

NINTH WORLD CONFERENCE  
**THE FUTURE OF SCIENCE™**



*Secrets of Longevity*

---

VENICE, SEPTEMBER 19 - 21, 2013



*"A 70 anni sei un bambino, a 80 un giovane e a 90, se gli avi ti chiedono di raggiungerli in paradiso, rispondi loro di aspettare finché non compi 100 anni e forse allora potrai pensarci".*





© 1992 MAGELLAN Geographics, Santa Barbara, CA



JAPAN Tokyo

Okinawa

Chi non ha mai pensato a una vita senza tumori, morbo di Alzheimer, diabete e obesità? Restare in forma, sani e autonomi capaci di dedicarsi ai propri interessi dalla giovinezza fino a cent'anni?

Risponde il dottor Makoto Suzuki con uno studio sugli anziani di Okinawa: **snelli, vivaci**, e dall'**aspetto giovanile**, presentavano modesti livelli di stress e una bassa incidenza di tumori, demenza senile e malattie cardiache.

**Il segreto?**

- **Fattore genetico**
- **Totale astinenza da tabacco**
- **Moderatissimo consumo di bevande alcoliche**
- **Attività fisica regolare**
- **Atteggiamento psico-spirituale che minimizza lo stress**
- **Forte integrazione sociale**
- **Dieta equilibrata**

I soggetti studiati, inoltre, presentavano:

- **Ridotti livelli di omocisteina**
- **Bassa percentuale di colesterolo**
- **Valori normali di pressione arteriosa**

# Longevità e Genetica

## Elizabeth Blackburn

Premio Nobel per la Medicina.  
Professore al Dipartimento di  
Biochimica e Biofisica all'Università  
della California, San Francisco.  
Numerosi premi per la sua ricerca  
riguardante i telomeri e la loro  
natura molecolare, e la telomerasi,  
enzima responsabile del loro  
accorciamento.





**Chromosome Ends  
(Telomeres) ,Cancer and  
other Diseases of Aging**

Venice, September 2013

Elizabeth Blackburn

University of California San Francisco



# Cromosomi e telomeri, nuova frontiera per lo studio su malattie e longevità

- TELOMERI: estremità dei cromosomi, formate dalla sostanza telomerasi
  - induzione genetica in laboratorio: cellule mortali
  - induzione spontanea: cellule virtualmente immortali
- INVECCHIAMENTO DEL CORPO UMANO
  - L'invecchiamento è legato alla riparazione cellulare, determinata dal telomerasi.
  - Abbiamo un determinato quantitativo di telomerasi nei nostri cromosomi.
- MODIFICA DEI TELOMERI
  - Telomeri più corti: più tumori, malattie cardiovascolari, diabete o immunodeficienza
  - Telomeri più lunghi: sviluppo di forme tumorali distinte

# CONCLUSIONI

## Fattori invecchiamento cellulare:

- genetica (telomeri, predisposizione alle malattie)
- stile di vita e ambiente

## Esperimenti sui telomeri:

- telomeri troppo corti:  
insorgenza di problemi (tumori, diabete, malattie cardiache)
- telomeri troppo lunghi:  
insorgenza di tipi diversi di problemi (principalmente tumori)

# Pier Giuseppe Pelicci

Direttore del Dipartimento sperimentale di Oncologia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano.

Direttore Scientifico della Fondazione SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare).

Membro della American Association for Cancer Research e della Società Italiana di Cancerologia.

Premiato con il “C.Cioffrese” per la ricerca oncologica (Fondazione Carlo Erba).

Analizza i fenomeni della proteina p66Shc.



1980s: mutations in single genes can significantly extend lifespan in *Caenorhabditis elegans*



Longevity Mutations

Do aging-genes increase early-life fitness in the wild?



Analysis of the life span of p66 mice under outdoor conditions (food competition; exposure to winter temperatures)

# INVECCHIAMENTO: perdita dell'integrità psicofisica che porta alla morte

Determinato da :

- atrofia muscolare → accumulazione di danni che intaccano poi DNA, proteine e altri elementi → portano alla nascita di cellule tumorali.
  
- CELLULE STAMINALI
  - cellule polivalenti, in grado di rinnovare qualsiasi tessuto danneggiato con il quale entrino in contatto.  
Pigrizia delle cellule staminali → limite della riproduzione delle cellule staminali
  
- CAUSE E ORIGINI DEI DANNI CELLULARI
  - Cause a livello genetico: ROS, cellule altamente reattive contenenti molecole di ossigeno e un elettrone attivo all'interno del mitocondrio.
  - Origini dei danni: studi su coppie di gemelli dimostrano che sono maggiori i danni relativi a stile di vita e ambiente rispetto a quelli genetici.
  
- RESTRIZIONE CALORICA
  - Diminuire al massimo l'apporto calorico può indurre un aumento nella vita media dal 20% al 100% , studi relativi a specie animali differenti.
  - Gli stessi effetti in laboratorio sono stati ottenuti modificando il gene P66.

- MODIFICHE GENETICHE RELATIVE AL P66

Gene P66: regola il metabolismo cellulare, la termoregolazione e l'accumulo di energia e calorie.

Modifica 1 → Soppressione gene che causa l'invecchiamento delle cellule

Modifica 2 → attivazione geni che migliorano la vita rallentando l'invecchiamento

- PRO E CONTRO MODIFICA DEL GENE P66:

Pro (in laboratorio)

→ Ambiente controllato e cibo costante

→Aumenta la vita media dei topi del 20%

Contro (in natura)

→Ambiente ostile e cibo non costante

→Accorcia la vita normale dei topi in natura

Causa? il gene P66, regolando metabolismo, temperatura corporea e accumulo di calorie, in natura è necessario per la sopravvivenza mentre in una società dove la disponibilità è costante (uomo) non è necessario.

