più alto o che sono sposati hanno telomeri più lunghi**, anche dopo aver considerato altri fattori sociodemografici, malattie fisiche, stato mentale ed esperienza di quartiere¹.

> *Age Ageing*. 2013 Mar;42(2):234-9. doi: 10.1093/ageing/afs122. Epub 2012 Sep 4.

Older adults with higher income or marriage have longer telomeres

Yung-Chieh Yen¹, For-Wey Lung

Affiliations + expand

PMID: 22951603 PMCID: PMC3575119 DOI: 10.1093/ageing/afs122

[Free PMC article](#)

Abstract

Background: telomere length has been used to represent biological ageing and is found to be associated with various physiological, psychological and social factors.

Objective: to explore the effects of income and marriage on leucocyte telomere length in a representative sample of older adults.

Design and subjects: cross-sectional analysis among 298 adults, aged 65-74, randomly selected from the community by census.

Methods: telomere length was measured by quantitative PCR. Participants provided information on sociodemographics, physical illness and completed questionnaires rating mental state and perceived neighbourhood experience.

Results: telomere length was negatively associated with lower income [coefficient -0.141 (95% CI: -0.244 to -0.020), $P = 0.021$] and positively associated with the marital status [coefficient 0.111 (95% CI: -0.008 to 0.234), $P = 0.067$] when controlling for gender, age, educational level, physical diseases (including diabetes, hypertension, cardiovascular diseases, cerebrovascular disease and Parkinson's disease), depressive symptoms, minor mental symptoms, cognitive impairment and perceived neighbourhood experience (including social support, perceived security and public facilities).

Conclusions: these results indicate that older adults with higher income or being married have longer telomeres when other sociodemographics, physical diseases, mental status and neighbourhood experience are adjusted.

In uno studio del 2013* condotto su 298 adulti di età compresa tra i 65 e i 74 anni si è scoperto che i **partecipanti sposati** avevano dei **telomeri più lunghi**.

*Age Ageing. 2013 Mar; 42(2): 234-239.

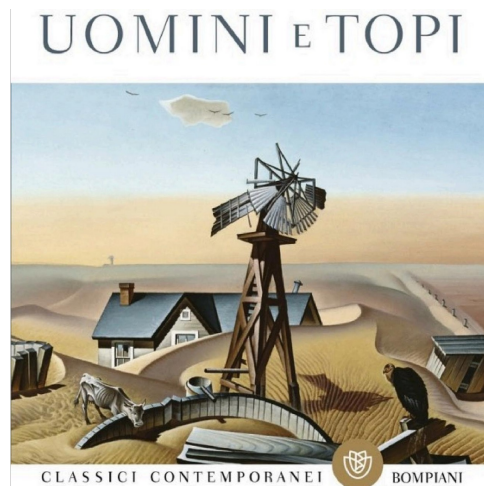
¹ i soldi non possono comprare l'amore, ma sembra rallentino l'accorciamento dei telomeri.

Title	Year	Main findings	Bibliographic reference
Leukocyte telomere length and marital status among middle-aged adults.	2011	• Essere sposati o convivere con un partner è associato a telomeri più lunghi rispetto all'essere vedovi, divorziati, separati o mai sposati. • Gli individui non sposati hanno telomeri più corti, indicando un potenziale invecchiamento biologico accelerato e un maggior rischio di malattie e mortalità. • La relazione tra lunghezza dei telomeri e stato civile è indipendente da caratteristiche positive dello stile di vita.	https://doi.org/10.1093/ageing/afq118
Older adults with higher income or marriage have longer telomeres	2012	• Gli anziani con un reddito più alto tendono ad avere telomeri più lunghi. • Essere sposati è associato a telomeri più lunghi. • Un reddito più basso è significativamente correlato all'invecchiamento cellulare.	https://doi.org/10.1093/ageing/afs122
Marital disruption is associated with shorter salivary telomere length in a probability sample of older adults.	2016	• Interruzione del matrimonio, in particolare separazione o divorzio, è stata associata a telomeri salivari più corti rispetto agli individui sposati continuamente o mai sposati.	https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.03.029
Marital status, telomere length and cardiovascular disease risk in a Swedish prospective cohort	2019	• Vivere da soli, a prescindere dal motivo, è stato associato a un rischio più alto di malattie cardiovascolari. • Tuttavia, questa associazione non è stata fortemente influenzata dall'accorciamento dei telomeri.	https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315629
Marital Quality and Salivary Telomere Length Among Older Men and Women in the United States	2021	• La qualità positiva e negativa del matrimonio interagisce per influenzare la lunghezza dei telomeri negli uomini anziani.	https://doi.org/10.1177/0898264320980250



The Controversial Quest to Extend Telomeres and Slow Aging





Espressione della telomerasi e rischio di sviluppare neoplasie differiscono significativamente tra topi e esseri umani

Caratteristica	Topo	Uomo
Esposizione della Telomerasi	Espressa in quasi tutte le cellule somatiche	Limitata alle cellule germinali, staminali e alcune cellule proliferative
Lunghezza dei Telomeri	Molto lunghi	Più corti
Accorciamento dei Telomeri	Meno significativo grazie all'espressione continua della telomerasi	Significativo nelle cellule somatiche adulte
Rischio di Neoplasie	Più alto a causa dell'espressione ubiquitaria della telomerasi	Più basso nelle cellule somatiche a causa della limitata espressione della telomerasi, ma le cellule tumorali possono riattivare la telomerasi o usare meccanismi ALT
Meccanismi Alternativi di Mantenimento dei Telomeri (ALT)	Meno studiati	Usati da circa il 10-15% dei tumori
Capacità Rigenerativa	Alta, grazie alla telomerasi attiva	Limitata, dipendente dalla lunghezza dei telomeri e dall'attività della telomerasi
Implicazioni per la Ricerca e la Terapia	Utili per studi di rigenerazione ma limitati per studi sul cancro umano	Comprendere i meccanismi di mantenimento dei telomeri è cruciale per sviluppare terapie anti-cancro

- **TOPO:** la telomerasi può essere riattivata senza causare un aumento significativo del rischio tumorale. Questo ha permesso studi in cui l'enzima ha **ringiovanito muscoli e cervello**, migliorando la funzione globale.
- **UOMO:** la telomerasi è **silenziata nelle cellule somatiche** proprio per evitare che cellule potenzialmente tumorali continuino a dividersi. La sua riattivazione è osservata in **oltre il 90% dei tumori maligni**, rendendola un bersaglio critico in oncologia

Farmaci e telomerasi: invertire i processi di invecchiamento?

<https://youtu.be/EiVDfOsXIbc?si=MB3V1UTvoS4JKdAf>



<https://www.jteam.network/finiti-jeunesse-integratore>



Finiti Jeunesse Single Bottle -
Integratore Anti-Invecchiamento
Marca: Jeunesse
★★★★★ 1 voti
Prezzo precedente: 99,00-€
Prezzo: 97,00 € & Spedizione
GRATUITA
Risparmio: 2,00 € (2%)
Tutti i prezzi includono l'IVA.
Nuovo (5) da 97,00 € + spedizione GRATUITA
[Segnala informazioni inesatte.](#)

FINITI[®]
INFINITE POSSIBILITIES

CONTAINS A UNIQUE BLEND OF INGREDIENTS THAT PROVIDE SUPPORT FOR YOUR BODY'S HEALTH. OUR MOST ADVANCED SUPPLEMENT TO DATE, FINITI IS A PROPRIETARY BLEND, CONTAINING AN EXCEPTIONAL COMBINATION OF FRUIT AND VEGETABLE EXTRACTS.



FINITI

- TA-65 MD[®]
- Coenzyme Q10
- Fucoidan Extract, Purslane Extract and Beta 1,3/1,6 Glucan
- Trans-Pterostilbene (Pteropure[®])
- Pomegranate Extract
- Mixed Tocotrienols and Tocopherol Complex (Palm Fruits)
- Quercetin
- N-Acetyl Cysteine
- L-Carnosine
- Turmeric

No artificial colors or preservatives.

Contains no eggs, fish, shellfish, dairy, peanuts, tree nuts, wheat or soy.

TA-65MD



TA-65 => "molecola" estratta dalla **pianta cinese Astragalus**. È fino ad oggi l'unica sostanza della quale sia stata accertata scientificamente la capacità di allungare i telomeri dei cromosomi.

TA-65MD 250 IE (360 capsule)

1 anno di cura

2.080 €

TA-65® 500u – 60 compresse

550,00 €

TA-65 – 60 compresse (dosaggio 500 unità) **NEW !**

Prodotto solo per operatori sanitari: chiedi al tuo medico o al farmacista di ordinarlo per te.

Il modo in cui funziona TA65 fa rivivere il gene hTERT, che attiva la telomerasi, proprio quella che allunga gli telomeri.

Cicloastragenolo

Cos'è:

- Estratto dell'astragalo, una pianta utilizzata nella medicina tradizionale cinese.
- Venduto come integratore alimentare sotto il nome TA-65.

Proprietà proposte:

- Attiva l'enzima telomerasi, che allunga i telomeri e contrasta l'invecchiamento cellulare.

Evidenze scientifiche:

- **Scarsa:** basata su pochi studi, per lo più in vitro.
- **Controversie:** alcuni scienziati, tra cui Carol W. Greider (Premio Nobel per la scoperta della telomerasi), mettono in dubbio l'efficacia del cicloastragenolo e sottolineano il suo aspetto commerciale.



Astragalo (Astragalus membranaceus) radici NATURALMA | 150 g | 300 compresse da 500 mg | Integratore alimentare | Naturale e Vegano

[Visita lo Store di Naturalma](#)

4,6 ★★★★★ 97 voti | [Cerca in questa pagina](#)

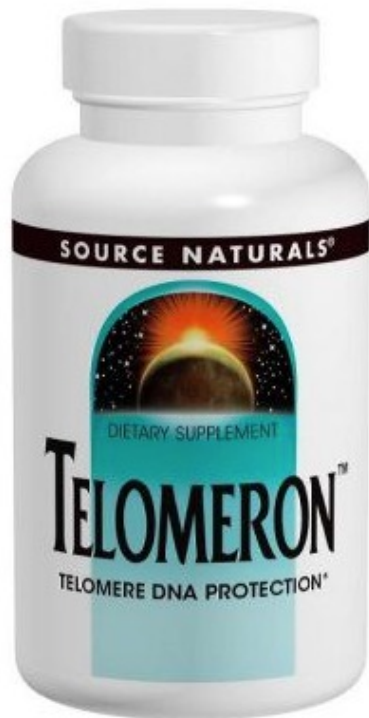
50+ acquistati nel mese scorso

Offerta a tempo

-6% 18⁷¹ € (124,73 € / kg)

Farmaci e telomerasi: invertire i processi di invecchiamento?

<https://cornershopapp.com/en-us/products/1n7i6-source-naturals-telomeron-telomere-dna-protection-urban-nutrition-center>



Telomeron telomere dna protection Source Naturals 30 CT

[Open on Cornershop](#)

Information

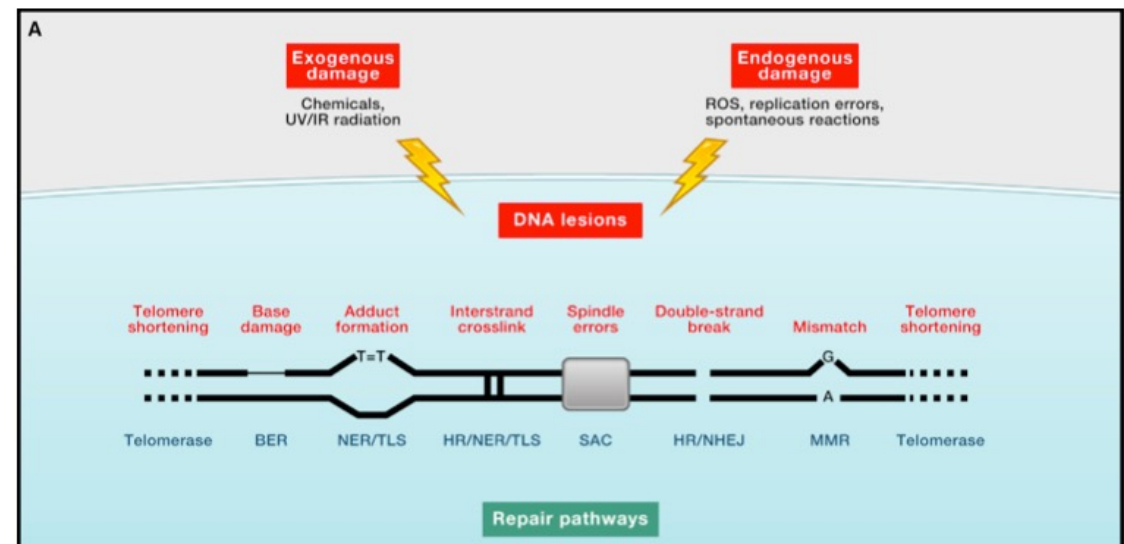
Price	from \$14.99
Format	30 CT
Brand	<u>Source Naturals</u>

Description

Cell division and replication are essential to life. Telomeres are pieces of DNA at the ends of chromosomes that protect our cells in this process. They become shorter as our cells age. Emerging science suggests shortened telomeres may be associated with negative aspects of aging, such as cessation of cell growth and diminished cellular function. Telomeron(TM) delivers research-backed ingredients to support both telomere length and important telomerase activity. Key ingredients such as purslane, resveratrol, and vitamin D-3 are provided in doses used in scientific research.

portulaca

1. "Attrito" telomerico
- 2. Instabilità genomica**
3. Alterazioni epigenomiche
4. Perdita della proteostasi
5. Disfunzione mitocondriale
6. Esaurimento delle cellule staminali
7. Comunicazione intercellulare alterata
8. Alterazione dei sistemi di rilevazione dei nutrienti
9. Senescenza cellulare



Alterazioni Genetiche

TABLE 5-3 Endogenous DNA Lesions Arising and Repaired in a Diploid Mammalian Cell in 24 Hours

DNA lesion	Number repaired in 24 h
Hydrolysis	
Depurination	18,000
Depyrimidination	600
Cytosine deamination	100
5-Methylcytosine deamination	10
Oxidation	
8-oxo G	1500
Ring-saturated pyrimidines (thymine glycol, cytosine hydrates)	2000
Lipid peroxidation products (M1G, etheno-A, etheno-C)	1000
Nonenzymatic methylation by S-adenosylmethionine	
7-Methylguanine	6000
3-Methyladenine	1200
Nonenzymatic methylation by nitrosated polyamines and peptides	
O ⁶ -Methylguanine	20–100

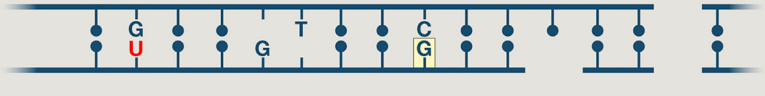
The DNA lesions listed in the table are the result of the normal chemical reactions that take place in cells. Cells that are exposed to external chemicals and radiation suffer greater and more diverse forms of DNA damage. (From T. Lindahl and D.E. Barnes, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 65:127–133, 2000.)

Instabilità genomica

Invecchiamento è dovuto a diversi fattori estrinseci ed intrinseci => l'accumulo di **danni genetici** durante la vita

Danni possono comprendere: **mutazioni puntiformi, traslocazioni, guadagni e perdite cromosomiche (aneuploidie cromosomiche), accorciamento dei telomeri, alterazioni del mtDNA e difetti della lamina nucleare che portano ad instabilità del genoma**

Cause del danno e mutazione del DNA: **difetti nei meccanismi di riparazione del DNA e mtDNA**

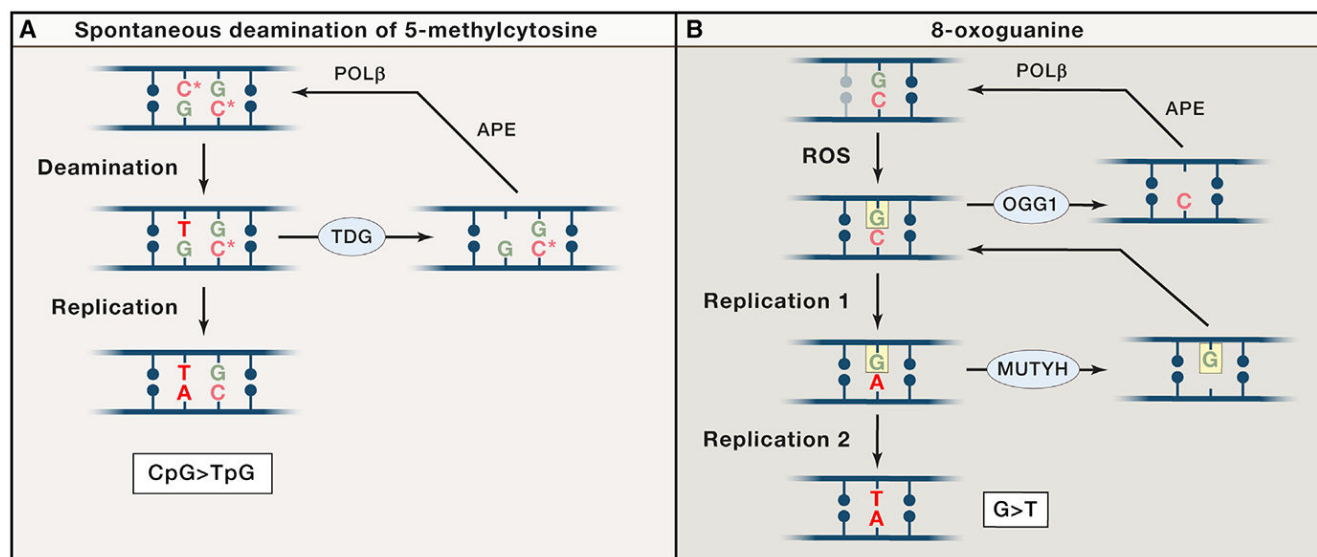


Damage	Cytosine deamination	Depurination/depurination	8-oxoG	SSB	DSB
Estimated frequency (per cell per day)	192	12,000/600	2,800	55,000	25
Predominant mutation	C>T	Substitutions	G>T	Substitutions, DBSs	Chromosome rearrangements

Meccanismi di riparazione del DNA associati all'accumulo di mutazioni per riparazioni non efficienti nel processo di invecchiamento

1. Deaminazione spontanea della 5-metilcitosina

- Converte C>T, generando una "firma di invecchiamento" caratterizzata da mutazioni CpG>TpG.
- **Glicosilasi della timina (TDG)** riconosce e rimuove la **C deaminata**.
- **Endodeossiribonucleasi apurinica/terapirimidinica (APE)** rimuove il **nucleotide abasico**.
- **Polimerasi beta (POLβ)** sostituisce il **nucleotide mancante**.



