



La lunga vita

La longevità: un diritto da conquistare.

Vincenzo Marigliano

Professore Ordinario di Geriatria, Università "La Sapienza", Roma
Dipartimento di Scienze dell'Invecchiamento, Università "La Sapienza", Roma

10

Parlando di longevità facciamo riferimento ad una situazione che ci dice quanti anni un soggetto può vivere oggi, solitamente in termini temporali intesi come rotazione della Terra intorno al sole, ma questa non è l'età biologica. L'orologio biologico è tutt'altra cosa, è insito nel nostro organismo e man mano porta avanti la nostra esistenza, può essere accelerato oppure decelerato in relazione al come un individuo conduce la propria vita e in che modo la affronta. Il problema sarà di andare in sicurezza avanti in questa rotazione terrestre facendo sì che il proprio orologio biologico possa coincidere con i famosi 120 anni, fino a che queste cellule non potranno essere sostituite, almeno alcune di esse, per consentire, con manipolazioni genetiche, di incrementare anche questo limite.

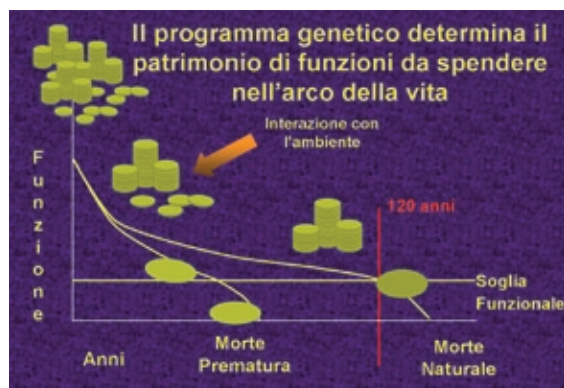
Oggi il challenge dei gerontologi e geriatri è portare i soggetti al massimo della loro vita in buone condizioni di salute e chiaramente un anziano vuole ed aspira ad una longevità, ma è un diritto? E se lo è, è giusto averlo oppure stocasticamente ti capita addosso come il biglietto della lotteria, peggio ancora un'auto mentre attraversi con il verde. Riteniamo che sia un diritto al quale tutti dob-

biamo tendere e che già oggi potremmo cercare o comunque essere molto vicini ad ottenerlo.

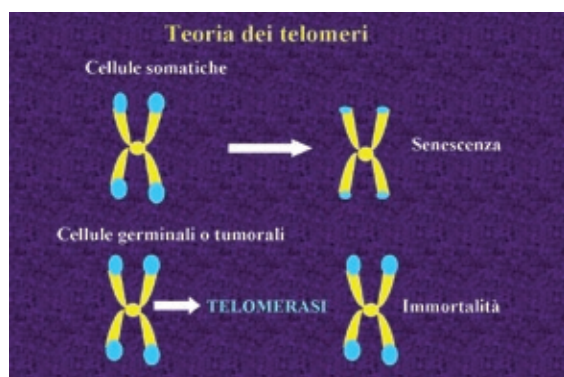
É vero che l'evoluzione si basa sulla procreazione e quindi il periodo post-produttivo influisce poco sulla genetica ed è altrettanto vero che l'organizzazione in tribù dell'homo sapiens ha consentito e solo a questa, di selezionare quegli uomini, ominidi che avevano la capacità di invecchiare. Questa capacità significa salvare la propria gente nei momenti di siccità perchè si conosce, dalla memoria storica, il luogo dove c'è l'ultima fonte che rimane attiva anche nei periodi peggiori. Aldilà dell'evoluzione darwiniana esiste un'evoluzione della capacità culturale di un vecchio di una tribù tale da consentire ai giovani del suo gruppo, di 120-140 individui, di poter sopravvivere a carestie che hanno cicli anche di 5-7 anni.

