

## CORSO DI LAUREA 2017

### BASI BIOLOGICHE DELL'INVECCHIAMENTO (E DELLA LONGEVITA'):

- *invecchiare è brutto*
- *non invecchiare è molto peggio*
- *l'ideale: invecchiare senza diventare vecchi*

# Modelli per lo studio dell'invecchiamento

*Saccharmyces Cerevisiae*  
(muffa unicellulare)

Figura 1

*Caenorhabditis Elegans*  
(nematode: verme microscopico)

*Drosophila Melanogaster*  
(insetto: moscerino)

**Topo**



**Uomo**





*C. elegans*



10 - 20 gg

*D. melanogaster*



60 gg

*Mus musculus*



2 anni

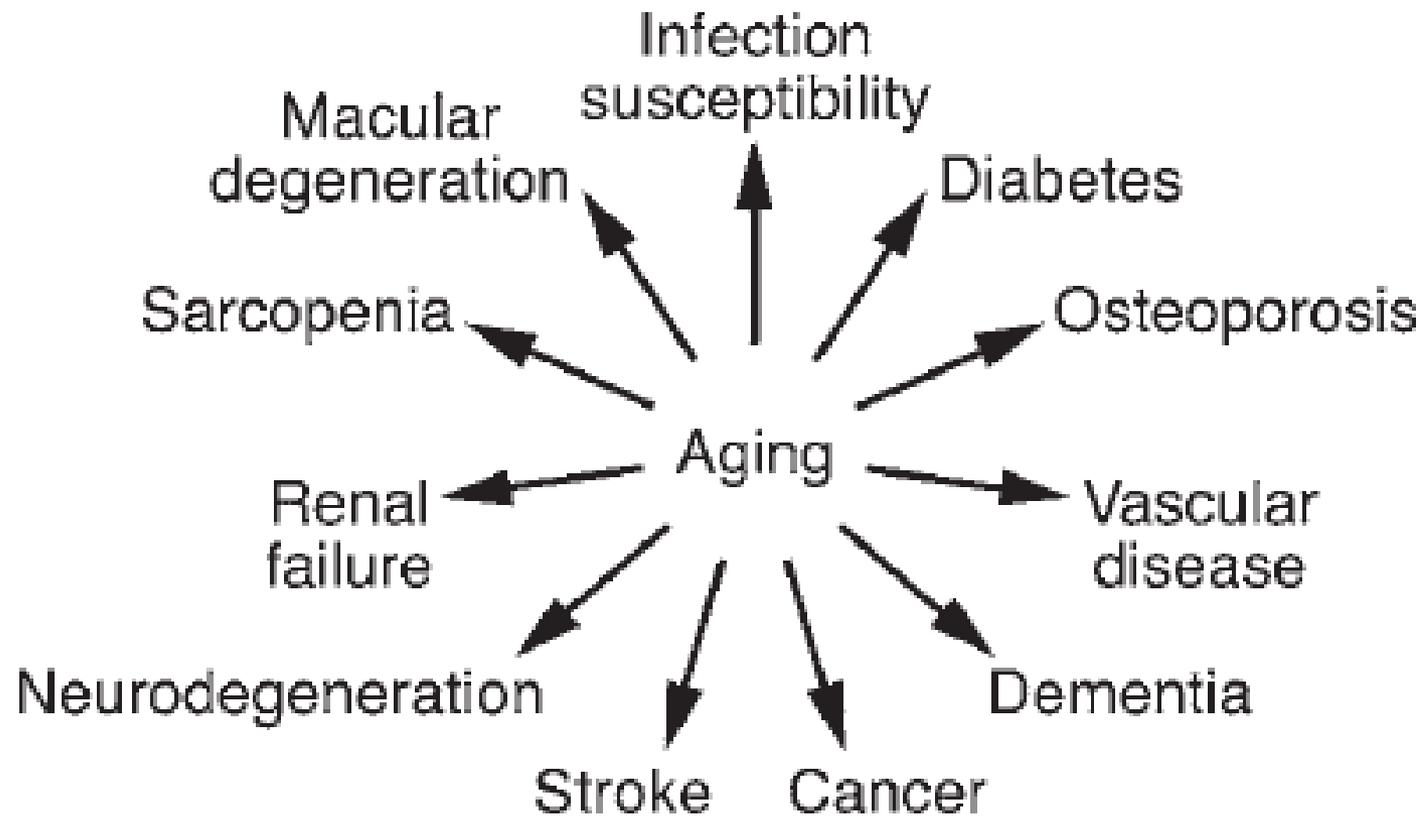


Figura 2

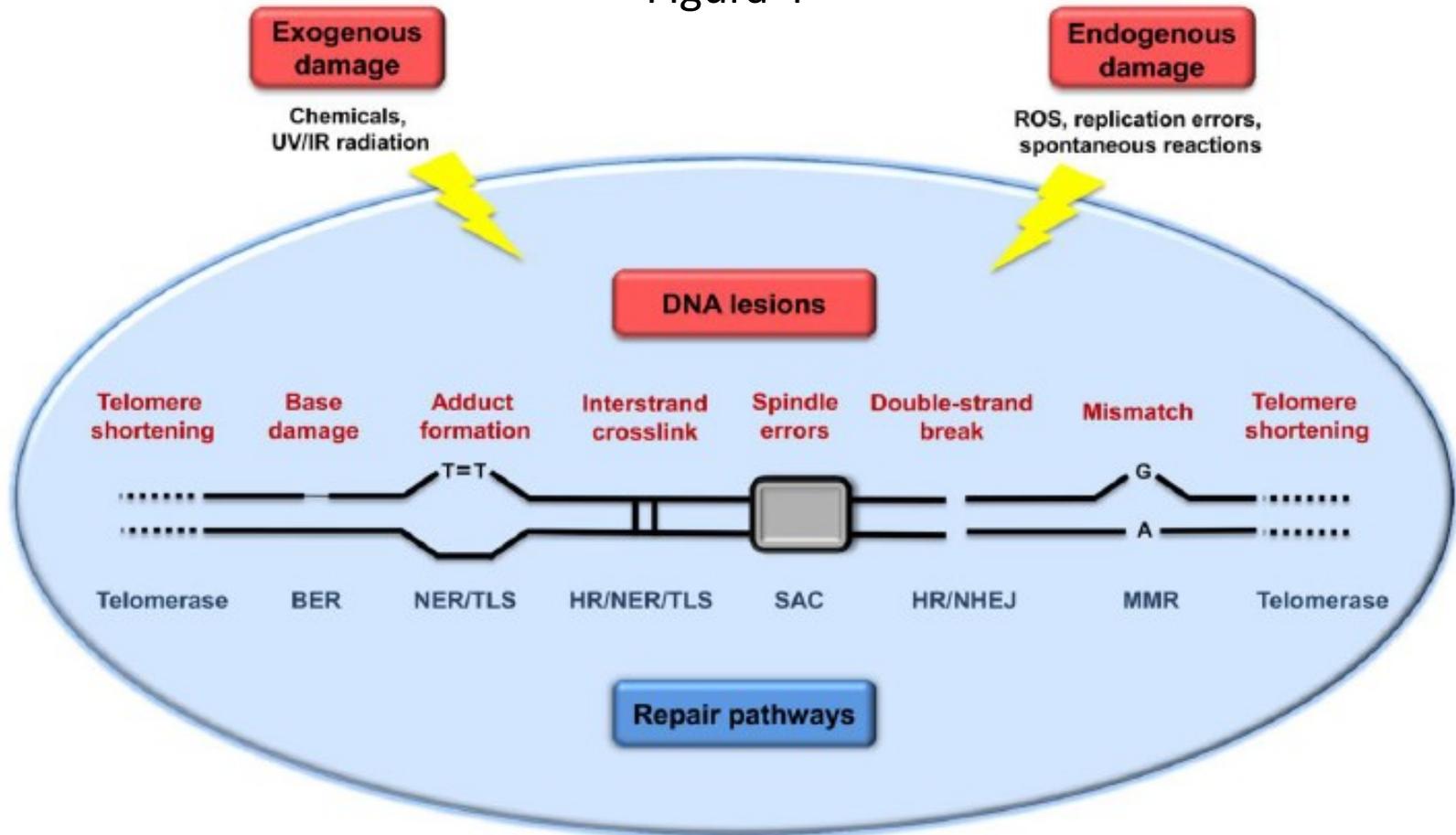
L' **invecchiamento** è il **fattore di rischio principale** per la **maggior parte delle patologie croniche e disabilità**, inclusi ictus, patologie cardiache, cancro, demenza, osteoporosi, artrite e artrosi, diabete, sindrome metabolica, insufficienza renale, cecità e fragilità.

Figura 3

# I 9 «MARCHI» DELL'INVECCHIAMENTO



Figura 4



Agenti esogeni o endogeni possono provocare una varietà di lesioni al DNA. Queste possono essere riparate grazie a diversi meccanismi. Eccessivo danno al DNA così come mancato riparo sono segni associati all'invecchiamento.

## Figura 5

Sindrome di Werner



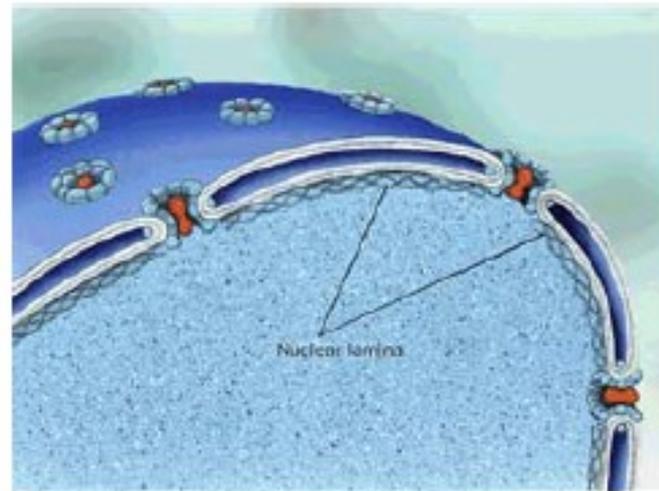
Sindrome di Bloom



Difetti nei meccanismi di riparo del DNA nucleare sono associate ad un accelerato invecchiamento

Figura 6

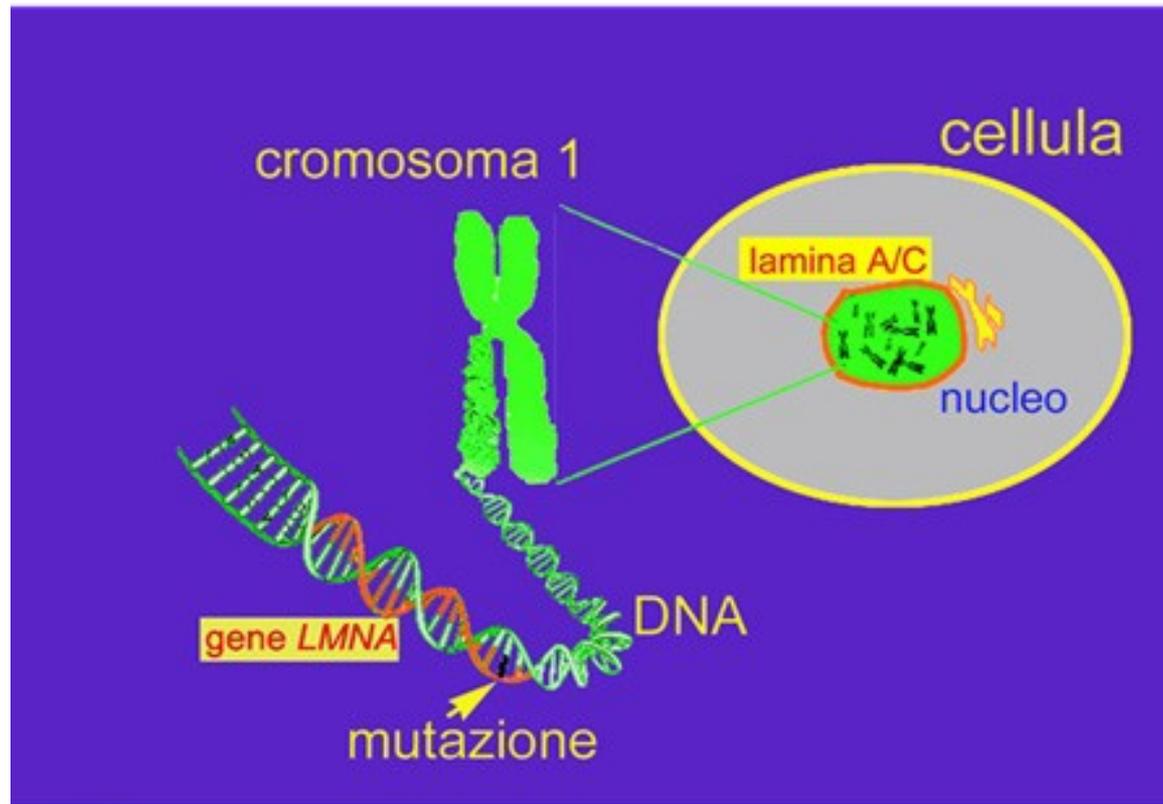
## LAMINA NUCLEARE



- ✚ Negli Eucarioti la **lamina nucleare** riveste dall'interno il foglietto interno dell'involucro nucleare.
- ✚ E' costituita da filamenti intermedi (citoscheletro) intrecciati. Essi appartengono alla famiglia delle **lamine nucleari**.
- ✚ **La degradazione della lamina nucleare precede la scomparsa dell'involucro nucleare all'inizio della prometafase.**