Cell. 2017 February 09; 168(4): 644–656. doi:10.1016/j.cell.2017.01.002

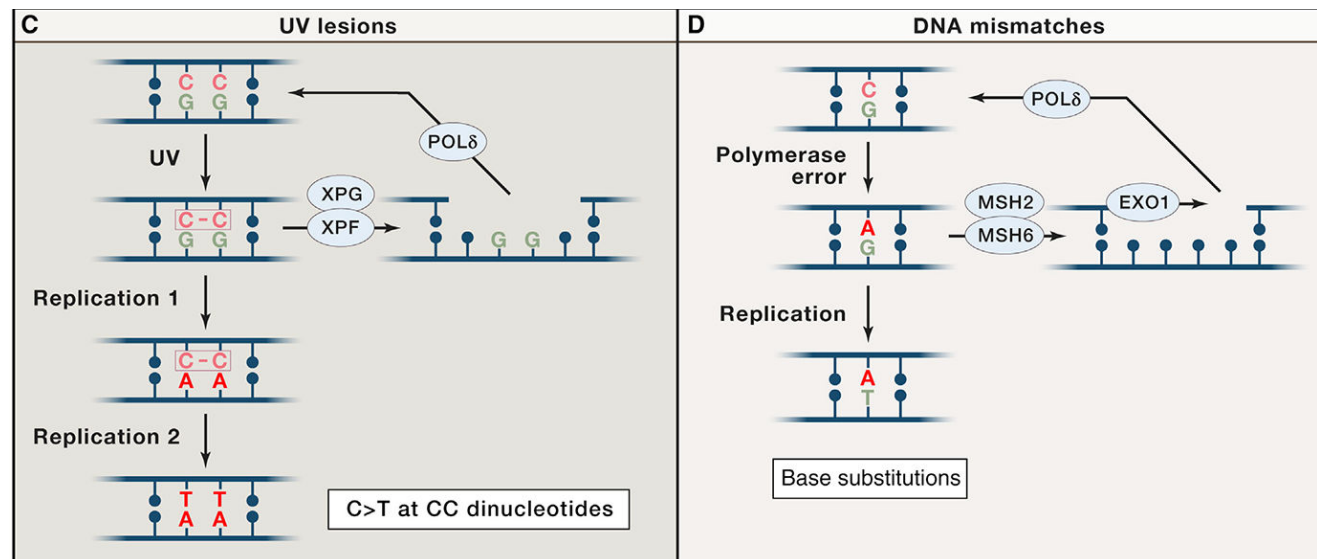
2. Stress ossidativo: ROS (radicali dell'ossigeno)

- Ossidano la **Guanina** in **8-oxoG**.
- 8-oxoG può generare mutazioni G>T se:
 - Non viene rilevato da **OGG1** (8-oxoguanine DNA glicosilase) prima della replicazione.
 - Viene erroneamente accoppiato con l'adenina durante la replicazione.
 - Non viene riparato da **MUTYH** (MutY DNA glicosilase) dopo il primo ciclo di replicazione.

Meccanismi di riparazione del DNA associati all'accumulo di mutazioni per riparazioni non efficienti nel processo di invecchiamento

3. Danni da luce UV

- Luce UV genera **dimeri di pirimidina**, che bloccano la replicazione.
- Fattori di riparazione dell'escissione nucleotidica (**NER**) riconoscono e rimuovono i dimeri.
- **Endonucleasi XPG e XPF** tagliano il DNA danneggiato.
- **Polimerasi delta (POL δ)** sintetizza il nuovo DNA per ripristinare la sequenza originale.
- Mancato completamento del NER porta a mutazioni di transizione C>T a dinucleotidi CC.



4. Errori della DNA polimerasi

- Errori della DNA polimerasi durante la replicazione attivano la riparazione del mismatch (**MMR**).
- **Geni MSH2/MSH6** codificano per proteine che riconoscono i mismatch.
- **Esonucleasi I (EXO1)** rimuove una breve regione di DNA errato.
- **POL δ** sintetizza il DNA corretto per riparare il mismatch.
- Mancato completamento del MMR porta a mutazioni da sostituzione di basi.

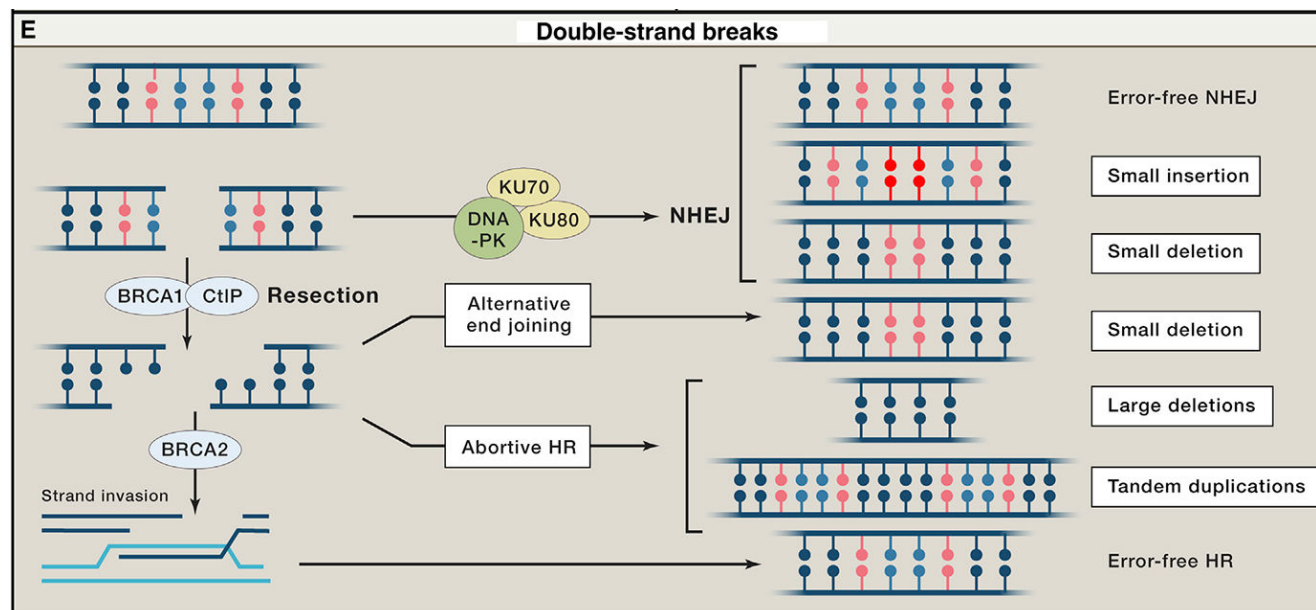
Meccanismi di riparazione del DNA associati all'accumulo di mutazioni per riparazioni non efficienti nel processo di invecchiamento

5. Rotture bicateinarie del DNA (DSBs)

- DSBs sono riparati da due meccanismi principali:
- **Unione non omologa di estremità (NHEJ)**: può causare piccole inserzioni o delezioni.
- **Ricombinazione omologa (HR)**: un meccanismo di riparazione senza errori, ma può produrre riarrangiamenti cromosomici se incompleta.

Ruolo di BRCA1, CtIP e BRCA2:

- **BRCA1 e CtIP**: Promuovono la rimozione del DNA durante l'HR (rispettivamente come trasduttore, effettore e regolatore).
- **BRCA2**: Favorisce l'invasione del filamento per facilitare la normale HR:
- Regola la localizzazione intracellulare e la funzione di Rad51.
- Fosforilazioni indotte da danni al DNA causano il distacco di Rad51 da BRCA2.



1. "Attrito" telomerico
2. Instabilità genomica
- 3. Alterazioni epigenomiche**
4. Perdita della proteostasi
5. Disfunzione mitocondriale
6. Esaurimento delle cellule staminali
7. Comunicazione intercellulare alterata
8. Alterazione dei sistemi di rilevazione dei nutrienti
9. Senescenza cellulare

Alterazioni EPIGENETICHE

1. Metilazione del DNA

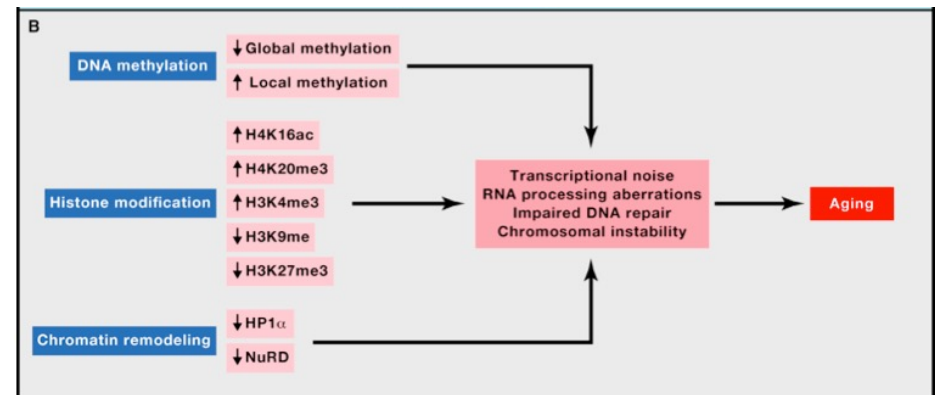
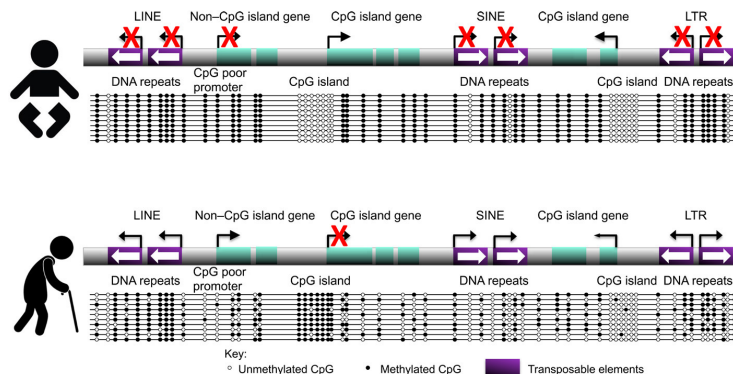
- Metilazione del DNA regola l'espressione genica.
- Modelli aberranti di metilazione del DNA possono accumularsi con l'età, portando a silenziamento genico o attivazione inappropriata di geni.
- Questi cambiamenti possono influenzare una varietà di processi cellulari, tra cui la proliferazione, la riparazione del DNA e la senescenza.

2. Modifiche degli istoni

- Istoni: proteine che impacchettano il DNA nella cromatina.
- Modifiche post-traduzionali agli istoni (acetilazione, metilazione e ubiquitinazione) influenzano la struttura della cromatina e l'accessibilità del DNA.
- Queste modifiche possono cambiare con l'età, alterando l'espressione genica e la funzione cellulare.

3. RNA non codificante (ncRNA)

- microRNA e i long non-coding RNA (lncRNA) svolgono un ruolo importante nella regolazione genica e nell'eterocromatinizzazione.
- Espressione dei ncRNA può cambiare con l'età, influenzando la proliferazione cellulare, la differenziazione e la senescenza.



Alterazioni EPIGENETICHE & Invecchiamento

1. Ipometilazione del promotore del gene dell'enzima de novo DNA metiltransferasi (DNMT3A):

DNMT3A è un enzima chiave per la metilazione del DNA. Durante l'invecchiamento, il suo promotore subisce una progressiva ipermetilazione, che porta a una diminuzione dei livelli di espressione di DNMT3A. Ciò contribuisce all'ipometilazione globale del DNA osservata nelle cellule anziane.

2. Ipermetilazione del promotore del gene p16INK4a: p16INK4a è un importante regolatore del ciclo cellulare. Con l'avanzare dell'età, il suo promotore subisce un'ipermetilazione, portando al silenziamento del gene. Questo può contribuire all'arresto della proliferazione cellulare e all'invecchiamento.

3. Modificazioni istoniche nei geni della risposta allo stress: Durante l'invecchiamento, si osservano modificazioni istoniche specifiche nei geni coinvolti nella risposta allo stress, come quelli codificanti per le heat-shock protein. Queste modificazioni possono alterare l'espressione di questi geni e compromettere la capacità delle cellule di rispondere allo stress.

4. microRNA: ci sono cambiamenti nei livelli di espressione di specifici microRNA durante l'invecchiamento. Ad esempio, il microRNA-29 è stato trovato sovraespresso nelle cellule anziane, contribuendo alla regolazione negativa di geni coinvolti nella sintesi del collagene e nella funzione mitocondriale.

5. Cellule staminali: cellule staminali subiscono modificazioni epigenetiche specifiche durante l'invecchiamento, come l'ipermetilazione dei promotori di geni coinvolti nel mantenimento dello stato staminale e nella pluripotenza. Questo può compromettere la funzionalità delle cellule staminali e contribuire al declino tissutale legato all'età.

1. "Attrito" telomerico
2. Instabilità genomica
3. Alterazioni epigenomiche
- 4. Perdita della proteostasi**
5. Disfunzione mitocondriale
6. Esaurimento delle cellule staminali
7. Comunicazione intercellulare alterata
8. Alterazione dei sistemi di rilevazione dei nutrienti
9. Senescenza cellulare

