


**NUOVA PUNTATA DI SALUTE24**

In Italia il Ssn spende ogni anno circa 25 miliardi per i farmaci. Un corretto stile di vita e un'adeguata prevenzione sono in grado di ridurre questa spesa. Ne parliamo insieme al

professor Silvio Garattini, presidente dell'Istituto Mario Negri. Focus anche sulle liste d'attesa e come curarsi nei tempi necessari. E poi una scheda per calcolare il rischio di Alzheimer. [www.24OreSalute.com](http://www.24OreSalute.com)



ADOBESTOCK

**Ricerca italiana anti-aging.** Nel nuovo progetto europeo Union il 60% dei principal investigators sono italiani

## Invecchiare in salute, l'Italia alla guida dello studio europeo

**Progetto Union.** L'obiettivo è individuare i segnali biologici che portano a una senescenza accelerata per poi intervenire rallentando questo processo. Tra gli assi di ricerca anche l'uso dell'intelligenza artificiale

**Michela Moretti**

«Negli ultimi 50 anni, la nostra aspettativa di vita è aumentata enormemente, ma non la qualità degli anni finali», afferma Claudio Mauro, professore ordinario di Metabolismo e infiammazione all'Università di Birmingham e ideatore del consorzio europeo Union di cui è coordinatore per il Regno Unito. Union è un doctoral network internazionale, finanziato con 3,4 milioni di euro e 1,1 milioni di sterline attraverso il programma Marie Skłodowska-Curie Actions: riunisce esperti di fragilità, biologia dell'invecchiamento, immunometabolismo e cellule staminali che formeranno nei prossimi 4 anni 17 giovani dottorandi (13 in Eu e 4 in Uk) nell'ambito di progetti volti a identificare strategie per rallentare l'invecchiamento. Il problema, afferma Mauro, è che «se guardiamo i dati, gli ultimi 15-20 anni di vita sono spesso un disastro, sia per l'individuo che per il sistema sanitario».

«L'età è l'unico fattore di rischio che non si può modificare - ricorda Massimiliano Ruscica, professore associato di Patologia generale all'Università di Milano e coordinatore di Union per l'Eu - ma possiamo individuare i cosiddetti "red flag", quei segnali biologici che indicano che un organismo sta entrando in una fase di senescenza accelerata. Una volta individuato questo stato, possiamo intervenire per rallentare il processo».

Secondo Davide Vetrano, uno dei principal investigator di Union e professore associato in Geriatria ed epidemiologia dell'invecchiamento al Karolinska Institute di Stoccolma, il fulcro di questa sfida è la fragilità. «Il problema è la perdita progressiva di riserve fisiologiche e funzionali del nostro organismo, che porta a una condizione di fragilità, aumentando il rischio di malattie croniche. Comprendere i meccanismi che sottendono lo sviluppo della fragilità equivale a poter prevenire o ritardare la fragilità stessa».

Il progetto si sviluppa attraverso tre grandi assi di ricerca. Il primo si concentra sulla biologia molecolare dell'invecchiamento, analizzando cellule immunitarie e staminali per individuare i meccanismi che accelerano o rallentano il deterioramento dell'organismo. Il secondo riguarda le vescicole extracellulari, piccole particelle prodotte dalle cellule che trasportano segnali biologici, che potrebbero rivelarsi promettenti biomarcatori di invecchiamento. Il terzo, infine, si focalizza su studi clinici

intelligenza artificiale, analizzando dati raccolti da pazienti anziani fragili e sperimentando strategie anti-aging.

Il sistema immunitario invecchia e diventa meno efficiente nel rispondere alle infezioni e nel rigenerare i tessuti, un fenomeno noto come immunosenescenza, fattore chiave nel declino generale dell'organismo. «Se riusciamo a mantenere giovane il sistema immunitario, possiamo cambiare radicalmente il modo in cui invecchiamo, perché significa ridurre l'infiammazione cronica e prevenire molte delle malattie associate all'età - aggiunge Mauro - Abbiamo dimostrato che alcuni metaboliti, come il lattato o alcuni acidi grassi, non sono semplici sottoprodotti del metabolismo, ma vere e proprie molecole di segnalazione che regolano la funzione delle cellule immunitarie e staminali». Vetrano guiderà due pro-

getti specifici all'interno di Union, ciascuno con un dottorando dedicato. «Uno dei nostri obiettivi è comprendere il ruolo della multi-morbilità, ovvero la presenza di più malattie croniche contemporaneamente, nella progressione della fragilità fisica e cognitiva. Non tutte le combinazioni di malattie presentano gli stessi esiti avversi».