Figura 6

qual è la causa delle laminopatie?



un errore (mutazione) sul gene *LMNA* è la causa di quasi tutte le laminopatie

dal gene *LMNA* verrà prodotta una lamina A/C mutata (non funzionante)

## Figura 6

sindrome di Hutchinson-Gilford



Figura 7

## telomeri

**Sono sequenze di DNA poste alla estremità dei cromosomi TTAGGG  
(nell'uomo sono ripetute circa 2500 volte)**

**hanno anche la funzione di proteggere i cromosomi  
dalla frammentazione e dalla fusione durante la mitosi  
ad ogni divisione mitotica subiscono un accorciamento perdendo  
circa 50-200 nucleotidi per volta**

**certe cellule (midollo osseo, germinali) possiedono un enzima,  
telomerasi , che permette di risintetizzare in certa misura, le parti  
perdute, mantenendo costante la loro lunghezza**

**(il 90% delle cellule cancerose lo possiede e quindi permette la  
sopravvivenza e proliferazione allungata nel tempo)**

**Quando l'accorciamento del telomero è quasi completo la cellula  
avendo perduto la sua potenzialità genica, entra in uno stato  
di senescenza oppure cessa di vivere.**

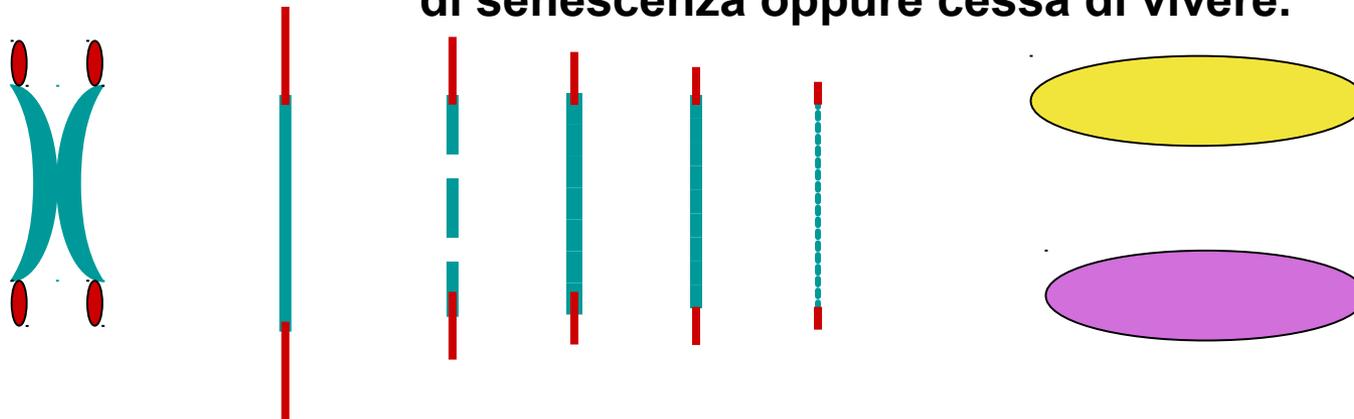


Figura 8

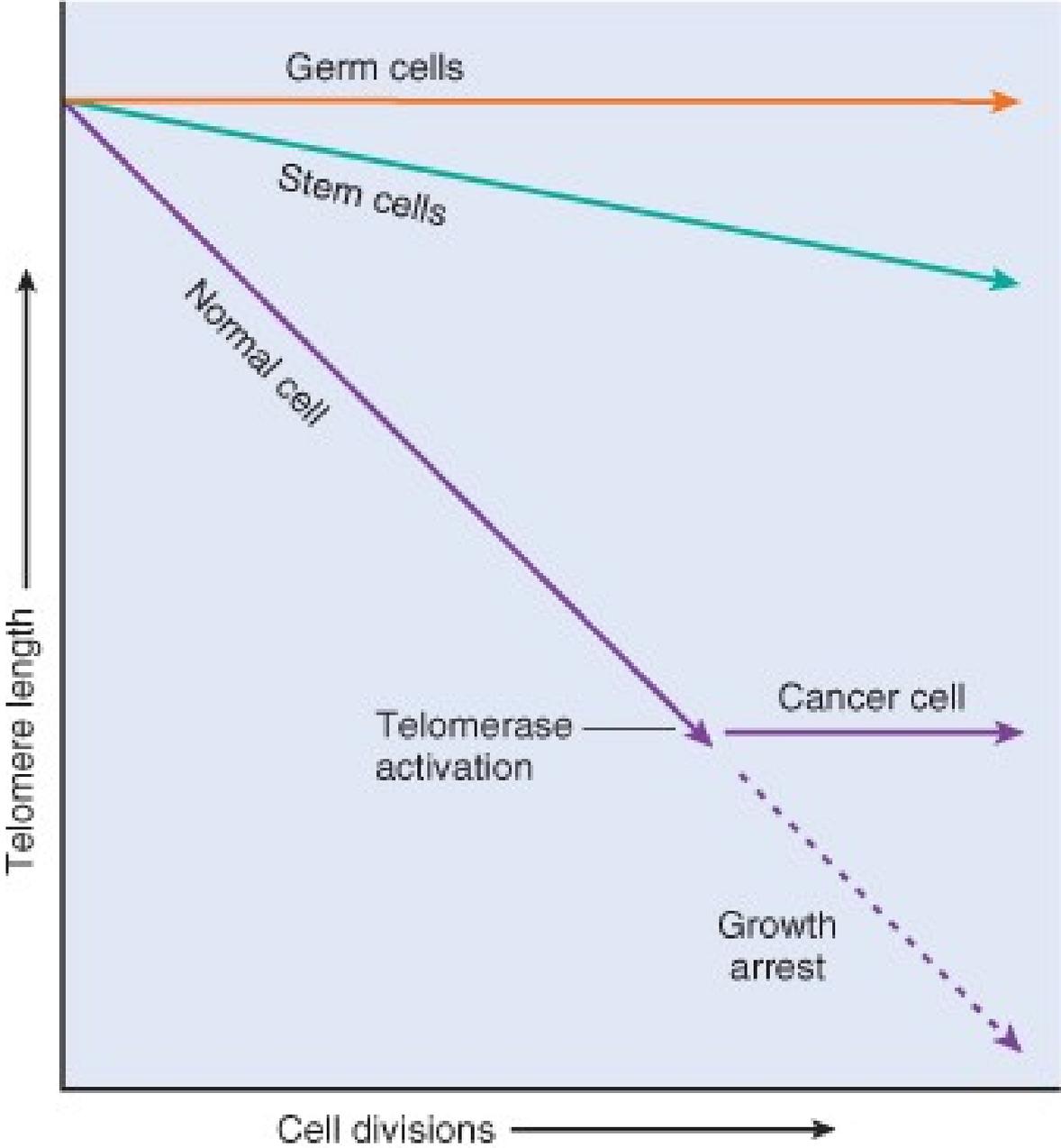


Figura 9. Complesso shelterin

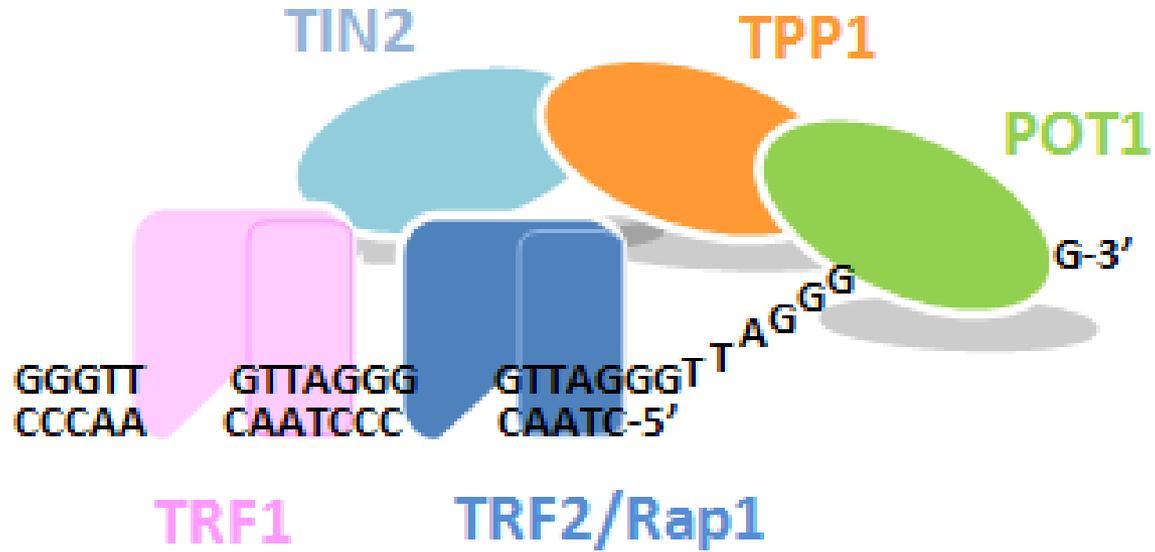
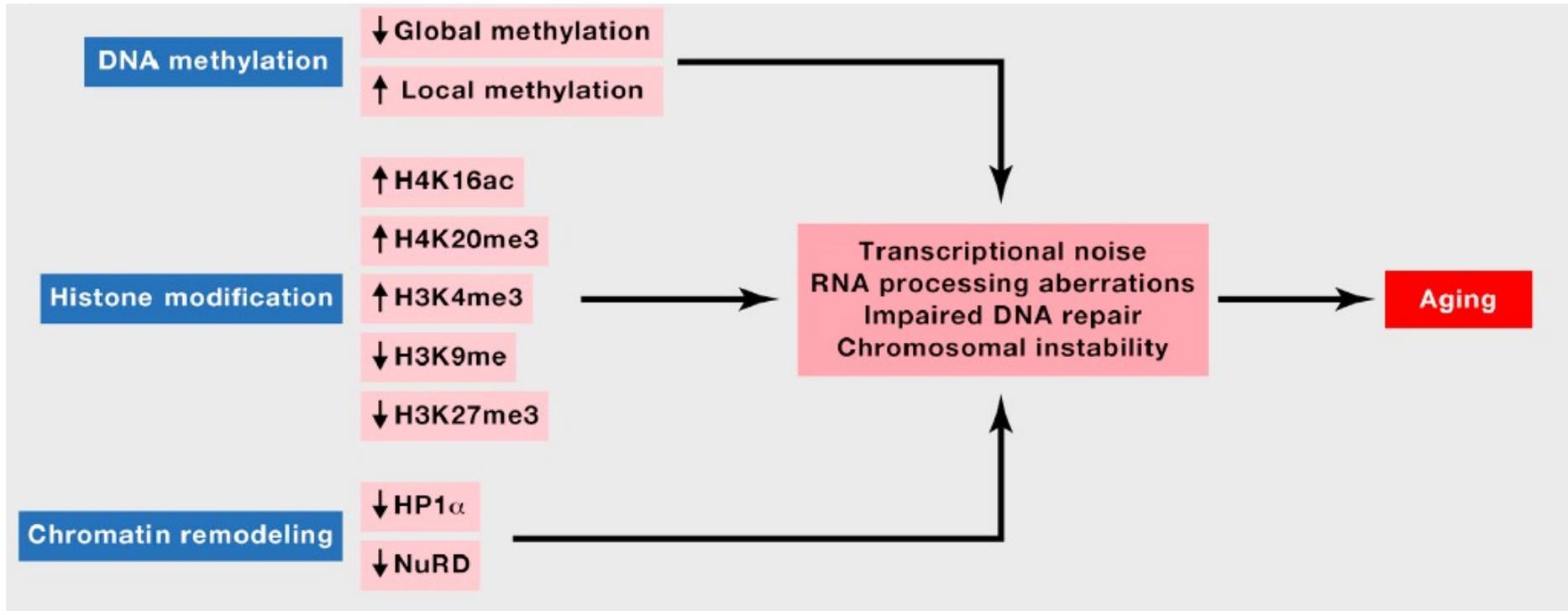
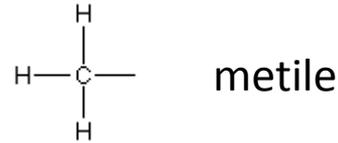


Figura 10



**Alterazioni epigenetiche:** alterazioni nell'acetilazione e nella metilazione del DNA o degli istoni, così come delle proteine associate alla cromatina, possono indurre cambiamenti epigenetici che portano all'invecchiamento.