Geneticamente nasciamo con un patrimonio che andiamo lentamente a spendere nel tempo e se fossimo capaci di farlo molto lentamente, pienamente, senza ridurre le nostre risorse allora riusciremmo a raggiungere i 120 anni, in quel momento forse un meccanismo di morte naturale ci dirà che ora, sazio degli anni, ti ricongiungi

a Nostro Signore che ti ha amato sin dall'inizio della tua esistenza, oppure invece se dissipiamo troppo rapidamente il nostro tesoro (come in un conto corrente bancario ci rendiamo conto solo alla fine, dopo l'emissione dell'ultimo assegno che risulta scoperto) andremo incontro ad una riduzione della soglia funzionale, di conseguenza ad una disabilità e passeremo i pochi ultimi anni della nostra vita in quel tremendo meccanismo di dover chiedere un aiuto per le funzioni biologiche più elementari.



Dell'esistenza e dell'orologio biologico esistono molti esempi, citerò il più semplice e chiaro cioè la teoria dei telomeri. Sappiamo che in ogni replicazione riparativa di tutte le nostre cellule, l'ultima parte dei nostri cromosomi, e del cromosoma del DNA di quelle cellule, tende ad accorciarsi e quando il telomero, l'ultima parte del cromosoma della cellula, è molto corto avviene la senescenza della cellula, solo quelle germinali e neoplastiche sfuggono a questo meccanismo. Ora, accade che nel momento in cui il telomero si accorcia oltre un certo livello si ha un'espressione di una determinata proteina che arresta, attraverso un meccanismo apoptotico, la riproduzione cellulare e la riparazione di quell'organo o di quell'apparato.



Quindi c'è un orologio biologico che può essere però accelerato dai meccanismi riparativi, se faccio uso di tabacco ogni volta che fumo uccido delle cellule del mio polmone che vengono ad essere riparate dalle cellule basali dell'epitelio polmonare, il quale è costretto a ripetere il ciclo riproduttivo-riparativo più volte. Se ho stress ossidativi, radiazioni ionizzanti, o l'età stessa, perché età significa esposizione più prolungata a noxe patogene, allora le mie cellule replicano in maniera riparativa con più velocità ed ecco quindi un accorciamento dei telomeri, che potrà portare instabilità genica, all'apoptosi, quindi ad un blocco della capacità riproduttiva. Il polmone non avrà più tessuto specifico che svolge la sua funzione ma tessuto metaplasico, che non ha più la funzione delle cellule ciliari e di quelle mucipare, di conseguenza il tessuto polmonare non risponderà più ad una difesa particolare e sarà esposto alle noxe come una casa senza il tetto, quello sarà il momento in cui il polmone si inginocchierà.

Il nostro problema è di conoscere in ogni singolo individuo la riserva funzionale, quanta benzina c'è in quel serbatoio, se conosco la quantità di carburante disponibile sarà poi un problema di come gestirne al meglio il consumo e se ci riesco posso essere sicuro che il mio orologio biologico conterà le ore secondo le circonvoluzioni terrestri e non sarà intaccata la mia riserva.

La medicina ha compiuto grandissimi miglioramenti. L'uomo ha meno malattie mortali, indubbiamente c'è l'usura, gli agenti tossici, ma su un fatto vorrei attrarre la vostra attenzione: lo stress. Mentre per gli agenti tossici (non tutti conosciuti) già sappiamo quali sono le polluzioni e le cose da evitare, per le patologie esistono le vaccinazioni, certo ci sono nuove malattie e ce ne saranno di nuove, ma gli scienziati contribuiranno a farci evitare di contrarle ed anche prevenire l'usura. Però lo stress è la malattia in cui individui sani sono molto più facilmente soggetti di patologie secondarie, cioè quando affronti una condizione nuova nella vita, non è tanto importante quello che ti succede ma come prendi, assorbi, sopporti l'evento, Claudio Franceschi nei suoi lavori ha mostrato come lo stress modifichi l'immunità. Se ciò avviene in modo peggiorativo sicuramente mi difenderò meno da noxe, neoplasie e da altre situazioni,

quindi è molto importante capire lo stress, l'interpretazione dello stressor, dell'evento negativo (ad esempio nel caso della suocera che telefona alle 5 del mattino chiedendoti cosa fai lì e che ore sono. Potrebbe essere un fatto negativo se la insulti, ma positivo se le dai il buongiorno e sei gentile).

