



# La lunga vita

## Le radici biologiche dell'invecchiamento.

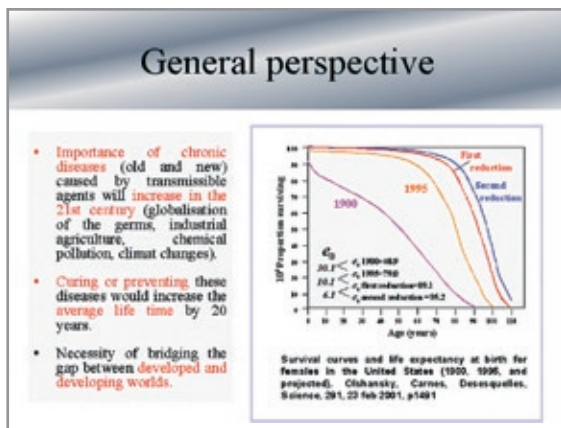
Luc Montagnier

Presidente Fondazione Mondiale Ricerca e Prevenzione AIDS

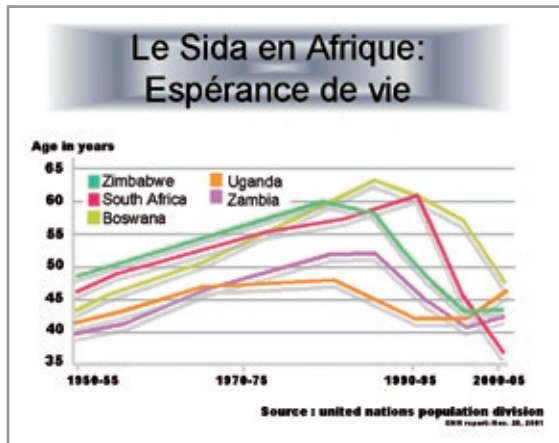
Per bene iniziare bisogna ricollegarsi a quanto la scienza riferisce circa l'aspettativa di vita e per questo mostrerò alcune curve che riguardano l'aumento di questo parametro nel XIX e soprattutto nel XX secolo. Si tratta di statistica, questa che vedete è tratta dalla rivista "Science" e riguarda l'aspettativa di vita alla nascita delle donne statunitensi nel 1900 e nel 1995. Dalle proiezioni, si può vedere che nel novecento questa aspettativa era abbastanza buona: c'era un'alta mortalità infantile, c'era un grave rischio per le donne, legato al parto ed alle infezioni.

La situazione è cambiata e a circa un secolo di distanza, si erano già guadagnati circa trenta anni, e, come si vede, nel '95 la curva era diversa, si moriva meno da giovani. Seguendo le proiezioni, più andiamo avanti nel tempo, più aumenta l'aspettativa di vita: ieri il relatore che ha parlato della demografia ci ha mostrato di come la curva si appiattisce in alto e poi ovviamente, c'è un calo brusco perché le cause di morte esistono sempre.

Questi dati valgono per i paesi sviluppati, ma si applicheranno anche a quelli in via di sviluppo, con l'eccezione dei paesi colpiti dall'Aids; a sinistra sono citati i limiti dovuti alle malattie trasmissibili, alla globalizzazione dei germi, all'agricoltura industriale, all'inquinamento chimico, ai cambiamenti del clima, però se riusciremo a guarire o, meglio ancora a prevenire le patologie, ci si può attendere un aumento della durata media della vita di venti anni, necessariamente accompagnato da un buon livello di salute, cosa che richiede forte organizzazione e coordinamento degli sforzi tra paesi sviluppati e non. Purtroppo un'eccezione è rappresentata dall'Aids che in Africa riduce moltissimo l'aspettativa



di vita, soprattutto nei paesi più colpiti: Sud Africa, Zimbabwe, Botswana, Uganda, Zambia. Speri-amo che questo sia un andamento provvisorio, ma non siamo sicuri perché ci vorrà del tempo, prima che queste nazioni riescano ad avere nuo- vamente un miglioramento dell'aspettativa.



re alle condizioni ambientali che contribuiscono ad aumentare l'incidenza di questa terribile pa- tologia.