- I CIBI AMICI DELLA LONGEVITA'

→ Pigmenti rossi della frutta: contengono geni AMPK e S6 (migliorano la resistenza del corpo alle malattie), contengono antociani (antiossidanti che rallentano l'invecchiamento cellulare) e si trovano principalmente in: arance rosse, mirtilli, vino rosso.

# Longevità e Psicologia

## Howard Friedman

Professore di Psicologia all'Università di California, Riverside.

Autore del libro "The Longevity Project: Surprising Discoveries for Health and Long Life from the Landmark Eight-Decade Study" vincitore nel concorso "Book for a Better Life"

Studia i fattori psicologici della longevità come lo stress.



# Damage Accumulates From Day One

Each cell division is accompanied by inevitable somatic mutation





# “The longevity project. Life-long paths to long life”

Quanto contano i progressi della medicina e quanto, invece, la cura che abbiamo del nostro corpo per la nostra longevità?

Le ricerche hanno come oggetto un gruppo di 1500 persone che sono state osservate clinicamente fin dagli anni '20, sino ai giorni nostri.

Esse sono state sottoposte ad analisi periodiche ogni 5, 10, anni. Di qui, egli tenta di stabilire chi vive a lungo e chi scompare prematuramente. Ha scoperto una serie di elementi molto interessanti all'interno di quello che chiama il Longevity Project. In futuro la vita delle persone si allungherà notevolmente.

È grazie ad alcuni grandi passi compiuti dalla medicina che possiamo considerare normale avere un'ottima salute fino almeno ai 70 anni in moltissimi casi.

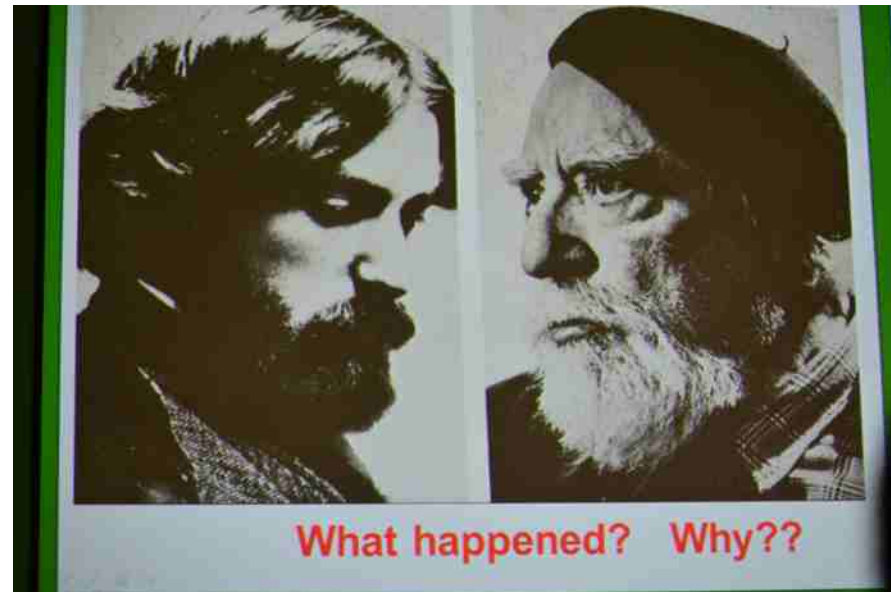
SONO FONDAMENTALI alcuni percorsi che si creano al nostro interno:

- Tratti caratteristici della personalità
- Relazioni sociali
- Benessere e corretto stile di vita

ATTIVITA' e IMPEGNO = GRANDI BENEFICI

STRESS = NO FATTORE NEGATIVO → se è esito di esperienze molto coinvolgenti dal punto di vista emotivo: aiuta la produttività e la salute mentale e fisica.

Il consiglio comune? Avere una vita rilassata e troppo di routine è sbagliato!

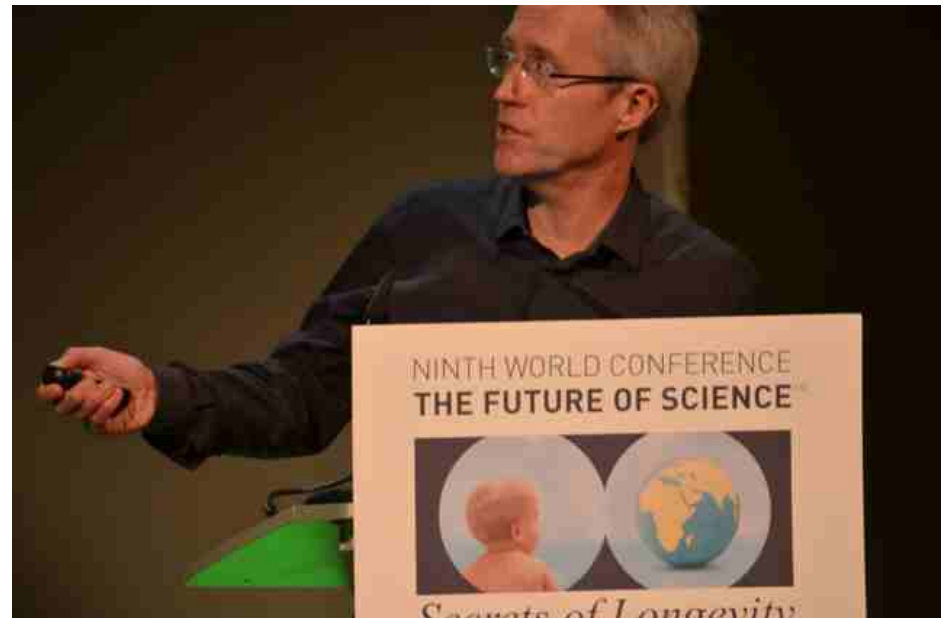


# Seth Grant

Professore di Neuroscienze Molecolari presso il Centre for Neurogeneration e il Centre for Clinical Brain Sciences della University of Edinburgh

Specializzazione presso la University of Sydney e dottorato presso il Cold Spring Harbor Laboratori negli USA.

