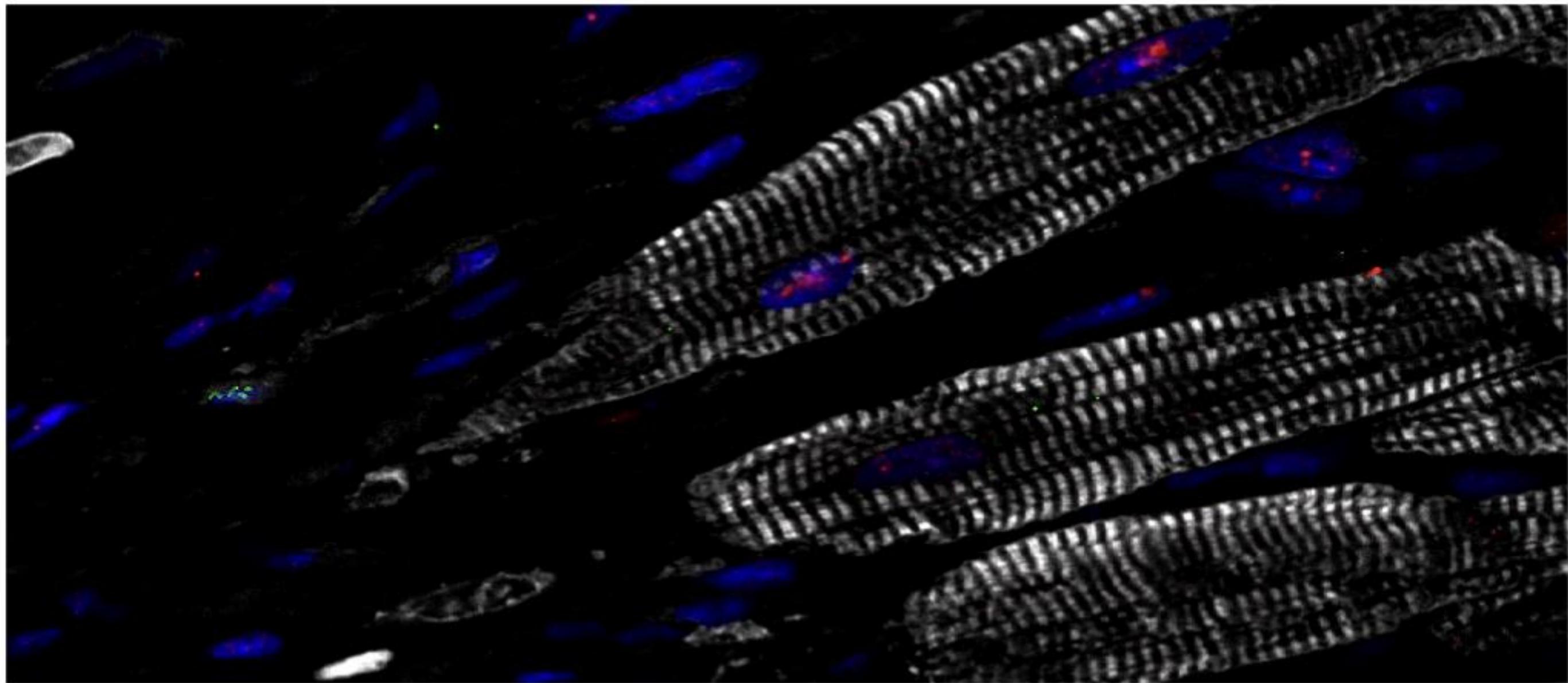