Figura 11

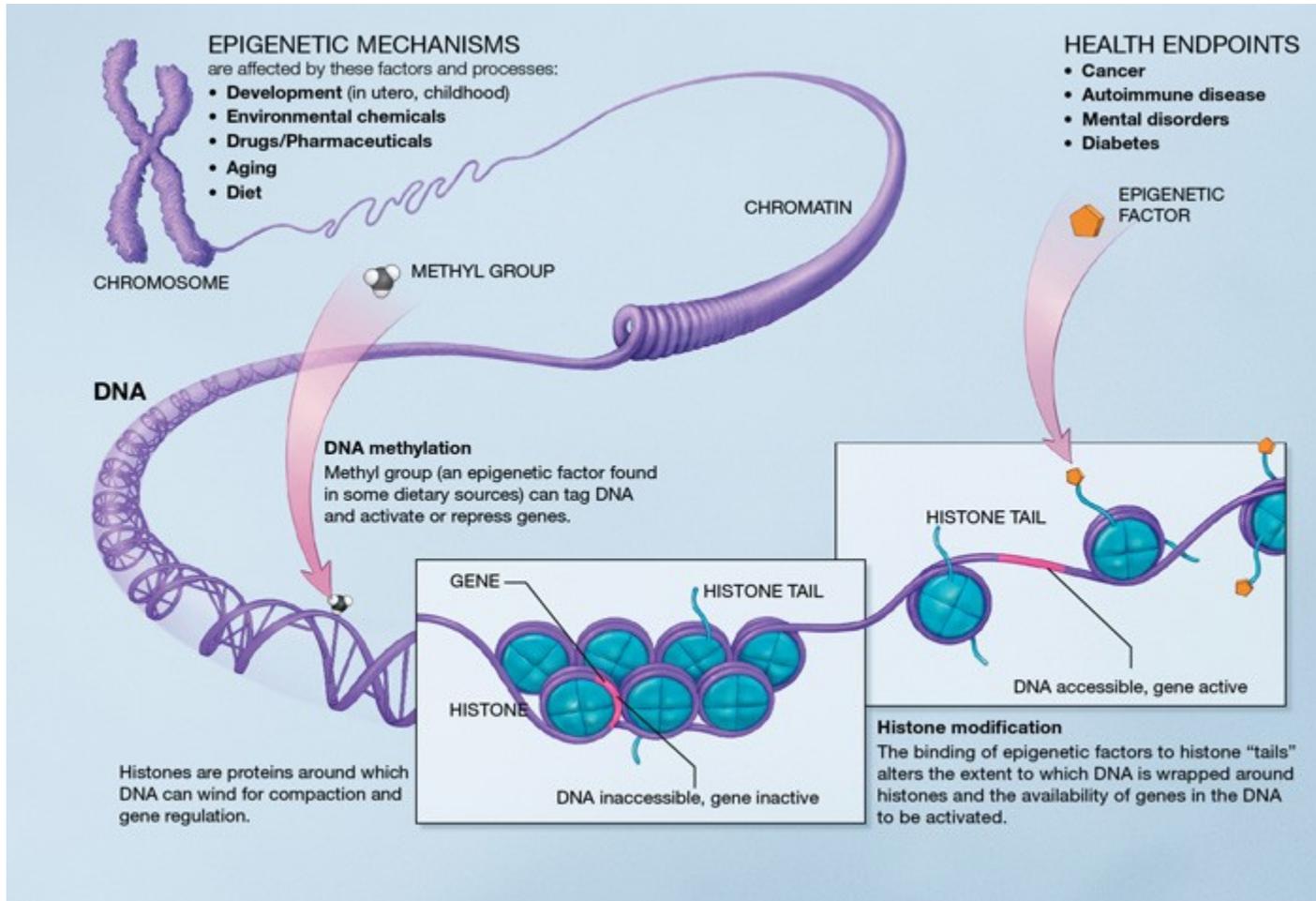
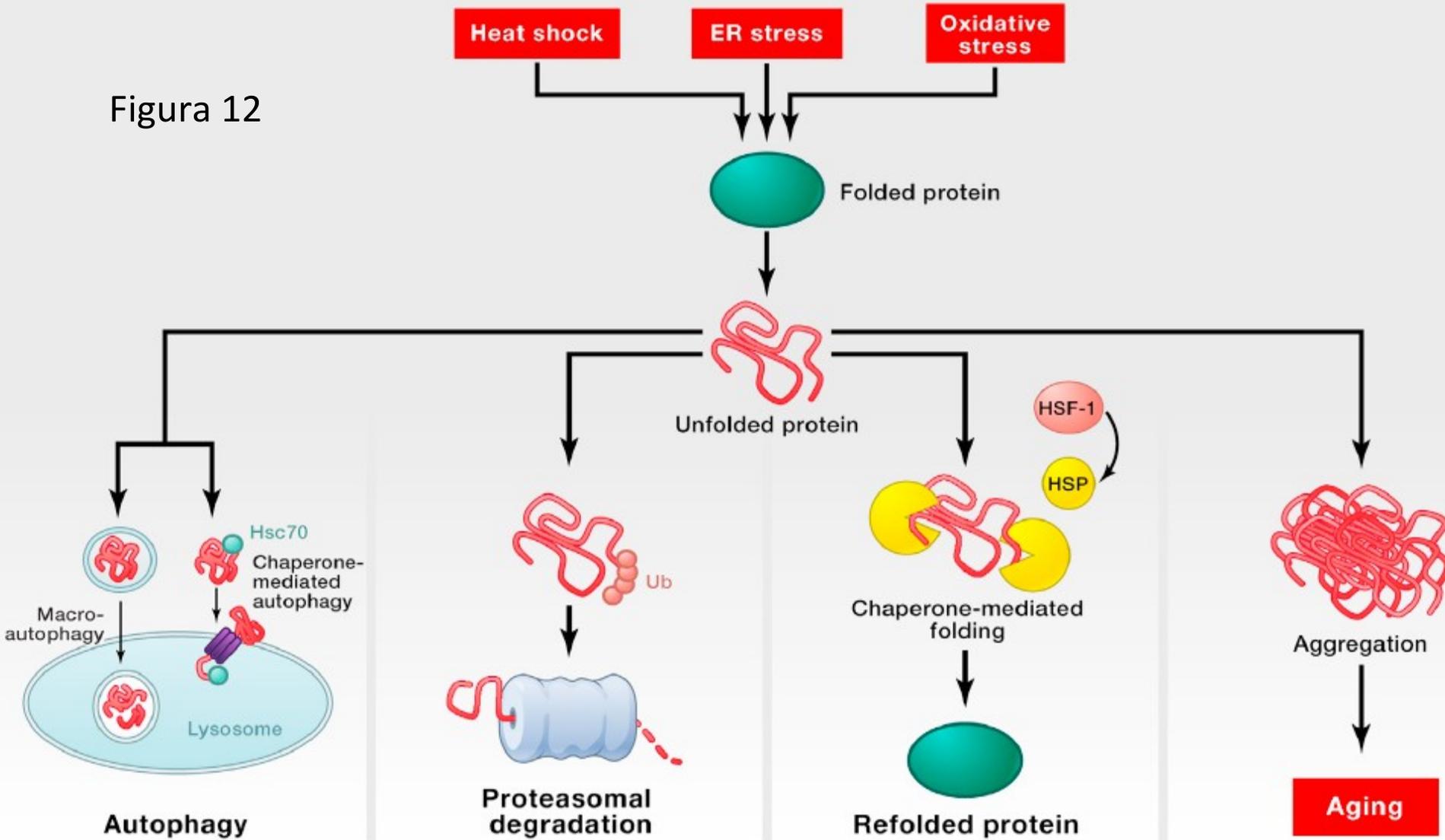
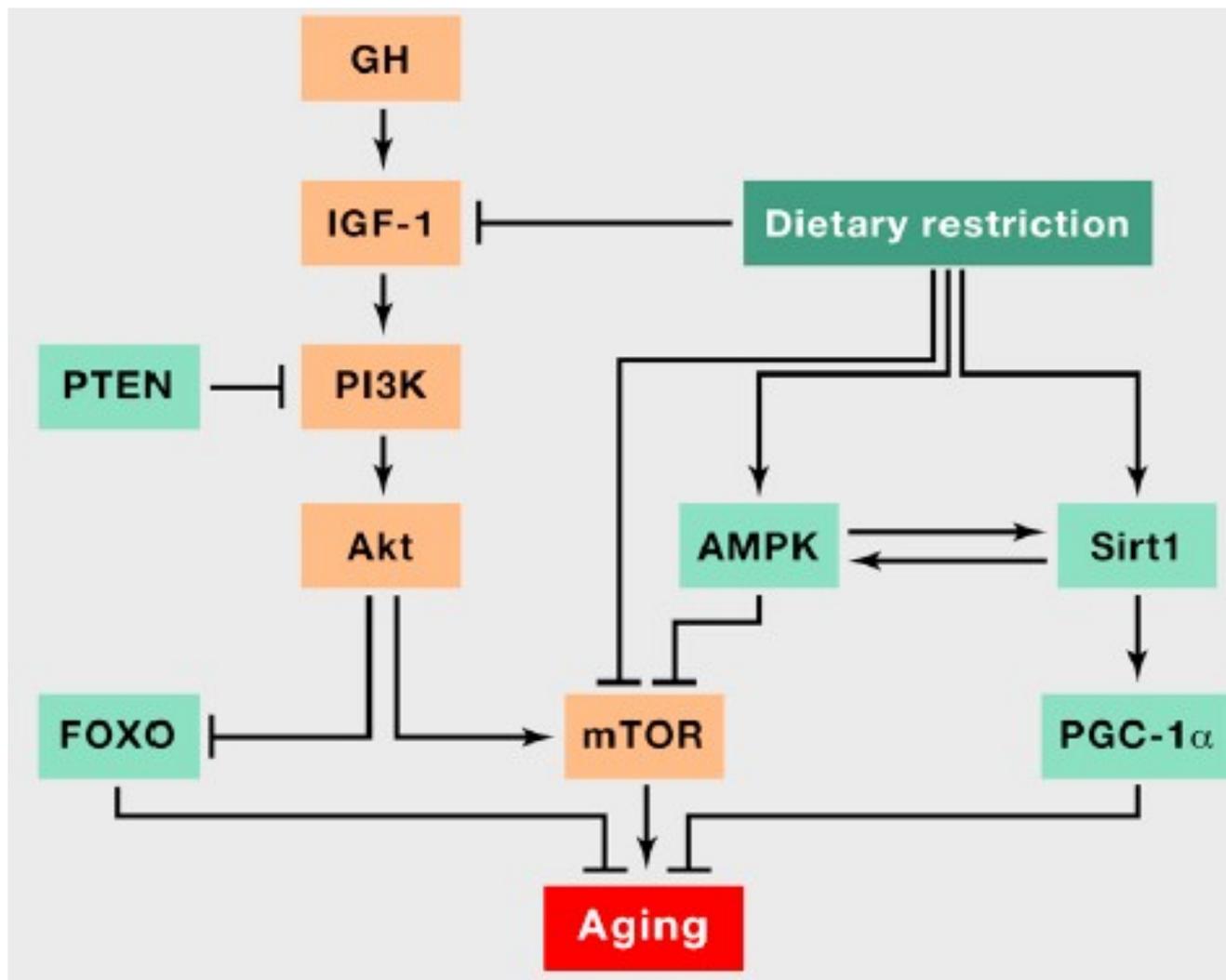