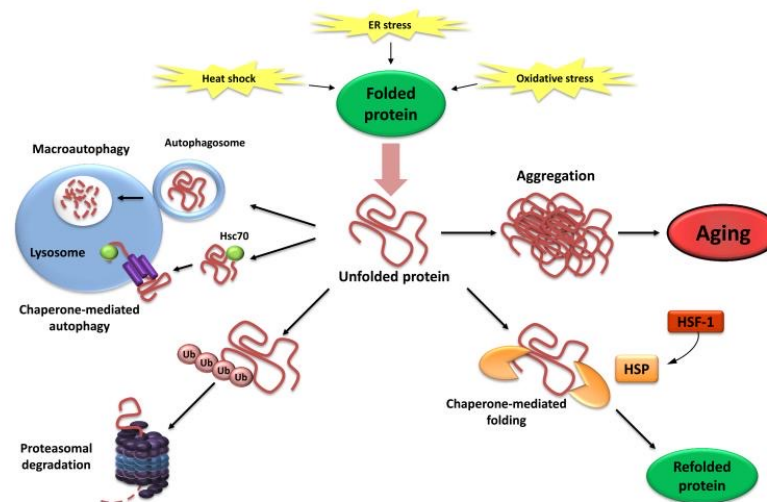
Perdita di Proteostasi

Caratteristiche

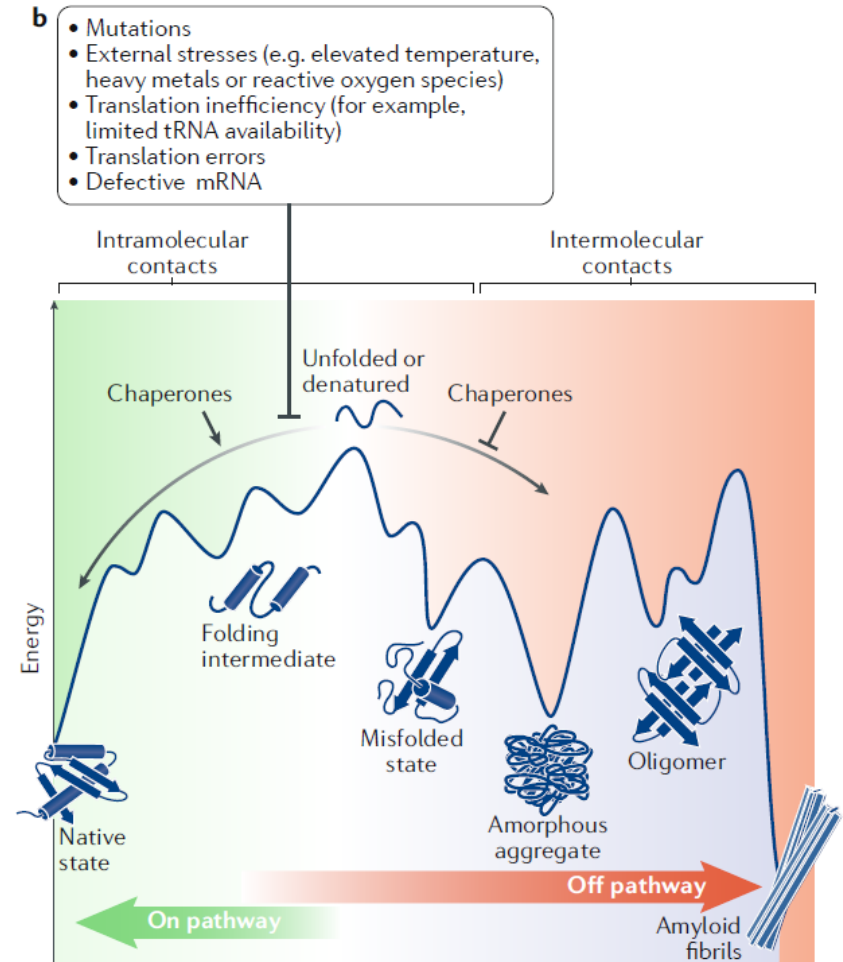
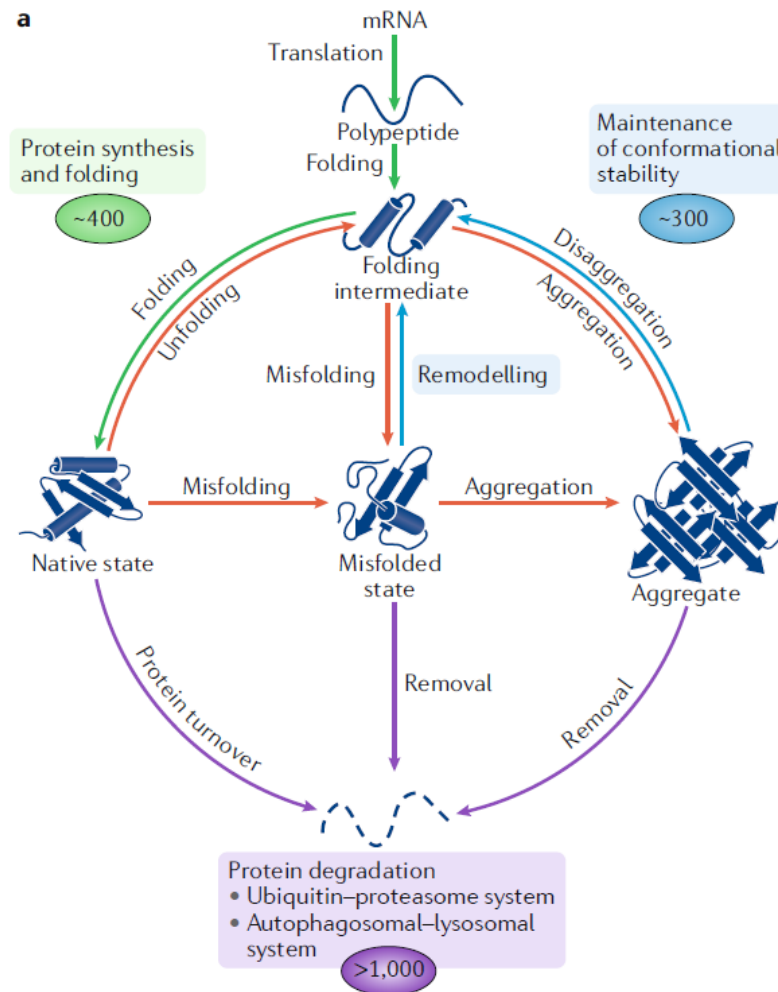
- Diminuita capacità delle cellule di sintetizzare, piegare, assemblare e degradare le proteine in modo efficiente.
- Accumulo di proteine aggregate e misfoldate, note come "aggregati proteici".
- Compromissione della funzione cellulare e dell'omeostasi.
- Aumento del rischio di malattie legate all'età, come neurodegenerazione, cancro e malattie metaboliche.

Meccanismi

- **Danni al DNA:** mutazioni nei geni che codificano per le proteine o nei geni coinvolti nella sintesi, piegamento e degrado delle proteine possono portare a proteine misfoldate.
- **Stress ossidativo:** radicali liberi possono danneggiare le proteine, rendendole misfoldate e instabili.
- **Errori di traduzione:** durante la sintesi proteica, errori possono portare alla produzione di proteine con sequenze aminoacidiche errate, che possono essere misfoldate.
- **Diminuita attività del proteasoma:** proteasoma è un complesso proteico che degrada le proteine danneggiate o misfoldate. La sua attività può diminuire con l'età, portando all'accumulo di aggregati proteici.



Proteostasi



Proteostasi

- Rete di proteostasi contiene tutti i fattori che sono necessari per controllare i livelli funzionali delle proteine nel loro stato nativo e minimizzare gli stati non produttivi o reazioni nocive (generazione di proteine o aggregati dispiegati; rosso).
- Componenti di rete di proteostasi (~ 2.000 proteine):
 - sintesi proteica e piegatura (verde)
 - manutenzione conformazionale (blu)
 - degradazione (viola).
- UOMO: ~ 300 diverse chaperonine orchestrano questi processi.
- Vari fattori, come mutazioni, stress, aberrazioni di traduzione o difetti nel processamento degli mRNA inibiscono le reazioni favorendo il misfolding proteico e l'aggregazione.

Proteostasi: sistemi di degradazione proteica

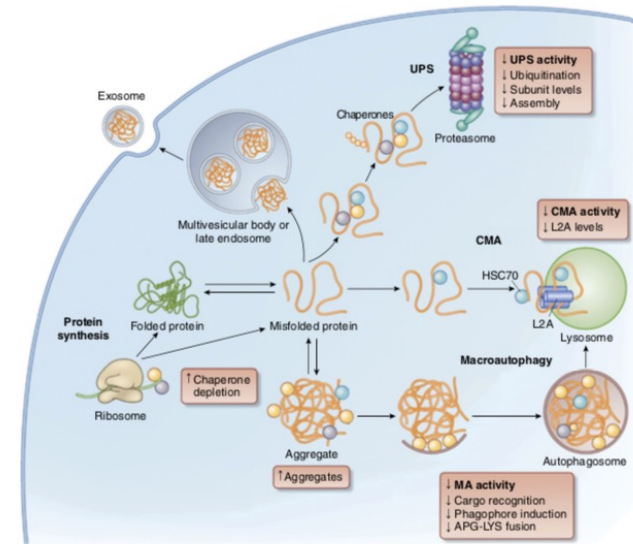
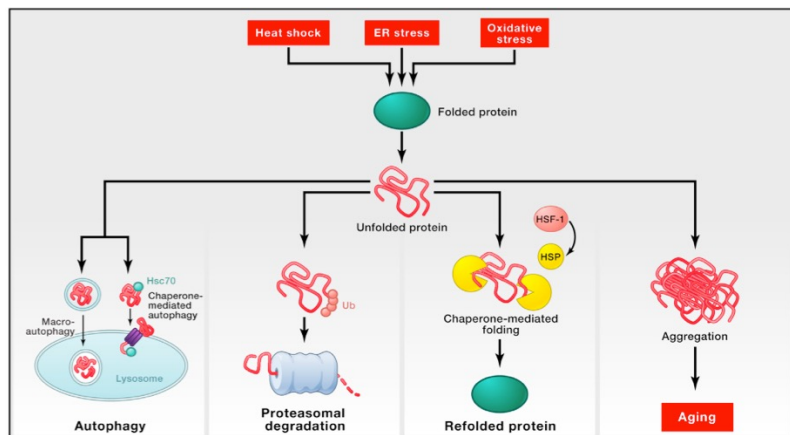
Lisosoma: è coinvolto anche nell'autofagia, dove interi organelli o porzioni di citoplasma vengono degradati.

Proteasoma: è cruciale per la regolazione fine della vita cellulare, come il controllo del ciclo cellulare, la risposta allo stress e la rimozione di proteine mal ripiegate.

Degradazione delle proteine

Caratteristica	Lisosoma	Proteasoma
Percentuale di degradazione	10-20%	80-90%
Selettività	Bassa	Alta
Tipi di proteine	Membrana, extracellulari, organelli	Regolatorie, difettose, turnover
Meccanismo	Degradazione aspecifica	Ubiquitinazione e degradazione specifica

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
Cell 153, June 6, 2013



Macroautofagia

- Degradazione di **proteine e organelli**, tramite la **formazione di vacuoli autofagici**.

Microautofagia

- Degradazione di **proteine da parte dei lisosomi, senza la formazione di vacuoli autofagici**.
- Chaperonine coinvolte si trovano nel **citosol**.
- Chaperonine aiutano a mantenere l'**omeostasi proteica generale**.

Autofagia chaperone-mediata (CMA)

- Degradazione selettiva di proteine con sequenza **KFERQ**.
- Proteine si legano alle **chaperonine** (es: HSP70) e vengono traslocate ai lisosomi per la degradazione.
- Chaperonine coinvolte nella CMA si trovano sia nel **citosol** che sulla **membrana esterna dei lisosomi**.
- Chaperonine sono **dedicate all'eliminazione di proteine "misfoldate"** che potrebbero essere dannose per la cellula.
- **Esempi di proteine bersaglio:** Proteine aggregate, organelli danneggiati, proteine a lunga emivita.

Autofagia

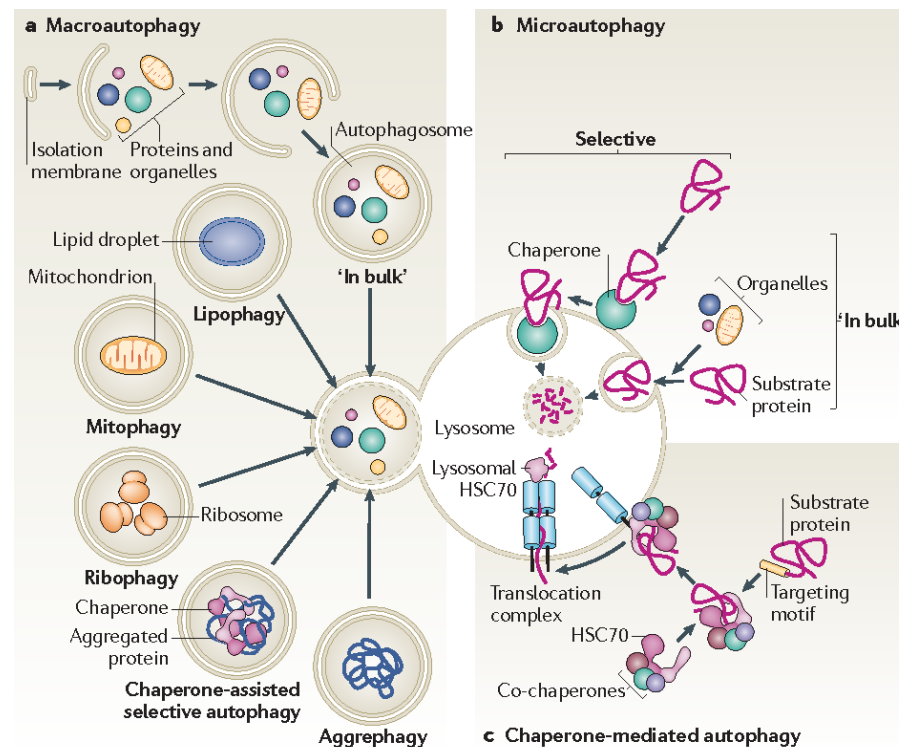


Figure 2 | Distinct types of autophagy. Cytosolic proteins can enter the lysosome for degradation by

UPS

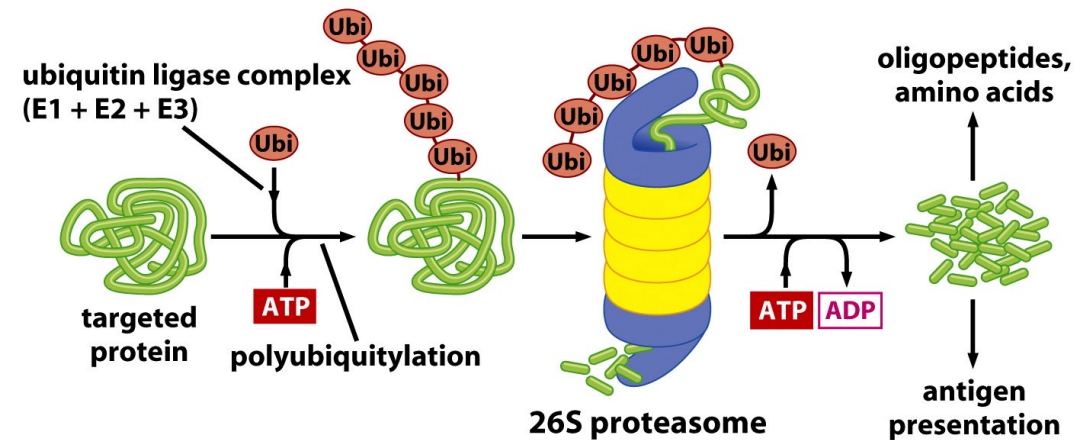
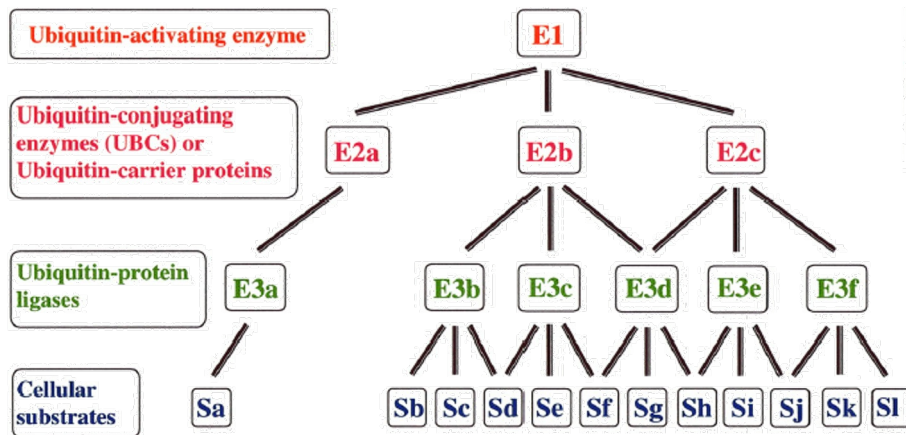
Ubiquitin – Proteasome System

Geni UPS: ~5% del genoma

- E1 1-2 activating enzymes
- E2 10-20 conjugating enzymes
- E3 500-800 ubiquitin ligase- drives specificity

Deubiquitinating enzymes

DUBs ubiquitin specific proteases-regulators of pathway



UPS

Caratteristiche

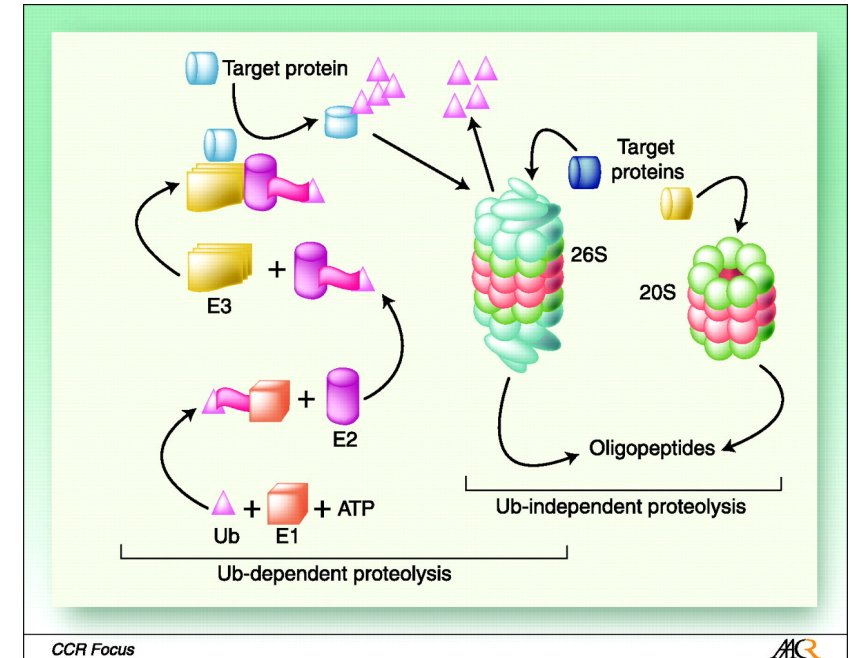
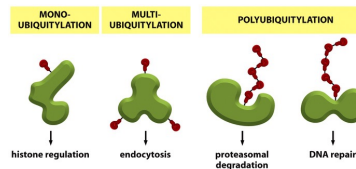
- Sistema di degradazione proteica altamente selettivo e conservato in eucarioti.
- Elimina proteine danniate, misfoldate o non necessarie per mantenere l'omeostasi cellulare.
- Composto da due componenti principali: l'ubiquitina e il proteasoma.

Meccanismi di Funzionamento

- **Attivazione dell'ubiquitina:** ubiquitina (peptide di 76aa, 8.5 kDa) viene attivata da enzimi specifici (**E1**).
- **Coniugazione dell'ubiquitina:** ubiquitina viene legata a proteine bersaglio da enzimi coniuganti (**E2**) con l'aiuto di enzimi ligasi (**E3**).
- **Degradazione proteasomica:** proteine poliubiquitinate vengono riconosciute dal proteasoma e degradate in peptidi.

