



Immunosenescenza. Cosa possiamo imparare dai centenari polacchi.

Eva Sikora

Accademia delle Scienze di Varsavia, Laboratorio sulle Basi Molecolari dell'Invecchiamento, dipartimento di Biochimica Cellulare, Istituto di Biologia Sperimentale di Nencki, Varsavia

42

L'aumento dell'aspettativa di vita ha fatto dell'invecchiamento e della longevità due argomenti molto importanti che vanno approfonditi. Emerge che conosciamo piuttosto bene i meccanismi dell'invecchiamento ma degli interrogativi restano ancora aperti, ad esempio perché le donne vivano più a lungo degli uomini.

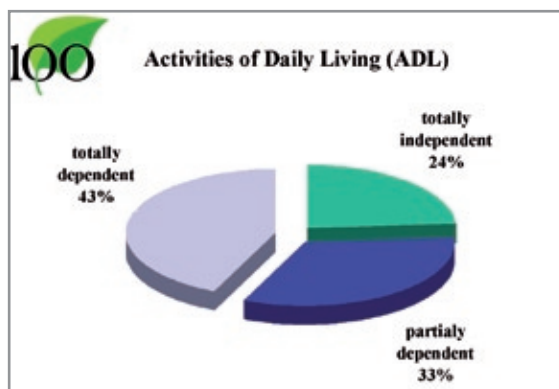
Sappiamo tutti che sono molti i fattori che influenzano la longevità e che ci sono aspetti genetici, che riguardano la nutrizione, lo stile di vita, ecc, pertanto l'Italia è il paese più longevo del mondo, con un 18% di ultra-sessantacinquenni. La situazione demografica polacca sta comunque migliorando, all'inizio del millennio la vita media per le donne era di circa 78 anni e poco più di 70 anni per gli uomini.

La popolazione mondiale di centenari è in aumento, si calcola che nei prossimi anni sarà circa di quattro milioni, in Polonia ci sono 1.500 persone sopra i 100 anni, 2 ogni 40.000 la metà della media europea. Questo è legato alla situazione economica del paese che può solo migliorare.

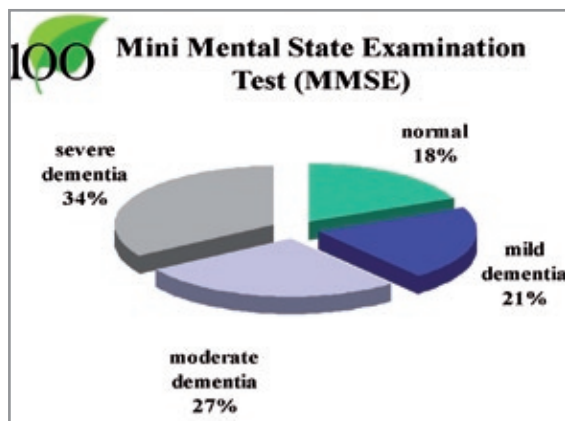
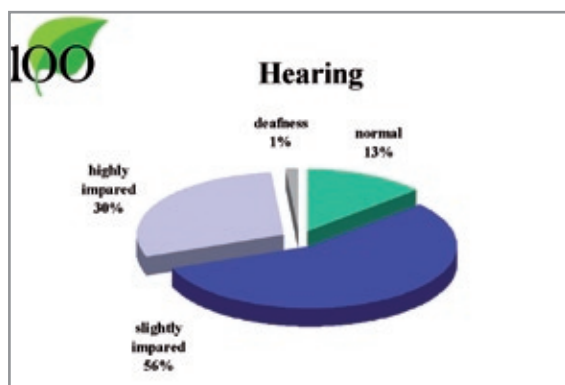
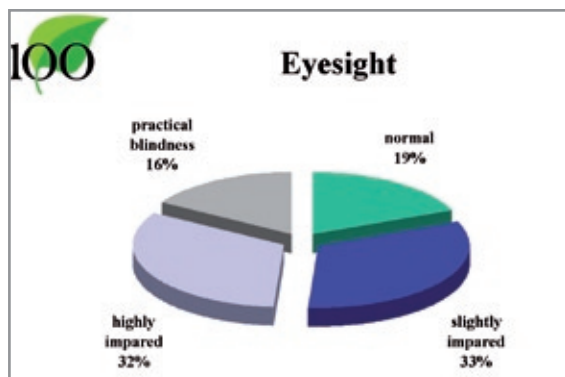
In questo studio sono stati analizzati fattori ambientali e genetici dell'invecchiamento e della longevità, hanno partecipato clinici e ricercatori di diverse discipline e riferisce dello stato di sa-

lute generale dei centenari polacchi e del loro sistema immunitario.

Queste sono le caratteristiche del gruppo studiato: 344 soggetti in maggioranza donne; ambiente di vita, la maggior parte dei centenari vivono con un figlio o altro parente, l'8% soltanto in case di cura, residenze per anziani, tra i motivi la forte tradizione polacca dell'unità della famiglia e la scarsa presenza dell'assistenza sanitaria pubblica nel paese. Circa il 43% dei centenari è completamente dipendente, il 24% svolge da solo tutte le attività quotidiane ed i dati sull'acuità visiva indicano normalità nel 19% dei casi, il 16% praticamente ciechi. Ana-



loga situazione per l'udito, il 13% soltanto dei centenari polacchi ha un udito normale, l'1% è completamente sordo.