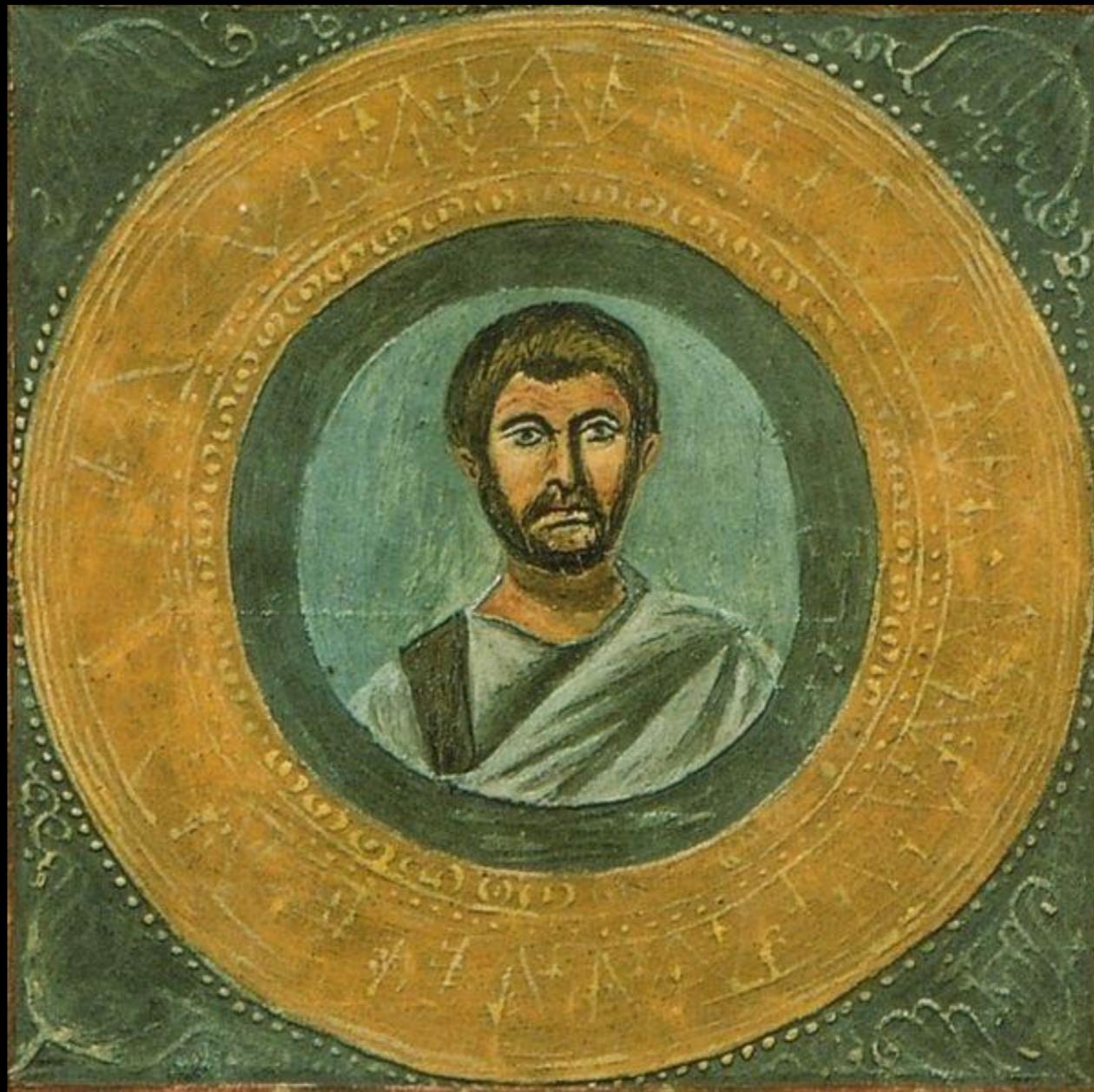