Esempi di proteine bersaglio

- Proteine con errori di traduzione
- Proteine ossidate
- Proteine aggregate
- Proteine regolatrici con breve emivita
- Fattori di trascrizione

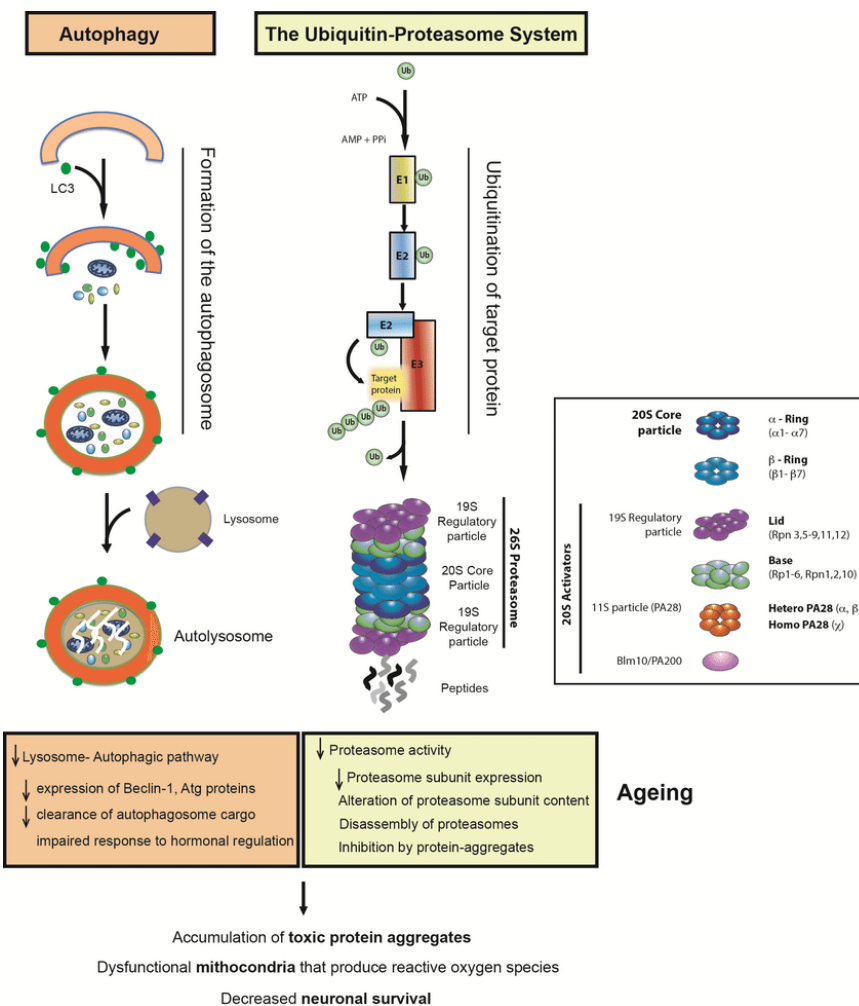


<https://youtu.be/jbc1QCu9hFg>

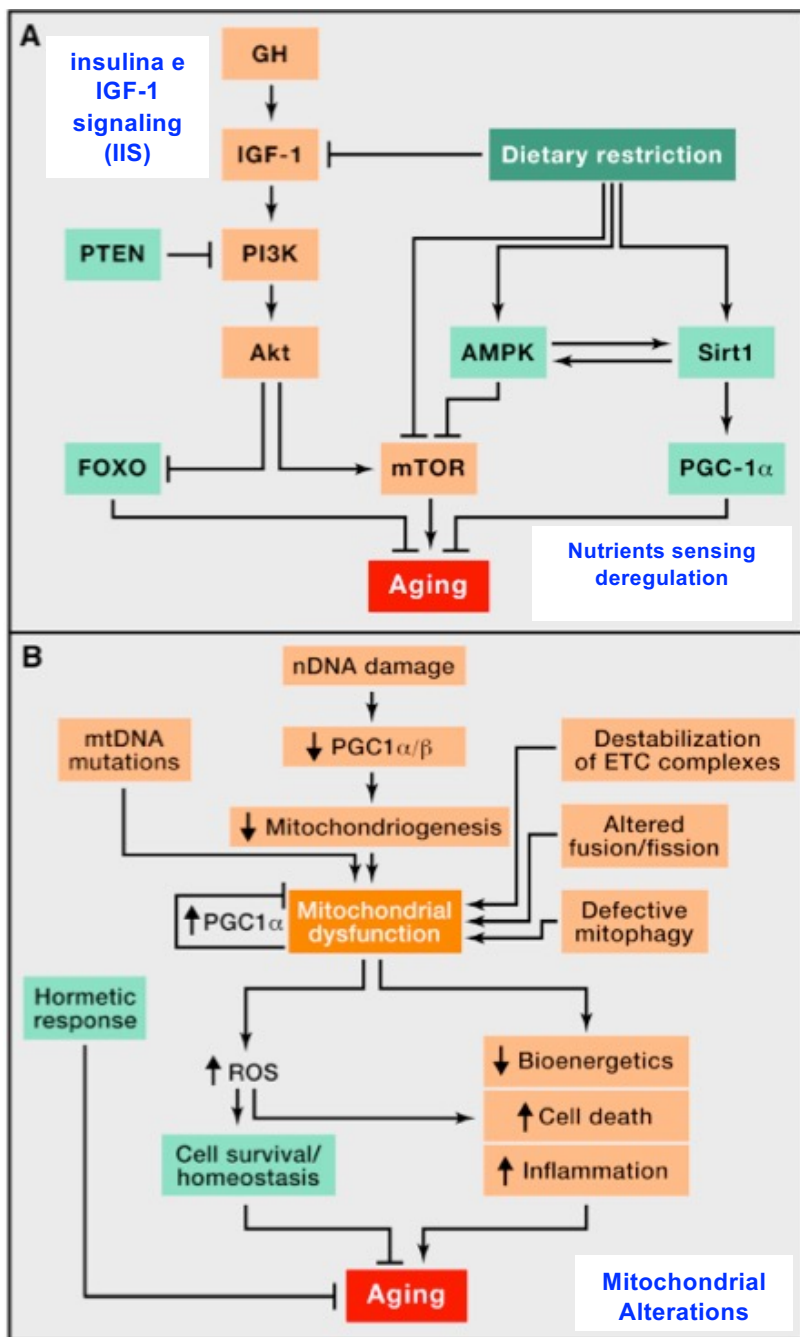


Tab. I Esempi di substrati proteolitici del sistema dell'ubiquitina

SUBSTRATO	FUNZIONE	UBIQUITINILATO	REGOLAZIONE DEL TURN OVER
fitocromo	regolatore della risposta alla luce nelle piante	sì	turnover stimolato dalla luce rossa
MAT α 2	fattore di trascrizione	sì	turnover regolato dal tipo cellulare
ciclina G ₂	regolazione del ciclo cellulare	sì	turnover dipendente dal ciclo cellulare
p53	soppressore di tumori (antioncogeno)	sì	turnover stimolato dalla proteina ES di HPV
Mos	chinasi Ser/thr degli ovociti	sì	turnover inibito dalla fosforilazione
ornitinadecarbossilasi	sintesi di poliammine	no	turnover stimolato dalle poliammine
IgE, TCR	recettori di superficie del sistema immunitario	sì	ubiquitinilazione regolata dal ligando
Ste2	recettore di feromone	sì	ubiquitinilazione importante per l'endocitosi, il legame al feromone stimola l'endocitosi
G α	trasduzione del segnale	sì	sconosciuta
NF κ B, I κ B	regolatori della trascrizione	sì	turnover regolato da diversi fattori
c-Jun	fattore di trascrizione	sì	turnover dipendente dall'elemento δ
fruttosio bifosfatasi	gluconeogenesi (lievito)	sì	turnover indotto dal glucosio
Sic1	inibitore di Cln-CDC28 (lievito)	non determinato	turnover dipendente dal ciclo cellulare
Itr1	inositolopermeasi (lievito)	non determinato	turnover stimolato dall'inositolo
Gcn4	fattore di trascrizione (lievito)	sì	turnover stabilizzato dalla carenza di aminoacidi
Cln2, 3	ciclina G1 (lievito)	sì	turnover dipendente dalla fosforilazione
CFTR	regolatore transmembrana della conduttanza implicato nella fibrosi cistica	sì	mutazioni comuni in pazienti con fibrosi cistica causano aumento dell'ubiquitinilazione e della degradazione



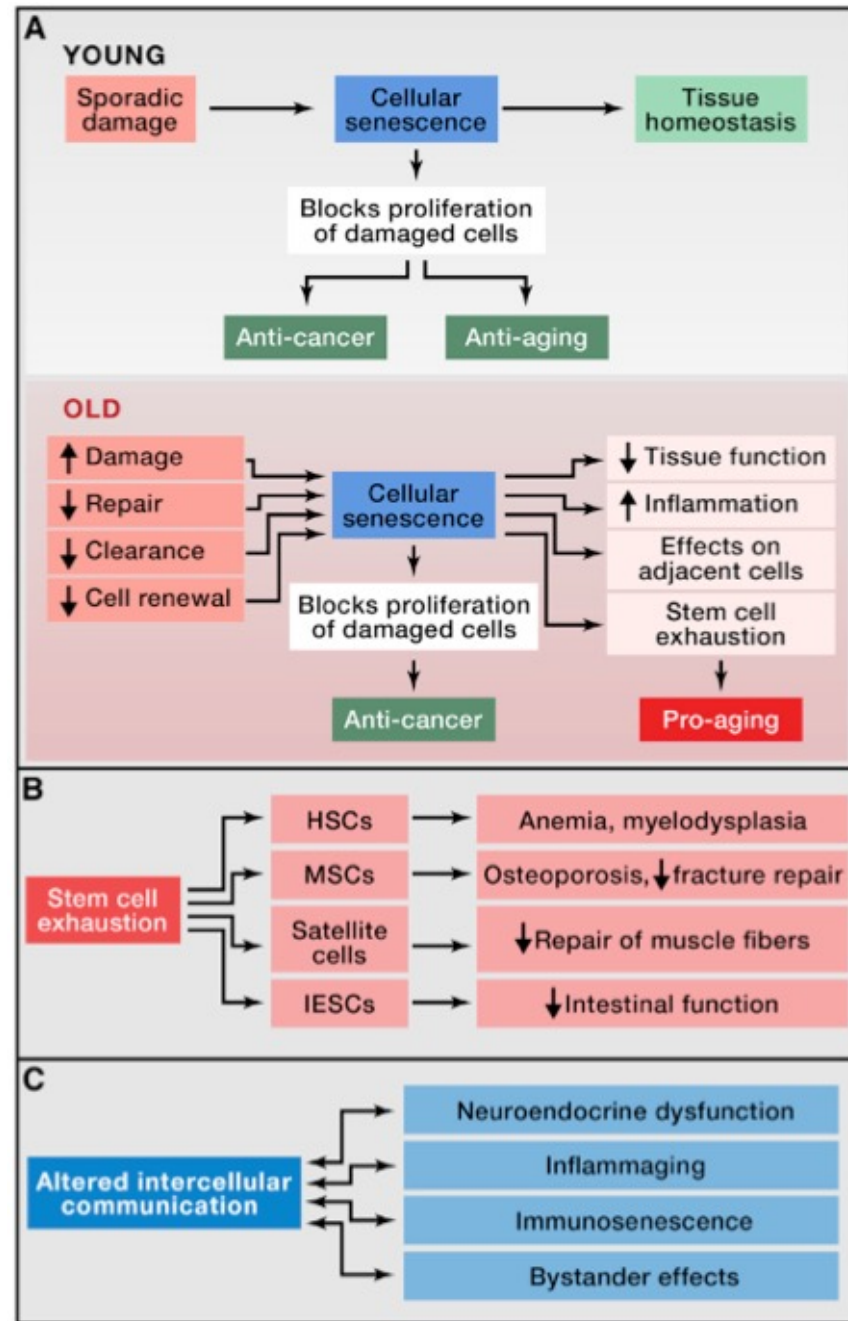
- La degradazione proteica è essenziale per mantenere l'equilibrio cellulare, e avviene principalmente attraverso due sistemi: **autofagia** e **proteasoma**.
- L'autofagia elimina componenti cellulari danneggiati in modo aspecifico tramite i lisosomi, mentre il sistema ubiquitina-proteasoma degrada selettivamente proteine difettose o regolatorie.
- Con l'invecchiamento, entrambi i meccanismi si indeboliscono, favorendo l'accumulo di proteine tossiche e contribuendo allo sviluppo di malattie neurodegenerative.
- Mantenere una proteostasi efficiente è quindi cruciale per la salute cerebrale e la longevità.



Cellular Senescence

Accelerano Invecchiamento

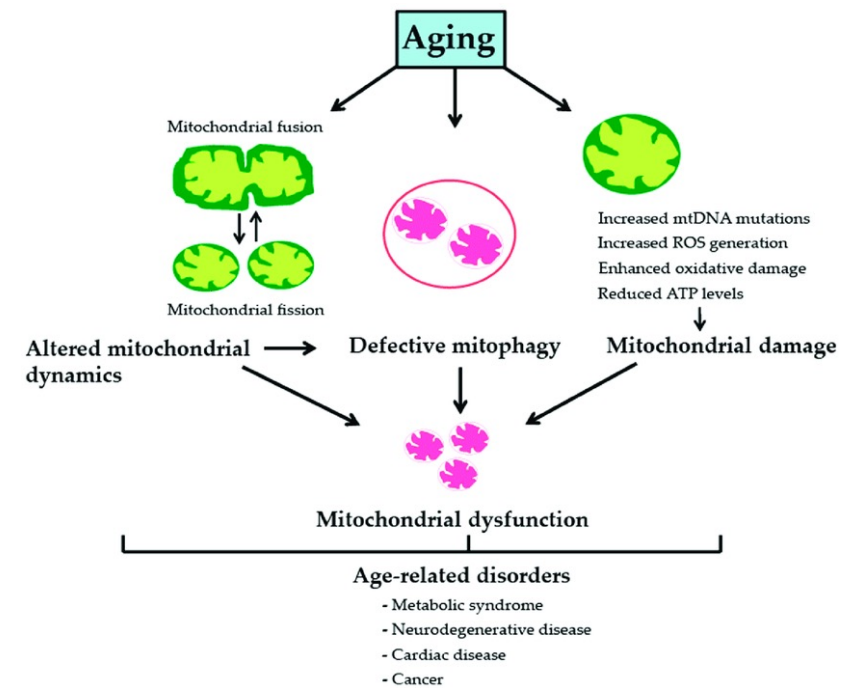
Rallentano Invecchiamento



Stem Cell Exhaustion

Altered Intercellular Communication

1. "Attrito" telomerico
2. Instabilità genomica
3. Alterazioni epigenomiche
4. Perdita della proteostasi
- 5. Disfunzione mitocondriale**
6. Esaurimento delle cellule staminali
7. Comunicazione intercellulare alterata
8. Alterazione dei sistemi di rilevazione dei nutrienti
9. Senescenza cellulare



DISFUNZIONI MITOCONDRIALI

Diminuzione della biogenesi mitocondriale

- Con l'età, la biogenesi mitocondriale diminuisce, portando a un numero ridotto di mitocondri nelle cellule.

Alterazioni della funzione della catena respiratoria

- Con l'età, la funzione della catena respiratoria diminuisce, portando a una riduzione della produzione di ATP e a un aumento della produzione di radicali liberi.

Alterazioni della dinamica mitocondriale

- Con l'età, la dinamica mitocondriale (fusione e fissione) viene alterata, portando a mitocondri frammentati e disfunzionali.

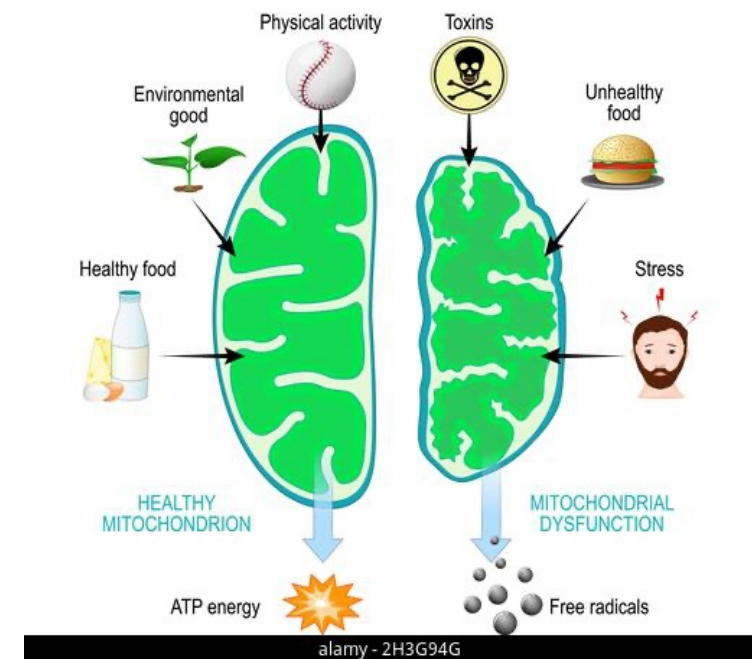
Aumento dello stress ossidativo

- Con l'età, la capacità di difesa antiossidante diminuisce, portando a un aumento dello stress ossidativo e a danni mitocondriali.

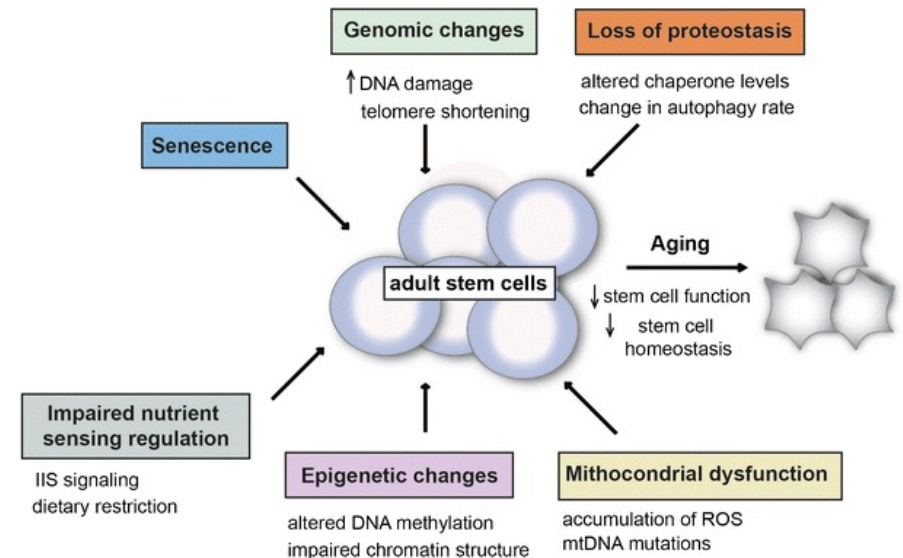
Danno al DNA mitocondriale (mtDNA)

- Il mtDNA è più suscettibile al danno ossidativo rispetto al DNA nucleare, a causa della sua vicinanza alla catena respiratoria e della mancanza di istoni protettivi.
- Il danno al mtDNA può accumularsi nel tempo, portando a mutazioni che compromettono la funzione mitocondriale.