Il problema è dunque sapere affrontare, a parità di genetica, le noxe, tutto quello che oggi ci fa dire di essere stressati. In realtà è lo stress che ci uccide perchè se ho un fattore di tensione nuovo, la suocera, e le rispondo positivamente, vivrò bene, al contrario se vado incontro ad ansia e depressione di fronte ad insuccessi, battaglie nella vita, nella famiglia, ebbene avrò e produrrò delle sostanze che vanno a danneggiare il mio apparato cardiovascolare, ad esempio l'apparato immunitario.

Aveva ragione il nostro collega biologo viennese che nel 1956, disse che il segreto della salute e della felicità risiede nella capacità di adattarsi con successo alle condizioni eternamente mutevoli del mondo ed il prezzo che si paga per gli insuccessi di questo grande processo adattativo, sono la malattia e l'infelicità.



Questo è importante tanto più quanto le scoperte della medicina eviteranno le malattie, la polluzione, indicheranno le cose da tenere lontano però, anche sapendo tutto ciò, se non sai affrontare un contrasto coi i tuoi figli, con il collega d'ufficio, allora pagherai e non diventerai un longevo sano perchè non hai saputo capire che quello che conta nella vita è la pace del tuo animo e l'amore verso gli altri. Ci sono quindi degli elementi, delle situazioni or-

mai da tempo consegnate alla letteratura secondo i quali lo stress mentale cronico, l'ansia, la rabbia e l'ostilità, hanno dei risvolti che causano ipertensione arteriosa, malattie coronariche, dunque notevoli forme patologiche, addirittura aumentano i lipidi nel sangue, compromettono il sistema immunitario e poi peraltro via, via che lo stress aumenta, oltre ad avere queste alterazioni fisiche si verificano modifiche comportamentali. Quando un individuo non vive in pace con se stesso si attacca all'alcool, alla droga e ha tutto ma non si è adattato al carico di responsabilità o al tipo di stile di vita e utilizza sostanze chimiche che lo portano a disturbi comportamentali che sicuramente potrebbero indurre eventi clinici veramente patologici.

È chiaro allora che lo stress è uno di quegli elementi da tenere in considerazione. Nel 1994 sulla sindrome del nido vuoto dimostrammo con una ricerca come tutte le persone che avevano subito l'abbandono dei figli dalla casa, anche per motivi positivi, come per un lavoro in altra città, erano affette da questa sindrome. Coloro che avevano un impatto negativo verso questo fatto producevano delle sostanze che tendono a far coagulare il sangue oppure a trombizzare le arterie e, seguendoli in uno studio longitudinale, vedemmo che l'aumento del rischio trombotico si formalizzò in ictus, infarto ed incidenti vascolari.

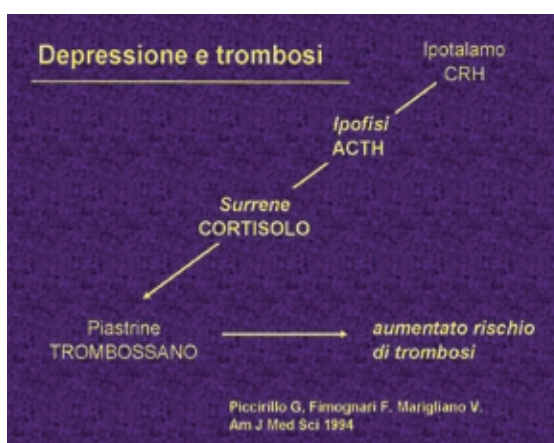
A questo punto sappiamo che i successi della medicina ci daranno una mano, ma allora è possibile, come dicono questi ottimisti anziani: "Conquistare una longevità di successo per arrivare fino all'ultimo giorno in modo felice". È il modello di centenario che tutti noi studiamo sia dal punto di vista biologico sia da quello di patologia generale dei meccanismi fisiopatologici ed è chiaro che ci devono insegnare come hanno fatto. Insieme a tanti altri colleghi studiamo determinanti biochimiche, immunologiche, ematologiche, ma da vedere è anche lo stile di vita, che sono le regole generali ma non quelle peculiari ed i centenari di oggi hanno solo seguito le regole generali, mentre il domani e il futuro è rappresentato dalle regole peculiari e specifiche per ogni singolo individuo.

