



UNIVERSITÀ
CATTOLICA
del Sacro Cuore

Comunicato stampa

Inaugurazione anno accademico
Università Cattolica del Sacro Cuore - sede di Roma
Roma, 19 novembre 2013

Prolusione

“Active Ageing: il contributo del nostro Ateneo alla ricerca dei meccanismi fisiologici che aggiungono salute alla longevità”

*Prof. **Claudio Grassi**, Ordinario di Fisiologia
Facoltà di Medicina e Chirurgia UCSC*

È a tutti noto come, nel corso degli ultimi decenni, l'avanzamento delle conoscenze in ambito medico, l'affinamento delle metodologie diagnostiche, la maggiore consapevolezza dei fattori di rischio per varie patologie e dell'importanza della prevenzione, unitamente alla disponibilità di più efficaci strumenti terapeutici, abbiano prodotto un significativo incremento dell'aspettativa di vita nella gran parte del mondo occidentale e, in particolare, nel nostro Paese.

Questa constatazione pone, comunque, una domanda fondamentale: l'allungamento della vita reso possibile dai progressi della Medicina si associa, al presente, ad un parallelo guadagno in termini di salute? La risposta a questo quesito ha importanti implicazioni di carattere sanitario, sociale, economico e, non da ultimo, etico.

Una delle grandi sfide della medicina del XXI secolo è rappresentata, quindi, dall'eliminare o, quantomeno, ridurre il “gap” tra longevità e salute.

Un invecchiamento “attivo” e in buona salute dipende da una molteplicità di fattori: personali, sanitari, ambientali e socio-economici. Un ruolo di primo piano spetta, comunque, all'adozione di corretti stili di vita.

Il nostro Ateneo ha mostrato una particolare sensibilità a questo tema. Già da due anni, infatti, la Commissione Strategie di Ricerca ha scelto di investire risorse per supportare ricerche che avessero per oggetto problematiche relative all'invecchiamento. Nel 2012 l'Ateneo ha finanziato i progetti “Crescere da anziani” e “I nuovi anziani italiani”, proposti, rispettivamente, dal Dipartimento di Psicologia e dal Dipartimento di Scienze della comunicazione e dello spettacolo della Sede di Milano.



Quest'anno l'Ateneo ha privilegiato ricerche in ambito bio-medico, indicando come linea strategica di intervento "Nutrizione e invecchiamento".

Nell'ambito di questa linea strategica, sono stati finanziati tre progetti tra loro strettamente correlati che fanno capo a gruppi di ricercatori delle Sedi di Piacenza, Brescia e Roma.

I progetti finanziati sono caratterizzati da una grande interdisciplinarietà e riguardano le seguenti tematiche:

- 1) "Diet and Animal Models of Aging" presentato dall'Istituto di Zootecnica della Sede di Piacenza;
- 2) "Modellizzazione matematica dell'impatto di fattori nutrizionali e ambientali su parametri fisiologici nel corso dell'invecchiamento" presentato dal Dipartimento di Matematica e fisica della Sede di Brescia;
- 3) "Impatto dello stato nutrizionale sulla longevità e sulle malattie correlate all'invecchiamento", presentato dalla Sede di Roma.

Per quanto riguarda la Sede di Roma, attraverso una serie di iniziative promosse dal Preside e dal Delegato del Rettore per la Ricerca, Prof. Giardina, si è costituito un gruppo formato da 12 Unità Operative che mette insieme ricercatori di base e clinici, con competenze tra loro complementari, in grado di creare una *task force* che affronti questa tematica con un approccio multidisciplinare.

Non mi è possibile, in questa sede, soffermarmi sui dettagli tecnico-scientifici del nostro sforzo. Dirò solo, sinteticamente, che il nesso tra fattori nutrizionali e malattie connesse all'invecchiamento verrà analizzato concentrando la nostra attenzione prevalentemente su tre distretti particolarmente "critici": il muscolo, il cervello e l'intestino. In questi tre ambiti andremo ad indagare quei meccanismi comuni di malattia che caratterizzano le patologie proprie dell'invecchiamento e che sono particolarmente influenzabili da fattori metabolici connessi all'alimentazione: infiammazione e alterazioni delle risposte immunitarie; danno mitocondriale e stress ossidativo; degenerazione e cancro.

In particolare, il nostro lavoro si articolerà in tre workpackages:

- 1) Sarcopenia nell'anziano: alterazioni biochimico-morfo-funzionali e rischio di eventi avversi;
- 2) Impatto di fattori nutrizionali sulle malattie degenerative e sul declino cognitivo nel corso dell'invecchiamento;
- 3) Effetti di fattori nutrizionali e delle variazioni del *gut microbiota* su infiammazione, metabolismo e cancro.

Questo gruppo di ricercatori della nostra Facoltà opera, a sua volta, all'interno di una rete assai ampia di collaborazioni scientifiche internazionali che coinvolge Università e Centri di ricerca situati in diversi Paesi europei, Stati Uniti, Giappone e Australia.