Il perché della presenza delle malattie neuro-de- generative, viene ovviamente studiato con gran- de interesse: ci sono fattori genetici (noi siamo programmati per morire di malattie infettive: il nostro sistema immunitario è programmato per declinare con l'età e con il declino di un organo in particolare: il timo. Questa ghiandola produce linfociti, che a loro volta determinano l'immunità cellulare. Invecchiando il timo comincia a ridurre la sua funzionalità a partire fin dall'età di 15 anni; a settanta è ridotto allo 0,01% della sua capacità produttiva rispetto all'infanzia e que- sto accade a tutti i mammiferi. Vi sono razze di topi che hanno un'evoluzione rapida del timo, altre ne hanno una più lenta e sono le più lon- geve, quindi esiste una relazione con la durata di vita, si spiega con il fatto che questo calo del sistema immunitario comporta tutta una serie di fenomeni tra cui, appunto, la maggiore inci- denza di infezioni latenti, quindi l'accumulo di microrganismi che sono presenti nel corpo e che, per un certo periodo, sono controllati dal sistema immunitario mentre ad un certo punto non lo sono più. In un paziente di 25 anni, af- fetto da Aids, il timo ha le stesse dimensioni e funzionalità di un uomo sano di settant'anni. Questo significa che il virus dell'Aids danneggia il timo e che l'immunodeficienza si manifesta non soltanto con la riduzione delle cellule T ma appunto con il degrado del timo. Questo ci deve far pensare che l'involutione programmata del timo nell'invecchiamento è, forse, dovuta ad un retrovirus della stessa famiglia dell'Aids, perché nel nostro genoma abbiamo molte sequenze retrovirali e, da quando è stato sequenziato il DNA, sappiamo che il 47% lo sono, il restante è dedicato alla produzione di proteine, è possibile che le prime contribuiscano alla degenerazione dei tessuti del timo che producono le cellule T. Esistono perciò fattori genetici ma esiste anche il ruolo dei mitocondri.

I mitocondri contengono un DNA più breve, quindi soggetto a molte più mutazioni del DNA nuclea- re, dotato di meccanismi di riparazione più effi- cienti. Essi sono la fonte di energia delle nostre

In questo secolo, abbiamo a che fare con ma- lattie croniche ed infettive, l'esempio è l'Aids anche se ci sono altri rischi epidemici cui an- diamo incontro, la globalizzazione economica interessa anche i germi e ci troviamo tutti quan- ti più esposti a nuove epidemie di patologie; si muore anche per incidenti, *il rischio di morire di infezione, di Aids dopo una trasfusione, è rela- tivamente basso rispetto a quello di incidente aereo o di Epatite C. Oggi, sembra che il rischio più grosso per la vita sia costituito da un erro- re terapeutico, un'infezione nosocomiale o dal- la somministrazione di un farmaco sbagliato in ospedale.* Questo dato ci riporta all'importanza della medicina.

Si muore oggi per malattie cardiache, iperten- sione, enfisema, ictus, asma, bronchite cronica, tumori, diabete, sindromi artritiche e artrosiche, ma si soffre soprattutto di patologie neuro-de- generative. I dati di uno studio italiano dimostrano che sopra i 65 anni, molte persone sono affet- te da malattie neurologico-psichiatriche: l'in- cidenza dell'Alzheimer è aumentata di cinque volte negli ultimi 50 anni – fenomeno in parte spiegabile con il miglioramento delle tecniche diagnostiche e con l'allungamento della durata della vita - ma è lecito chiedersi se non ci siano anche fattori nuovi legati allo stile di vita, oppu-

cellule, in particolare producono una molecola molto ricca di energia, l'ATP; quando i mitocondri invecchiano, funzionano sempre peggio. Oltre all'ATP si formano molecole parassite, le cosiddette specie reattive dell'ossigeno (ROS). Queste comportano il rilascio di una serie di prodotti mitocondriali nel citoplasma che determinano la morte per apoptosi della cellula e se questa non muore, queste molecole ovvero i radicali liberi, si moltiplicano.

Un aspetto molto importante nell'invecchiamento biologico è lo stress ossidativo. Esiste uno squilibrio tra le specie reattive dell'ossigeno, che sono prodotte dai mitocondri ma anche dalle cellule, ad esempio quelle del sistema immunitario, i macrofagi polimorfonucleati che, in risposta alle infezioni batteriche, producono queste molecole. Questa produzione può essere utile all'interno delle cellule, stimola i geni responsabili della divisione cellulare, perché ci sono dei fattori di trascrizione che si attivano in seguito allo stress ossidativo, l'inconveniente è che quando la produzione diventa eccessiva e quando c'è esposizione a fattori ambientali (per esempio dell'inquinamento) si crea uno squilibrio che non è sufficientemente compensato dalle difese antiossidanti.