Figura 12



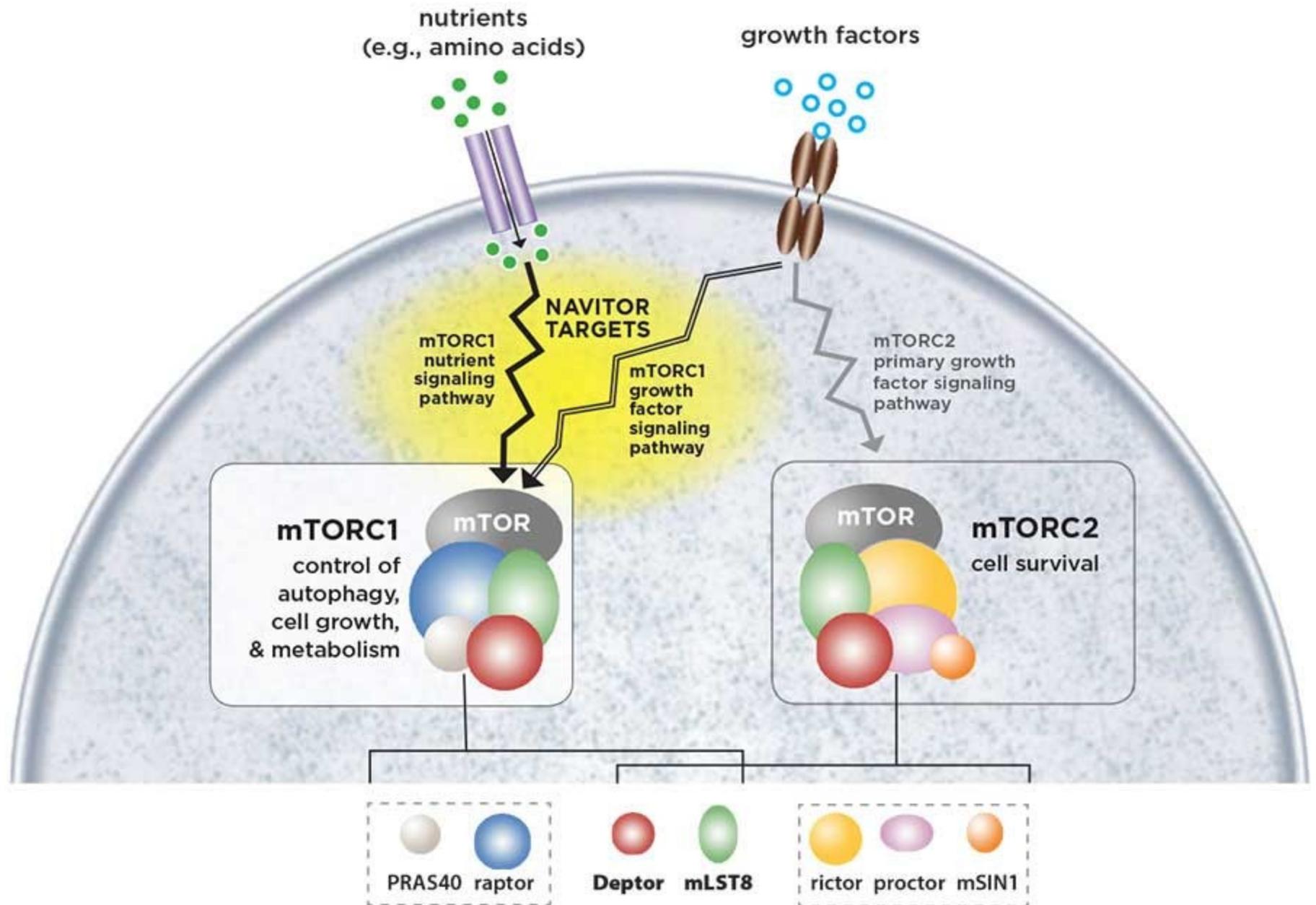
Stress endogeni o esogeni causano lo srotolamento delle proteine (o danneggiano il corretto ripiegamento durante la sintesi). Le proteine non avvolte sono solitamente riavvolte dalle heat shock proteins o degradate dal sistema ubiquitina-proteasoma o da pathway lisosomiali (autofagici). I pathway autofagici includono il riconoscimento di proteine disavvolte da parte del chaperone Hsc70 e il seguente import all'interno del lisosoma (autofagia chaperone mediata) oppure avviene il sequestro di proteine e organelli danneggiati all'interno di autofagosomi che poi fondono coi lisosomi (macroautofagia). Fallimenti nel processo di riavvolgimento o di degradazione delle proteine srotolate può portare al loro accumulo e conseguente aggregazione, con effetti proteo tossici.

Figura 13

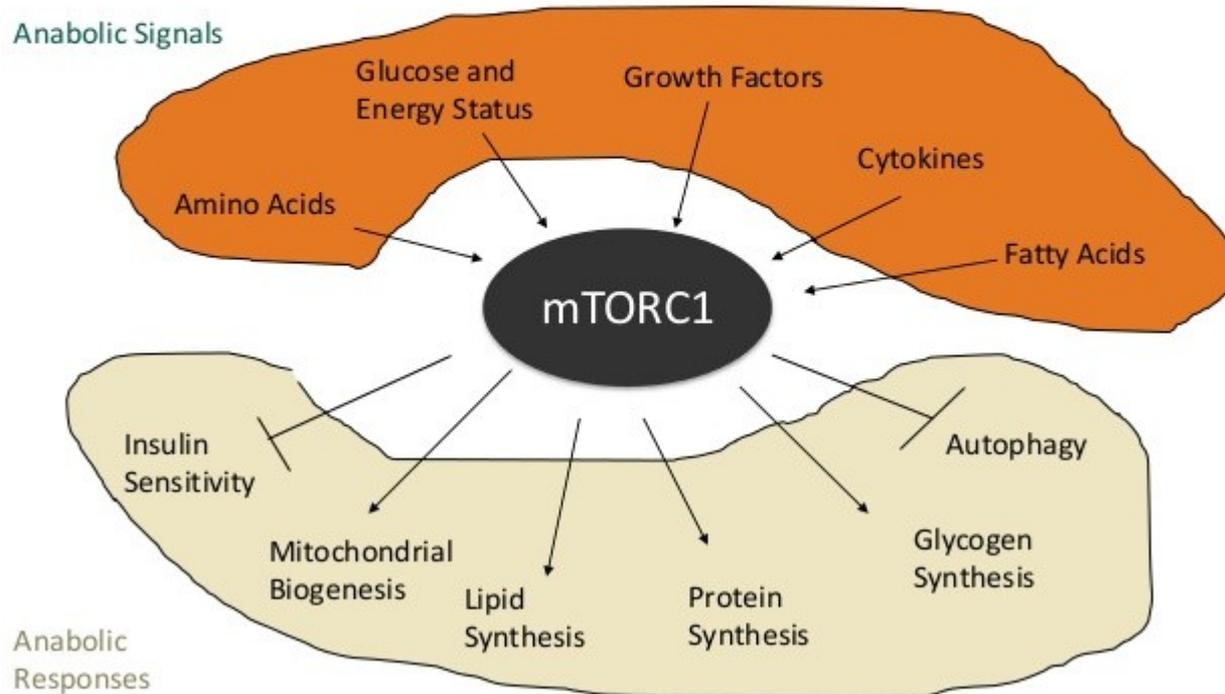


Deregolazione associata ai nutrienti: panoramica dell'asse somatotrofico che coinvolge GH, IGF-1 e la sua relazione con la restrizione dietetica e l'invecchiamento. Molecole che inducono invecchiamento sono rappresentate in arancione, mentre quelle con proprietà anti-aging sono in verde chiaro.

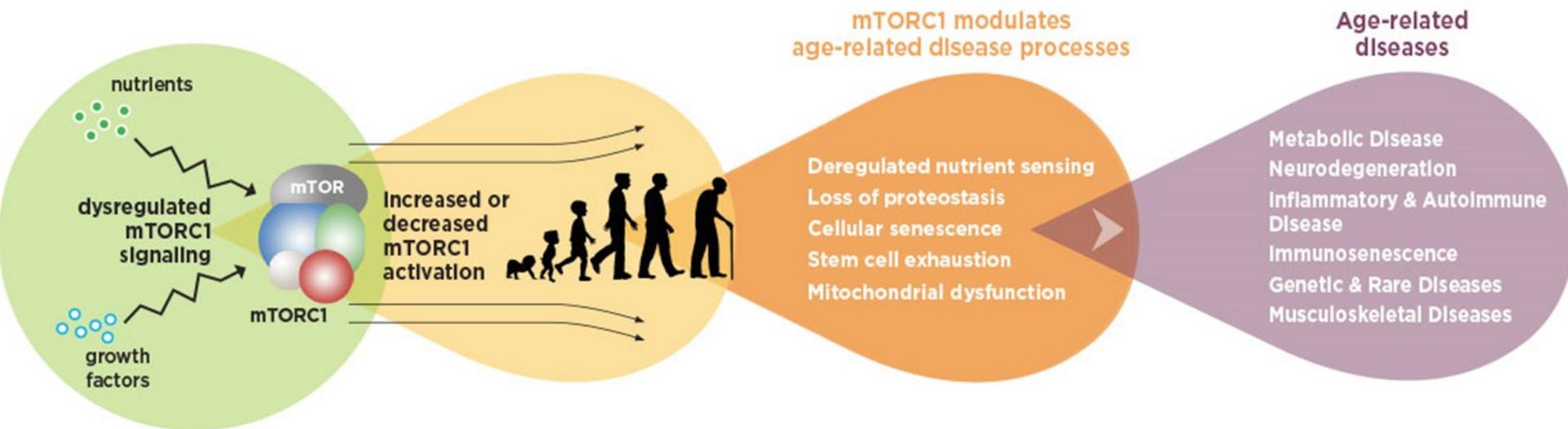
# Navitor Selective Targeting of mTORC1 Activation Pathways



# What Does TORC1 Do?



## mTORC1 Activation is Central to Age-Related Disease Processes



**1** Nutrients and growth factors are key activators of the mTORC1 signaling pathway

**2** Dysregulation of the mTORC1 signaling pathway causes increased or decreased mTORC1 activation, which in turn leads to chronic diseases associated with aging.

# Selective Targeting of mTORC1 May Expand Healthspan by Delaying the Onset of Age-Related Diseases

## Natural Aging

without medical interventions



## Typical Aging Today

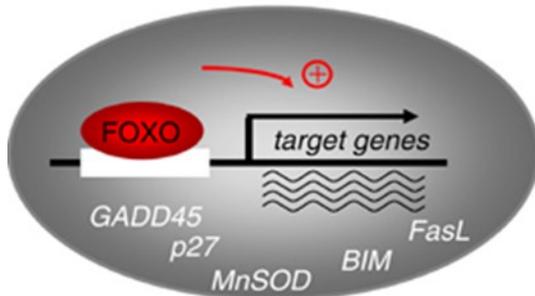
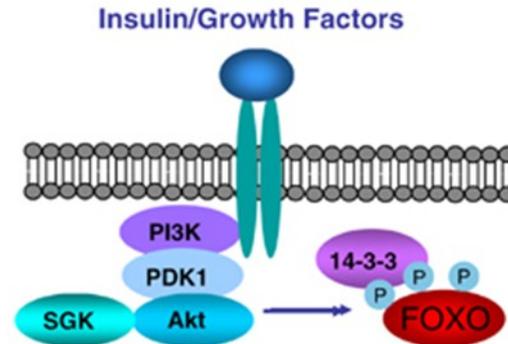
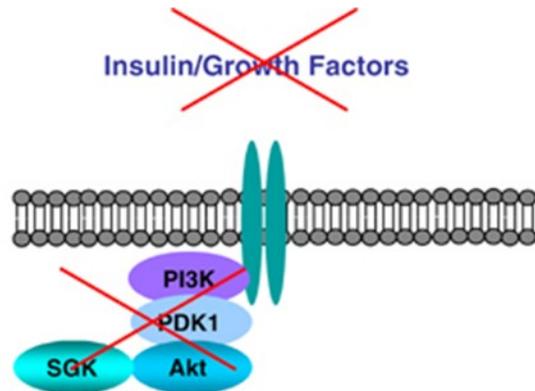
with conventional medical interventions