Come ho detto poc'anzi, il tempo a mia disposizione e la circostanza non mi consentono di addentrarmi nei tanti aspetti scientifici che il nostro progetto di Ateneo intende analizzare. Dovendo limitarmi a qualche esempio, dedicherò i prossimi minuti a darvi qualche breve cenno sul nesso tra invecchiamento e salute cerebrale. Questo, non solo perché è il tema più affine al mio background culturale e ai miei interessi scientifici di neurofisiologo ma anche perché ritengo sia un tema al quale tutti siamo, probabilmente, particolarmente sensibili.

Se noi ci domandassimo cosa temiamo di più tra i tanti “malanni” connessi alla vecchiaia, credo che la maggior parte di noi indicherebbe come evento maggiormente temuto un declino delle funzioni cognitive. Siamo forse un po' tutti quasi “rassegnati” ad accettare, con l'avanzare dell'età, un deterioramento di tante funzioni biologiche: una diminuzione delle abilità motorie, della vista, dell'udito, etc. ma l'evento che certamente nessuno di noi vorrebbe fronteggiare è il venir meno di quelle capacità intellettive che, per certi versi, caratterizzano in maniera così unica la nostra specie e, al suo interno, l'individualità di ciascuno di noi.

Vorrei, quindi spendere i prossimi minuti per darvi un'idea di come la ricerca scientifica possa affrontare questo problema nel tentativo di comprendere i meccanismi fisiologici che sono alla base di funzioni complesse quali l'apprendimento e la memoria e, in tal modo, rendere possibile la messa a punto di strategie terapeutiche in grado di contrastare il declino cognitivo che si genera fisiologicamente nel corso dell'invecchiamento e che, purtroppo, in tanti casi, degenera in forme assai gravi di demenza.

Affronterò questo tema dal punto di vista del Fisiologo e cercherò di documentare quanto la ricerca di base, svolta su modelli cellulari e animali apparentemente lontani dalla complessità del cervello umano, abbia da dire in proposito.

Cercherò di dimostrare perché, per rispondere a quesiti fondamentali circa le complesse funzioni cognitive umane, sia prezioso avvalersi di modelli sperimentali di malattia che consentono di analizzare le modificazioni strutturali del cervello, studiare la funzione dei circuiti nervosi in fettine di tessuto cerebrale, identificare gli intimi meccanismi di comunicazione tra un neurone e l'altro, giungendo all'analisi delle più microscopiche componenti subcellulari e molecolari coinvolte in questi processi.

Vorrei dimostrare che, solo addentrandosi nell'estremamente “piccolo”, noi possiamo comprendere i meccanismi alla base delle malattie e, quindi, acquisire gli strumenti che ci consentano di disegnare nuovi approcci terapeutici che, una volta validati in modelli sperimentali progressivamente più complessi, possono generare terapie efficaci a beneficio dei pazienti.

Prendiamo, ad esempio, dei topi allevati in condizioni assai diverse tra loro. Alcuni vivono in condizioni di “isolamento” da un punto di vista sociale e in un ambiente privo di stimoli. Altri, vivono in un ambiente ricco di interazioni sociali e di stimoli sempre nuovi.



Se andiamo a studiare l'apprendimento e la memoria di questi animali, osserveremo dei comportamenti assai diversi.

Esistono alcuni tests che esplorano la capacità dell'animale da esperimento di imparare a riconoscere e, quindi, ricordare sulla base di alcuni riferimenti visuo-spaziali, dove è posizionata una piattaforma, nascosta sotto il pelo dell'acqua, che gli consenta di fuggire da una condizione a lui non gradita. Il topo non ama stare in acqua e cerca di conquistare un punto d'appoggio sulla "terraferma". Dopo un breve periodo di *training*, il topo impara a riconoscere dove è posizionata la piattaforma. Se si confronta la *performance* del topo vissuto in condizioni di "isolamento sociale" e in un ambiente privo di stimoli con quella del topo sottoposto a una molteplicità di stimoli sempre nuovi e immerso in una ricca rete di relazioni sociali, si osserva che quest'ultimo apprende e ricorda molto meglio del primo e raggiunge la piattaforma in tempi assai rapidi.

Per darvi un termine di confronto, un animale geneticamente modificato che riproduce molte delle alterazioni molecolari proprie della malattia di Alzheimer, non riesce ad apprendere e ricordare la posizione della piattaforma e continua a girare a vuoto nella piscina senza raggiungere la meta.

A questo punto, ci si potrebbe domandare che senso abbia studiare l'apprendimento e la memoria in un modello animale quando potremmo farlo in maniera, per certi versi, più appropriata nell'uomo.

Vi ripropongo, quindi, la risposta già data poc'anzi.

Negli animali da esperimento noi possiamo studiare le modificazioni strutturali e funzionali che si generano nel cervello e comprendere i meccanismi che sono alla base del loro diverso comportamento.

Prendiamo, ad esempio, lo studio della neurogenesi ippocampale nell'animale adulto. Parliamo di quella capacità ormai ampiamente documentata in specifiche aree del cervello di generare, nel corso della vita, nuove cellule nervose, contribuendo in tal modo ad arricchire i circuiti neurali che sono alla base dell'apprendimento e della memoria. Questo fenomeno rappresenta, tra l'altro, una grossa potenzialità di rispondere con fenomeni di riparazione a stimoli che producono danno nel cervello.