Il secondo progetto si concentra sui biomarcatori: «andremo a indagare i segnali biologici alla base di determinate combinazioni di malattie croniche - infiammazione, metabolismo, neurodegenerazione - per individua-

**Con la popolazione anziana in forte crescita l'invecchiamento sano è diventato una priorità globale**

© RIPRODUZIONE RISERVATA

re potenziali target terapeutici». L'idea alla base si rifà alla *geroscience hypothesis*: «Gli stessi meccanismi che causano l'invecchiamento sono alla base delle malattie croniche. Se identifichiamo questi processi alla radice, potremmo rallentare l'invecchiamento e prevenire molte patologie legate all'età», spiega Vetrano.

Se la popolazione anziana è in crescita esponenziale, l'invecchiamento sano è destinato a diventare una priorità globale, e la ricerca italiana è molto attiva in quest'ambito. Basti pensare che nel progetto Union il 60% dei principal investigators sono italiani. Nel nostro Paese, oltre all'Università di Milano, sono molto attivi diversi gruppi di ricerca, tra cui spiccano l'Ospedale San Raffaele/Università Vita-Salute San Raffaele e l'Università del Salento.


**FESTIVAL DELL'ECONOMIA**

Al Festival dell'Economia di Trento (22-25 maggio) si parlerà delle "Nuove frontiere della longevità", tra gli ospiti il ricercatore di Stanford, Vittorio Sebastiano

## Il digiuno terapeutico come strategia di prevenzione

**L'intervista**
**Massimiliano Ruscica**

Professore associato di Patologia generale dell'Università di Milano

All'interno del progetto Union, Massimiliano Ruscica e il suo gruppo di ricerca del dipartimento di Scienze farmacologiche e biomolecolari "Rodolfo Paoletti" dell'Università di Milano, svilupperà una ricerca innovativa in collaborazione con un Istituto tedesco: come il digiuno influenza l'invecchiamento.

**In che cosa consiste lo studio?** Il progetto si concentra sull'analisi delle vescicole extracellulari - molecole coinvolte nella comunicazione tra cellule e possibilmente in processi biologici fondamentali come il sistema immunitario, la proliferazione cellulare e la risposta infiammatoria - e sul loro cambiamento nel tempo in risposta al digiuno. La particolarità del nostro approccio è che studiamo questi cambiamenti sia nel nostro laboratorio, sia in volontari in una

clinica specializzata in Germania, la Buchinger Wilhelmi Clinic, che ha una lunga esperienza nel campo del digiuno terapeutico.

**Come viene condotta la ricerca?**

Nei volontari raccogliamo matrici biologiche, in particolare plasma, prima e dopo un periodo di digiuno controllato. Questo ci permette di analizzare come le vescicole extracellulari, veri e propri messaggeri molecolari, rispondano a questo stimolo. Parallelamente, nei modelli murini, analizzeremo i meccanismi molecolari coinvolti, con l'obiettivo di comprendere meglio il legame tra restrizione calorica e invecchiamento.

**Qual è il ruolo dell'infiammazione in questo contesto?**

L'infiammazione cronica di basso grado è un elemento chiave dell'invecchiamento e delle malattie correlate. Vogliamo approfondire come il digiuno possa modulare questi processi, in particolare

**L'obiettivo è comprendere meglio il legame tra restrizione calorica e invecchiamento**

© RIPRODUZIONE RISERVATA

studiando il suo impatto sulle cellule dei tessuti articolari e muscolari. Per esempio, analizziamo il ruolo del digiuno nelle artriti infiammatorie non reumatiche e come possa influenzare la funzione muscolare negli anziani. L'obiettivo è dimostrare che il digiuno ha effetti positivi sulla risposta infiammatoria e sul sistema immunitario e che migliora anche i parametri metabolici e cardiovascolari. Questo lavoro ci collega a quello del collega Matteo Iannaccone, direttore della divisione di Immunologia, Trapianti e Malattie Infettive del San Raffaele di Milano, che all'interno del progetto Union studia l'impatto delle infezioni virali sull'invecchiamento delle staminali ematopoietiche.

**Quali potrebbero essere le implicazioni di questa ricerca?**

Strategie come il digiuno controllato potrebbero diventare parte di programmi personalizzati di prevenzione, che includano anche aspetti psicologici e nutrizionali. Non stiamo parlando di un farmaco, ma di un approccio mirato al miglioramento dello stato di salute complessivo dell'individuo.

—Mi.Mor.