Studia le attività cerebrali, i geni, i neuroni e in particolare le sinapsi, e come le informazioni che il nostro corpo ricevi passino attraverso di esse.



La prima domanda da porsi è: “Come si è sviluppato il cervello e le sue disabilità?”

Per prima cosa bisogna esaminare quando è nata la Terra: il primo animale nel quale sono state trovate cellule nervose è stata la Medusa.

Nel 1890 Cajal Santiago scoprì la SINAPSI che sono molto importanti, tanto che già animali e organismi molti antichi le presentavano, e sono molto complesse.

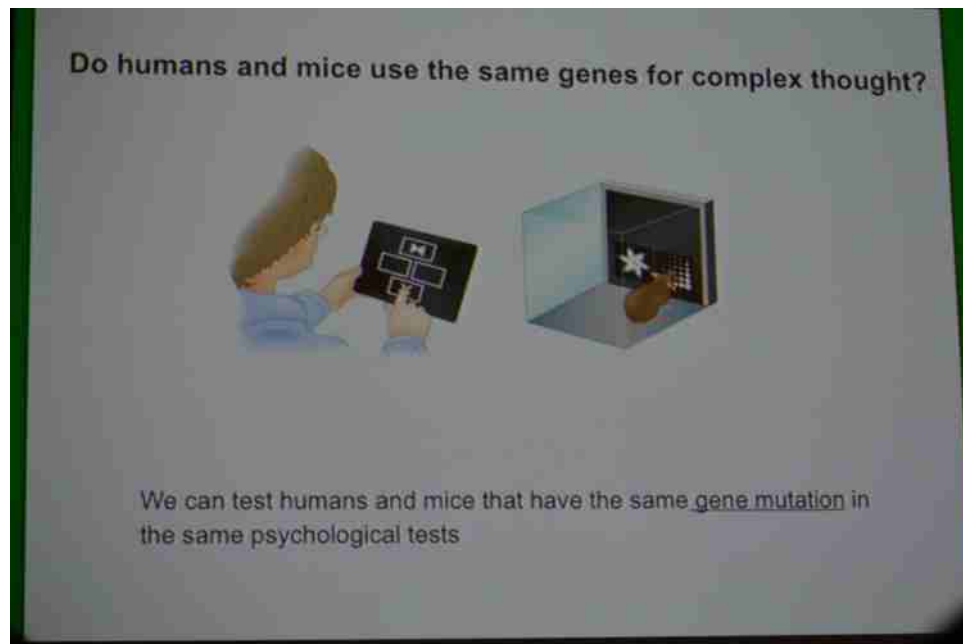
Nel 1990 si conoscevano solo 12 proteine, quando in realtà ne presentano almeno 1.000, inoltre più di 130 patologie cerebrali sono dovute a mutazioni di queste proteine.



Esempio tipico di questo dato è il Pikaia, un animale il cui antenato ha dato origine a tutti i vertebrati; uno dei suoi discendenti presenta un intero genoma in più, ovvero presenta una mutazione, e a sua volta un suo antenato ha avuto una nuova duplicazione, presentando 4 genomi, è da qui che derivano queste Sinapsi così complesse.



Ora è possibile effettuare dei test psicologici, detti touch-screens, in animali come Topi o anche sugli stessi uomini che presentano mutazioni genetiche per misurare le cognizioni intellettive: da questi test di è visto che le proteine sinaptiche posso evolvere nuovi ruoli per lo sviluppo della memoria, si parla quindi di Pensiero Flessibile.



# David Sweatt

Laurea in chimica presso l'università dell'Alabama del Sud e dottorato alla Vanderbilt University per lo studio dei meccanismi di segnalazione intracellulare.

Ricercatore presso il Center for Neurobiology and Behavior della Columbia University.

Studia i meccanismi epigenetici, responsabili delle modificazioni strutturali della cromatina che regola l'espressione genetica.



La base da cui partire è la base molecolare della memoria, per avere dei ricordi ci deve essere un cambiamento a livello genico. Esistono diversi meccanismi associati alla memoria, detti Epigenetici, perché legati ai ricordi a lungo termine nei mammiferi.