Qui ci sono dei dati relativi a circa 150 centenari laziali che abbiamo seguito, in realtà i veri ma-

lati tra loro sono in bassa percentuale e, come abbiamo già visto, non ci sono mai diabetici, l'insulino-resistenza non consente di arrivare a cento anni e va abbattuta, esistono dei sistemi per questo. Solo il 15% dei centenari fuma o ha fumato, magari un mozzicone di toscano tenuto in bocca tutto il giorno, l'alimentazione è ovviamente ipocalorica e il consumo di alcool, il lieve stress quotidiano rilascia radicali tossici ma se assumi 150 grammi al giorno di buon vino, quel piccolo stress induce l'organismo a produrre delle situazioni anti-ossidanti. Non hanno abitudini voluttuarie, i nostri centenari, che come regola generale, hanno sempre svolto assolutamente un'attività fisica.

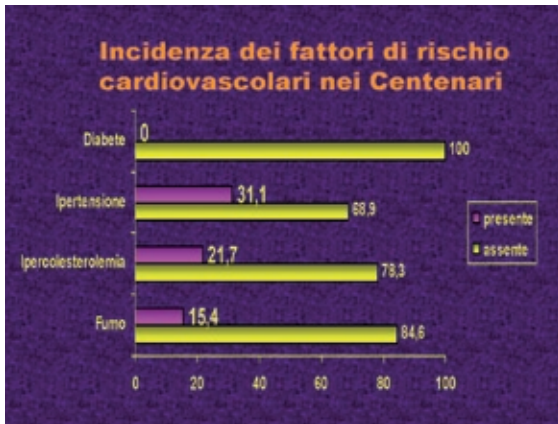
I centenari tendono a rispondere agli eventi stressanti con una bassa intensità di ansia, l'abbiamo osservato riscontrando che loro si lasciano scivolare le cose, specialmente coloro che hanno una spiritualità, che credono in Dio o nell'uomo, in un partito, in qualcosa, hanno la possibilità di comunicare, di vivere in comunità, di esprimere al massimo il proprio genoma, che conta sì, ma anche fattori ambientali, la dieta, l'attività fisica, i fattori psico-sociali e lo stress che ci consentirà un assetto immunitario buono ed evitare patologie e morte premature. Non c'è dubbio che la malattia rappresenti un ostacolo al raggiungimento della longevità e che lo studio del genoma sia utile. Ma è anche indubbio che l'ambiente condiziona notevolmente il genoma, nasce la nuova medicina che noi clinici vogliamo portare avanti ed è la medicina predittiva.

In ogni soggetto potremo e dovremo predire,



attraverso lo studio del loro genoma, la probabilità, non la certezza della malattia perché nei nostri geni non c'è l'informazione, di evitare un certo tipo di patologia. Successivamente potremmo indicare ai soggetti un programma specifico di stile di vita che non sono soltanto le regole generali che tutti conosciamo: mangia poco, muoviti bene, non fumare, bevi poco alcool; ma sono delle situazioni identificative specifiche per ogni singolo individuo e questo sarà il futuro della medicina. L'identificazione dei fattori di rischio, il pronosticare la storia clinica di un soggetto, ci consentirà di prevenire assolutamente le malattie o comunque di rallentarne l'insorgenza. Studiare il genoma è nel futuro; ho visto i progetti esistenti e spero vadano avanti anche perché, con le nuove tecnologie, con solo 1.000 dollari si può sequenziare, in brevissimo tempo, tutto il genoma e quindi conoscere i vari polimorfismi genetici indicativi di una probabilità di malattia di ogni singolo individuo e stilare su questo il suo programma di vita.

Consentitemi una piccola propaganda, da novembre apriremo nel nostro Dipartimento Scienze dell'Invecchiamento, un centro di medicina predittiva che avrà cinque aree, sul declino cognitivo (la demenza di Alzheimer) le malattie cardiovascolari, i disordini del metabolismo del diabete, lo studio delle patologie osteo-articolari e l'osteoporosi e le malattie neoplastiche. Evidentemente il clinico ed il gerontologo ragionano con la stessa testa e questo è molto bello perché significa la complementarità di chi osserva i pazienti e di chi vive in laboratorio: sentono nella stessa maniera.