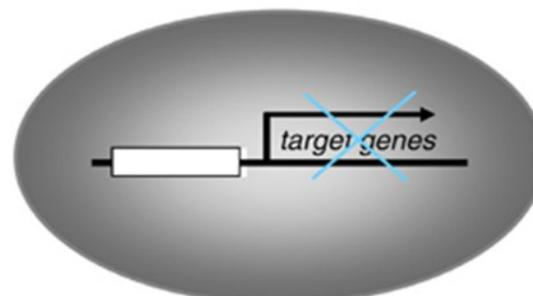
## Expanding Healthspan

with selective mTORC1 activation



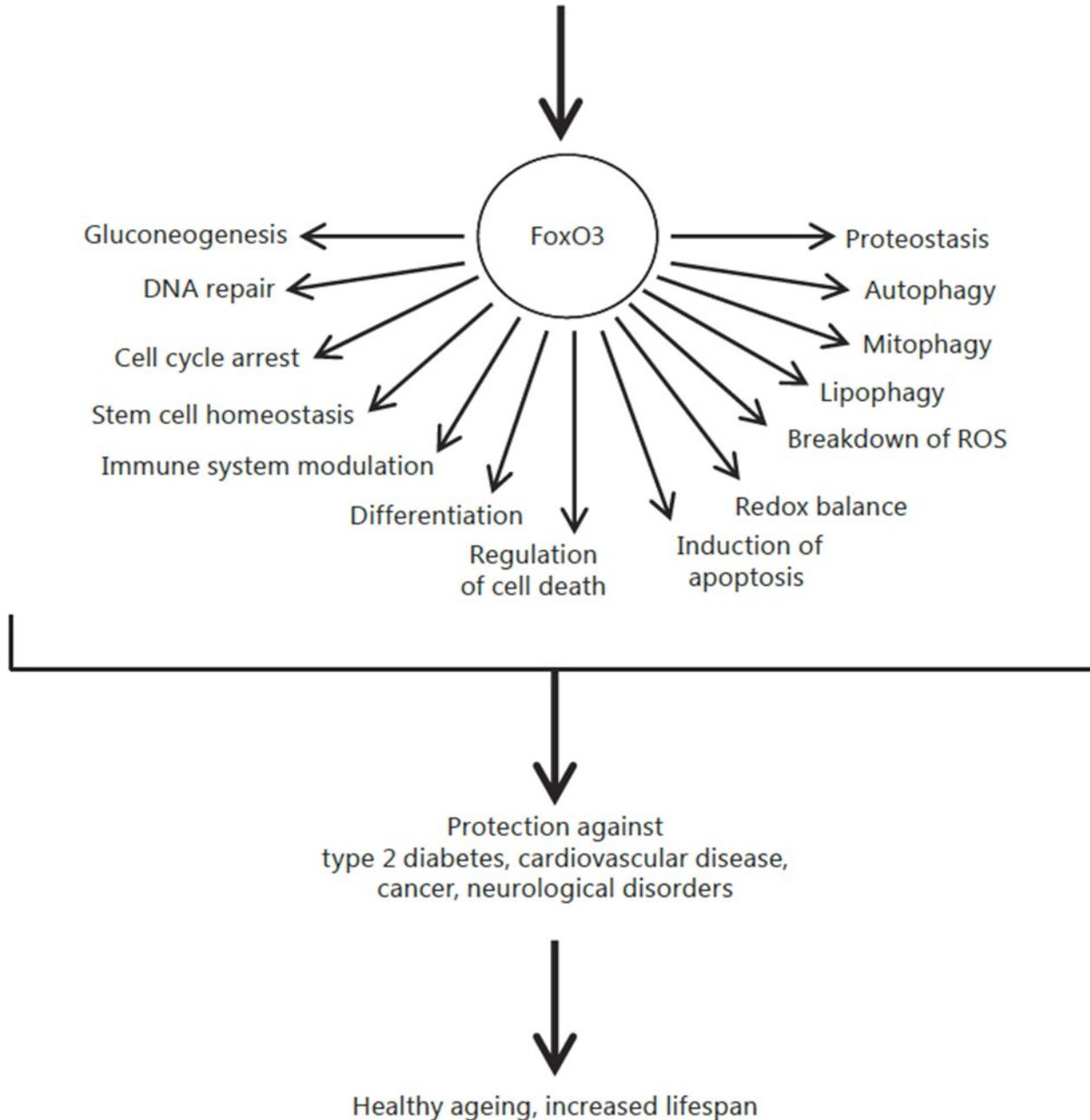


**Cell cycle arrest - Stress resistance**  
**Apoptosis**



**Cell proliferation, Stress sensitivity**  
**Cell survival**

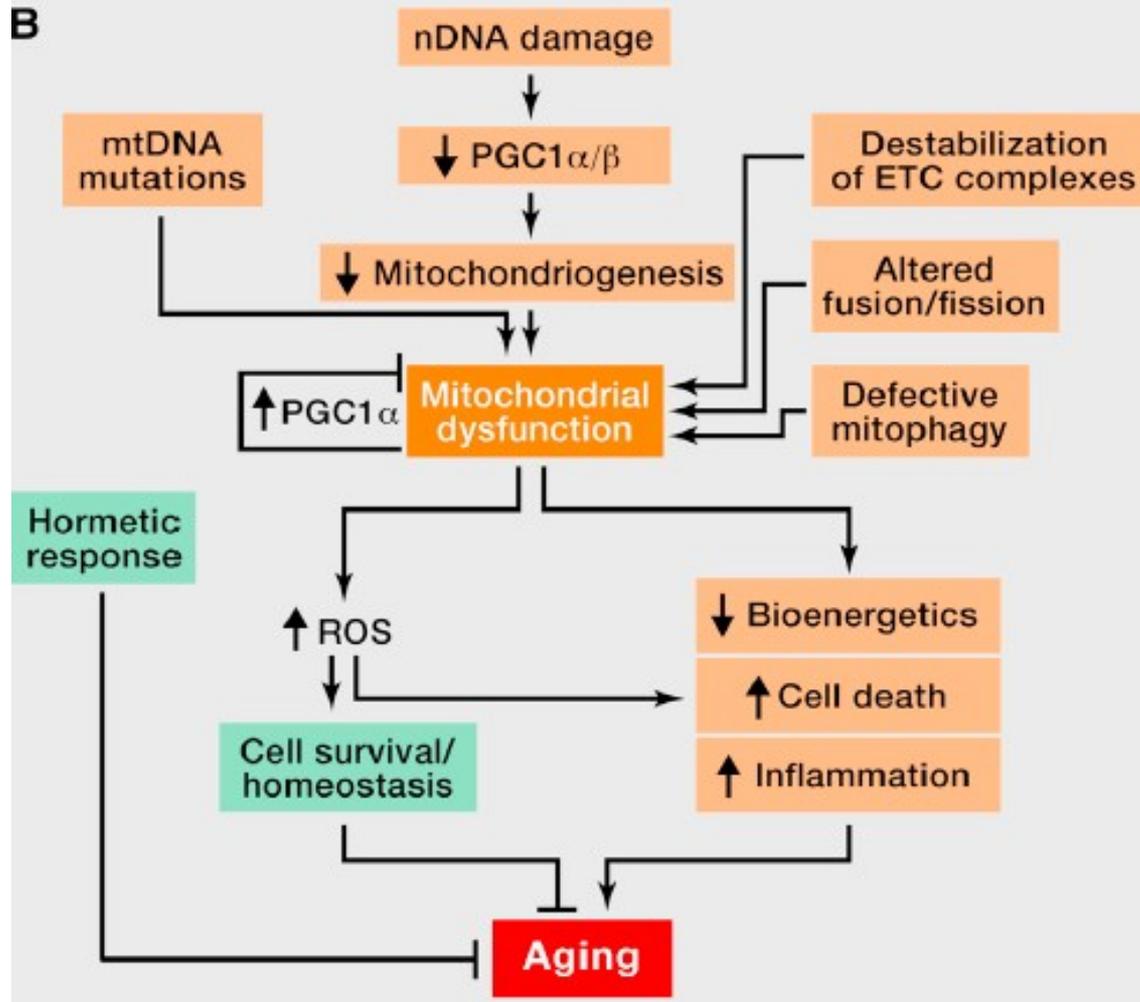
Stress  
(metabolic, oxidative, reduction in insulin or growth factor)



Protection against  
type 2 diabetes, cardiovascular disease,  
cancer, neurological disorders

Healthy ageing, increased lifespan

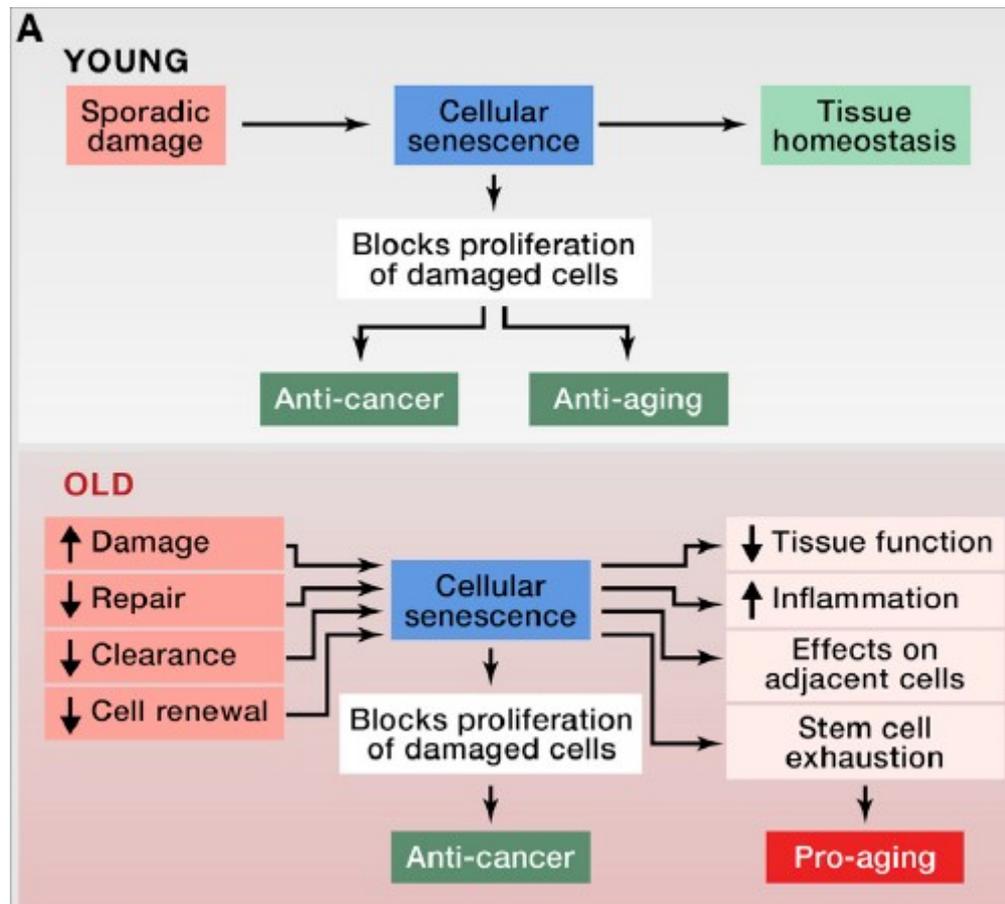
Figura 14



**Disfunzione mitocondriale.** La funzionalità mitocondriale viene perturbata da mutazioni del mtDNA associate all'invecchiamento, da ridotta mitocondriogenesi, da destabilizzazione dei complessi della catena di trasporto degli elettroni (ETC), dinamiche mitocondriale alterate e controllo qualitativo difettoso della mitofagia.

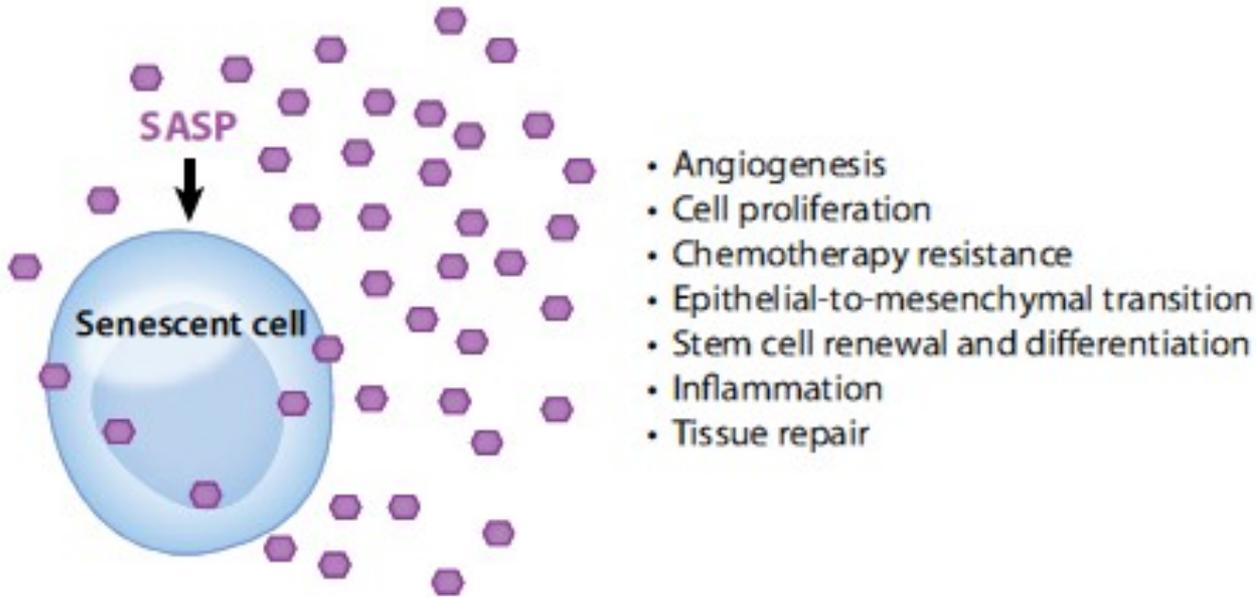
Segnali di stress e funzionalità mitocondriale difettosa generano ROS che, al disotto di una certa soglia, generano segnali pro sopravvivenza al fine di ristabilire l'omeostasi cellulare, ma che a livelli alti e continuativi possono contribuire all'invecchiamento. In modo simile, un lieve danno mitocondriale può indurre una risposta ormetica (mitormesi) che promuove processi adattativi compensatori.

