



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

Presidente: Clelia Tabacchi Sabella

Premio Cornaro alla Ricerca 2011

Area tecnico-scientifica

Titolo ricerca*

Implicazioni biologiche della genetica dell'infiammazione nell'invecchiamento con o senza successo: l'uso dei centenari come modello di studio emergente per la longevità

Carmela Rita Balistreri, Calogero Caruso, Giuseppina Candore

Biologia

Descrizione:

Uno dei maggiori fenomeni dei paesi industrializzati è l'incremento dell'aspettativa di vita e il conseguente invecchiamento della popolazione. Il miglioramento delle condizioni socio-economiche, igieniche e sanitarie hanno determinato un incremento dello stato di salute della popolazione con una conseguente riduzione del tasso di morbilità e mortalità determinando un aumento dell'aspettativa di vita. Essa continua a incrementare nella società occidentale di due anni per decenni o di cinque ore per giorno contrariamente alle normali attese e alle teorie evoluzioniste. Le ragioni sembrano legate, come accennato, a una riduzione del tasso di mortalità che intorno agli anni 70 è sceso dell'1-2% per anno negli individui di età superiore agli 80 anni con un incremento di circa venti volte del numero delle persone molto anziane, vero segmento speciale della popolazione. Queste ultime raffigurano una caratteristica coorte nata nell'era pre-antibiotica e sfuggita all'epilogo fatale delle malattie correlate all'età, che celebra oggi 100 anni.

Attualmente gli individui "centenari" non costituiscono più una mera curiosità. Nella popolazione europea si riscontrano con un rapporto di 1/8000-10000. Definiti come gruppo "A", "escapers", "eccezionali" e "super-controlli" sono usati come modello emergente di studio della longevità in un numero sempre maggiore di studi per identificarne le caratteristiche e i fattori responsabili. L'interesse deriva dalla loro capacità di sfuggire e/o di ritardare l'esordio di quelle malattie aventi un alto tasso di mortalità nella popolazione più giovane, quali le cardiocerebrovascolari, il diabete e il cancro.

Diversi studi sono stati condotti per identificare quali fattori biologici e genetici siano in grado di conferirgli questo caratteristico vantaggio selettivo. Studi operati su fratelli e figli dei centenari hanno suggerito come il fenotipo longevità sia familiare. E' stato osservato nei fratelli dei centenari un'aspettativa di vita maggiore rispetto a una coorte di soggetti della medesima età, e i genitori dei centenari presentano un'età di decesso più alta rispetto una coorte di individui della stessa età. Questi dati fanno ipotizzare che la longevità sia un tratto familiare dovuto a fattori ambientali. Questi ultimi, quali lo stato socio-economico, lo stile di vita e lo stesso luogo di residenza verosimilmente variano con l'avanzare dell'età, mentre il vantaggio selettivo rimane stabile. Di conseguenza si ipotizza che la componente genetica rivesta un ruolo cruciale nella longevità. Diversi dati lo dimostrano. Studi epidemiologici hanno dimostrato l'appartenenza delle famiglie longeve a gruppi etnici diversi, con differente grado di scolarizzazione, con livello economico



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

Presidente: Clelia Tabacchi Sabella

diverso e differenti stili di vita. Un'ulteriore conferma deriva dalla ridotta prevalenza di malattie associate all'età includendo le malattie cardiovascolari, l'ipertensione, il diabete mellito e il cancro (e dei relativi fattori di rischio) nei figli dei centenari, aventi età di 70 e 80 anni. Del resto è stato evidenziato da studi condotti sulla popolazione italiana che il controllo genetico dell'infiammazione gioca un ruolo cruciale nella longevità.

Alla luce di queste osservazioni la ricerca si è basata nel verificare e confermare il ruolo di varianti di geni pro-infiammatori reciprocamente nella longevità e nelle malattie correlate all'età e nell'identificarne dei profili pro/antinfiammatori utilizzando i centenari come supercontrolli.

