

Il fenomeno dell'invecchiamento nei vertebrati (Adriano Angelucci e Andrea Silverj)

Che cos'è l'invecchiamento?

Dare una definizione precisa di invecchiamento è assai difficile. In termini molto generali, l'invecchiamento di un sistema ordinato può essere definito come un processo graduale associato all'aumento di entropia. Per quanto riguarda i sistemi biologici, si possono dare diverse definizioni, a seconda del parametro biologico considerato. Per esempio, su base temporale, si può considerare la durata media della vita di una specie (lifespan). In alternativa si può misurare la probabilità di morte, che nella fase finale della vita di un individuo cresce progressivamente. Se un aumento della probabilità di morte è difficilmente valutabile negli animali allo stato selvatico, un parametro più universalmente applicabile è la diminuzione del tasso di riproduzione con l'avanzare dell'età. Tutti gli organismi viventi sono infatti soggetti ad un declino della fitness in funzione del tempo: le modalità attraverso cui esso avviene sono però estremamente differenti tra le varie specie. In alcune questo declino è molto evidente, per esempio in *Homo sapiens*, mentre altre sembrano non presentare alcun segno dell'età, come alcune specie di tartaruga. In ogni caso, oggi è ampiamente accettato che il fenotipo tipico di un organismo vecchio è caratterizzato da un insieme di segni caratteristici quali:

- Instabilità genomica
- Alterazioni epigenetiche
- Telomerasi disfunzionali
- Perdita dell'omeostasi proteica
- Perdita della sensibilità ai nutrienti
- Senescenza cellulare
- Disfunzione mitocondriale
- Esaurimento delle cellule staminali
- Alterata comunicazione intercellulare

Tenendo conto di tali considerazioni una definizione appropriata potrebbe essere la seguente: “l’invecchiamento è un processo fisiologico di modificazioni cellulari e sistemiche con progressivo declino di funzionalità”. Nel corso del tempo sono stati tanti i tentativi che hanno provato a svelare la natura intima del processo di invecchiamento, cercando di definirne gli aspetti molecolari. I paragrafi successivi sono dedicati alla descrizione



delle teorie che ad oggi hanno trovato maggior credito presso la comunità scientifica.

Teorie sull'invecchiamento

Le teorie scientifiche che provano a spiegare l'invecchiamento sono molteplici e tra di loro molto diverse. È possibile dividerle in due gruppi fondamentali: teorie *non evolutive* ed *evolutive*. I due grandi raggruppamenti non si escludono vicendevolmente, ma piuttosto contribuiscono in maniera differente a spiegare l'argomento. Il primo gruppo suggerisce i meccanismi molecolari che determinano l'invecchiamento, il secondo gruppo cerca di spiegare l'invecchiamento nel panorama generale dell'intera vita di un individuo.

Teorie non evolutive

Le teorie non evolutive sono una componente molto importante da tenere in considerazione. È infatti irrinunciabile comprendere quali siano le basi biologiche delle modificazioni fenotipiche che avvengono in un organismo che invecchia. Possiamo ulteriormente suddividere le teorie non-evolutive in varie tipologie: *molecolari*, *cellulari* e *sistemiche*. Tutte queste teorie si basano sull'assunto fondamentale che l'invecchiamento sia un processo non programmato, dovuto sostanzialmente alla produzione di danni che si accumulano progressivamente e che nel corso del tempo vengono riparati con una sempre minore efficienza. Gli agenti dannosi responsabili dell'invecchiamento sono prodotti dall'organismo come conseguenza di normali processi metabolici (per esempio la produzione di ROS), o possono derivare dalla esposizione a una varietà di agenti dannosi esogeni: chimici, fisici

(alte o basse temperature, raggi UV) o biologici (virus, batteri, parassiti). L'organismo è equipaggiato con numerosi sistemi di difesa che hanno l'obiettivo di contrastare e neutralizzare tali agenti. Tra i più importanti troviamo:

1. A livello molecolare: meccanismi di riparo del DNA, produzione di chaperonine (es heat shock protein), turn-over di proteine e organelli, sistemi enzimatici anti ossidanti e detossificanti
2. A livello cellulare: apoptosi, autofagia, fagocitosi delle cellule danneggiate, senescenza cellulare, sostituzione delle cellule morte da parte dei progenitori derivati da cellule staminali (rigenerazione tissutale)
3. A livello sistemico: risposta immune e infiammatoria, risposta neuroendocrina, risposte comportamentali

Tali risposte contribuiscono alla sopravvivenza in modo integrato, anche se la velocità globale di invecchiamento e la longevità finale di una specie non è prevedibile sulla base della presenza e dall'efficacia di tali meccanismi. Nel corso dell'evoluzione una forte selezione positiva ha spinto verso una massimizzazione dell'efficienza di tali meccanismi di difesa, poiché determinano il mantenimento dello stato di salute e aumentano la capacità riproduttiva e la fitness.

Tra i determinanti dell'invecchiamento cellulare più studiati ci sono le specie chimiche reattive (ROS e radicali liberi). La teoria dell'invecchiamento, espressa per la prima volta diversi decenni fa, è basata sulla capacità potenziale delle specie chimiche reattive di compromettere il normale metabolismo cellulare (Harman D., 1957). Le ROS possono originare da fonti esogene, come raggi UV e radiazioni ionizzanti, o da meccanismi intracellulari; costituiscono il sottoprodotto di numerose attività enzimatiche (catena di trasporto degli elettroni, attività dei citocromi P450). Tale teoria sostiene che l'invecchiamento sia un processo provocato dai danni che tali specie chimiche inducono all'organismo nel corso della sua esistenza e che con il tempo si accumulano. Il danno indotto dalle specie reattive dell'ossigeno e più in generale dalle specie chimiche reattive è potenziato nella senescenza da una ridotta capacità detossificante da parte delle cellule e dalla compromissione di alcune vie metaboliche associata ad una maggiore produzione endogena di ROS (vedi respirazione mitocondriale disfunzionale).

Le teorie cellulari affermano che l'invecchiamento sistemico è la conseguenza della senescenza delle singole cellule. La prima di tali teorie fu formulata per la prima volta nel

1965, quando fu descritto il fenomeno di senescenza cellulare come processo che limita il numero di divisioni di cellule umane in coltura (Hayflick L., 1965). Fu visto che le cellule hanno un limite replicativo, oltre il quale perdono di funzionalità. Tale limite replicativo è influenzato dalla lunghezza e dal mantenimento dell'integrità dei telomeri da parte della classe di enzimi telomerasi. Oggi è ben noto che alcune patologie da invecchiamento precoce (progerie) sono strettamente legate ad una ridotta funzionalità delle telomerasi anche negli individui giovani.

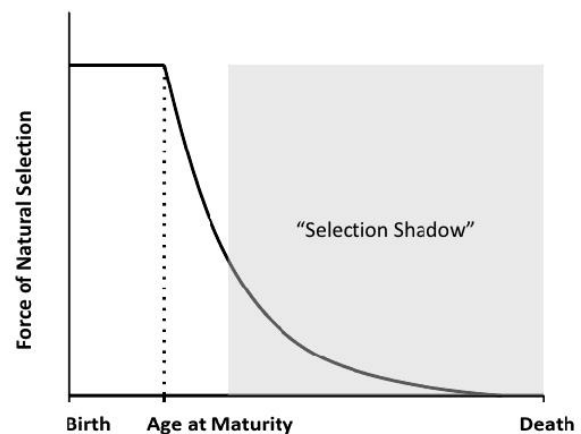
Secondo le teorie sistemiche, il processo di invecchiamento sarebbe dovuto al declino di alcuni dei sistemi/apparati chiave dell'organismo. In particolare, il sistema nervoso, endocrino e immunitario sono centrali in tali teorie per la loro importante azione di coordinamento di tutti gli altri sistemi e nel determinare una risposta difensiva agli agenti dannosi interni ed esterni. L'invecchiamento del sistema immunitario è un evento ben conosciuto che può portare ad una maggiore suscettibilità alle infezioni e alle loro conseguenze cliniche e può determinare una maggiore predisposizione ad infiammazione cronica. Tale fenotipo è causato da uno sbilanciamento tra le reti di controllo infiammatorie e anti-infiammatorie, che sfocia in uno stato pro-infiammatorio cronico, definibile come *inflammaging*. Una derivazione riduzionista della teoria sistemiche propone che l'invecchiamento sia dovuto a cambiamenti della segnalazione neuroendocrina e in particolare alla perturbazione funzionale, nel controllo neuronale o nella produzione endocrina, dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Tali perturbazioni hanno conseguenze sia sul funzionamento delle ghiandole endocrine che sui molti tessuti bersaglio (Dilman V., 1954). Tre sistemi neuroendocrini sono spesso citati in tale teoria: 1) diminuzione dell'ormone della crescita (GH) e di conseguenza di IGF-1 nei tessuti periferici; 2) diminuzione della secrezione dell'ormone stimolante le gonadotropine (GnRH) nell'ipotalamo che determina il declino dell'ormone luteinizzante (perdita del ciclo, della produzione degli estrogeni, menopausa); 3) aumento della secrezione di ormone adrenocorticotropo (ACTH) e cortisolo che contribuisce all'atrofia neuronale. La durata della vita, sarebbe quindi determinata dalla capacità dei segnali nervosi ed endocrini di regolare funzioni critiche del corpo.