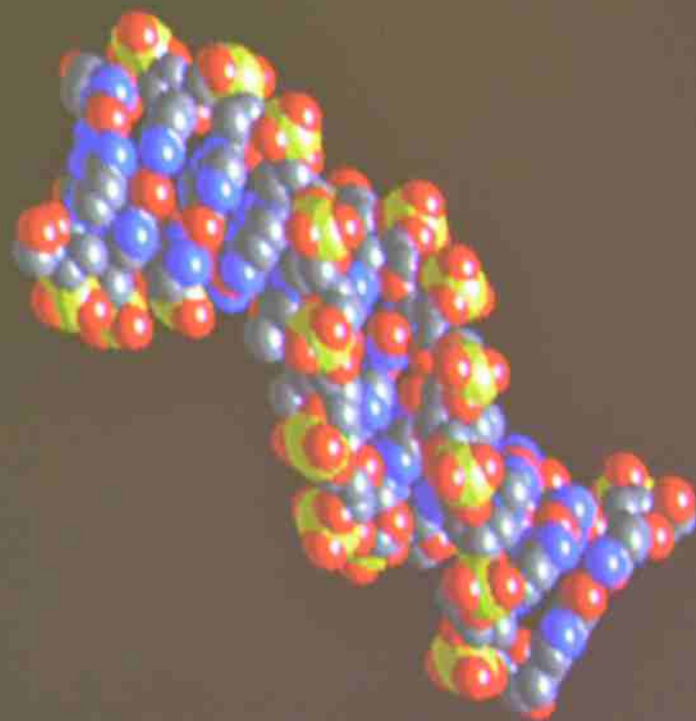
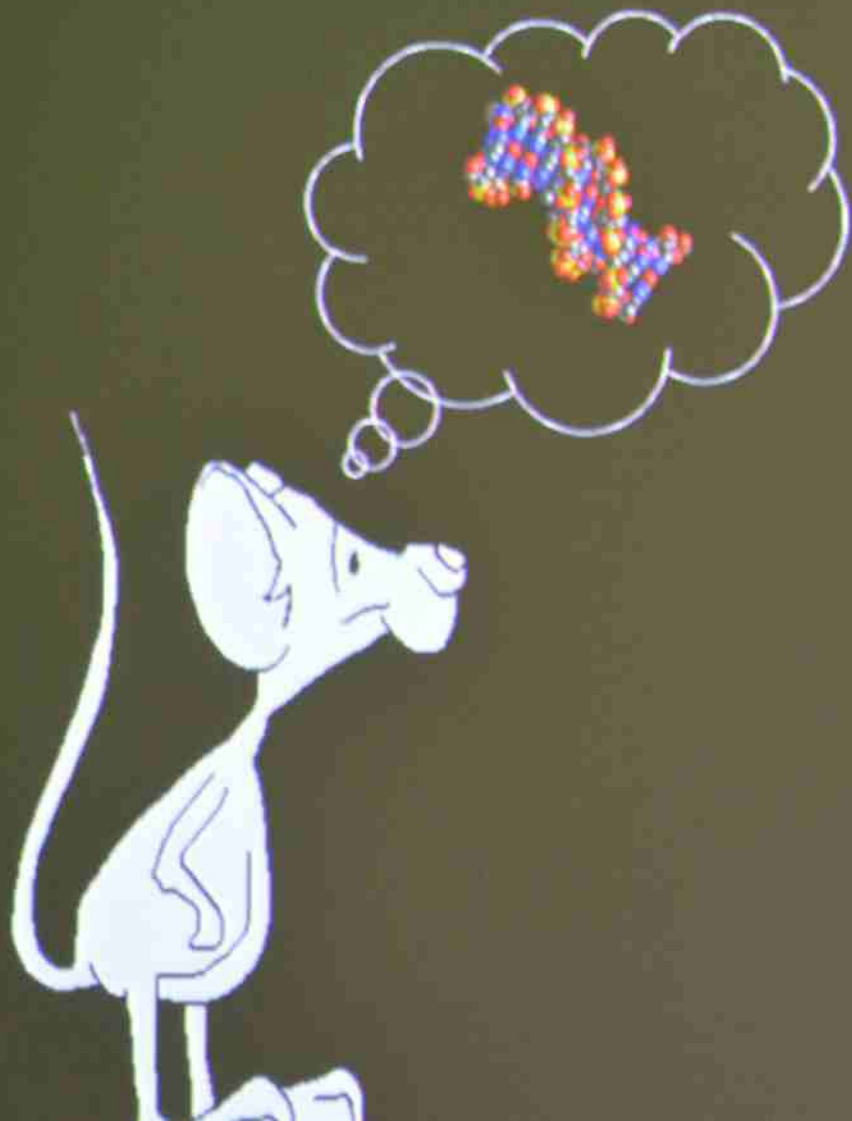
Come si può lavorare sulla memoria?

- Nella formazione della memoria sono importanti le modifiche dell'Istone.
- Possiamo promuovere la memoria manipolando l'Epigenoma.
- Una modificazione a livello del DNA (metilazione) può modificare la memoria.
- La Metilazione è necessaria per la stabilità della memoria.
- Esistono farmaci con target epigenetici che possono ristorare la memoria.
- Se in un animale è già presente un ricordo, esso può essere modificato o gli si può aggiungere qualcosa.
- I Meccanismi Epigenetici sono coinvolti nella formazione dei ricordi.
- Esistono Ormoni Regolatori dell'Attività Epigenetica.



# The Molecular Basis of Memory

---



# Lars Bäckman

Professore di Neuroscienze cognitive dell'invecchiamento della Stichting af Jochnick Foundation presso l'Aging Research Center del Karolinska Institutet di Stoccolma.

Membro dell'Accademia reale svedese delle scienze e della European Academy of Sciences.

Studia le varie forme della memoria e di come queste variano nell'invecchiamento dell'individuo.



Bisogna iniziare facendosi delle domande, si sostiene che la memoria declini col tempo: è vero? E se è così, vale per tutti gli individui? In età avanzata si può esercitare la plasticità della memoria?

È vero che la memoria in tarda età va scemando, infatti ci sono funzioni della memoria che declinano:

- Episodic memory: la capacità di ricordarsi ad esempio cosa si è mangiato ieri.
- Recall and Recognition: sono due metodi per testare la nostra memoria episodica.

Memoria semantica è ben conservata nell'età matura, ma può subire delle modificazioni:

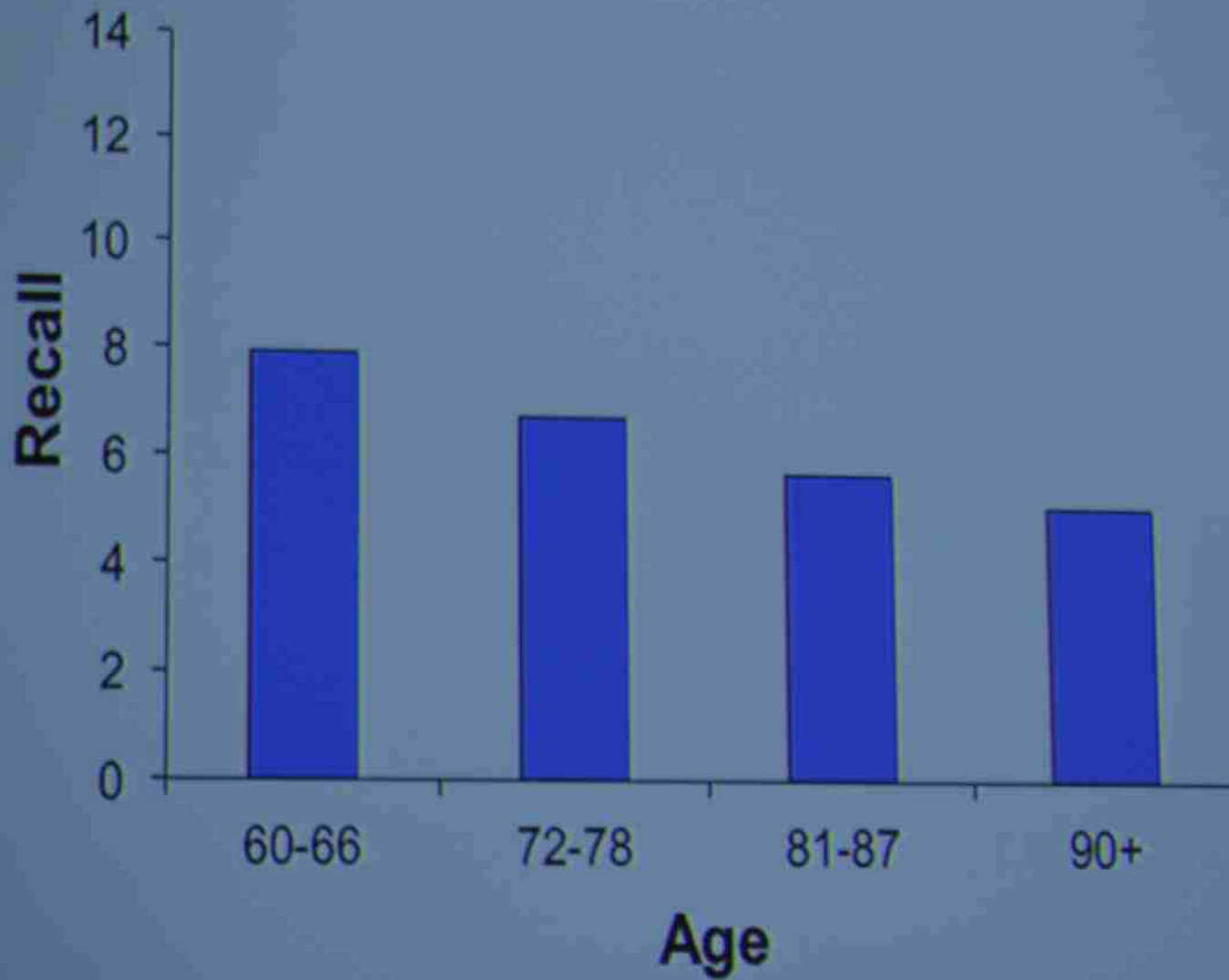
- Ci possono essere perdite dovute all'età di materia grigia in zone particolari, come ad esempio l'ippocampo o la Corteccia Frontale.
- Ci possono essere perdite di materia bianca nella Corteccia Parietale.
- Ci possono essere perdite di Neurotrasmettitori, come la Dopamina, un mediatore molto potente.

Possono esserci differenze di memoria anche in base ad altri fattori o variabili, che hanno importanza in termini di livelli:

- Istruzione, sesso etc. : le donne sono più portate per mantenere la memoria episodica.
- Fattori biologici, ad esempio la Vitamina B12 o l'Acido Folico.
- Fattori legati allo stile di vita, come fattori fisici e mentali.
- Fattori genetici, ad esempio geni specifici come l'APOE, l'COMT, l'BDNF.

**Bisogna riuscire a mantenere il cervello attivo come a vent'anni!**

# Free Recall of Words



# Mark Copley

Psicologo e Professore di Psicologia della Salute presso la University of Surrey (UK).

Membro del Comitato Scientifico della European Academy of Occupational Health Psychology.

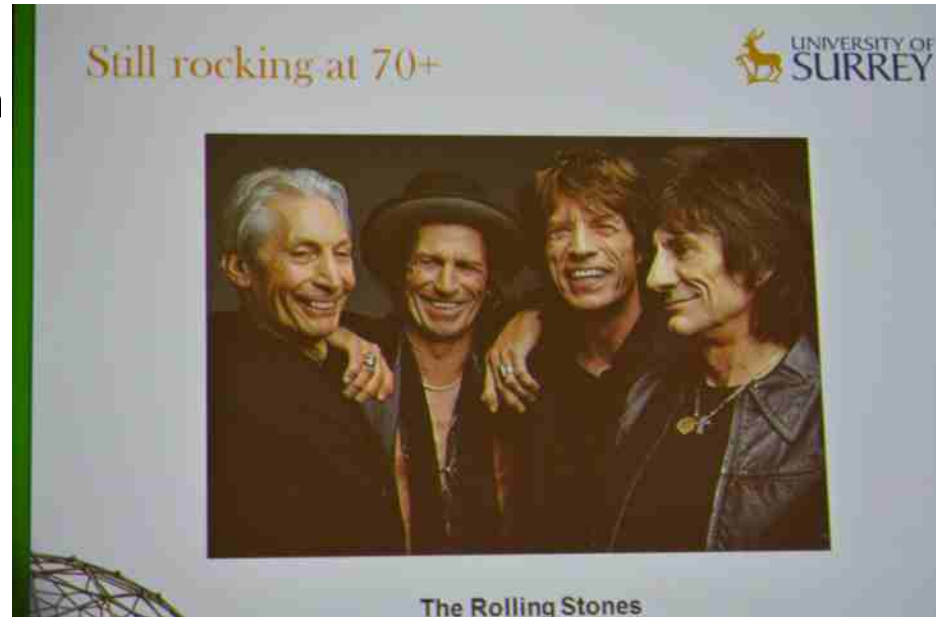
Studia l'invecchiamento dal punto di vista della forza lavoro e come saranno sempre più numerosi i lavoratori in età anziana. Analizza inoltre il fenomeno dello stress da lavoro