Ansia e longevità

State-Trait Anxiety Inventory

I Centenari tendono a rispondere agli eventi stressanti con una bassa intensità di ansia

Marigliano V. et al. 2009

nosciamo, polimorfismi genetici ed in cui non è chiara l'influenza dell'ambiente. Sappiamo anche che i fattori ambientali che dovremmo cercare di individuare hanno ancora poca capacità di influire sul rallentamento positivo o negativo della malattia.

La stessa cosa potremmo dire per il Parkinson, in cui si conoscono polimorfismi genetici particolari e anche qualche agente ambientale che "precipita" la possibilità di contrarre questa malattia o come nel carcinoma della mammella, dove sappiamo che in certe famiglie la mamma ha il tumore al seno ed anche la figlia lo avrà. Sappiamo che fattori genetici sono molto importanti e che abbiamo figlie che hanno la stessa suscettibilità genica, ma alcune avranno un cancro altre no, i fattori ambientali che conosciamo sono ancora troppo scarsi per farci dire quale e fare una previsione e un progetto di vita sulle figlie di malate di tumore al seno.

Con la medicina predittiva, se noi studiamo questi cinque *items* che sono poi la maggiore causa di morte prematura, diciamo prima dei cento anni, noi dovremmo identificare il paziente e al di là di consigli generici dargli suggerimenti specifici, eventualmente predire la malattia, ma scegliere anche un farmaco perché a parità di patologia, di germi, se diamo lo stesso farmaco un terzo dei pazienti risponderà bene, un terzo non avrà nessun effetto ed un terzo solo effetti avversi; su questo vorrei ricordare l'esistenza di una farmaco-genetica ed una farmaco-genomica.

Oggi molto spesso si somministrano farmaci in maniera inutile, basterebbe un "*marker array*" per identificare quale persona può usare quel farmaco per far sì che sia quello giusto e non abbia reazioni avverse oppure attendere che si verifichi il decesso per dire: "Peccato, forse non era quello da usare".

In epoca post-genomica ci auguriamo, per il futuro, di non curare più le malattie ma identificare il progetto, il soggetto, il futuro e di prevenirle individuandone la probabilità. Ognuno di noi vorrebbe poter formulare un piano predittivo, preventivo, estremamente personalizzato

È chiaro che la medicina predittiva ci darà il profilo di predisposizione dei soggetti, gli interventi preventivi da attuare ed eventualmente, ad un soggetto giovane, indicare quale professione intraprendere in relazione al suo tipo di vita, in fase clinica sapremo quali accertamenti fare, la terapia da scegliere, le modifiche da attuare, ma è importante sapere se adesso possiamo fare qualcosa o questa è solo una grande speranza per il futuro.

In realtà già oggi, e presenterò alcuni dati, fattori genetici sono studiati e quelli ambientali sono conosciuti come per le malattie cardiovascolari dove tutte questi polimorfismi che conoscono anche una situazione di fattori ambientali che possono aiutare chi ha alcuni di questi polimorfismi genetici che possono degenerare verso una malattia cardiovascolare. La stessa cosa vale per patologie cardiovascolari dove il gene angiotensinogeno ed il gene ace hanno una grande influenza sull'ipertensione arteriosa ed in questi soggetti sarebbe da escludere totalmente il sale, l'alcool, l'inattività fisica, però esistono altre cose che co-

affinchè possiamo, a 90 anni, permetterci un invecchiamento di successo.

La sfida della geriatria è di identificare i fattori che consentono di arrivare a cento anni, perchè la longevità non è e non dovrà mai essere un evento straordinario ed il centenario sempre più dovrà diventare un soggetto perfettamente normale, possibilmente bisnonno di servizio cui affidiamo i bisnipoti.

Ma tutto quello che io vi dico sicuramente era stato pubblicato 2.500 anni fa in una rivista molto importante, ad altissimo *impact factor*.

C'era scritto: "Il giusto fiorirà come una palma e nella vecchiaia, quando sei sano, darai ancora frutti, perchè chi ha creato l'uomo gli ha voluto bene e lo vuole sano".