Figura 15



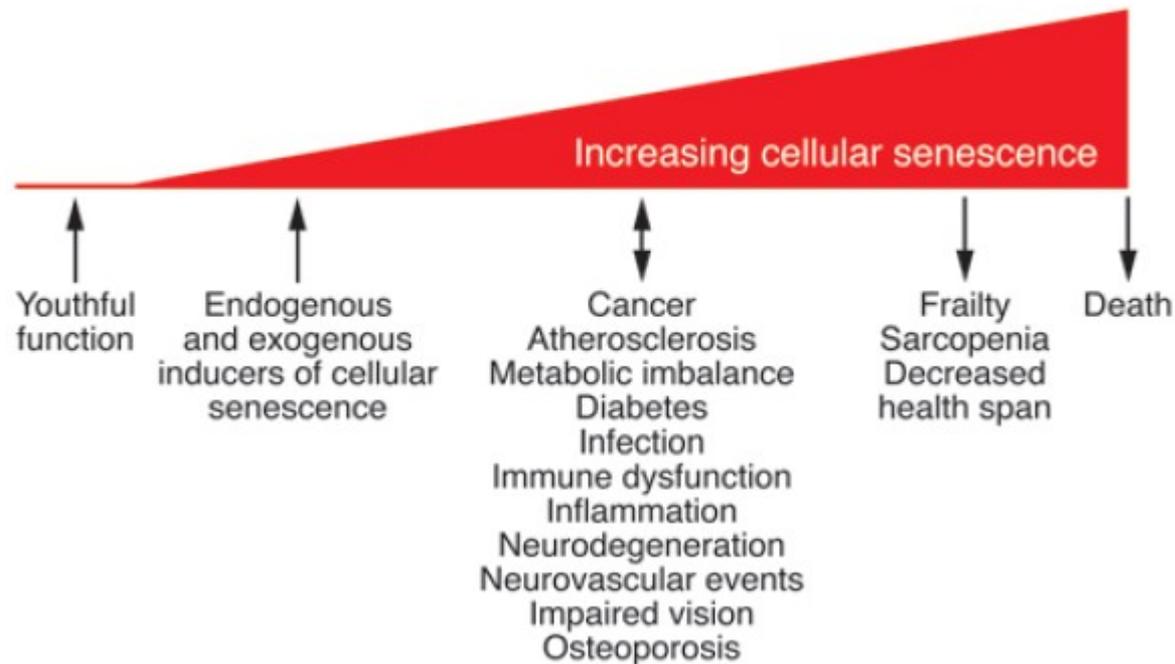
**Senescenza cellulare.** In organismi giovani previene la proliferazione di cellule danneggiate e quindi protegge dal cancro e contribuisce all'omeostasi tissutale. In organismi anziani le cellule senescenti si accumulano per il danno pervasivo e la loro scarsa eliminazione e ciò ha vari effetti deleteri sull'omeostasi tissutale che contribuisce all'invecchiamento.

Figura 16



Le mille attività del SASP, che dipendono dal contesto fisiologico: stimolazione dell'angiogenesi, stimolazione e inibizione della crescita cellulare, chemioresistenza dei tumori, transizione mesenchimale-epiteliale, infiammazione cronica, influenza sulla trasformazione di cellule staminali, ottimizzazione della riparazione dei tessuti.

Figura 17



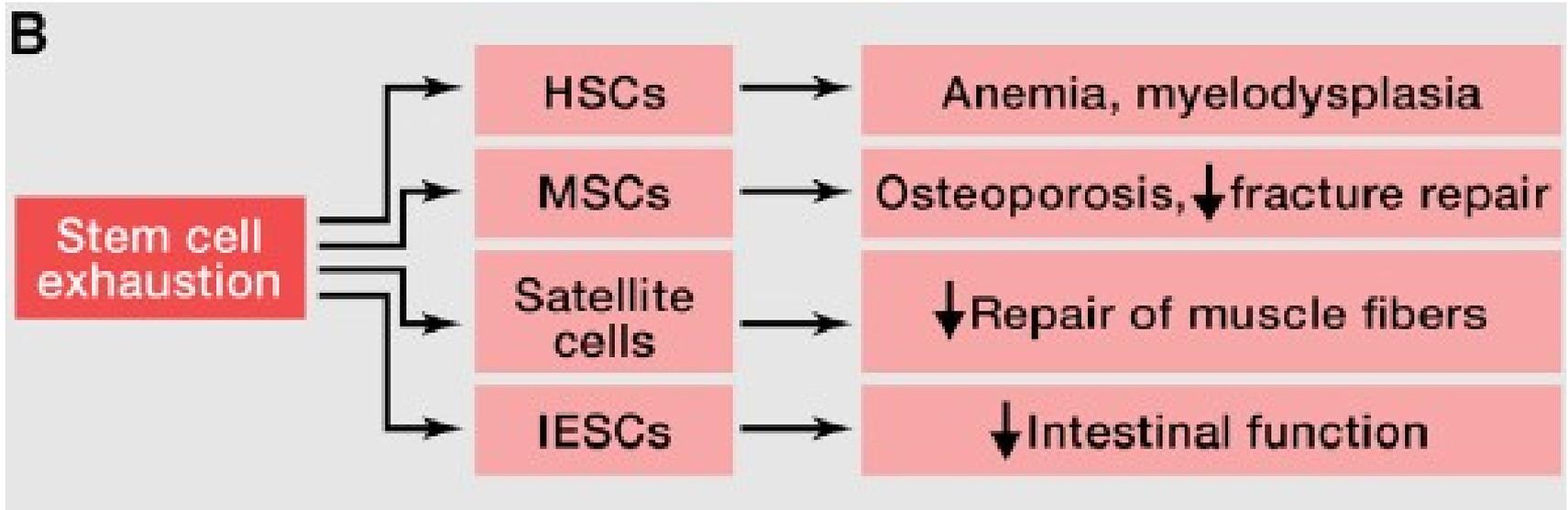
Interrompere l'interconnessione tra i meccanismi fondamentali dell'invecchiamento e i processi che portano alle patologie croniche potrebbe ritardare l'insorgenza delle stesse condizioni di cronicità età-associate e la disabilità e aumentare quindi la porzione di vita in salute.

L'aumentare delle cellule senescenti contribuisce all'eziologia precoce di queste condizioni e accelera la progressione delle stesse.

Le cellule senescenti possono indurre senescenza delle cellule sane vicinali, contribuendo ad una spirale di disfunzione ed infiammazione crescente.

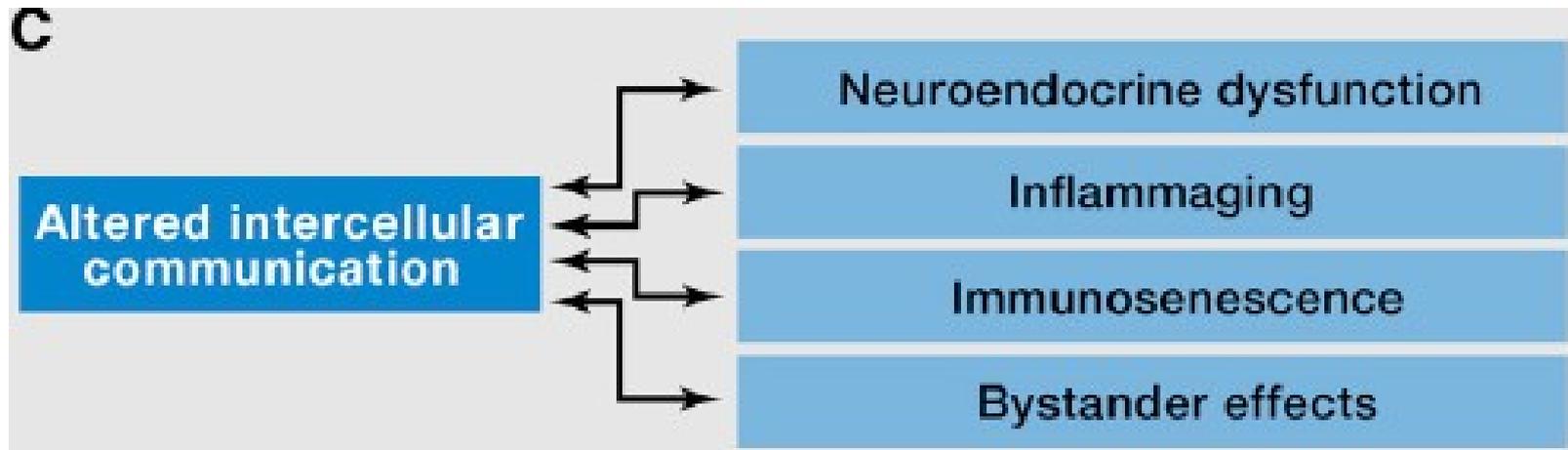
L'infiammazione cronica associata alla SASP, insieme a quella preclinica ed alle patologie croniche, può predisporre alla fragilità, sarcopenia e alla mortalità.

Figura 18



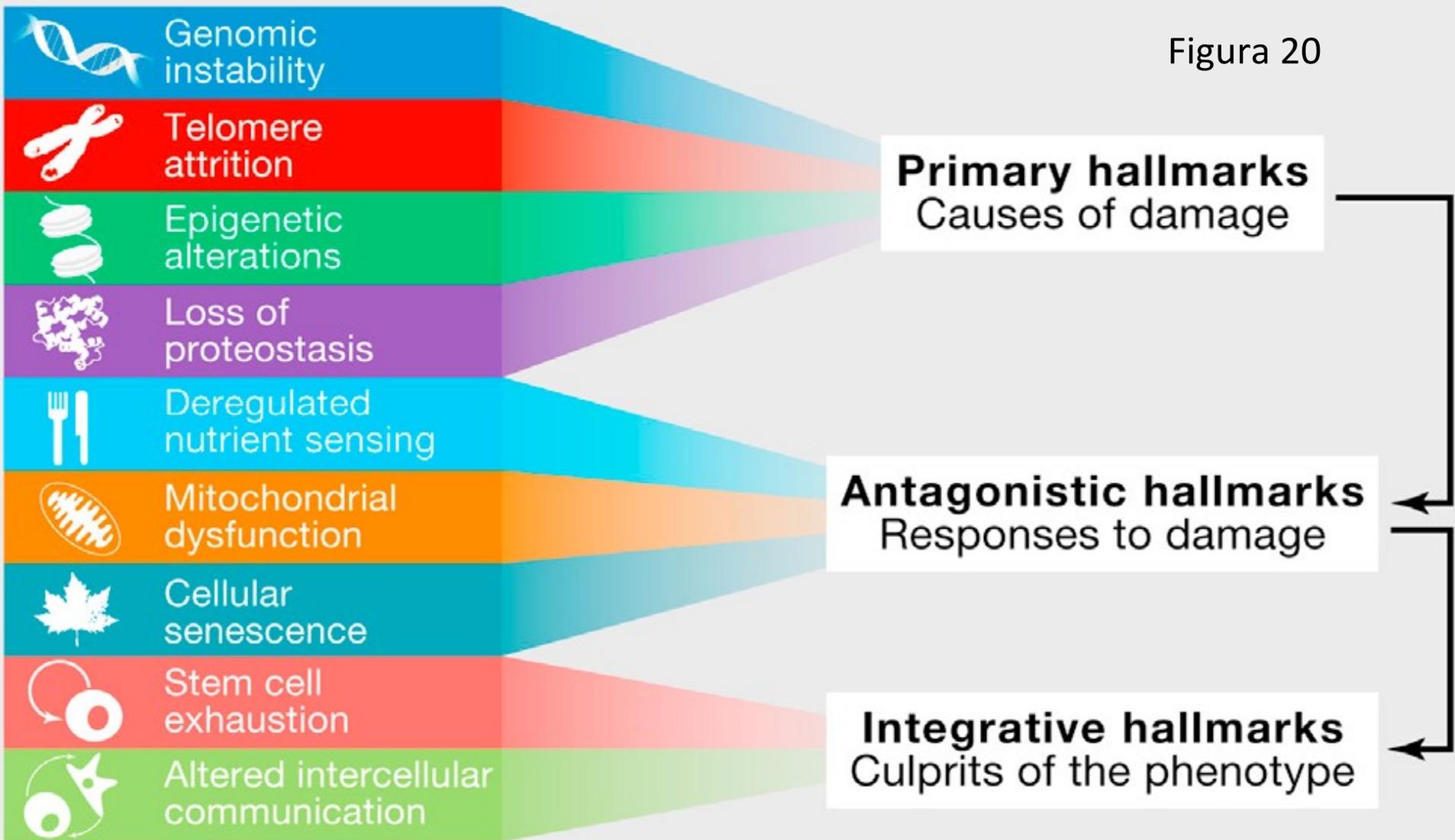
Esaurimento staminali: esemplificazione schematica degli effetti del depauperamento dei vari compartimenti di staminali adulte.