Il suo lavoro si occupa della psicologia del lavoro, della salute, dei problemi dell'invecchiamento, in particolare dei over 65 ancora attivi. Gli aspetti più importanti delle sue riflessioni sono:

- La popolazione si sta invecchiando, la Germania e l'Italia sono i paesi in cui sono presenti più over 65; ciò è dovuto alla crisi finanziaria che ha causato il crollo della borsa e alla conseguente mancanza di soldi da investire nelle pensioni degli over 65.
- Gli over 65 sono costretti a lavorare ancora per tre motivi principali: per divertirsi, per motivi finanziari, per avere uno scopo.
- L'età pensionabile media si è alzata, aumentando l'età media lavorativa; se lavoriamo di più, il rischio di salute degli over 65 aumenta.
- La nostra giornata media si suddivide in 3 parti: 8 ore lavorative ( Fatigue), 8 ore di svago (Leisure), 8 ore di sonno (Sleep), che deve essere continuato affinché sia riposante.

- È stato dimostrato che il lavoro fa bene, si è più felici e sani nel periodo lavorativo; infatti i disoccupati sono più infelici e meno sani e se da disoccupato trovi lavoro la felicità aumenta.
- A molti piace assumere over 65 perché sono meno responsabili di incidenti, ma quando essi accadono sono più gravi e ci mettono di più a riprendersi rispetto ai giovani.
- Il Cortisolo è un elemento legato allo stress, più il Cortisolo aumenta, più aumenta lo stress; ci si è chiesti se questo possa predire la mortalità cardiovascolare nei lavoratori older e si è arrivati alla conclusione che negli over 65 i rischi aumentano.





# Longevità, evoluzione e invecchiamento

## Thomas Kirkwood

Associate “Dean for Ageing”  
presso l’Università di  
Newcastle e direttore della  
Newcastle Initiative for  
Changing Ageing


Autore di numerosi libri  
sull’invecchiamento

Studia i fenomeni  
dell’invecchiamento in natura e  
nell’uomo.



## Basi evoluzionistiche dell'invecchiamento:

- Processo di invecchiamento negli animali (topo, salmone del Pacifico)
- Il danno si accumula sin dall'inizio della vita
- Mantenimento e cura del proprio corpo → garantisce di vivere più a lungo senza invecchiare



Pacific Salmon

Death occurs rapidly following the organism's one and only bout of reproduction (semelparity).

The life cycle of a semelparous organism comprises a long phase of growth, during which it prepares for reproduction.

When the signal to reproduce comes, the organism must direct all available effort at maximising reproductive success, regardless of consequences for long-term survival.

An extreme example of the "disposable soma".

# Luigi Fontana

Professore del Dipartimento di Medicina all'Università di Salerno e all'Università di Medicina di Washington.

Dottorato presso la Scuola di Medicina dell'Università di Padova

Studia l'alimentazione umana e come una restrizione calorica e proteica possa contribuire alla longevità dell'individuo.



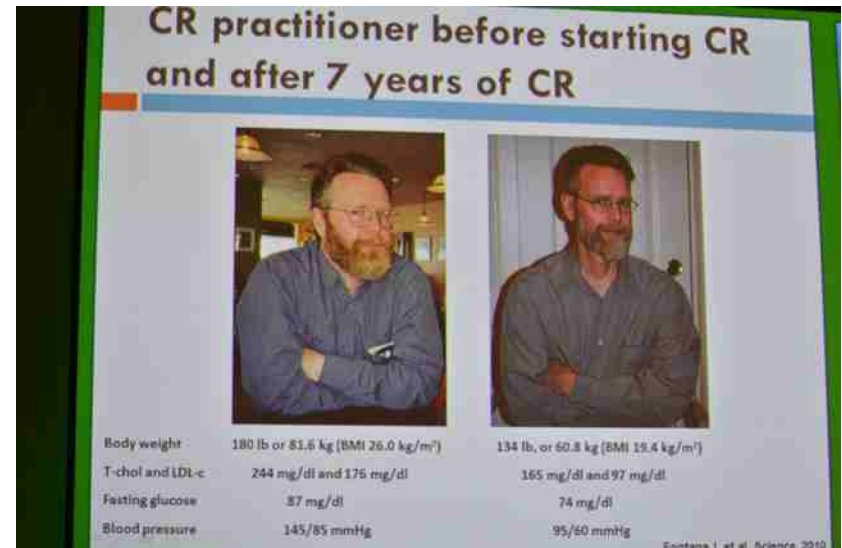
- Restrizione calorica → sperimentata su roditori

→ risultati esperimenti

→ sperimentata su scimmie

- Restrizione calorica → sperimentata su un gruppo di uomini → risultati ottenuti

- Fattori che aumentano la longevità



# Epidemic of overweight & obesity



Adults (35-74 yrs)