MITOCHONDRIA and AGING PROCESS



1. "Attrito" telomerico
2. Instabilità genomica
3. Alterazioni epigenomiche
4. Perdita della proteostasi
5. Disfunzione mitocondriale
- 6. Esaurimento delle cellule staminali**
7. Comunicazione intercellulare alterata
8. Alterazione dei sistemi di rilevazione dei nutrienti
9. Senescenza cellulare



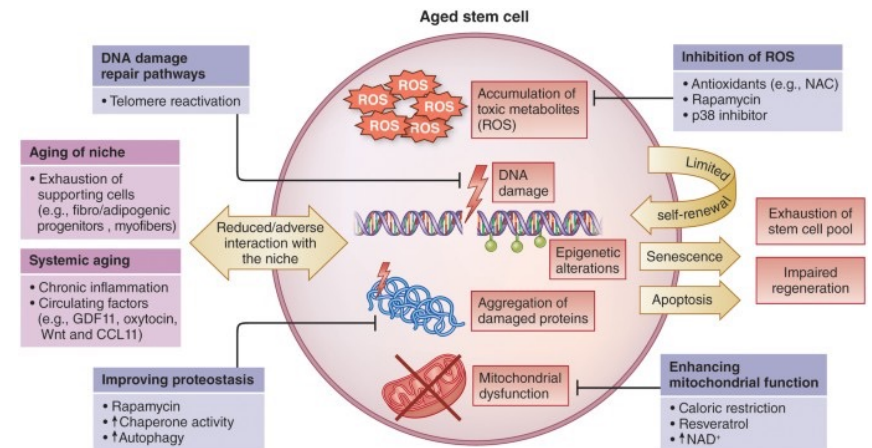
ESAURIMENTO DEL POOL DELLE CELLULE STAMINALI

Riduzione della capacità di rigenerazione tissutale

- Con l'invecchiamento, il numero e la funzione delle cellule staminali diminuiscono, compromettendo la capacità del corpo di ripararsi e rigenerarsi.
- Questo declino contribuisce all'insorgenza di diverse patologie legate all'età, come malattie cardiovascolari, neurodegenerative e autoimmuni.

Accumulo di danni cellulari

- Cellule staminali sono maggiormente resistenti ai danni del DNA rispetto alle cellule già differenziate.
- Con l'età, anche le cellule staminali accumulano danni al DNA, che possono compromettere la loro capacità di autorinnovamento e differenziazione.
- L'accumulo di danni cellulari nelle cellule staminali può accelerare il processo di invecchiamento e aumentare il rischio di malattie.

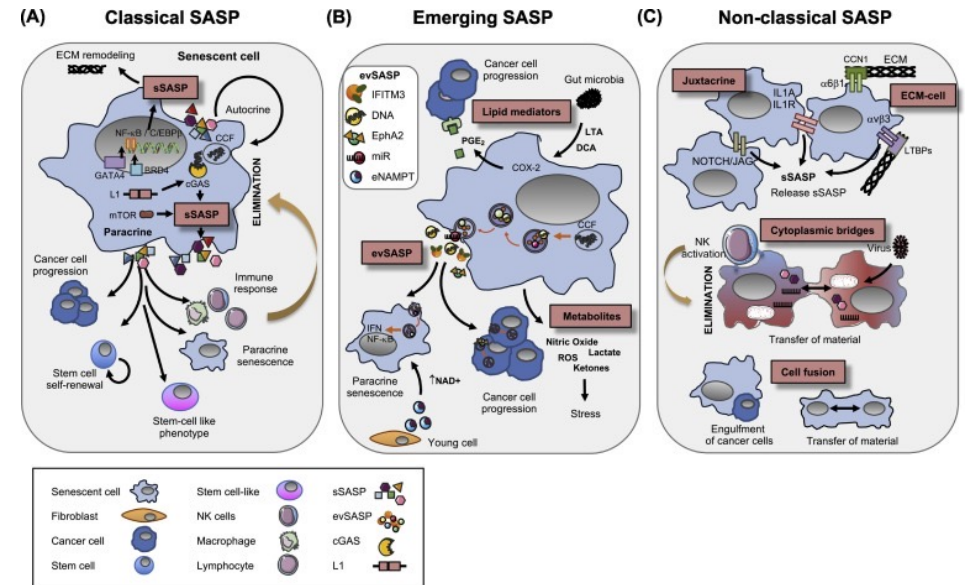


Ambiente di "nicchia" alterato

- Le cellule staminali risiedono in specifiche nicchie cellulari che forniscono loro i segnali necessari per la sopravvivenza, l'autorinnovamento e la differenziazione.
- Con l'invecchiamento, l'ambiente di nicchia può subire alterazioni, come una riduzione dei fattori di crescita o un aumento dei segnali infiammatori.
- Queste alterazioni dell'ambiente di nicchia possono influenzare negativamente la funzione delle cellule staminali e accelerare il processo di invecchiamento.

Oh, J., Lee, Y. & Wagers, A.
Stem cell aging: mechanisms, regulators and therapeutic opportunities. Nat Med 20, 870–880 (2014).
<https://doi.org/10.1038/nm.3651>

1. "Attrito" telomerico
2. Instabilità genomica
3. Alterazioni epigenomiche
4. Perdita della proteostasi
5. Disfunzione mitocondriale
6. Esaurimento delle cellule staminali
- 7. Comunicazione intercellulare alterata**
8. Alterazione dei sistemi di rilevazione dei nutrienti
9. Senescenza cellulare



Trends in Cell Biology

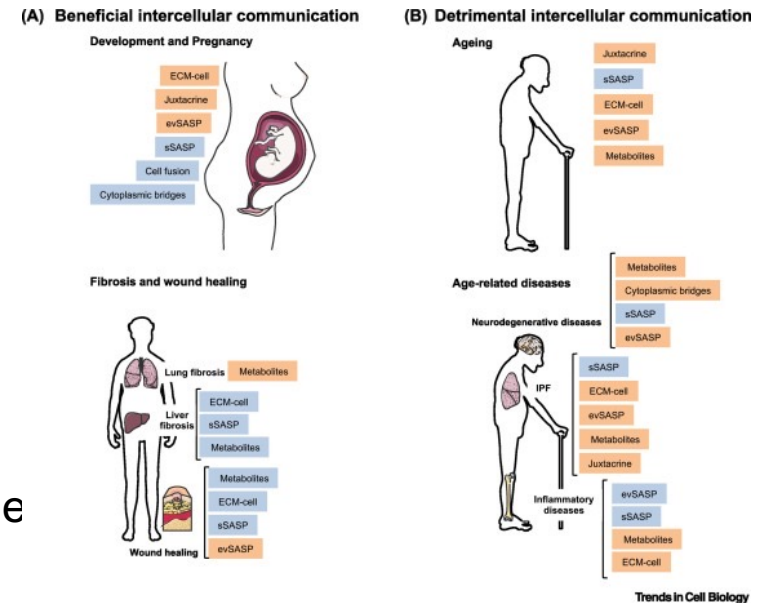
COMUNICAZIONE INTERCELLULARE ALTERATA

Alterazione della comunicazione tra cellule immunitarie

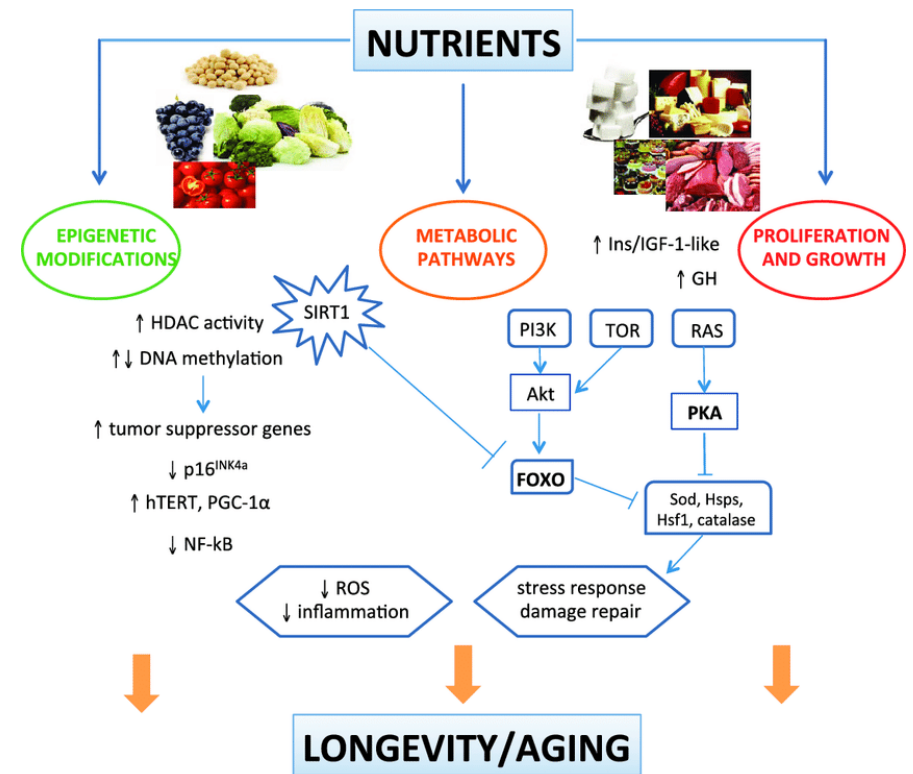
- Con l'invecchiamento, la comunicazione tra le cellule immunitarie si altera, portando a:
 - **Ridotta capacità di distinguere tra patogeni e tessuti sani**
 - **Aumento della produzione di citochine infiammatorie**
 - **Diminuita efficacia della risposta immunitaria ai patogeni.**

Alterazioni della comunicazione tra cellule stromali e cellule parenchimali

- Cellule stromali forniscono supporto strutturale e nutrienti alle cellule parenchimali, che svolgono la funzione principale di un tessuto.
- Con l'invecchiamento, la comunicazione tra cellule stromali e cellule parenchimali si altera, portando a:
 - **Riduzione del supporto alle cellule parenchimali**
 - **Compromissione della funzione tissutale**
 - **Aumento del rischio di malattie legate all'età.**



1. "Attrito" telomerico
2. Instabilità genomica
3. Alterazioni epigenomiche
4. Perdita della proteostasi
5. Disfunzione mitocondriale
6. Esaurimento delle cellule staminali
7. Comunicazione intercellulare alterata
- 8. Alterazione dei sistemi di rilevazione dei nutrienti**
9. Senescenza cellulare

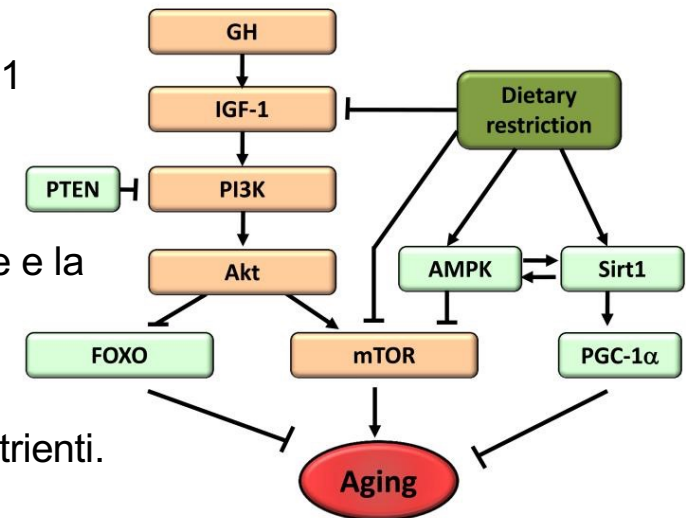


ALTERAZIONE DELLE PATHWAYS SENSIBILI AI NUTRIENTI

- L'alterazione delle pathways sensibili ai nutrienti ha un ruolo significativo nel processo di invecchiamento, influenzando la longevità e la resistenza allo stress attraverso la regolazione dell'autofagia, del metabolismo energetico e della sintesi proteica.

Via Insulina/IGF-1

- **Invecchiamento:** con l'invecchiamento, la sensibilità all'insulina e all'IGF-1 diminuisce, portando a:
 - Aumento dei livelli di insulina e IGF-1 nel sangue
 - Attivazione persistente della via di segnalazione
 - Promozione di processi associati all'invecchiamento come l'infiammazione e la proliferazione cellulare.



mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)

- mTOR promuove la crescita cellulare e la sintesi proteica in risposta ai nutrienti.
- **Invecchiamento:** attivazione aberrante di mTOR è stata associata all'invecchiamento e a malattie legate all'età come cancro e diabete.

AMPK (Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase)

- AMPK è attivato in condizioni di basso livello energetico e promuove il metabolismo catabolico per generare ATP.
- **Invecchiamento:** Attivazione di AMPK con l'età sembra diminuire, contribuendo a disfunzioni metaboliche e all'invecchiamento.

Sirtuine (SIRT1-7)

- Sono deacetilasi dipendenti da NAD⁺ che regolano la longevità e la resistenza allo stress.
- Invecchiamento: livelli e l'attività delle sirtuine diminuiscono con l'invecchiamento.

Spesa energetica giornaliera: componenti chiave

Metabolismo basale

1. Metabolismo basale (MB)

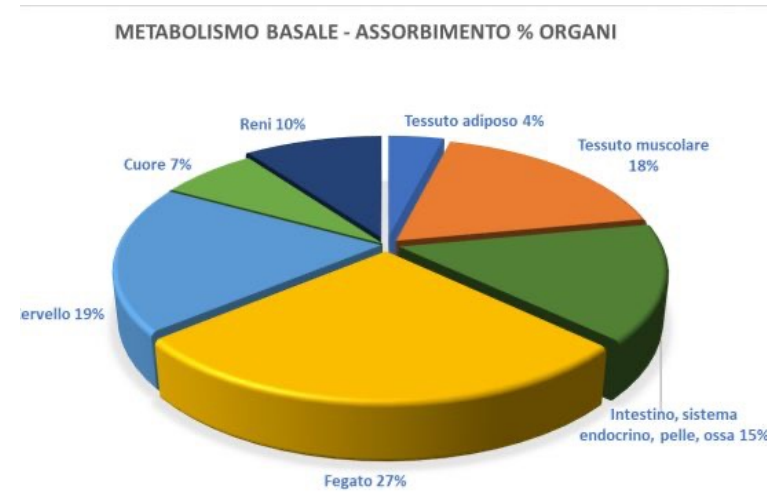
- Energia per funzioni vitali a riposo (respirazione, circolazione, mantenimento tessuti).
- Contribuisce **~70%** del dispendio totale.
- Determinato principalmente da massa magra, età e sesso.

2. Attività fisica

- Varia in base a tipo, frequenza e intensità dell'esercizio.
- Incide per **15-20%** (più elevato in individui attivi).
- Include esercizio strutturato e attività non sportive.

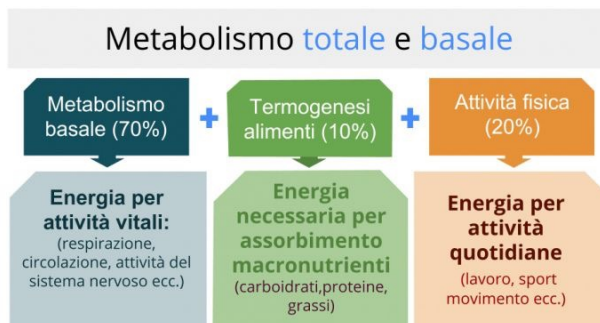
3. Termogenesi alimentare (TA)

- Energia richiesta per digestione, assorbimento e metabolismo dei nutrienti.
- Rappresenta **~10% del totale**, con minima variabilità individuale.



Tab. I. Contributo al peso corporeo totale ed al metabolismo energetico basale dei principali organi e tessuti dell'organismo.

	Peso di organi e tessuti, kg (% del peso corporeo)			Contributo (%) al Metabolismo Energetico Basale		
	Uomo	Donna	Bambino	Uomo	Donna	Bambino
Fegato	1,8 (2,5)	1,4 (2,4)	0,5 (3,5)	21	21	14
Cervello	1,4 (2,0)	1,2 (2,1)	0,7 (9,5)	20	21	44
Cuore	0,3 (0,5)	0,24 (0,4)	0,04 (0,5)	9	8	4
Reni	0,3 (0,4)	0,275 (0,5)	0,05 (0,7)	8	9	6
Muscolo	28,0 (40,0)	17,00 (29,3)	1,87 (25,0)	22	16	6
Tessuto adiposo	15,0 (21,4)	19,00 (32,7)	1,50 (20,0)	4	6	2
Vari tessuti (osso, cute, intestino, ghiandole)	23,2 (33,09)	18,88 (32,6)	3,06 (40,7)	16	19	24
Totale	70,00 (100)	58 (100)	7,5 (100)	100 = 1680 kcal/die	100 = 1340 kcal/die	100 = 390 kcal/die



15 PER ACCELERARE IL METABOLISMO

REGOLE

- SVEGLIATI PRESTO AL MATTINO**
- E CONCEDITI UN SONNO DI QUALITÀ**
- RIDUCI IL CONSUMO DI ALCOL**
- BEVI TÈ O CAFFÈ**
- BEVI MOLTA ACQUA**
- MANGIA MOLTE FIBRE INTEGRALI**
- MUOVITI DI PIÙ**
- MANGIA CIBI PROTEICI**
- MANGIA SPESSO E ABBASTANZA**
- PROVA L'ALLENAMENTO HIGH INTENSITY INTERVAL TRAINING**
- AUMENTA LA MASSA MUSCOLARE**
- VAI DI SPEZIE**
- USA OLIO EXTRA VERGINE DI OLIVA**
- ASSUMI PIÙ VITAMINA D**

gusto'specialist

Alterazioni metaboliche associate all'invecchiamento

Esordio graduale

- Inizio tra i 30-40 anni con declino metabolico precoce (-0.5% annuo del MB).
- **Sarcopenia: perdita del 3-8%** di massa muscolare per decade dopo i 30 anni.
- Ridistribuzione del grasso corporeo (viscerale/ectopico) e infiammazione cronica.