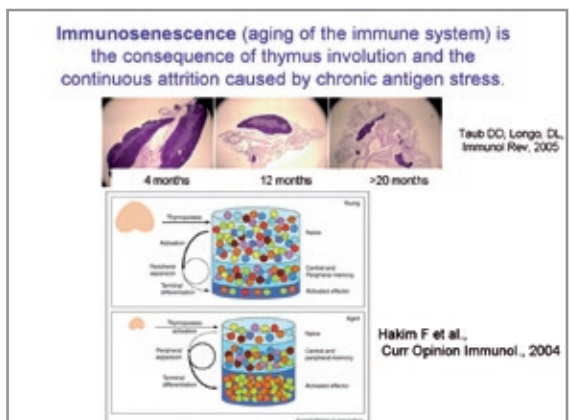
Per quanto riguarda l'MMSE, il test ha dimostrato che il 34% è del tutto demente. Per gli epidemiologi interessati all'oncologia abbiamo qui le quote sul tabagismo, il 55% dei centenari fuma mentre il 50% è soddisfatto della vita che conduce.

La conclusione è che le donne hanno più probabilità di arrivare a 100 anni, ma gli uomini sono più sani, sono un gruppo molto eterogeneo dal punto di vista della salute sia fisica che mentale

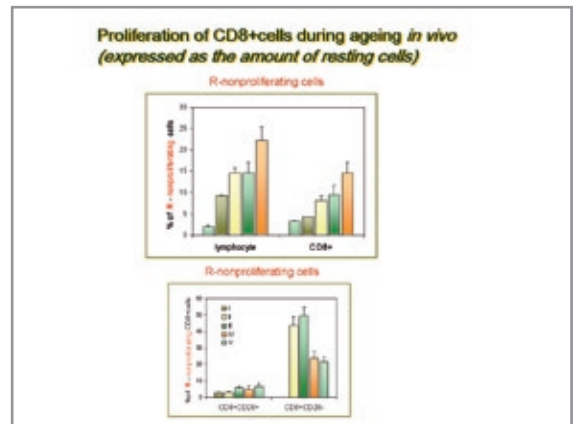
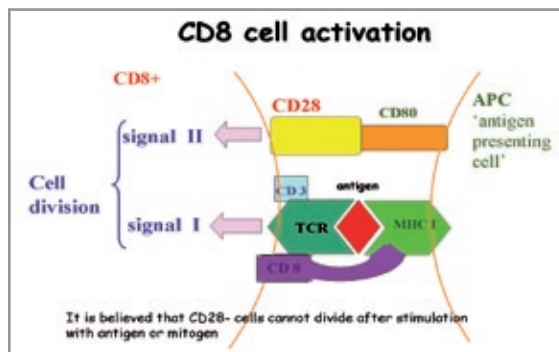
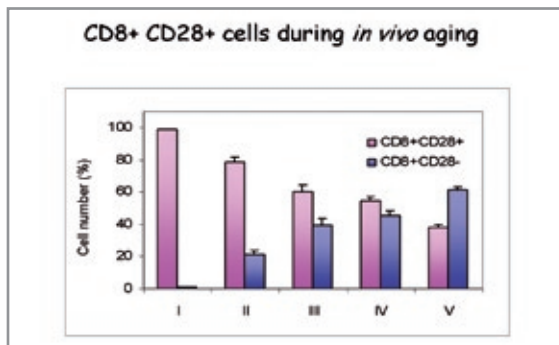
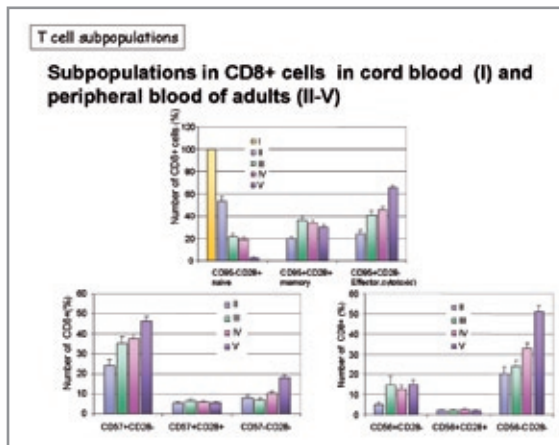
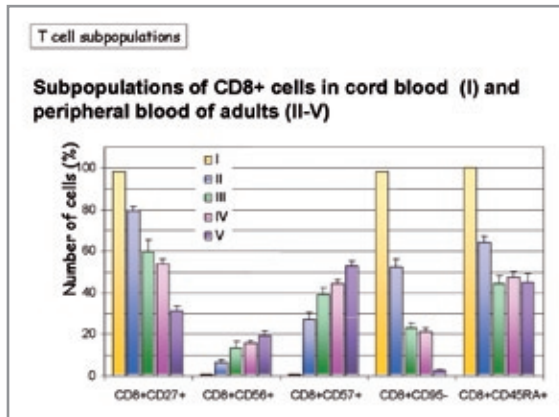
e del benessere generale, ma conclusioni simili si troverebbero studiando i coevi di altri paesi, non si riscontrano caratteristiche particolari a parte il fatto che fumano molto.