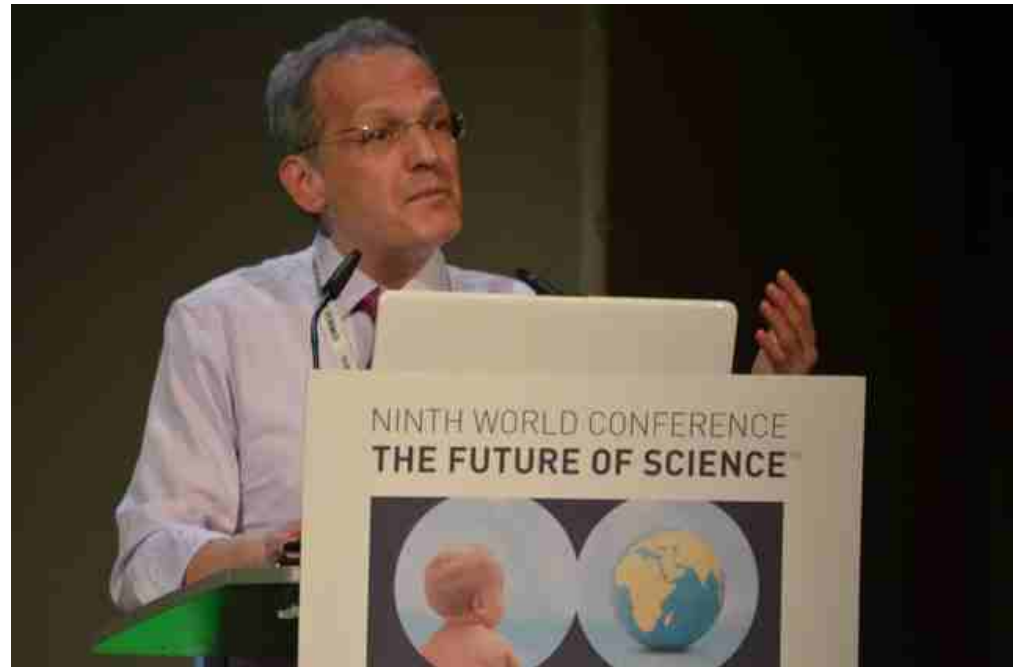
Source: "Progetto Cuore" ISS – 1998-2002

# Samuel Klein

Professore di Scienze Mediche e Nutrizionali.

Direttore del Center for Human Nutrition alla Washington University School of Medicine.

Le ricerche del dottor Klein studiano i meccanismi che causano le malattie legate all'aumento di peso e obesità e la fisiopatologia della steatosi epatica non alcolica.



L'invecchiamento è l'insieme di due processi sovrapposti:

- L'invecchiamento primario, che consiste nel graduale e progressivo danneggiamento della struttura fisica e biologica legato all'avanzare dell'età in maniera naturale e indipendente da altri fattori.
- L'invecchiamento secondario è invece un deterioramento precoce degli organi e delle funzionalità dell'organismo che avviene a causa di stili di vita sbagliati o particolari patologie tra cui l'obesità.

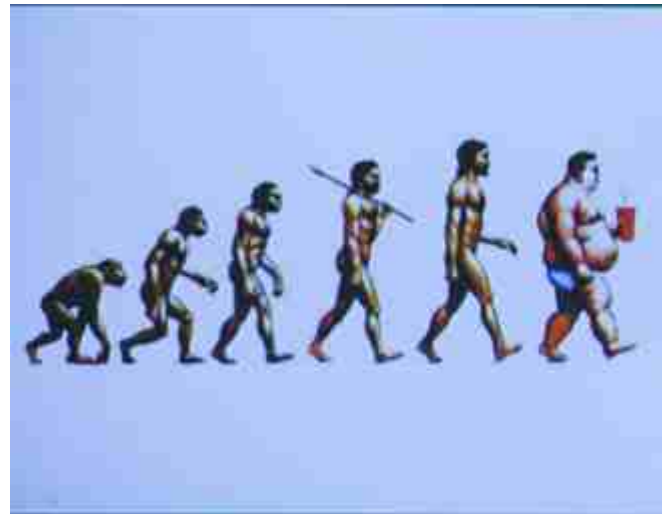
Oggi il legame tra obesità e invecchiamento precoce è molto stretto e causa:

- patologie cardiache
- malattie cardio metaboliche
- stati infettivi
- ipertensione arteriosa
- morbo di Parkinson
- morbo di Alzheimer
- diabete

Non tutte le persone obese soffrono di problemi metabolici, circa il 25% presenta un metabolismo sano. Questo fattore viene determinato tramite:

- la resistenza e la sensibilità all'insulina.
- l'aumento di trigliceride al livello epatico, conseguenza della cattiva secrezione del fegato che favorisce il mantenimento di questi grassi al suo interno.
- La produzione di proteine dannose da parte del tessuto adiposo.

L'invecchiamento secondario viene promosso solo negli obesi con problemi metabolici.





# Hillard S. Kaplan

Professore del Department of Anthropology all'Università del Nuovo Messico.

Con la Tsimane Health and Life History Project studia le malattie infettive e il sistema immunitario e le malattie cardiovascolari.

Studia la longevità attraverso l'evoluzione e lo sviluppo sia animale che umano.



# ESPERIMENTO CHE METTE IN RELAZIONE L'UOMO LE LO SCIMPANZE'

## SCIMPANZE' – UOMO:

la differenza risiede nella quantità e qualità della dieta.

- Nella tribù di scimpanzè studiata le **malattie** infettive compaiono principalmente nell'infanzia, mentre dopo i 60 anni le cause di morte sono il colesterolo e l'ipertensione. Quest'ultimo problema nella tribù non emerge fino ai 70 anni
- Gli scimpanzè sono onnivori (mangiano carne, frutta e verdura); essi portano le risorse che cacciano, raccolgono o estraggono nella tribù e le condividono. Nei primi anni di vita il 60% dell'energia immagazzinata viene utilizzata per alimentare il cervello.

Sulla base di questo studio Kaplan conclude dicendo che lo scopo dell'essere umano è la **riproduzione**.

Con l'invecchiamento:

- donna → menopausa → cura della prole
- uomo → riproduzione fino a tarda età → ma in età avanzata non si può più aiutare la progenie.

Per quanto riguarda invece le **malattie** che causano la morte nell'uomo e che si presentano in età avanzata sono principalmente quelle croniche, infettive e cardiovascolari.

# Longevità ed economia

## Sergio Pecorelli

Rettore dell'Università degli studi di Brescia presso la quale è Professore Ordinario di Ostetricia e ginecologia. Presidente dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Membro del consiglio di amministrazione dell'Istituto Superiore di Sanità.

Ha ricevuto la Medaglia d'Oro al merito della Salute Pubblica dal Presidente della Repubblica.

Studia i dati riguardanti la farmacia, l'utilizzo dei farmaci da parte della popolazione e l'impegno dello Stato nella ricerca farmaceutica.