Variabilità individuale

Fattori metabolici:

- **Genetica** (es. sensibilità insulinica).
- **Ambiente** (dieta, esercizio).
- **Sesso** (♂: +grasso viscerale; ♀: +rischio sarcopenia post-menopausa).

Processo irreversibile ma modulabile

- Declino continuo di massa magra e MB (-20% a 90 anni).
- Interventi efficaci:
 - Restrizione calorica (attiva AMPK/SIRT1).
 - Esercizio di resistenza (+massa muscolare, +MB del 7-10%).

Invecchiamento ≠ malattia

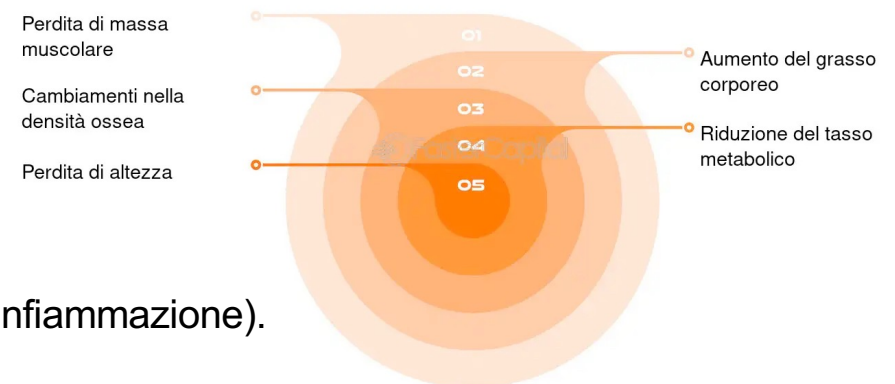
Rischi metabolici:

- Resistenza insulinica ("diabete senile").
- Dislipidemia e steatosi epatica.
- Infiammazione sistemica (TNF- α , IL-6).

Impatto multisistemico

- **Muscoli:** ridotta sintesi proteica ($\downarrow$ mTOR/ $\uparrow$ FOXO).
- **Tessuto adiposo:** accumulo di MAD cells ($\downarrow$ funzione, $\uparrow$ infiammazione).
- **Fegato/pancreas:** alterata gestione glucidica e lipidica.

L'impatto dell'invecchiamento sulla composizione corporea



Dinamiche del Metabolismo basale con l'invecchiamento

Riduzione bifasica del MB

Fase 1 (0-30 anni): Perdita del **70%** del valore iniziale, legata a crescita differenziale di organi e tessuti.

Fase 2 (post-30 anni): Declino più graduale (**0.5-1% annuo**)

- ↓ massa muscolare (sarcopenia)
- ↑ massa grassa viscerale

- Tessuto adiposo bruno si riduce con l'età → ↓ produzione di calore
- Diminuisce il numero e la funzionalità dei mitocondri
→ ↓ Minore efficienza della catena respiratoria →
↓ produzione di ATP + ↑↑ Stress Ox mitocondriale
- **Risultato:** calo del dispendio energetico a riposo
→ riduzione del metabolismo basale
- Variabilità interindividuale aumenta con l'età, influenzata da patologie e stile di vita

Calcolo metabolismo basale (kcal) (Harris & Benedict):

UOMO

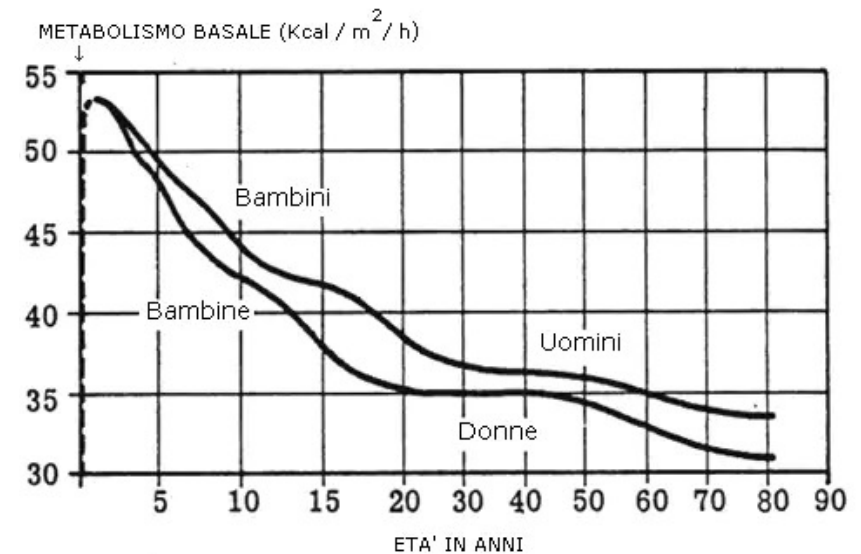
$66,4730 + (13,7516 * \text{peso in kg}) + (5,0033 * \text{statura in cm}) - (6,7550 * \text{età in anni})$

DONNA

$65,0955 + (9,5634 * \text{peso in kg}) + (1,8496 * \text{statura in cm}) - (4,6756 * \text{età in anni})$

BAMBINO

$22,10 + (31,05 * W) + (1,16 * H)$



[CALCOLO METABOLISMO BASALE ONLINE](#)

Genetica vs Ambiente

Impatto percentuale di genetica vs ambiente sul metabolismo basale

Fattore	Impatto stimato sul MB	Variazione con l'età
Genetica	~20–40%	Costante nel tempo (predisporre ma non cambia)
Ambiente e stile di vita	~60–80%	Aumenta con l'età (influenza cumulativa)

- **Genetica:** determina il “set point” del metabolismo: alcune persone nascono con un MB più alto o più basso, influenzato da varianti geniche come quelle del gene **FTO** (Fat mass and obesity-associated gene: uno dei geni più studiati in relazione al metabolismo energetico, obesità e regolazione dell'appetito. **Più FTO attivo → maggiore rischio di obesità**).
- **Ambiente** (dieta, attività fisica, sonno, stress, esposizione a tossine e persino relazioni sociali): ha un impatto **maggiore e modulabile**, soprattutto con l'avanzare dell'età.
- Dopo i **30–40 anni**, il metabolismo basale tende a **declinare gradualmente**, e questo calo è **amplificato** da fattori ambientali come sedentarietà e perdita di massa muscolare.

Con l'età: chi comanda davvero?

- **Fino ai 25 anni:** la genetica ha un ruolo più visibile, perché il corpo è in fase di crescita e sviluppo.
- **Dai 30 anni in poi:** l'ambiente prende il sopravvento. Le scelte quotidiane diventano determinanti per mantenere attivo il metabolismo.
- **Dopo i 70 anni:** la perdita di massa muscolare può ridurre il MB fino al **15% per decade**, ma l'attività fisica e la nutrizione possono contrastare questo effetto.

Conclusione: Il metabolismo basale è **plasticamente modificabile**. Con le giuste strategie, si può rallentare il declino e persino riattivarlo.

IGF-1: segnale anabolico in declino

Ruolo fisiologico

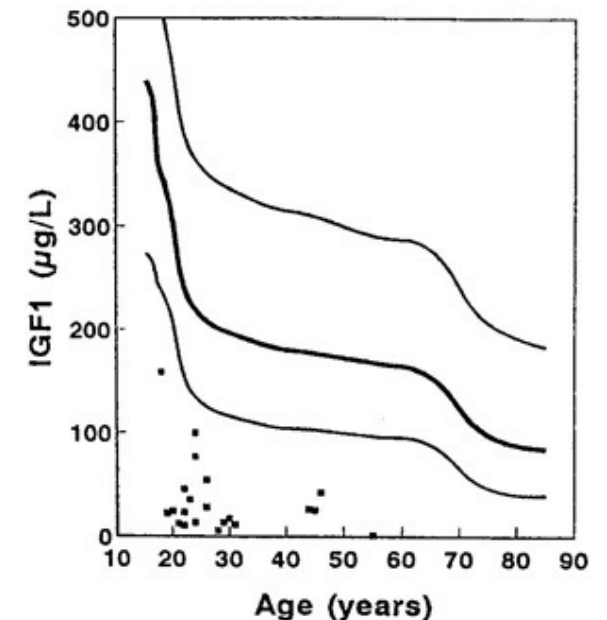
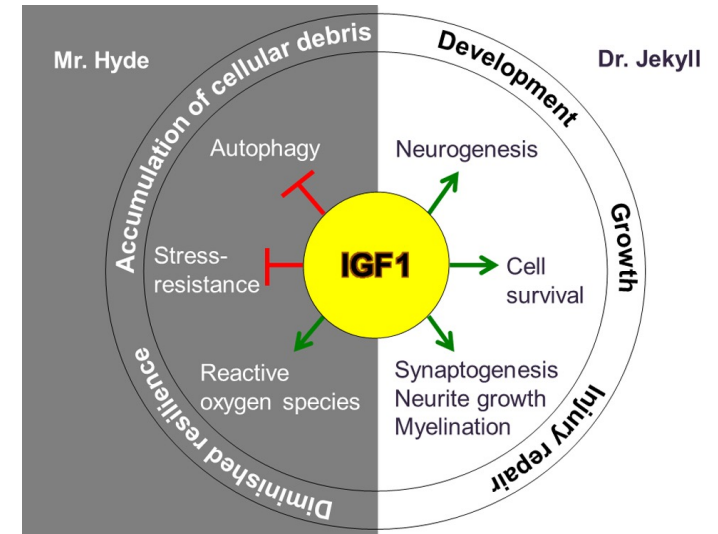
- Stimolato dall'ormone della crescita (GH)
- Promuove sintesi proteica, crescita cellulare e metabolismo

Con l'età

- ↓ GH → ↓ IGF-1
- ↓ sintesi proteica → perdita massa magra
- ↓ spesa energetica → riduzione del metabolismo basale

Nota

IGF-1 basso è associato a longevità nei modelli animali, ma eccessiva riduzione → fragilità e ridotta capacità rigenerativa



mTOR: da crescita ad accumulo



Ruolo fisiologico

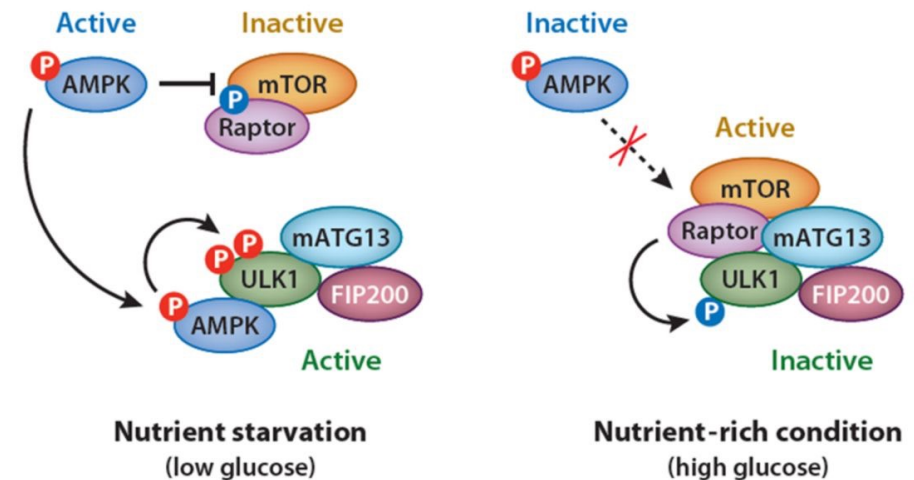
- Regola crescita cellulare, sintesi proteica, metabolismo dei nutrienti
- Attivato da: insulina, aminoacidi, IGF-1

Con l'età

Tendenza a iperattivazione cronica
↓ autofagia → accumulo di danni cellulari
↓ efficienza metabolica → maggiore stress ossidativo

Effetto sul metabolismo

↓ efficienza adattativa
↑ rischio metabolico (insulino-resistenza, obesità)



AMPK: sensore energetico silenzioso



Ruolo fisiologico

- Si attiva in risposta a $\downarrow$ ATP / $\uparrow$ AMP

Promuove:

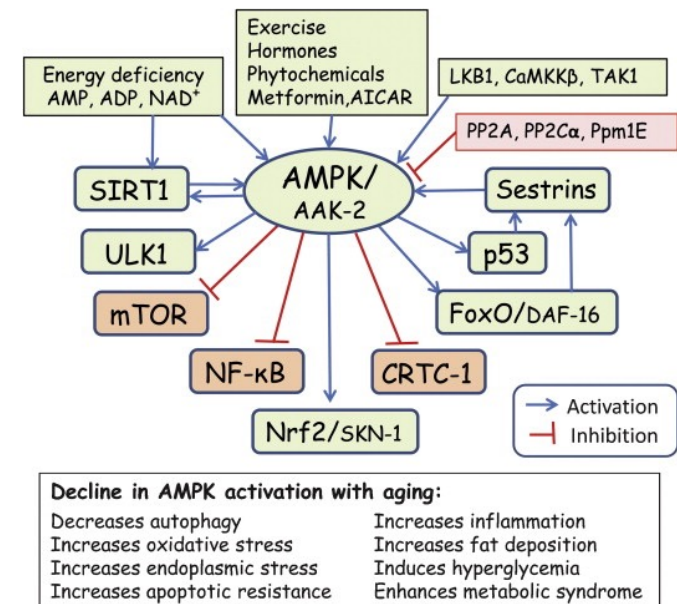
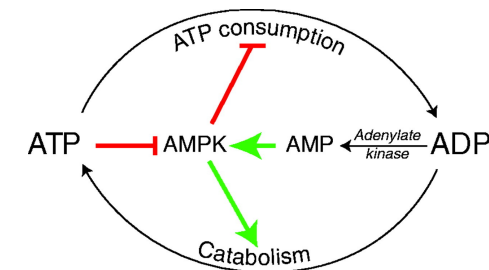
- autofagia
- biogenesi mitocondriale
- ossidazione degli acidi grassi

Con l'età

$\downarrow$ attivazione di AMPK
 $\downarrow$ risposta adattativa allo stress energetico
 $\downarrow$ attività mitocondriale $\rightarrow$ $\downarrow$ BMR

Implicazioni

- Ridotta flessibilità metabolica
- Maggiore suscettibilità a stress metabolico



Sirtuine: regolatrici silenziose del metabolismo

Ruolo fisiologico

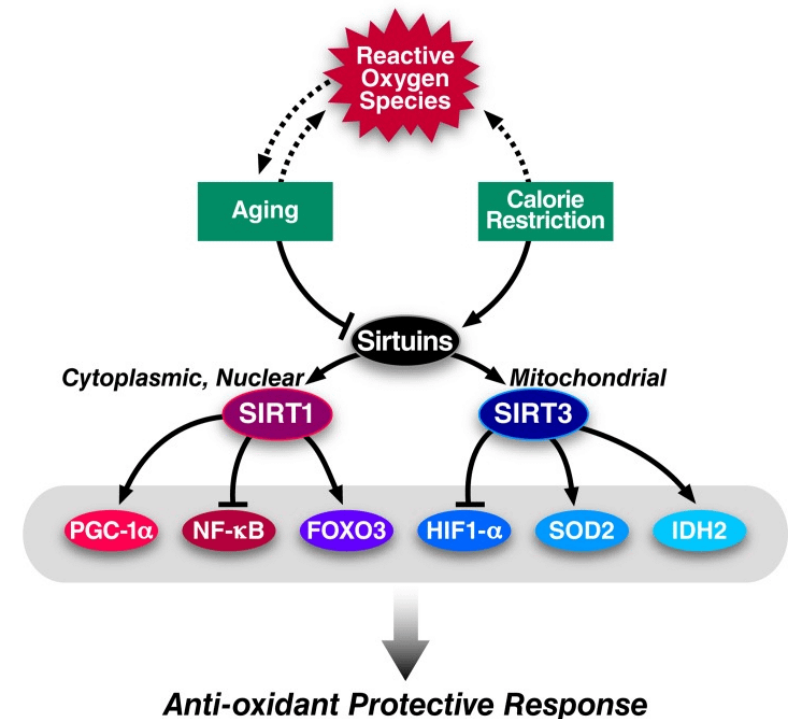
- Attività NAD⁺-dipendente
- **Stimolazione Autofagia** (SIRT1)
- **Manutenzione Mitocondriale** (in particolare SIRT3): un ruolo cruciale nella manutenzione della funzione mitocondriale, riducendo la produzione di ROS e migliorando la salute cellulare.
- **Mobilizzazione grassi** (SIRT1): promuovono la mobilizzazione dei grassi e l'ossidazione degli acidi grassi, migliorando il metabolismo energetico.