Figura 19



Comunicazione intercellulare alterata: esempi di comunicazione intercellulare alterata associati all'aging.

Figura 20



Interconnessioni funzionali tra i “marchi” dell’invecchiamento raggruppati in 3 categorie.

(In alto) Quelli considerati essere le cause primarie di danno cellulare.

(in mezzo) Quelli che sono parte delle risposte compensatorie o antagonisti al danno. Queste risposte inizialmente mitigano il danno , ma se croniche o in eccesso diventano deleterie loro stesse.

(In basso) Marcatori integrativi che sono il risultato finale dei primi due gruppi e sono da ultimo responsabili del declino funzionale associato all’invecchiamento.

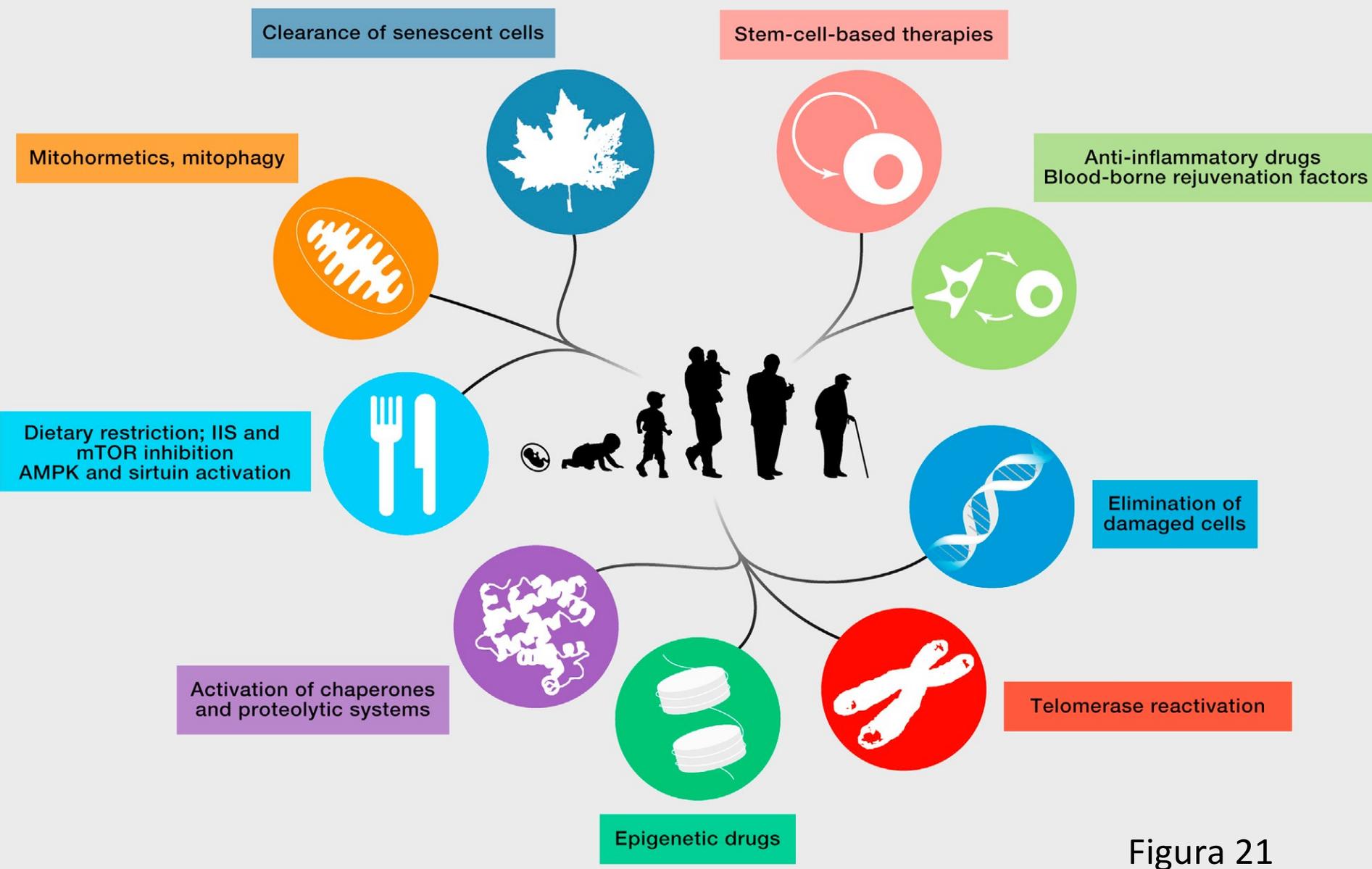
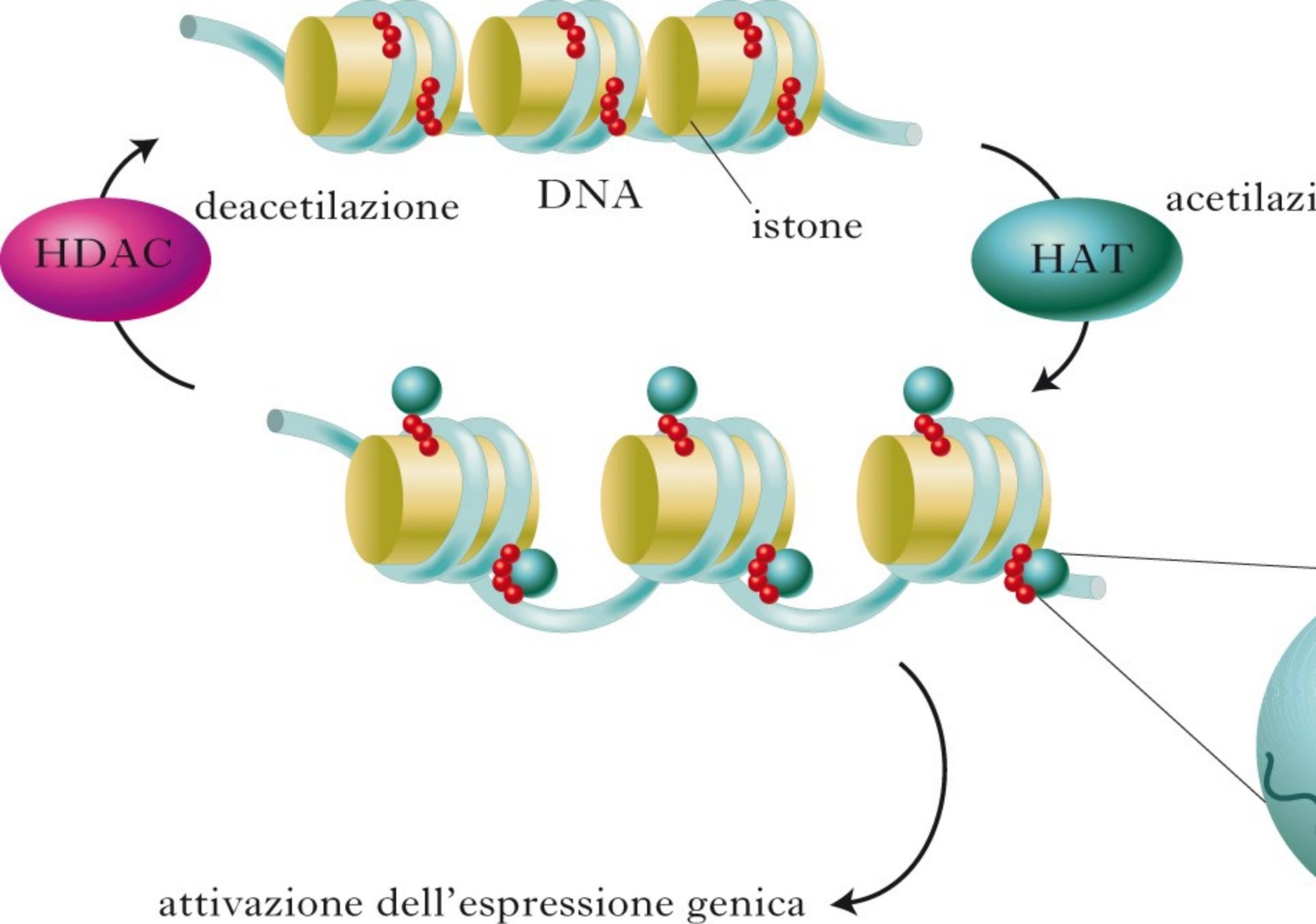


Figura 21

Interventi che potrebbero estendere la durata di vita in salute. I nove “marchi” dell’invecchiamento sono mostrati insieme con quelle strategie terapeutiche per le quali vi è prova di principio nei mammiferi.

**ELISIR DI LUNGA VITA?** Capire quali sono e come agiscono i geni coinvolti nel processo di invecchiamento potrebbe cambiare la nostra vita. Per esempio una persona potrebbe conservare lo stato di giovinezza in cui si trova a 50 anni anche quando ne avrà 70 magari quando arriverà a essere ultracentenaria.





Un moderato livello di stress estende l'arco vitale del lievito di circa il 30 per cento stimolando l'aumento dell'attività dell'enzima Sir2. I fattori di stress possono incrementare l'attività di Sir2 seguendo due percorsi distinti (*mostrati qui sotto*), che

sfociano entrambi nella soppressione di un inibitore di Sir2. Il Sir2 iperattivato a sua volta reprime un'instabilità del genoma che normalmente porterebbe alla morte delle cellule del lievito dopo circa 20 cicli di divisione cellulare.