# PARTNERSHIP EUROPEA PER L'INNOVAZIONE NELLA RICERCA SCIENTIFICA

Per diffondere l'importanza di:

- Prevenzione e diagnosi precoce
  - Cultura sanitaria
- Rispetto delle prescrizioni sanitarie

# European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing



## Headline target by 2020:

increasing the number of healthy life years (HLYs) by 2 in the EU on average

# James W Vaupel

Direttore Esecutivo del Max Planck Institute for Demographical Research, Rostock, Germania.

Ha studiato presso la Harvard Business School e la Kennedy School of Government di Harvard.

Membro del comitato Scientifico della US National Academy of Sciences

Si occupa della statistica dell'invecchiamento e come l'uomo vive più a lungo e invecchia più tardi



“Le scoperte in campo medico hanno RITARDATO e non PROLUNGATO la senescenza”

Decessi sensibilmente ridotti in età senile

Decessi in fase di riduzione negli anziani con più di 65 anni

Principali cause di morte:

== 10%

Problemi genetici

===== 25%

Patologie sviluppate in età infantile

===== 65%

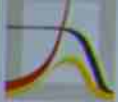
Stile di vita assunto in età adulta

Da non dimenticare:

- Fattore ricchezza
- Differenze tra uomini e donne

“La Nuova Zelanda nel 2002 è il primo Paese in cui la durata media della vita raggiunge i 65 anni”





# The Life Expectancy Revolution: Why?



Money?



Medicine?



# Agar Brugiavini

Professore di Economia presso l'Università Ca' Foscari di Venezia.

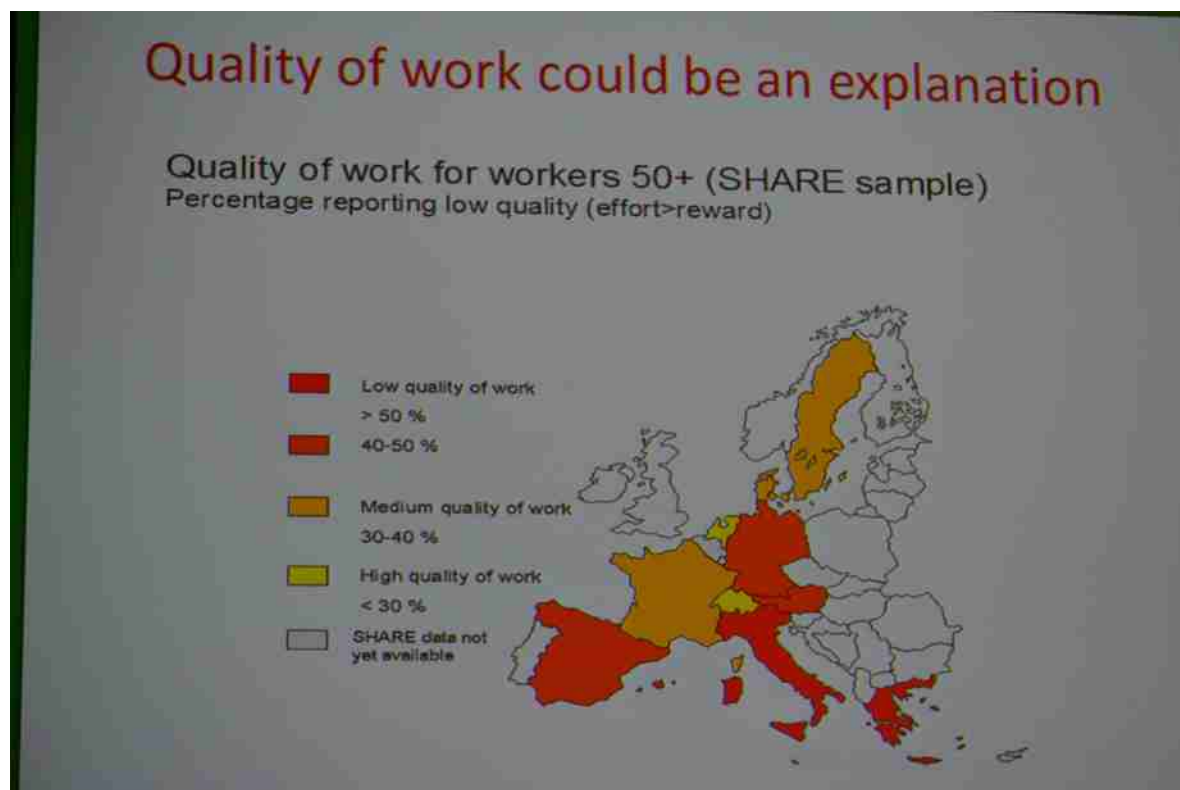
Dottorato in economia presso la London School of Economics.

Studia il comportamento degli individui e nuclei familiari a seconda dei settori di consumo, risparmio e forza lavoro, riforme delle pensioni e mercati assicurativi.



L'economia dell'invecchiamento si occupa di:

- Pensionamento
- Tecnologie in età senile
- Long term care



# Reciprocity: care by the elderly



# Carlo Ambrogio Favero

Dottorato presso la Oxford University.

Professore, Financial Department all'Università Bocconi.

Presidente dell'Innocenzo Gasparini Institute.

Consulente presso la Commissione Europea, la Banca Mondiale, la Banca Centrale Europea e il Fondo Monetario Internazionale.

Studia le conseguenze economico-sociali della longevità.



Due cause del crash del sistema pensionistico...

- Rischio specifico
- Rischio aggregato

... tre modi per evitarlo...

- Risparmiatori più numerosi dei consumatori
  - Modello demografico
  - Spostamento età pensionabile



# Ringraziamenti

Gruppo Intesa SanPaolo

Fondazione Umberto Veronesi

Fondazione Cini

Professor C. Bucci

Professoressa D. Isidori

Liceo classico Dante Alighieri