Le difese antiossidanti dipendono da vari meccanismi. Senza entrare in dettagli tecnici, vorrei ricordare che esistono varie molecole derivate dall'ossigeno che sono molto reattive e si combinano con i nostri tessuti, con le nostre cellule e quindi, con il DNA, con le proteine ed i lipidi. Lo stress ossidativo ha varie cause e, a seconda dello stato delle difese immunitarie e dei fattori genetici, comporta delle conseguenze diverse. Entrano in gioco anche fattori ambientali: radiazioni, inquinamento, stili di vita e fattori fisiologici; ad esempio l'attività muscolare moderata va bene, ma se è troppo intensa, come nel caso dei ciclisti, dei maratoneti o degli sportivi professionisti, genera uno stress ossidativo elevato e queste persone possono andare incontro precocemente a malattie, rispetto ai loro coetanei.

Dunque, abbiamo gli effetti patologici dello stress ossidativo, ossidazione dei lipidi, delle proteine, evento che comporta la loro stessa

rapida distruzione, è il caso delle malattie neuro-degenerative come il Parkinson e l'Alzheimer e, c'è inoltre l'ossidazione del DNA che comporta mutazioni o scissioni cromosomiche, non sempre riparabili. Lo stress ossidativo causa la morte cellulare, soprattutto a livello del sistema immunitario linfocitario; i linfociti muoiono per apoptosi, la cosiddetta morte cellulare programmata, ciò comporta un ulteriore deterioramento del sistema immunitario e si crea un circolo vizioso, come avviene appunto per l'Aids.

È importante e va tenuto presente, che tutti i fattori che determinano la produzione di specie reattive dell'ossigeno sono cumulativi.

Vi sono inoltre problemi legati all'alimentazione: la carenza di vitamine (in Francia è in corso una campagna di lotta all'obesità. Nelle scuole si insegna a mangiare frutta e verdura, che devono essere fresche e non surgelate). Inoltre, i prodotti ortofrutticoli, ottenuti con l'uso di pesticidi, contengono meno vitamine. Il consumo non deve essere indiscriminato ed i prodotti vanno selezionati con cura. Bisogna utilizzare alimenti biologici, organici, che però sono molto cari e quindi, non è così facile che la gente segua il consiglio.

Altri fattori, come lo sforzo muscolare intenso, il tabagismo (il fumo è pericoloso non solo per la nicotina ma anche per i cancerogeni chimici e le molecole ossidanti che produce), questo vale anche per altre sostanze che vengano fumate. C'è poi il rischio di ischemia dovuto al consumo di alcool: se una persona subisce un intervento chirurgico importante, quando si ristabilisce la circolazione normale, si ha un fenomeno di ischemia che comporta un grave stress ossidativo; i chirurghi spesso non valutano questo fenomeno, eppure ciò spiegherebbe la difficile ripresa dopo certi interventi chirurgici, lo stress riduce la risposta immunitaria che può scatenare delle infezioni, ad esempio da citomegalovirus, infezioni virali, batteriche.

Una cosa importante da notare è che tutti questi fattori, anche se vi si è esposti in misura limitata, si accumulano e nel complesso, provocano danni a livello tissutale che possono sfociare in una patologia, che può anche essere di natura

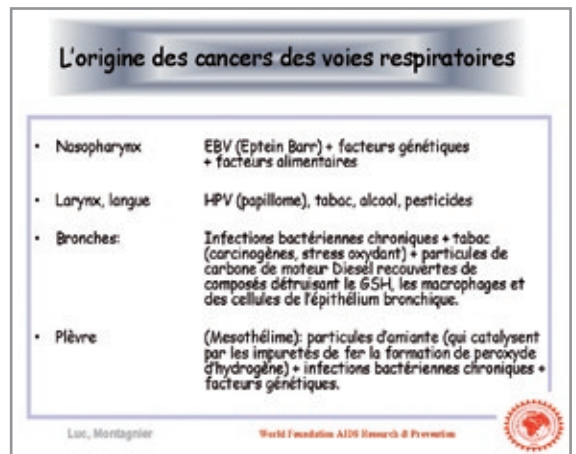
diversa, a seconda della costituzione individuale, delle esperienze e dello stile di vita, potrà trattarsi di un tumore, di una patologia cardiovascolare o degenerativa.