Uno dei limiti delle teorie non evolutive consiste nel non riuscire a spiegare quale sia la causa della estrema diversità presente sia nella durata della vita che nel modo in cui avviene la progressiva perdita di funzionalità nelle diverse specie. Cioè manca della capacità di

sintesi che è propria di un approccio basato su una teoria unificante dei sistemi biologici. Le teorie evolutive mirano proprio a risolvere tale difetto.

Teorie evolutive

Le teorie evolutive indagano se la storia evolutiva e individuale di un organismo possano influenzare il modo in cui esso invecchia. Tutte queste teorie devono necessariamente confrontarsi con una evidenza apparentemente contrastante: l'azione della selezione naturale diminuisce di forza in funzione dell'età (o della capacità riproduttiva). Effettivamente, la pressione selettiva si concentra maggiormente in due fasi fondamentali della vita: quella pre-riproduttiva e quella riproduttiva. Un individuo che ha successo nel riprodursi deve necessariamente presentare un fenotipo che permetta ad esso di avere una fitness vantaggiosa. I geni trasmessi alla prole saranno pertanto quelli massimamente importanti nel determinare l'età alla quale avviene la riproduzione. Gli effetti dei geni in età post-riproduttiva tendono invece a non essere selezionati (ombra selettiva), poiché sostanzialmente non influenzano la fitness trasmissibile di un individuo. Tale principio è stato messo in evidenza per la prima volta da Haldane e Medawar (1952), per poi essere formalizzato matematicamente da William D. Hamilton (1966).



Allo stato attuale delle conoscenze quindi si ritiene poco probabile che la selezione naturale possa favorire in modo attivo la genesi di uno specifico programma dedicato alle ultime fasi della vita. Verrebbe quindi a decadere una teoria abbastanza diffusa in passato secondo cui l'invecchiamento sarebbe un programma genetico altruistico evolutivamente selezionato. Gli individui più anziani diverrebbero tali per morire più frequentemente, con lo scopo di lasciare spazio agli individui più giovani, accelerando il susseguirsi delle generazioni (Weismann A., 1889). Tuttavia, ad oggi non vi sono sufficienti evidenze che facciano pensare alla esistenza di un programma genetico specifico per l'invecchiamento come fattore che determini un maggiore rischio di mortalità. Molto più probabile sembra invece un ruolo indiretto della selezione che, agendo sul programma di sviluppo nelle fasi che

influenzano la fitness in maniera cruciale, può generale “collateralmente” il fenomeno dell’invecchiamento. Il modo di invecchiare sarebbe pertanto strettamente connesso ai programmi di crescita e sviluppo.