Con l'età

- ↓ livelli di NAD⁺ → ↓ attività delle sirtuine
- ↓ detossificazione e riparazione
- ↓ controllo epigenetico e mitocondriale

Effetto sul metabolismo

- ↓ efficienza mitocondriale
- ↑ accumulo di ROS
- ↓ adattamento energetico



Integrazione delle pathways

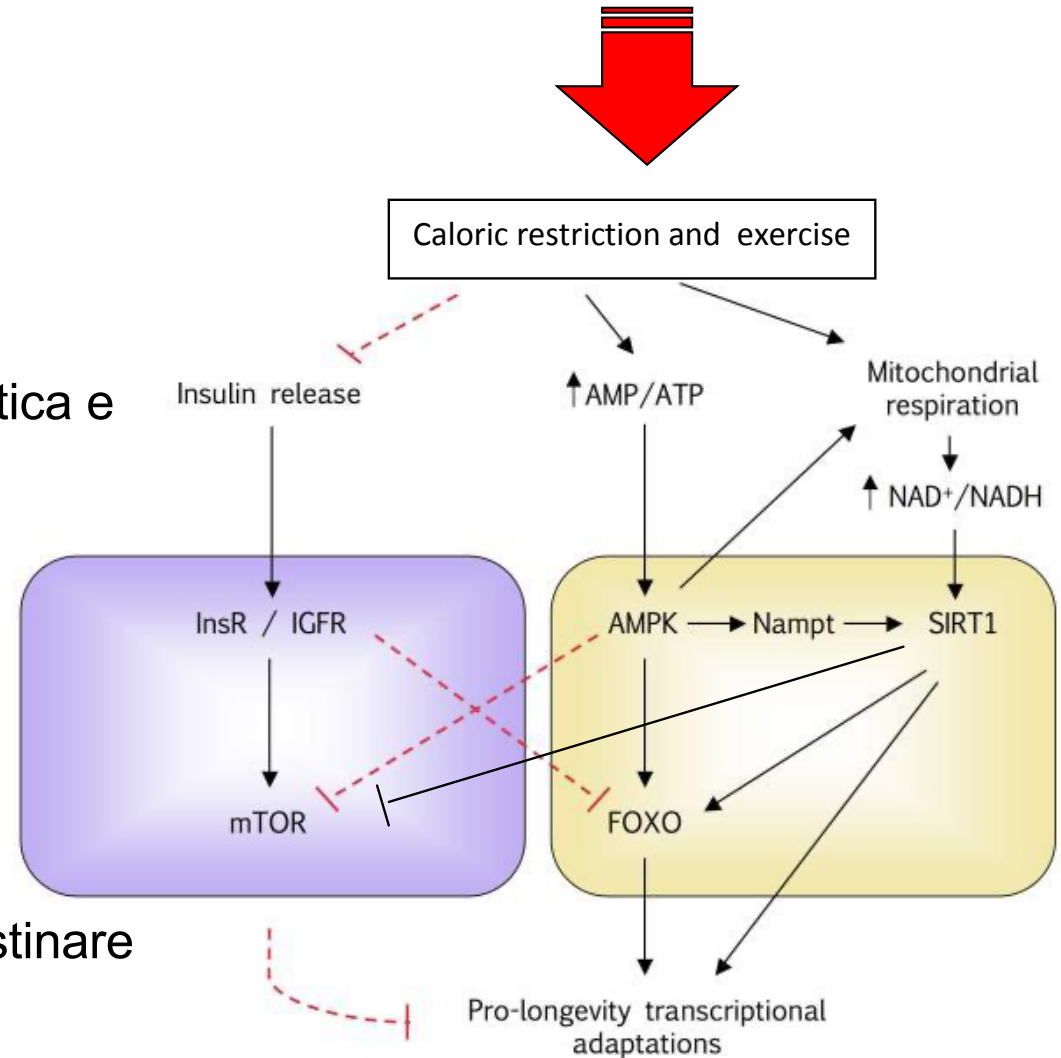
Invecchiamento = Riprogrammazione metabolica

↓ **IGF-1** → ↓ anabolismo
↑ **mTOR** → ↓ autofagia
↓ **AMPK e Sirtuine** → ↓ risposta energetica e antiossidante

Risultato

- ↓ metabolismo basale
- ↑ vulnerabilità a stress e patologie metaboliche
- ↑ fragilità funzionale

Obiettivo degli interventi anti-aging: ripristinare l'equilibrio tra queste vie!



1. "Attrito" telomerico
2. Instabilità genomica
3. Alterazioni epigenomiche
4. Perdita della proteostasi
5. Disfunzione mitocondriale
6. Esaurimento delle cellule staminali
7. Comunicazione intercellulare alterata
8. Alterazione dei sistemi di rilevazione dei nutrienti
- 9. Senescenza cellulare**

Senescenza cellulare

- Processo in cui una cellula smette di dividersi e diventa "dormiente", pur rimanendo metabolicamente attiva.

Meccanismi della Senescenza

- **Risposta allo stress e al danno al DNA:** Telomeri corti o danni al DNA attivano una risposta di arresto del ciclo cellulare.
- **Chinasi ATM (ataxia-telangiectasia mutated) e ATR (ataxia telangiectasia and Rad3-related):** attivate da danni al DNA (**DSBs, stress replicativo**) bloccano il ciclo cellulare. Se il danno è troppo grave per essere riparato, la cellula entra in una fase di arresto permanente del ciclo cellulare (senescenza).

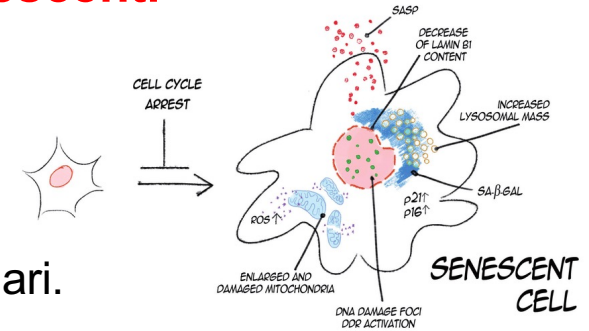
Caratteristiche delle cellule senescenti

- Non si replicano ma restano metabolicamente attive.
- Le cellule senescenti aumentano con l'età.
- Mostrano attività di β -galattosidasi e accumulano danni al DNA.
- Possono influenzare negativamente l'invecchiamento dei tessuti se non eliminate.
- Secernono molecole infiammatorie che promuovono l'invecchiamento (SASP: Secretoma Associato alla Senescenza).
- La rimozione delle cellule senescenti può ritardare malattie legate all'età.

Caratteristiche molecolari delle cellule senescenti

Marcatori genici

- **p16INK4a**: inibisce i complessi CDK4/6, arrestando il ciclo cellulare.
- **p53 e p21**: TSG che attivano la senescenza in risposta a stress cellulari.
- **SMADs**: proteine di segnalazione coinvolte nella risposta del TGF- β , che può indurre la senescenza.
- **Klf2 e FoxO**: fattori di trascrizione che regolano l'espressione di geni associati alla senescenza (p16INK4a, p21, SOD2, IL-6, MMP3)



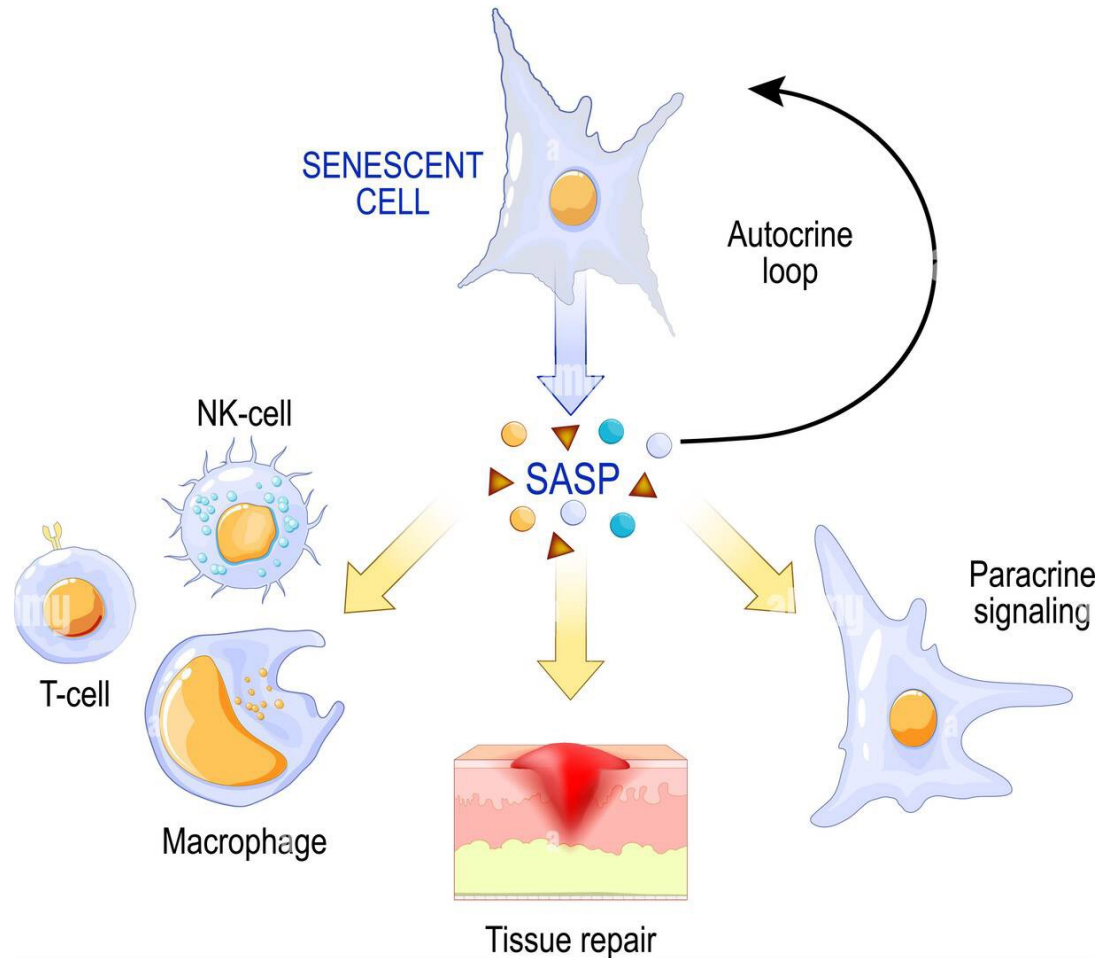
Marcatori Biochimici

- **β-galactosidasi (SA-β-gal)**: espressa da molte cellule senescenti.
- **Attività litica**: cellule senescenti possono secernere enzimi litici (metalloproteasi e catepsine), che possono degradare la matrice extracellulare.
- **Stress ossidativo**: cellule senescenti spesso presentano livelli elevati di stress ossidativo.
- **Senescenza-associato secretome (SASP)**: insieme di molecole secrete dalle cellule senescenti, tra cui citochine, chemiochine, fattori di crescita e proteine di matrice extracellulare.

Fenotipo SASP

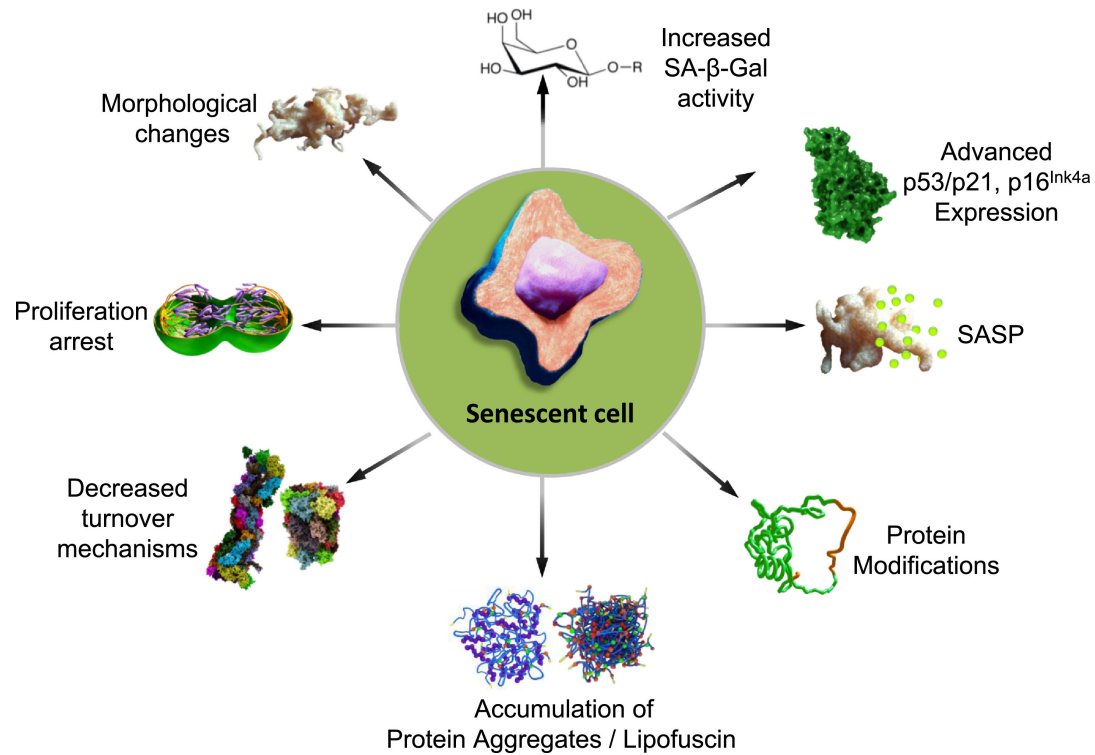
Functions of the SASP

(Senescence-Associated Secretory Phenotype)

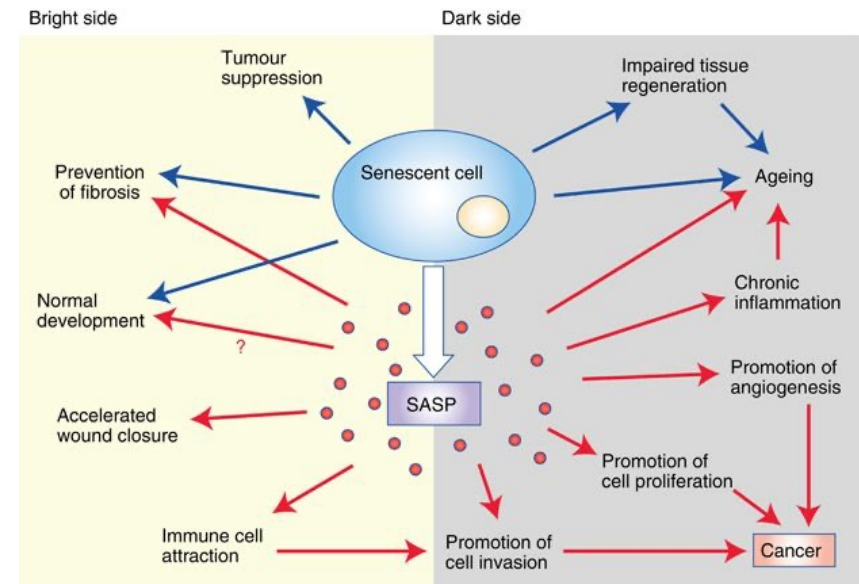


Caratteristiche molecolari delle cellule senescenti

Senescent cell features



Senescence-associated secretory phenotype (SASP)



Senescence-Associated Secretory Phenotype

Fenotipo secretorio associato alla senescenza

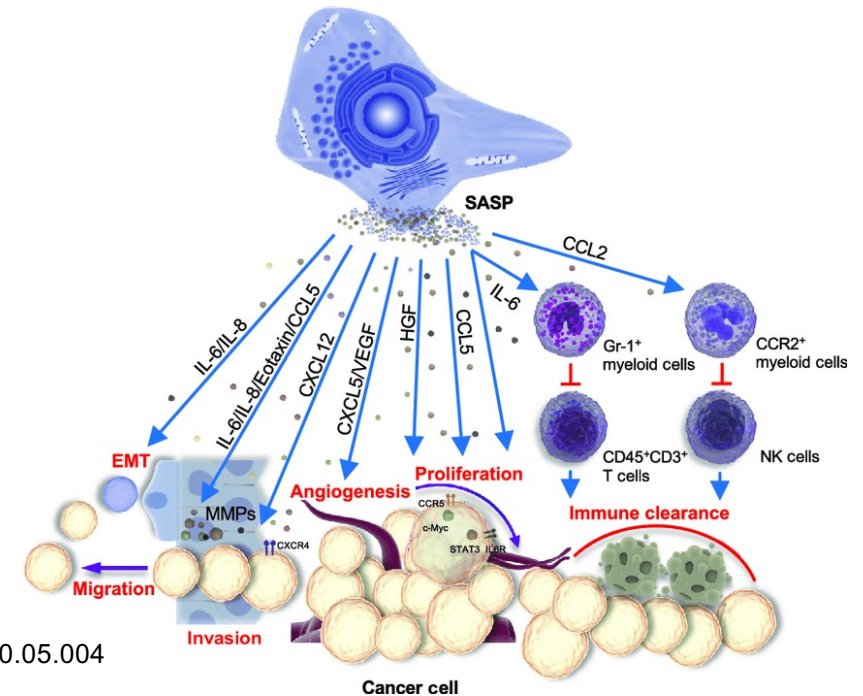
SMS

secretoma della messaggistica di senescenza

- Insieme di molecole secrete dalle cellule senescenti che influenza il microambiente circostante.
- Rappresenta una caratteristica distintiva della senescenza cellulare e svolge un ruolo cruciale in diversi processi fisiologici e patologici.