SI PUÒ GUARIRE DALL'INVECCHIAMENTO?



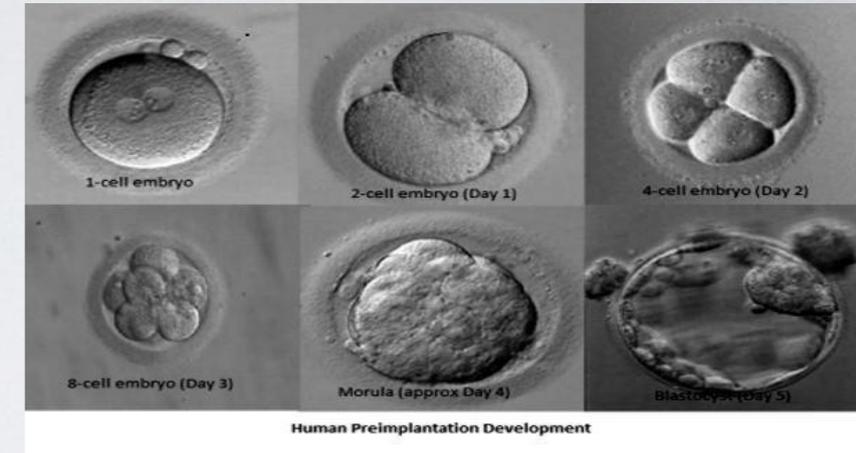
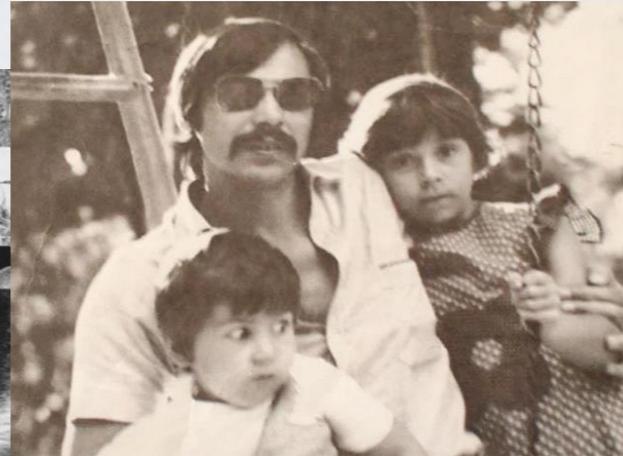
Antonio Paolo Beltrami, Università di Udine



“SENECTUS IPSA EST MORBUS”

Publio Terenzio Afro, *Phormio*

IL PARADOSSO DELL'INVECCHIAMENTO



È davvero notevole che dopo un'impresa apparentemente miracolosa quale è la morfogenesi un metazoo complesso non sia in grado di svolgere il compito molto più semplice di mantenere ciò che è già stato formato.—**George C. Williams**

INVECCHIAMENTO MONDIALE

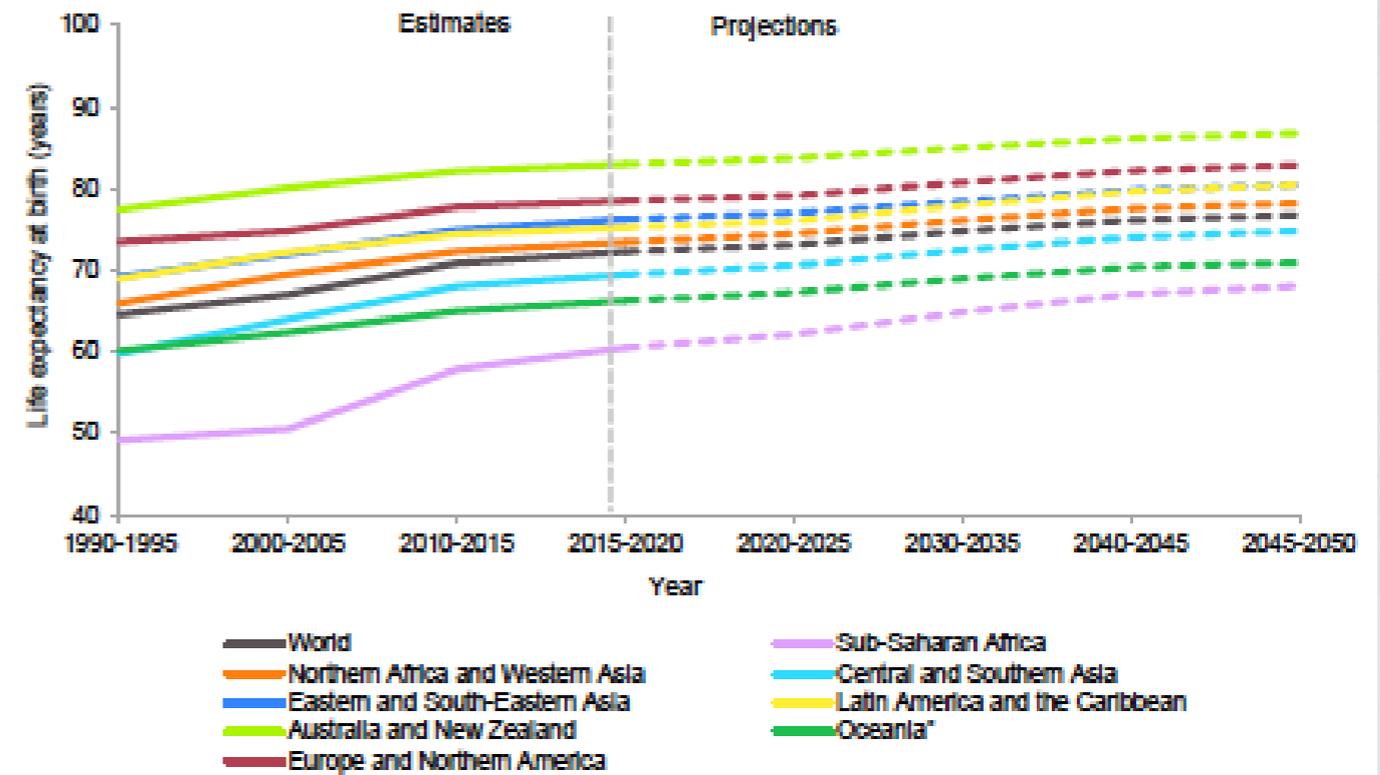
United Nations | Department of Economic and Social Affairs