I fattori ossidativi possono contribuire allo sviluppo di tumori, direttamente, determinando mutazioni oppure, semplicemente, indebolendo il sistema immunitario. La prima fase della trasformazione cancerosa è data dall'infiammazione, quindi si verificano divisioni cellulari dovute a stress ossidativo, di conseguenza la cellula muore per apoptosi o si trasforma per effetto di mutazioni indotte dallo stress, ci possono poi essere dei rimaneggiamenti cromosomici per cui la cellula sfugge al controllo del sistema immunitario.

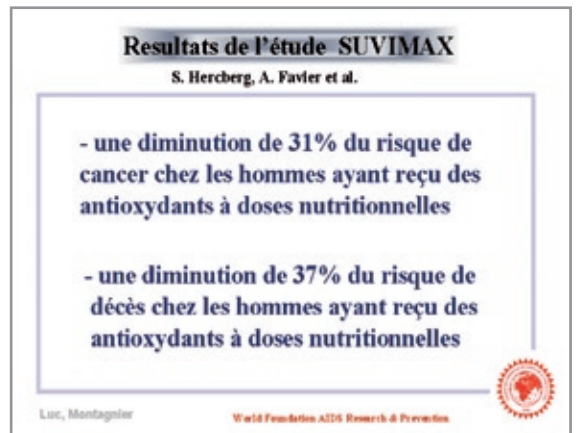
Per quanto riguarda i tumori dell'apparato respiratorio, si parla molto del mesotelioma che è un tumore molto grave della pleura, dovuto alle particelle di amianto, dove non è la miscela di silicati che lo compongono a provocare la patologia ma sono le impurità, le tracce di minerali di ferro, che causano stress ossidativo locale a livello della mucosa bronchiale e questo, se si sovrappone a fattori genetici oppure ad infiammazioni, può provocare il mesotelioma in soggetti predisposti.



Stessa cosa per i tumori dei bronchi, un accumulo di fattori, infezioni batteriche croniche, tabacco, particelle di carbonio dei motori diesel, che contengono sostanze che distruggono il glutazione in alcuni soggetti a rischio genetico, determinano la morte dei macrofagi e delle cellule dell'epitelio bronchiale.



Un regime alimentare ricco di antiossidanti può avere un effetto benefico. Una decina di anni fa, in Francia, è stato avviato uno studio dal titolo "Suvimax", che ha dimostrato su un campione di varie migliaia di persone che la somministrazione regolare di miscele antiossidanti classiche, vitamina C, E, betacarotene, microelementi tipo selenio e zinco, ha determinato una riduzione dell'incidenza tumorale, in particolare negli uomini ed anche la riduzione del rischio di morte.



Per combattere lo stress ossidativo, innanzi tutto, bisogna conoscerne i parametri e compensarli in maniera razionale assumendo degli antiossidanti che possano neutralizzare le carenze o gli eccessi.

Le vitamine non sempre bastano e il loro sovradosaggio, specie se auto-somministrate, può creare dei rischi. Quindi l'assunzione di antiossidanti è consigliata sotto controllo medico. Oggi si trovano miscele di vitamine, vendute come prodotti da banco, che sono poco adatte a queste finalità. Vanno fatti dei test per misurare lo



il virus dell'influenza aviaria si adatti, passando alla specie umana e questo potrebbe determinare una pandemia. Si possono utilizzare dei vaccini, un approccio terapeutico importante, ma che richiede del tempo e non si ha la certezza che questi vaccini potranno proteggere tutti. Si deve pensare che esiste un'altra forma di lotta ed è quella basata sull'immunità innata.

Esiste poi un'immunità adattativa. Quando si è a contatto con un'infezione, dopo un po' di tempo, l'organismo produce degli anticorpi che combattono l'infezione. Esiste anche un sistema "generale", non specifico, che vale per qualsiasi infezione virale, batterica basata sull'interferone.

Macrofagi, cellule NK, interferone, riescono a distruggere qualunque cellula infettiva e i virus, impedendone la diffusione. Il sistema dell'interferone si può far entrare in funzione velocemente, è dimostrato che a basse dosi, per via orale, l'interferone leucocitario può stimolare, in poche ore, il sistema degli interferoni endogeni e quindi aumentare le difese contro infezioni, come quella influenzale.