Circa l'aspetto immunitario del nostro studio non solo relativo ai centenari, un altro gruppo era composto da persone oltre i 65 anni, uno tra i 45-55 anni ed uno di neonati. Abbiamo prelevato linfociti mononucleati dal sangue, dal cordone ombelicale per i neonati. Oggi abbiamo a disposizione la citometria a flusso che è uno strumento che permette di misurare l'espressione di vari recettori sulle superfici dei linfociti, in base ai recettori che vengono trovati è possibile riconoscere le cellule B, CD 19, le cellule T con i recettori CD 3, poi ci sono le cellule T helper che hanno CD 4, i Linfociti T che hanno i recettori CD 8. Secondo l'espressione di questi recettori è possibile individuare varie sotto-popolazioni di linfociti e ovviamente questa espressione riflette la funzione dei linfociti.

Nel nostro studio ci siamo concentrati soprattutto sulle cellule T citotossiche, perchè nella letteratura ci sono molti dati che mostrano come partecipino al processo d'invecchiamento. Come è stato detto oggi, l'immuno-senescenza è la conseguenza di un'involuzione nel timo e dello stress antigenico cronico; un'altra caratteristica dell'invecchiamento del sistema immunitario è la riduzione dello spazio immunitario. Un confronto dei dati tra un gruppo di soggetti giovani ed uno di anziani rivela che le cellule NAIV si trovano soprattutto nei più giovani. Secondo la teoria del professor Franceschi nel sistema immunitario l'invecchiamento determina non solo distruzione cellulare ma anche rimodellamento



e l'immuno-senescenza è il risultato dell'adattamento continuo del corpo alle alterazioni deterioranti che si verificano nel tempo, le risorse organiche sono ottimizzate ininterrottamente.



L'immuno-senescenza va considerata come un processo estremamente dinamico, da un lato abbiamo funzioni che aumentano lo stress antigenico cronico accompagnato da un calo della risposta immunitaria (le citochine pro-infiammatorie) mentre diminuisce la responsività allo stress.

Altri fenomeni legati all'invecchiamento sono il fatto che abbiamo più cellule di memoria e meno NAIV, più cloni espansi ed uno spazio immunologico ridotto, si ha una maggiore produzione delle specie reattive dell'ossigeno ed una minore capacità di neutralizzare questo eccesso.

Tra le sotto-popolazioni di centenari ed altri gruppi di età che abbiamo studiato, in alcuni di questi le cellule CD 8 positive aumentano mentre in altri diminuiscono vedete i risultati in queste colonne (diapositiva). Qui vediamo le cellule NAIV, CD 95 negative e CD 28 positive, che diminuiscono con l'avanzare dell'età e le cellule effettrici citotossiche.

Secondo noi la caratteristica più interessante è comunque il calo relativo delle cellule CD8 e CD28 positive, accompagnato da un aumento delle CD 8 e CD 28 negative, sia in vivo che in colture di linfociti con invecchiamento replicativo ed abbiamo fatto più controlli della proliferazione di queste linee cellulari. Sappiamo infatti che il recettore CD 28 è necessario per tradurre il segnale che porta alla divisione cellulare, si ritiene che le CD 28 negative, che si accumulano con il passare del tempo, non siano in grado di proliferare. Per verificare questa ipotesi abbiamo utilizzato una moderna tecnica di misurazione e questi sono i dati relativi alle cellule a riposo nei vari gruppi di età, è stato utilizzato questo test per linfociti, le D 8 positive anche in altre linee

cellulari. Nei linfociti si è riscontrato un numero in aumento di cellule a riposo, quindi meno proliferazione secondo la letteratura. La stessa cosa si ottiene misurando le cellule CD 8 positive, quando però è stato fatto il controllo sulle CD 8 positive e CD 28 negative abbiamo trovato una situazione completamente diversa, la capacità di proliferazione aumenta con l'età soprattutto nei centenari e ultra-sessantacinquenni, poi nei giovani. Un risultato veramente inaspettato che andava contro il dogma, abbiamo fatto i controlli su circa 100 soggetti e quindi siamo sicuri che c'è questa sotto-popolazione di cellule CD 28 negative, che compare verso i 50-60 anni, è in grado di proliferare in particolare nei centenari. Si può riassumere evidenziando che i centenari polacchi hanno cambiamenti fenotipici delle cellule del sistema immunitario che sono tipiche degli anziani e sono un buon esempio di rimodellamento del sistema stesso. Abbiamo misu-

rato i telomeri delle CD 8 positive e delle CD 28 negative di questi soggetti ed abbiamo dei dati preliminari, che dimostrano un'attività cellulare telomerasica, molto interessanti che rivelano un adattamento dell'organismo all'invecchiamento.