World Population Ageing 2019

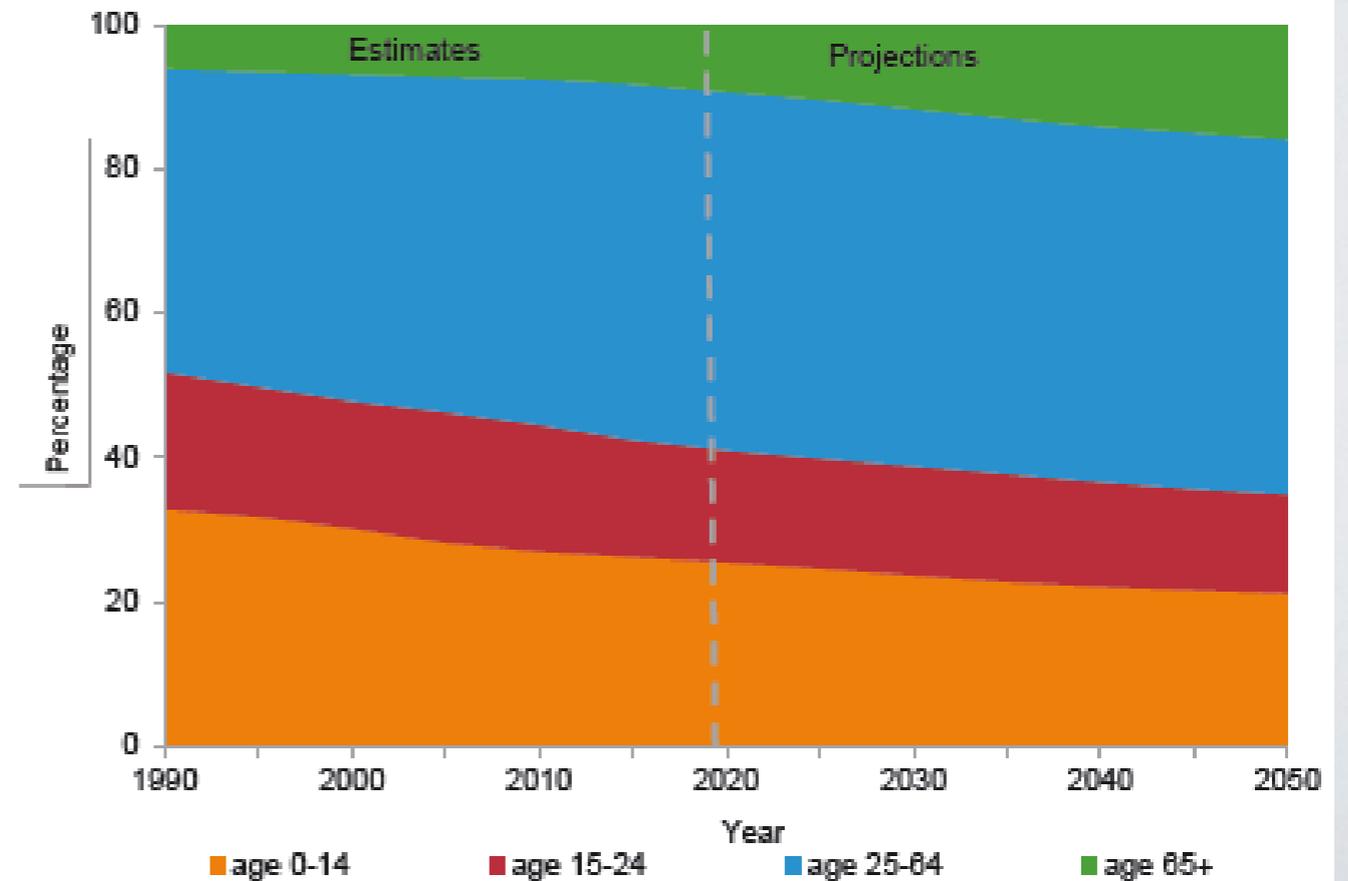
Highlights



Life expectancy at birth by region, both sexes combined (years), 1990-2050



Global population by broad age groups, 1990-2050 (percentage)