I dati ottenuti hanno dimostrato il ruolo della genetica dell'infiammazione nella fisiopatologia delle malattie studiate. In particolare, l'analisi di alcuni geni della risposta immune innata e infiammatoria ha suggerito il coinvolgimento di un "cluster" di geni (TLR4, TLR2, CD14, CCR5, COX-2, 5-LO) nella loro fisiopatologia. Essi hanno inoltre enfatizzato il ruolo chiave del pleiotropismo antagonista nelle malattie età correlate studiate e nella longevità. Alleli pro-infiammatori dei geni analizzati sembrano non essere inclusi nel patrimonio genetico favorente la longevità. Ciò suggerisce il loro ruolo opposto in periodi di vita diversi programmati o meno dall'evoluzione. I genotipi infiammatori sono stati programmati dall'evoluzione per indurre effetti benefici fino all'età della riproduzione e deleteri durante l'invecchiamento. In altre parole, le malattie età correlate sembrano il prezzo da pagare per garantire un'ottima salute fino alla riproduzione. Si suppone quindi che gli alleli associati alla suscettibilità delle malattie età correlate non siano inclusi nel *background* genetico favorente la longevità. I risultati ottenuti rafforzano questa ipotesi. Genotipi anti-infiammatori sono stati identificati con una significativa frequenza nei centenari rispetto alle altre coorti. Di conseguenza i polimorfismi associati alla longevità sembrano aumentare la *chance* di sopravvivere a lungo determinando una ridotta risposta infiammatoria in un ambiente con una ridotta carica patogena. Il coinvolgimento di questo cluster di geni e dei loro alleli nelle patologie studiate e nella longevità ci ha permesso di identificare dei profili genetici di rischio positivi per la longevità e reciprocamente negativi per le malattie correlate all'età.

L'identificazione di profili di rischio pro-infiammatorio rappresenta attualmente una priorità della ricerca farmacogenomica per la prevenzione e la terapia delle malattie correlate all'età. Essa consente, infatti, di potere identificare individui a rischio di malattia e nuovi *targets* genetici per lo sviluppo di nuovi trattamenti terapeutici. Tra l'altro, la ricerca di terapie capaci di interferire con la sequenza di eventi controllati da meccanismi genetici come quelli regolati dai geni infiammatori costituisce un buon esempio di come l'analisi di polimorfismi di geni candidati può essere applicata nella diagnosi di individui a rischio per le malattie correlate all'età, in modo da colmare il *gap* esistente tra la farmacogenomica e l'applicazione clinica. Considerando il nostro cluster di geni, la seguente ipotesi di lavoro è stata avanzata per lo sviluppo di possibili trattamenti terapeutici preventivi in soggetti a rischio per le malattie correlate all'età studiate. In particolare, per quanto riguarda i geni COX-2 e 5-LO, la presenza di alleli "high responder" suggerisce la possibilità di trattamenti preventivi con specifici inibitori degli eicosanoidi e dei loro enzimi. Per ridurre i livelli dell'infiammazione sistemica in pazienti affetti da queste patologie si potrebbe inoltre usare un trattamento chemio-preventivo oppure antagonisti dei recettori chemochinici come quelli per il CCR5. I portatori di alleli *high responder* dei polimorfismi del gene TLR4 potrebbero essere



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

Presidente: Clelia Tabacchi Sabella

selezionati, inoltre, per un *trial* clinico con agonisti capaci di bloccare il *pathway* del segnale NF-KB, la cui attivazione determina il rilascio di mediatori infiammatori. Questo potrebbe ridurre il rischio per lo sviluppo delle malattie età correlate e implementare la sopravvivenza con una buona qualità di vita.

Referente: Maria Rita Balistreri, ricercatrice presso il Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologia dell'Università degli Studi di Palermo

Per maggiori informazioni: carmelarita.balistreri@unipa.it