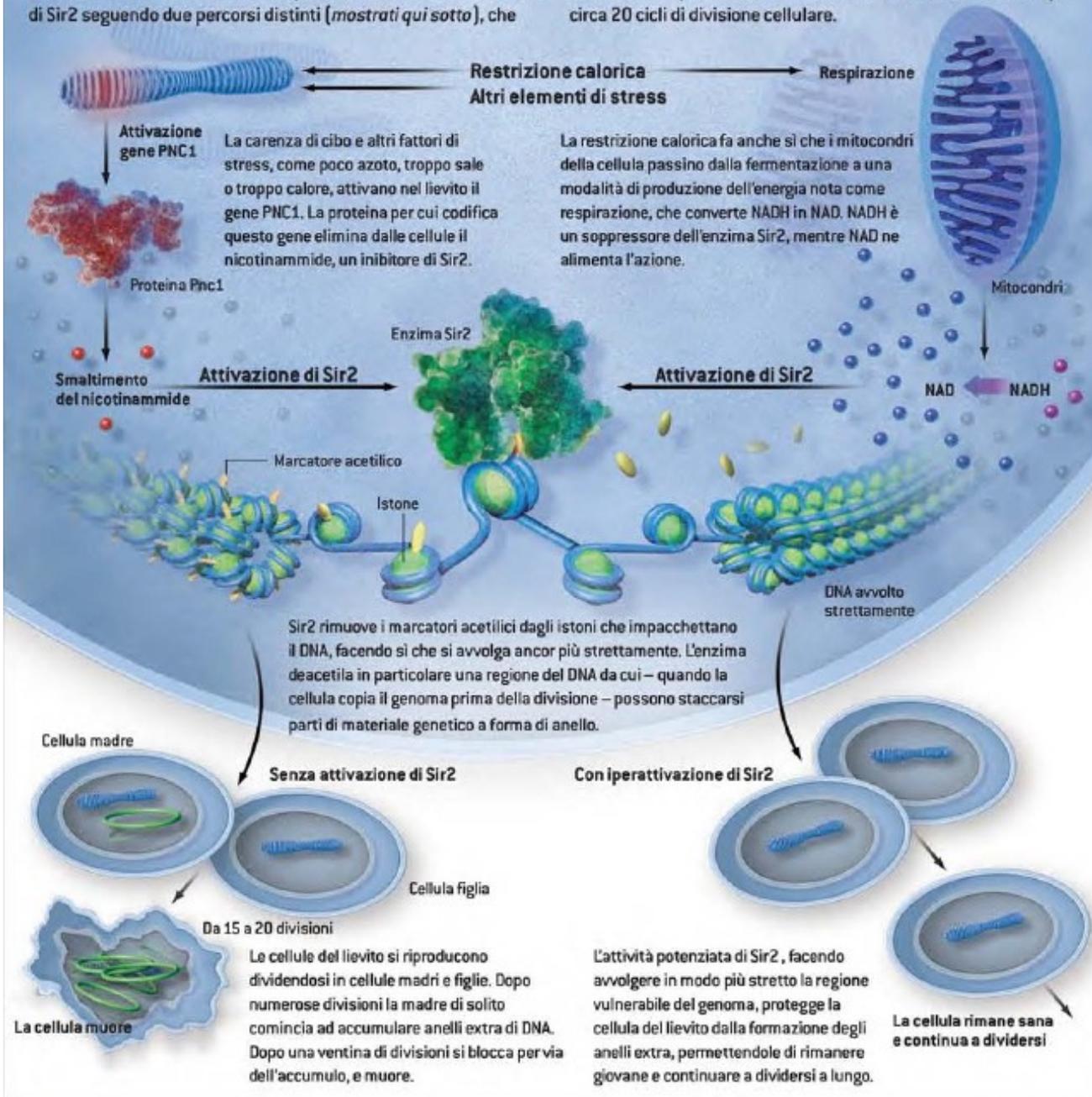
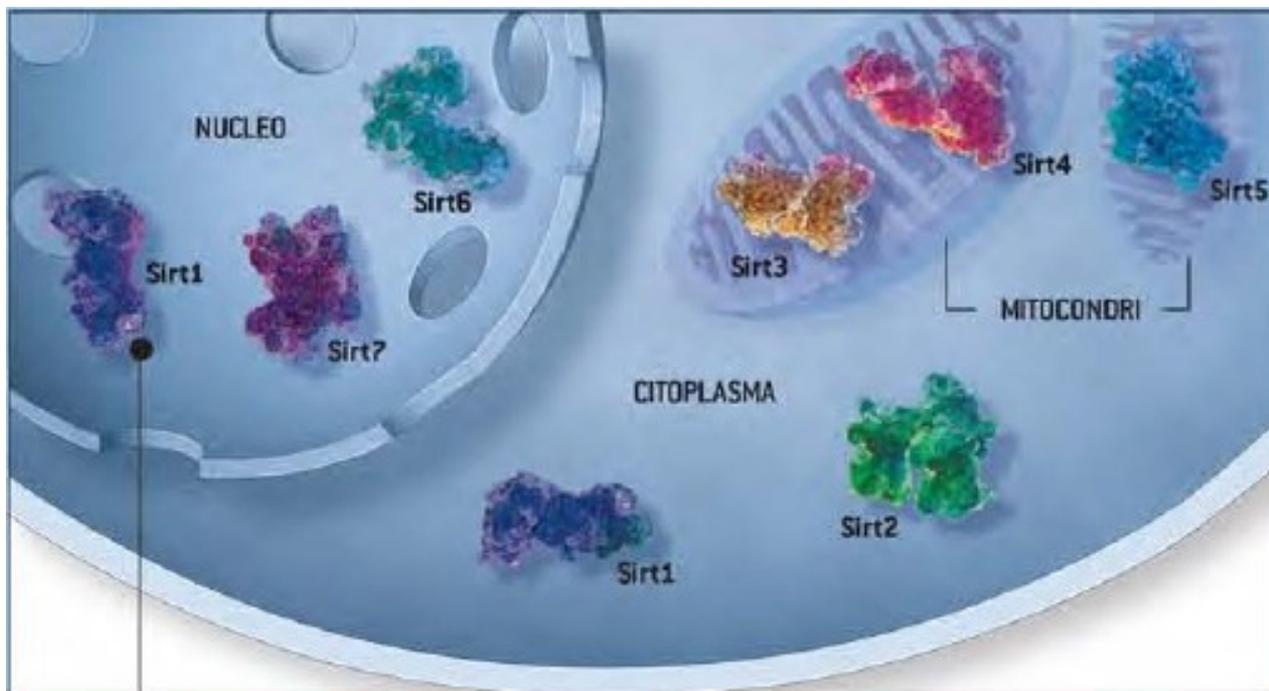


Figura 25



### ALCUNE PROTEINE BERSAGLIO DI SIRT1

**FoxO1, FoxO3 e FoxO4:** fattori di trascrizione di geni coinvolti nelle difese cellulari e nel metabolismo del glucosio.

**Istoni H3, H4, e H1:** controllano l'impacchettamento del DNA nei cromosomi.

**Ku70:** fattore di trascrizione che promuove la riparazione del DNA e la sopravvivenza cellulare.

**MyoD:** fattore di trascrizione che stimola la riparazione dei muscoli e dei tessuti.

**NCoR:** regolatore che influenza vari geni, fra cui quelli coinvolti nel metabolismo lipidico, nel

processo infiammatorio e nel funzionamento di altri regolatori, per esempio PGC-1 $\alpha$ .

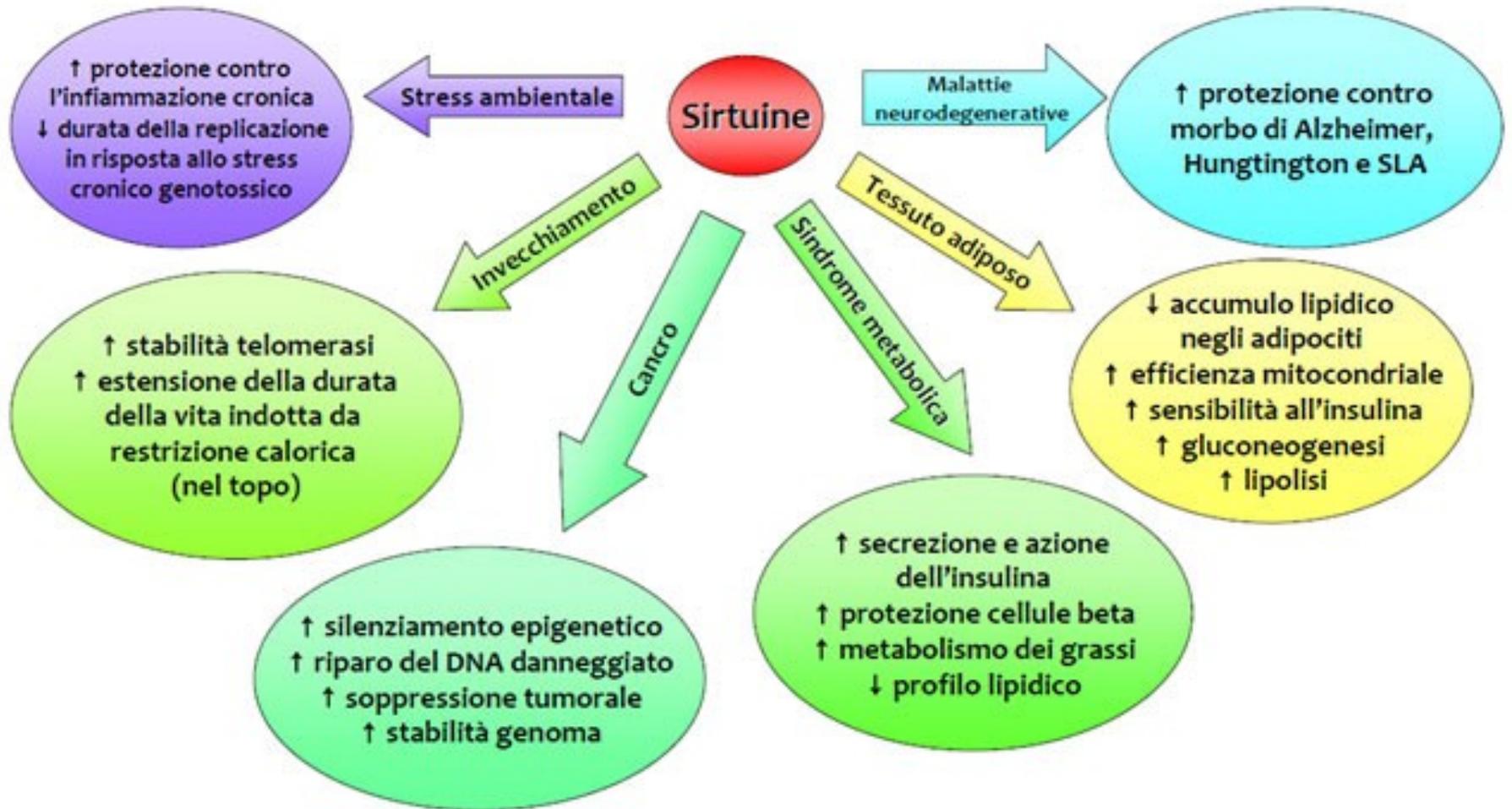
**NF- $\kappa$ B:** fattore di trascrizione che controlla il processo infiammatorio, la sopravvivenza cellulare e la crescita cellulare.

**P300:** regolatore preposto al trasferimento dei gruppi acetilici sugli istoni.

**P53:** fattore di trascrizione che innesca la morte programmata nelle cellule danneggiate.

**PGC-1 $\alpha$ :** regolatore che controlla la respirazione cellulare e che sembra svolgere un ruolo nello sviluppo muscolare.

Figura 26



Alcune azioni svolte dalle sirtuine

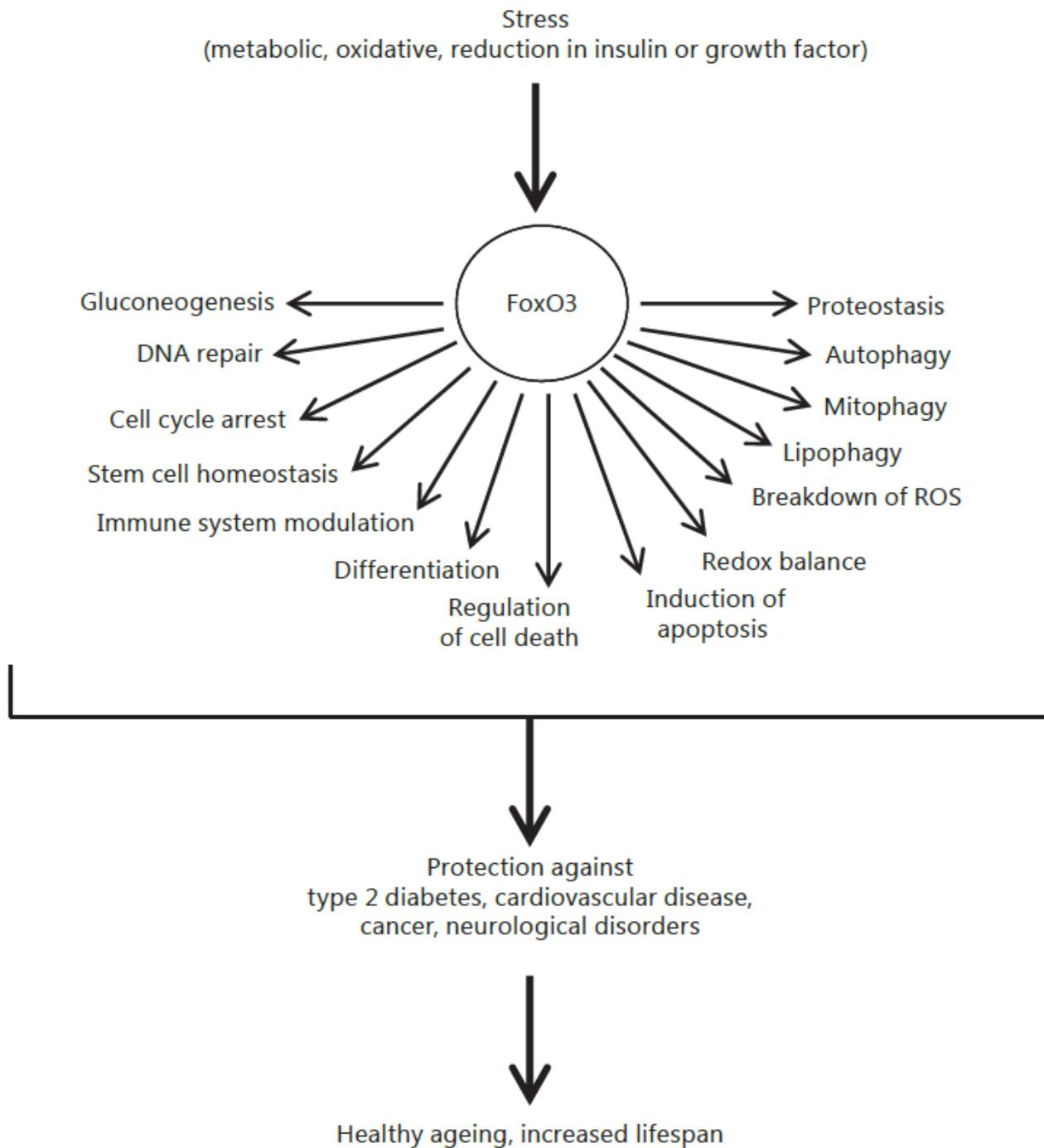


Figura 27