Accumulo di mutazioni non selezionate

Medawar estremizzò il concetto di assenza di un programma genetico dell’invecchiamento affermando che se gli effetti deleteri di una mutazione sono ristretti all’età avanzata, quando il tasso riproduttivo è basso e la durata di vita abbastanza lunga, i geni portatori di mutazioni negative potrebbero paradossalmente già essere stati trasmessi alla generazione successiva prima che i loro effetti negativi sui genitori siano evidenti, ma senza compromettere la fitness dei discendenti. In altre parole, alleli mutati dannosi che si esprimono nelle fasi iniziali della vita di un organismo sono strettamente controllati dalla selezione naturale; gli alleli espressi tardivamente nel corso della vita non sono invece controllati dalla selezione ed hanno la possibilità di essere trasmessi e di accumularsi di generazione in generazione. L’effetto finale è l’accumulo di mutazioni non selezionate aventi effetto solo in età avanzata. L’insieme dell’espressione di tali mutazioni non selezionate costituirebbe la causa dei segni tipici dell’invecchiamento. Sulla base del concetto di mutazioni dannose espresse nel periodo post-riproduttivo, sono state derivate due teorie particolarmente popolari: il pleiotropismo antagonista e la teoria del “disposable soma”.

Pleiotropismo antagonista

L’ipotesi del pleiotropismo antagonista, formulata da G.C. Williams nel 1957 sostiene che gli effetti di geni attivi nella prima parte della vita di un organismo (dalla nascita fino a quando quest’ultimo è in grado di riprodursi) siano tesi ad aumentare la sua fitness generale finalizzata alla riproduzione, nella seconda parte della vita invece, gli stessi geni avrebbero un effetto negativo. Anche questo sarebbe comunque un fenomeno legato alla diminuzione della efficacia della selezione naturale sugli individui più anziani (come visto in precedenza). Perciò, l’invecchiamento è visto come un “effetto collaterale” della selezione, che agisce con forza e severità durante la giovinezza e l’età riproduttiva, mentre non si occupa degli organismi in età avanzata. Il pleiotropismo antagonista aggiunge però un nuovo concetto: i meccanismi biologici selezionati per consentire un tasso riproduttivo più rapido sono gli stessi che determinano un invecchiamento più rapido e problematico. In altre parole, un sistema biologico spinto alla massima velocità per sfruttare le condizioni ambientali

favorevoli alla riproduzione è anche quello che è soggetto ad un invecchiamento più evidente. Due esempi a sostegno del pleiotropismo antagonista sono basati sui livelli di testosterone, che quando sono alti risultano utili per la riproduzione, ma dannosi in tarda età (ipertrofia e tumore prostatico), e sulla deplezione follicolare che è associata a regolarità del ciclo ma che determina anticipazione della menopausa.

“Disposable soma”

In maniera più generale, ma sempre seguendo la struttura del pleiotropismo antagonista, Kirkwood (1977) propose che un organismo vivente ha una quantità di energia limitata, che non può essere contemporaneamente investita nelle attività riproduttive e in quelle di mantenimento. La senescenza non sarebbe altro che la conseguenza di una riduzione nell'energia investita nei processi che garantiscono l'omeostasi cellulare, come quelli di riparazione, poiché sarebbe più vantaggioso investire nella riproduzione. Avvenuta la riproduzione l'individuo diventa una struttura “sacrificabile” e quindi soggetta a decadimento più o meno rapido delle proprie funzionalità. L'invecchiamento perciò sarebbe una manifestazione del fatto che la selezione naturale favorisce alleli che incrementano un investimento nella riproduzione a spese dell'energia richiesta per sostenere la sopravvivenza e la vita post-riproduttiva in buona salute. Tale teoria ha comunque molte limitazioni, prima fra tutte la mancata dimostrazione dell'esistenza di una quantità minima di energia utilizzabile, così come l'incompatibilità tra riproduzione e buon funzionamento dei sistemi di mantenimento.

Approfondimenti (disponibili su internet o presso il prof. Angelucci)

>Carlos López-Otin et al., The hallmarks of aging. Cell 153, June 6, 2013

>Gavrilov, L.A., Gavrilova, N.S. Evolutionary theories of aging and longevity. TheScientificWorldJOURNAL, 2002, 2: 339-356.

>Franceschi, C et al., Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mechanisms of Ageing and Development 128 (2007) 92–105.