Bisogna stimolare il sistema immunitario, soprattutto nelle persone anziane, con degli antiossidanti e degli immunostimolanti. In tal modo, con questi interventi poco costosi, si potrebbe sostenere una campagna di lotta contro questa nuova epidemia, in attesa della produzione di vaccini e di terapie specifiche. Siamo, in realtà, disarmati contro i virus; gli studi sull'HIV hanno permesso di trovare strumenti molto potenti, ma per l'influenza abbiamo meno prodotti, soltanto un paio di terapie, quindi bisogna contare soprattutto sulle difese immunitarie individuali. Se guardiamo al passato, ad esempio all'epidemia influenzale denominata "spagnola", che si è manifestata dopo la prima guerra mondiale ha provocato più vittime del conflitto stesso. Siamo in grado di capire adesso che, oltre alla presenza di un ceppo molto virulento, c'era tutta una serie di fattori che riduceva le difese dei soggetti esposti: malnutrizione, esposizione a gas neurotossici. Questi fattori non avevano soltanto colpito i militari nelle trincee, ma si erano diffusi oltre, riducendo le capacità immunitarie cellulari e dell'apparato respiratorio di coloro che abitavano anche lontano dal fronte di guerra.

Questo, oggi per fortuna non accade, abbiamo però altri fattori ambientali che contribuiscono ad inibire il sistema immunitario e c'è il problema dell'invecchiamento, se vogliamo evitare la morte degli anziani, in seguito a questa epidemia di influenza, si deve potenziarne il sistema immunitario.

Vorrei riassumere descrivendo l'evoluzione di un essere umano con questo modello a spirale, dove il punto 0 (zero) è la nascita.



La spirale rappresenta la vita biologica, suddivisa in varie fasi. C'è una prima fase di espansione in cui il soggetto, il bambino sopravvissuto alle malattie dell'infanzia, vive in buona salute e, nello stesso tempo, è già programmato per una serie di carenze, di debolezze del sistema immunitario, indotte dal funzionamento del timo. Forse sono presenti dei retrovirus endogeni a monte dell'involuzione del timo, il tutto aggravato dal meccanismo dell'interferone e su questo, per ora, non possiamo fare nulla, se non forse somministrarne delle dosi e vedere se hanno effetto sul rallentamento di questa involuzione. Ma se si vuole un vero progresso, in futuro, bisognerà modificare il genoma, si dovranno trovare dei sistemi. Negli animali si è dimostrato possibile, allo scopo di rallentare l'invecchiamento.

Durante il progressivo deterioramento del timo, ci troviamo sempre più esposti alle infezioni, allo stress ossidativo, anche legato all'alimentazione, all'inquinamento, alle tensioni del vivere nelle grandi città, tutti questi fenomeni vanno

compensati per evitare il degrado del sistema immunitario.

Comunque questi sono campi dove è possibile fare qualcosa, rallentare la comparsa di queste patologie debilitanti, in particolare per gli anziani, e che portano all'atrofia muscolare. Forse con gli ormoni, un giorno riusciremo anche a compensare questi fenomeni.

Attualmente si determina un circolo vizioso, dove il cattivo assorbimento intestinale delle vitamine accresce il rischio in una maniera per il momento inevitabile, anche se, senza cercare di aspirare all'immortalità, qualcosa si può fare per prolungare la vita attiva.

Abbiamo la speranza di cambiare la medicina, trasformandola in una medicina più preventiva, perchè i danni di alcune malattie sono irreversibili, ma possono essere prevenute. È possibile farlo con i tumori e con l'Alzheimer e questo richiede un cambiamento di mentalità

a tutti i livelli, occorre innanzi tutto una volontà politica.

I politici, ad esempio, potrebbero concedere sgravi fiscali o comunque facilitare e favorire chi si presta a fare dei controlli preventivi. Sarebbe necessaria una diversa mentalità anche da parte dei medici e dei pazienti. A partire da una certa età ci si dovrebbe sottoporre regolarmente a dei check-up e seguire, con grande rigore, le indicazioni dei medici, cambiare stile di vita, se necessario.

Vorrei concludere con un consiglio italiano: "meglio prevenire, che curare", credo sia l'unica strada, vivere meglio e più a lungo ed è più opportuno farlo prevenendo i rischi, anche perchè aumenta la percentuale della popolazione anziana, è in riduzione quella attiva e se non riusciamo a diminuire il peso, l'onere anche economico, di queste malattie che ci fanno tanto soffrire, alla fine, tutta la società ne patirà.