**MASSIMILIANO RUSCICA**

Professore associato di Patologia generale presso l'Università Statale di Milano e coordinatore del progetto Union per l'Europa

—Fr.Ce.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**PANORAMA**
**I RISULTATI DEL PROGETTO INTERCEPTOR**

### Alzheimer, gli esami per valutare il rischio

Anche il medico di famiglia potrà calcolare il rischio che un suo assistito con disturbo cognitivo lieve possa sviluppare l'Alzheimer a tre anni: è la svolta che arriva con il maxi progetto Interceptor, avviato nella primavera 2018, promosso e finanziato con 3,5 milioni di euro dal ministero della Salute e dall'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) e i cui primi risultati sono stati presentati ieri a Roma all'Istituto superiore di sanità. Sarà dunque un "nomogramma" a fornire la bussola per l'eventuale somministrazione dei nuovi farmaci in arrivo o per interventi di altro tipo, incrociando 8 predittori dell'individuo con Mild cognitive impairment (Mci): sesso, età, Amsterdam Iadl, familiarità per la demenza, Mmse, volume dell'ippocampo sinistro, rapporto abeta-42/p-tau e parametro combinato di Small worldness dell'Eeg. «Questo modello - ha spiegato il coordinatore di Interceptor Paolo Maria Rossini, responsabile di Neuroscienze e Neuroriabilitazione all'Irccs San Raffaele di Roma e già direttore della Neurologia del Gemelli - ha dimostrato buone capacità prognostiche nel predire la conversione a demenza classificando correttamente l'81,6% delle persone con Mci, sia quelle che svilupperanno demenza sia quelle che resteranno stabili. Una percentuale molto interessante in un'ottica di programmazione degli interventi, anche farmacologici, sulla popolazione Mci ad alto rischio di sviluppare la malattia». La posta in gioco è altissima: 30-40 casi su 100 individui con Mci evolvono in malattia entro 3 anni producendo in Italia 100mila nuovi casi di demenza l'anno. Nel nostro Paese l'Alzheimer interessa circa 2 milioni di persone tra deterioramento cognitivo minore e maggiore più di 4 milioni di conviventi, spesso caregiver, per un costo complessivo di 23 miliardi l'anno di cui il 63% a carico delle famiglie. Individuare grazie al test le persone Mci che con alta probabilità svilupperanno la malattia significa capire a chi destinare i (pochi) farmaci disponibili per le forme lievi. Quando fu disegnato lo studio, in campo c'era solo il primo anticorpo monoclonale contro l'amiloide aducanumab; oggi è in arrivo lecanemab approvato dall'EMA e donanemab è in rampa di lancio. Tutti con costi elevati: sarebbe impossibile e inappropriata la somministrazione ai 950mila casi Mci stimati nel Paese. Da qui la scelta di realizzare Interceptor che dai 500 volontari iniziali è approdato a 351 partecipanti analizzati in 19 centri per i disturbi cognitivi e le demenze (Cdcd). La prima evidenza però è che nessun biomarcatore raggiunge un'accuratezza utile: piuttosto, «è il mix tra test neuropsicologici, che rimane il pilastro della diagnosi precoce, e uno o due biomarcatori tra quelli indagati durante lo studio a darci una chiave di lettura - spiega ancora Rossini - quella che ci ha portato a mettere a punto il nomogramma».

—Barbara Gobbi

© RIPRODUZIONE RISERVATA

**ARITMIE**

### I recettori del dolce influenzano il cuore

Gli scienziati hanno scoperto che anche il cuore possiede recettori del "gusto dolce", simili a quelli sulla nostra lingua. E che stimolare questi recettori con sostanze dolci può modulare il battito cardiaco. Il che significa che questi recettori sono anche funzionali. Quando infatti i ricercatori li hanno stimolati con l'aspartame, sia nelle cellule cardiache umane sia dei topi, hanno visto un aumento significativo della forza di contrazione del muscolo cardiaco e un'accelerazione della gestione del calcio, processi chiave per un battito cardiaco sano. Lo studio apre di fatto nuove strade per comprendere la funzione cardiaca e potenzialmente anche sviluppare nuovi trattamenti per l'insufficienza cardiaca. Non solo. La ricerca potrebbe spiegare perché un elevato consumo di bevande dolcificate è collegato all'aritmogenesi, ovvero a un battito cardiaco irregolare. Gli autori hanno osservato che non solo questi recettori del gusto dolce sono particolarmente stimolati dai dolcificanti artificiali, ma hanno anche scoperto che la sovrastimolazione di questi recettori porta a un aumento del comportamento aritmico delle cellule cardiache. Per comprendere appieno gli effetti a lungo termine della stimolazione di questi recettori nel cuore e capire come potrebbero essere utilizzati in caso di insufficienza cardiaca, sono però necessarie ulteriori indagini.

—Fr.Ce.

© RIPRODUZIONE RISERVATA