INVECCHIAMENTO, SENESCENZA E MALATTIE LEGATE ALL'ETÀ

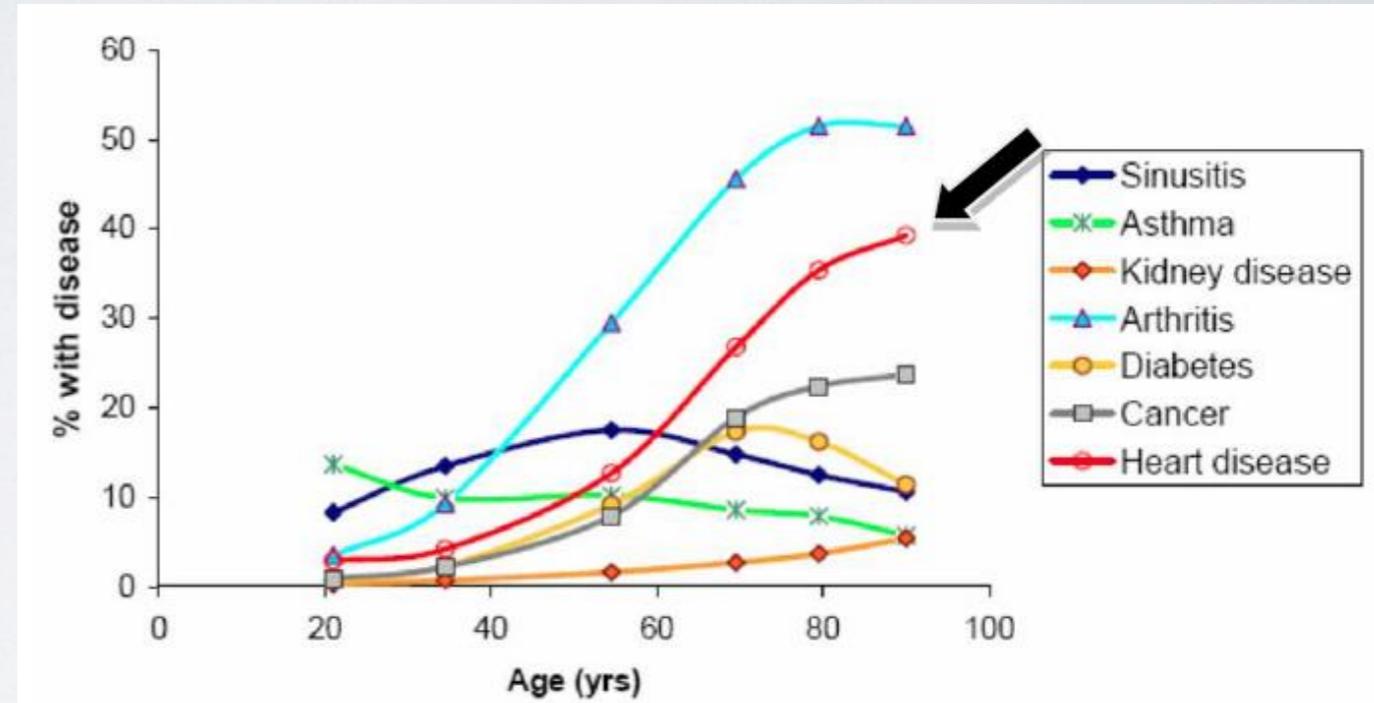
Frailty in Aging

Biological, Clinical
and Social Implications

Editors

O. Theou

K. Rockwood



Senescenza: progressiva perdita della capacità di rimpiazzare le cellule perse in seguito al normale ricambio o di riparare un danno.