L'individuazione delle cellule neoformate che si differenziano in neuroni a partire dalle cellule staminali mostra che nel cervello degli animali che hanno vissuto in un ambiente ricco di stimoli la neurogenesi risulta enormemente aumentata.

Di contro, nel modello animale di malattia di Alzheimer, questa capacità di recupero è fondamentalmente perduta.

Accanto ai fenomeni di plasticità "strutturale", dobbiamo considerare i fenomeni di plasticità "funzionale".

In altre parole, cosa significa per un circuito nervoso immagazzinare le informazioni? Significa, in primo luogo, modificare il suo modo di trasmettere i segnali e rispondere agli stimoli.



In esperimenti effettuati in una fettina di cervello contenente l'ippocampo si può osservare che una cellula nervosa risponde allo stimolo apportato ad un'altra cellula con un segnale elettrico. Ma se il circuito nervoso viene fortemente attivato, questo altera il modo di comunicare tra le due cellule. Al solito stimolo, questa volta la cellula "ricevente" risponderà con un segnale molto più ampio, indicando che il circuito nervoso ha fatto memoria di come esso è stato utilizzato in precedenza.

Nell'invecchiamento e nel corso delle malattie neurodegenerative, questa capacità di memorizzare le informazioni viene largamente perduta.

Qui ritorno a considerare gli stimoli metabolici legati all'alimentazione, cui ho fatto riferimento all'inizio della mia relazione. In un animale sottoposto a un regime dietetico di restrizione calorica si osserva un significativo potenziamento della plasticità sinaptica e della neurogenesi a livello dell'ippocampo. In un animale giovane, nato da una madre nutrita durante la gravidanza e l'allattamento con una dieta fortemente squilibrata e ricca di grassi si osserva, invece, un deterioramento delle capacità di memorizzare le informazioni, documentato sia da una diminuzione della plasticità sinaptica che da una scadente *performance* dell'animale quando è sottoposto ai tests di apprendimento e memoria decritti in precedenza. Osserviamo, quindi, un deterioramento delle funzioni cognitive causato dalla scorretta alimentazione che, tramite modificazioni epigenetiche, risulta trasmissibile alle generazioni seguenti.

Continuando ad addentrarci nel sempre più "piccolo", possiamo andare a studiare la comunicazione tra due cellule nervose che si basa sul rilascio di messaggeri di natura chimica, denominati neurotrasmettitori, a livello di contatti specializzati che si chiamano sinapsi. La rilevanza di questi fenomeni per la comprensione di numerose malattie neurologiche, psichiatriche e non solo è documentata dal fatto che il premio Nobel per la Fisiologia o la Medicina è stato conferito, quest'anno, proprio a tre studiosi, James Rothman, Randy Schekman e Thomas Südhof che, con le loro ricerche, hanno svelato i meccanismi che controllano il rilascio di questi messaggeri e, quindi, i fenomeni che sono alla base della trasmissione dell'informazione.

In condizioni sperimentali che riproducono il danno che si verifica nel corso di una demenza senile, la trasmissione del segnale nervoso e la capacità di farne memoria risultano marcatamente compromessi.

Da un punto di vista ultrastrutturale, la trasmissione dell'informazione nel cervello si gioca a livello di piccole protuberanze presenti sulle ramificazioni delle cellule nervose, denominate spine dendritiche. Queste spine non rappresentano una dotazione "stabile" di ciascun neurone ma sono dinamicamente modificabili in risposta a stimoli positivi e negativi.

Stimoli che attivano la trasmissione dei segnali determinano un incremento delle spine e una modificazione della loro forma. Tornando al modello sperimentale descritto in precedenza, in cui il topo vive in un ambiente ricco di stimoli, si osserva che le cellule nervose di questi animali presentano una fioritura di spine dendritiche



che rendono possibile un'eccellente comunicazione tra le cellule nervose. Di contro, in un modello animale di demenza senile, si osserva una marcata riduzione del numero delle spine.

Passando ad una analisi molecolare dell'apparato responsabile della trasmissione delle informazioni, si osserva che l'espressione delle proteine preposte alla comunicazione tra cellule nervose è aumentata in condizioni di attiva stimolazione del sistema e drammaticamente ridotta in modelli sperimentali di demenza senile.

Per concludere, vorrei sottolineare che quanto ho brevemente accennato finora rappresenta il contributo che il neurofisiologo, cioè uno dei tanti giocatori di quella grande squadra messa in campo dalla nostra Facoltà, può offrire all'affronto della sfida descritta dal titolo di questa prolusione: aggiungere salute a una vita che è diventata più lunga.

Mi sento di poter dire che la squadra, nel suo insieme, è molto ben allenata, in tante occasioni ha già dimostrato di saper ben giocare e saprà sicuramente dare un contributo significativo a questa che rappresenta una delle più grandi sfide per la medicina per XXI secolo.