Composizione del SASP

- ❖ **Citochine:** IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α
- ❖ **Chemiochine:** CXCL1, CXCL2, CXCL8
- ❖ **Fattori di crescita:** TGF- β , VEGF, PDGF
- ❖ **Proteasi:** Matrice metalloproteasi (MMPs), Catepsine
- ❖ **Proteine di matrice extracellulare:** Fibronectina, Laminina



Funzioni del SASP

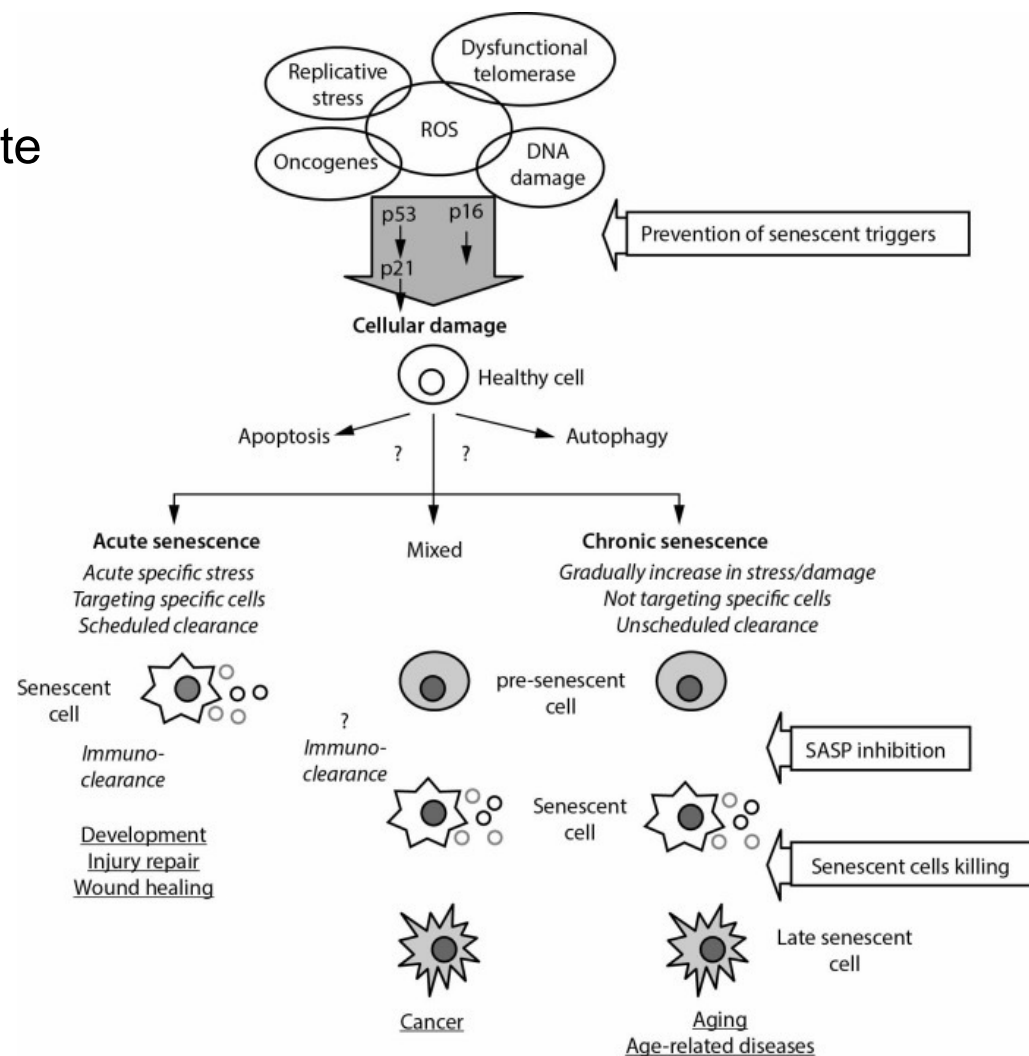
- ❖ **Reclutamento cellule immunitarie:** citochine e chemiochine attirano cellule immunitarie nel sito di senescenza per eliminare le cellule senescenti.
- ❖ **Riparazione dei tessuti:** fattori di crescita possono promuovere la proliferazione di cellule staminali e la riparazione dei tessuti danneggiati.
- ❖ **Inflammation cronica:** molecole pro-infiammatorie del SASP possono contribuire all'infiammazione cronica, che è associata a diverse malattie legate all'età.
- ❖ **Cancro:** SASP può promuovere la crescita e la metastasi del tumore attraverso l'attivazione di cellule stromali e la soppressione del sistema immunitario.

Cellule senescenti: "zombie" dentro il nostro corpo

- Cellule che hanno perso la capacità di proliferare.
- Si accumulano in organi e tessuti
- Favoriscono l'insorgenza di malattie legate all'età.
- Eliminazione di queste cellule nel topo aumenta l'healthspan (frazione della vita libera da malattie).



Le cellule 'zombie' si accumulano nei tessuti causando l'invecchiamento (fonte: Nature, illustrazione di Pawel Jonca)



Overview of the process of senescence and its contribution to aging of entire organism

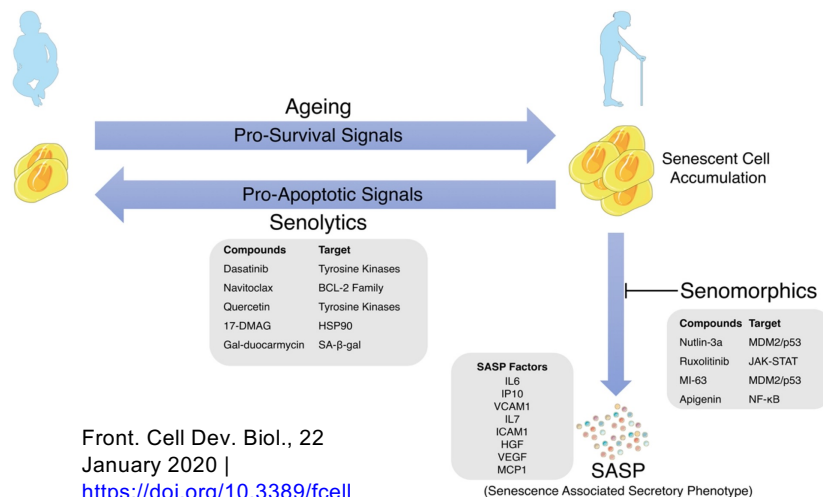
Uccidere le cellule "zombie" per restare giovani

- Comprensione del SASP => nuove possibilità per lo sviluppo di terapie per le malattie legate all'invecchiamento.
- Diverse strategie terapeutiche mirate al SASP sono in fase di studio.
- **Eliminazione delle cellule senescenti:** sviluppo di terapie per rimuovere selettivamente le cellule senescenti dai tessuti.
- **Modulazione della secrezione di SASP:** sviluppo di farmaci in grado di ridurre o aumentare la secrezione di specifiche molecole SASP.
- **Blocco degli effetti del SASP:** sviluppo di farmaci in grado di bloccare gli effetti delle molecole SASP sulle cellule vicine e sul sistema immunitario.

Terapie senolitiche e senomorfiche

Senoterapico: comprende sia i farmaci senolitici che quelli senomorfici/senostatici

- ❖ **Farmaci senolitici:** molecole o trattamenti in grado di indurre selettivamente la morte delle cellule invecchiate (inducendo apoptosi).
- ❖ **Farmaci senomorfici o senostatici:** molecole in grado di arrestare la senescenza cellulare o cambiare il fenotipo secretorio delle cellule invecchiate => **prevengono gli effetti dannosi estrinseci delle cellule senescenti**



Front. Cell Dev. Biol., 22
January 2020 |
<https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00367>

=> posticipare la comparsa di patologie legate all'età **eliminando selettivamente:**

- ❖ **Cellule senescenti** con l'uso di "**senolitici**"
- ❖ **Abrogare il SASP** con l'uso di "**senomorfici**"

Farmaci SENOLITICI

Farmaci in grado di indurre selettivamente la morte delle cellule senescenti (apoptosi).

- **Dasatinib:** inibitore della tirosina chinasi che induce la morte delle cellule senescenti attraverso l'attivazione della via p53/p21.
- **Quercetina:** flavonoide che induce l'apoptosi delle cellule senescenti attraverso l'attivazione di diverse vie di segnalazione.
- **Fisetina:** polifenolo che induce la morte delle cellule senescenti attraverso l'inibizione di mTOR e l'attivazione di AMPK.

FORUM:

<https://forum.age-reversal.net/t/y715f0/details-of-dasatinib-quercetin-study>

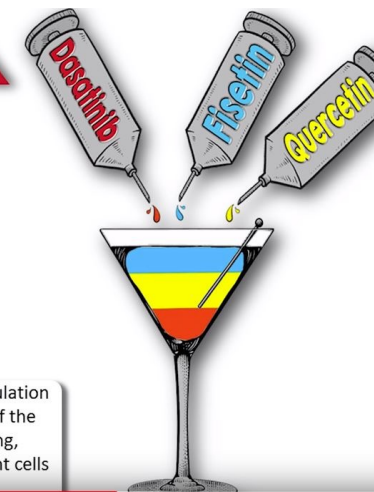
Hickson LJ, Langhi Prata LG, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, et al. (2019)
Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. EBioMedicine 47. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.069>

Senolytics

Senolytic Cocktail of:

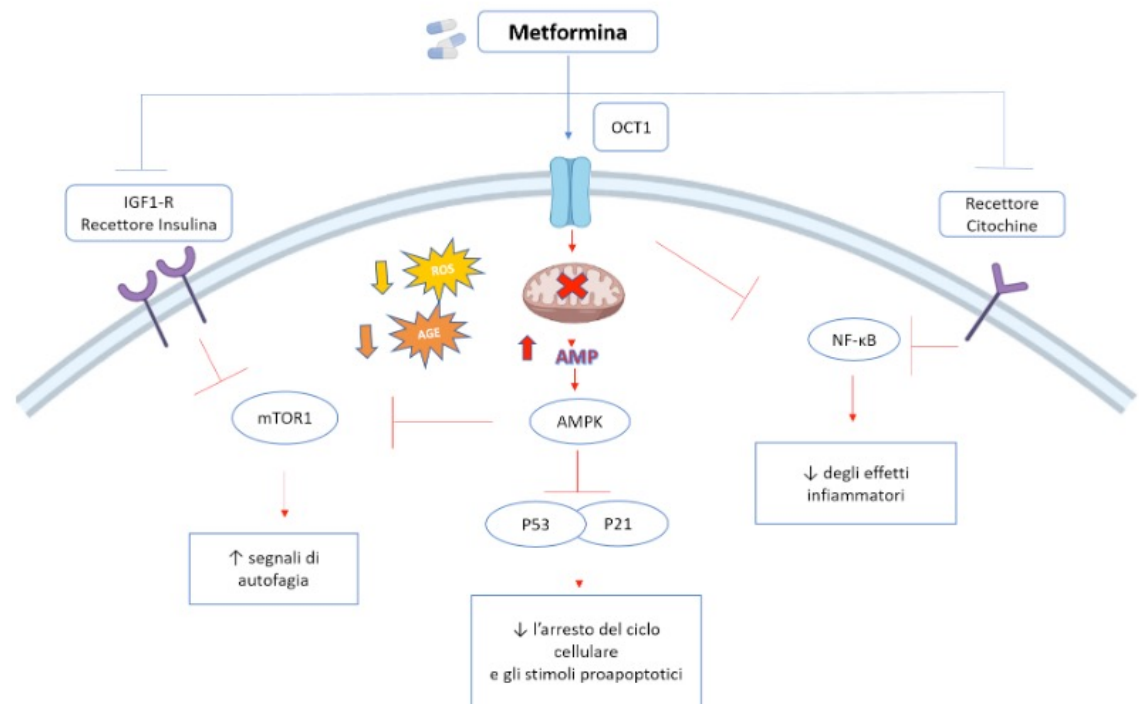
- 1) Dasatinib
- 2) Quercetin
- 3) Fisetin

Selective removal of senescent cells - Age-related accumulation of senescent cells contributes to atherosclerosis, aging of the eye (cataracts, AMD), osteoporosis, skin and brain aging, Kirkland and colleagues at Mayo Clinic show that senescent cells are selectively eliminated by "senolytic" drugs.



MODULAZIONE SASP COME TARGETING FARMACEUTICO

- Gli inibitori del SASP sono noti come «**senomorfi**» e prendono di mira i processi o proteine nelle cellule senescenti che regolano o secernono il SASP.
- **Rapamicina**: inibitore di mTOR che può ridurre la secrezione di SASP e migliorare la funzione dei tessuti.
- **Ruxolitinib**: inibitore di **JAK1/2** che svolge un ruolo chiave nella regolazione del SASP.
- **Metformina**
 - **Attivazione di AMPK**: questo, a sua volta, può influenzare la senescenza cellulare in diversi modi:
 - ❑ Riduzione della secrezione del SASP
 - ❑ Promuovere autofagia
 - ❑ Inibizione di mTOR
 - ❑ Interazione con la via p53/p21



Agenti senolitici & senomorfici

Tabella 1 ♦ **Agenti senolitici**

Principali agenti con attività senolitica, il loro utilizzo nella pratica clinica ed il meccanismo molecolare determinante l'azione senolitica. BCL protein, B-cell lymphoma-2 family proteins; PI3K, Phosphatidylinositol 3-Kinase; AKT, Protein kinase B or Akt; mTOR, mammalian target of rapamycin; HDAC, histone deacetylase.

AGENTE FARMACOLOGICO	USO CLINICO APPROVATO	POSSIBILE MECCANISMO D'AZIONE COME AGENTE SENOLITICO
Desatinib	Terapia antitumorale	Inibizione recettori tirosin-chinasi
Oubaina e Digossina	Glicosidi cardioattivi	Inibizione proteine pro-apoptotiche (BCL proteins)
Quercetina	Integratore ad azione antiossidante	Inibizione PI3K
Fisetina	Integratore ad azione antiossidante	Inibizione PI3K/AKT/mTOR
Azitromicina	Terapia antibiotica	Induce cambiamenti del metabolismo e dei meccanismi di autofagia
Roxitromicina	Terapia antibiotica	Induce cambiamenti del metabolismo e dei meccanismi di autofagia
Panobinostat	Terapia antitumorale	Inibisce HDAC

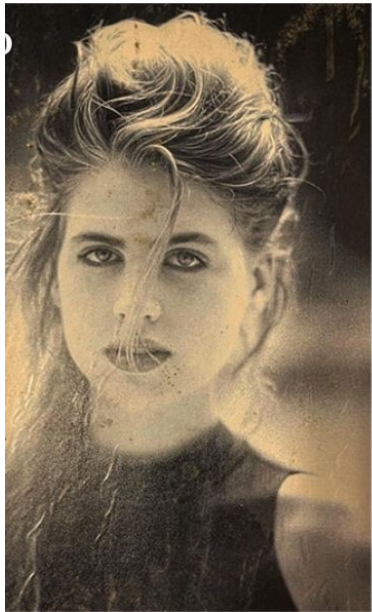
Tabella 2 ♦ **Agenti senomorfici**

Principali agenti con attività senomorfica, il loro utilizzo nella pratica clinica ed il meccanismo molecolare determinante l'azione senomorfica. NF-κB nuclear factor-κB kinase; mTOR, mammalian target of rapamycin; HSP90, heat shock protein 90; IL-1R, interleukin-1 receptor; TNF, tumour necrosis factor.

AGENTE FARMACOLOGICO	USO CLINICO APPROVATO	POSSIBILE MECCANISMO D'AZIONE COME AGENTE SENOMORFICO
Metformina	Diabete Mellito di Tipo 2	Inibizione NF-κB
Rapamicina	Farmaco immunosoppressore	Inibizione mTOR
Loperamide	Trattamento della diarrea	Blocco HSP90
Simvastatina	Trattamento dell'ipercolesterolemia	Inibizione IL-1 e IL-6
Anakinra	Trattamento dell'artrite reumatoide	Blocco IL-R
Etanercept	Trattamento delle malattie autoimmuni	Inibizione TNF
Infliximab	Trattamento delle malattie autoimmuni	Inibizione TNF

Terapie Anti-Aging Avanzate

Il campo delle terapie anti-aging sta evolvendo rapidamente, con innovazioni che promettono di rallentare e persino invertire i segni dell'invecchiamento. Due figure di spicco in questo settore sono **Elizabeth Parrish** e **Bryan Johnson**, entrambi pionieri nell'uso di tecnologie avanzate per il ringiovanimento.



Elizabeth Parrish e la Terapia Genica

<https://youtu.be/WzYCJZ3uC3A>

- Elizabeth Parrish, CEO di BioViva, ha adottato un approccio pionieristico alle terapie anti-invecchiamento sperimentando su se stessa come "[paziente zero](#)". Nel 2015, ha subito due terapie geniche sperimentali mirate a combattere gli effetti biologici dell'invecchiamento.

Terapie geniche

1. **Follistatina (inibitore della Myostatina):** questa terapia prevede iniezioni che bloccano la myostatina, una proteina che inibisce la crescita muscolare. Inibendo la myostatina, la terapia mira a prevenire la perdita muscolare associata all'età e potenzialmente ad aumentare la massa muscolare.
2. **Terapia Genica Telomerasi:** Parrish ha ricevuto una dose endovenosa contenente materiale genetico progettato per produrre telomerasi.

Risultati e Rivendicazioni

- Dopo i suoi trattamenti, rapporti iniziali hanno indicato un aumento significativo della lunghezza dei telomeri nei suoi linfociti T, suggerendo una reversibilità dell'invecchiamento cellulare di circa 20 anni. Tuttavia, esperti hanno avvertito che questi risultati sono preliminari e limitati a specifici tipi cellulari.
- Parrish ha espresso la sua convinzione che l'invecchiamento debba essere trattato come una malattia e ha sostenuto l'uso simultaneo di più terapie per massimizzare i benefici, tracciando paralleli con le prime ricerche sull'AIDS dove le terapie combinate erano cruciali per la sopravvivenza dei pazienti.

Bryan Johnson ed il progetto "Blueprint"

Chi è Bryan Johnson? Imprenditore tecnologico e fondatore di Kernel.

- Investimenti annuali di circa 2 milioni di dollari in terapie anti-invecchiamento tramite il suo progetto "Blueprint".
- ❖ **Terapia Genica Follistatina:** Recentemente ha ricevuto due iniezioni di follistatina, una proteina che aumenta la massa muscolare e riduce l'infiammazione.
 - Costo: circa 20.000 dollari per dose.
 - Si crede possa estendere la vita, con studi che mostrano un aumento della longevità nei topi.
- ❖ **Regime di Cura della Pelle:** Include peeling chimici settimanali, terapia laser, microneedling e iniezioni di microbotox.
 - Utilizza sette creme diverse al giorno, contenenti vitamine C, E, B3 e tretinoina.
- ❖ **Iniezioni di Grasso:** Riceve iniezioni di grasso da un donatore per ringiovanire il viso, creando una "struttura di grasso" che stimola la produzione di cellule adipose giovani.
- ❖ **Modifiche allo Stile di Vita:** Digiuno intermittente, allenamenti quotidiani e assunzione di oltre 100 integratori al giorno.
- **Rivendicazioni e Filosofia**
 - Johnson afferma di aver ridotto significativamente la sua età biologica, con un cuore "di 37 anni" e una capacità polmonare "di 18 anni".
 - Sottolinea che l'invecchiamento dovrebbe essere trattato come una malattia e promuove terapie avanzate per estendere la vita umana.