Malattie legate all'età: artrosi, patologie cardiovascolari, malattie neoplastiche, T2DM mostrano una prevalenza che aumenta con l'età dell'individuo.

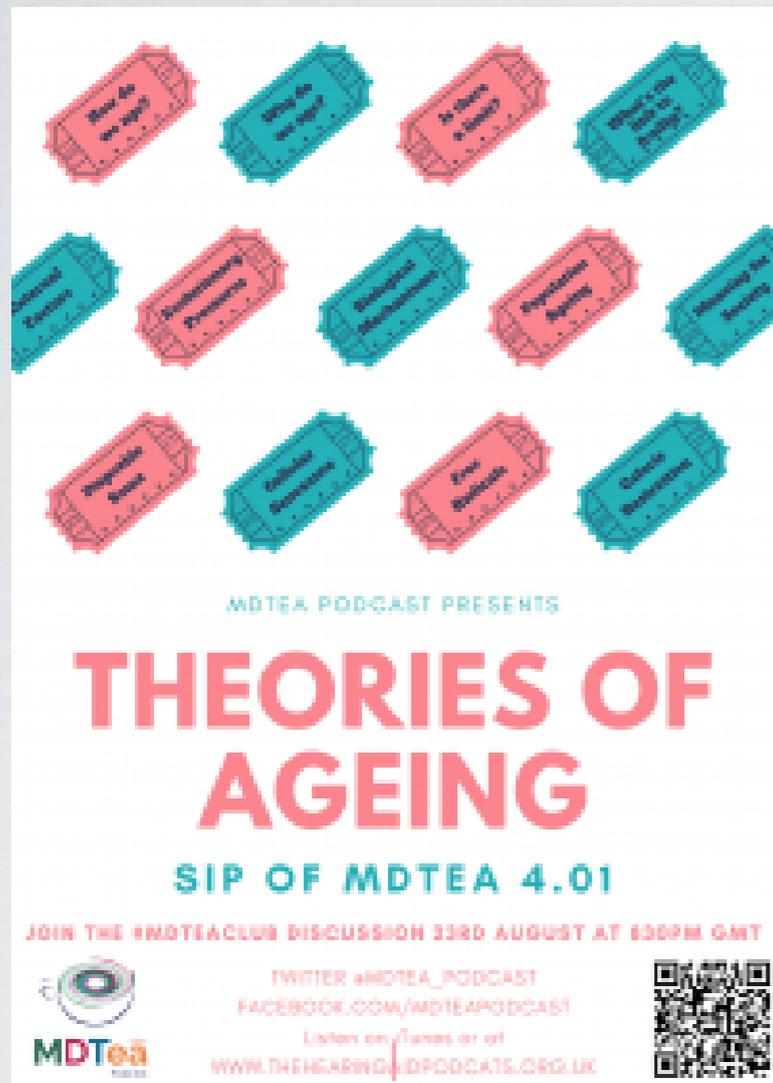
INVECCHIAMENTO

1. Perché invecchiamo?

1. È un processo cui vanno incontro tutti gli organismi viventi?
2. È un processo inarrestabile o no?
3. È stato selezionato dall'evoluzione o no?

2. Come invecchiamo?

PERCHÈ INVECCHIAMO?



MDTEA PODCAST PRESENTS

THEORIES OF AGEING

SIP OF MDTEA 4.01

JOIN THE #MDTEACLUB DISCUSSION 13RD AUGUST AT 100PM GMT

TWITTER @MDTEA_PODCAST
FACEBOOK.COM/MDTEAPODCAST
Listen on iTunes or at
WWW.THEHEARINGPODCASTS.ORG.UK

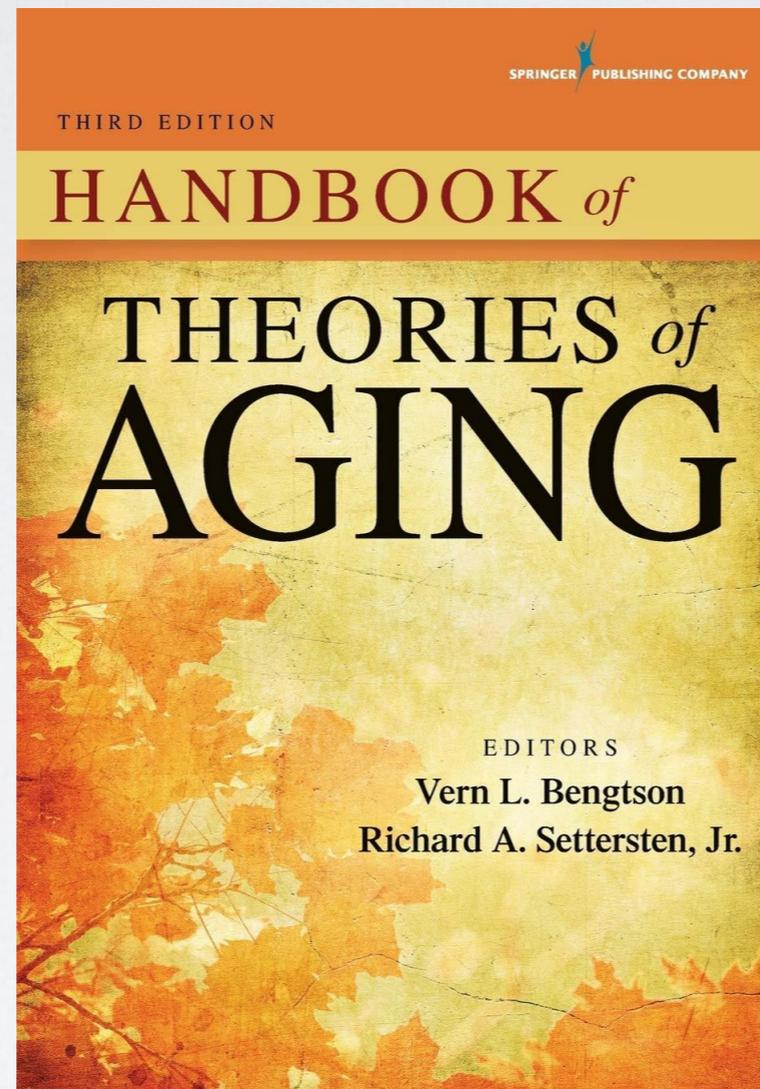


SPRINGER PUBLISHING COMPANY

THIRD EDITION

HANDBOOK of THEORIES of AGING

EDITORS
Vern L. Bengtson
Richard A. Settersten, Jr.



Interdisciplinary Topics in Gerontology
Editor: T. Fulop
Vol. 39

Aging Facts and Theories

Editors
L. Robert
T. Fulop

EVOLUTION
GENETICS
ENVIRONMENT
CELL AGING
LONGEVITY
FREE RADICALS

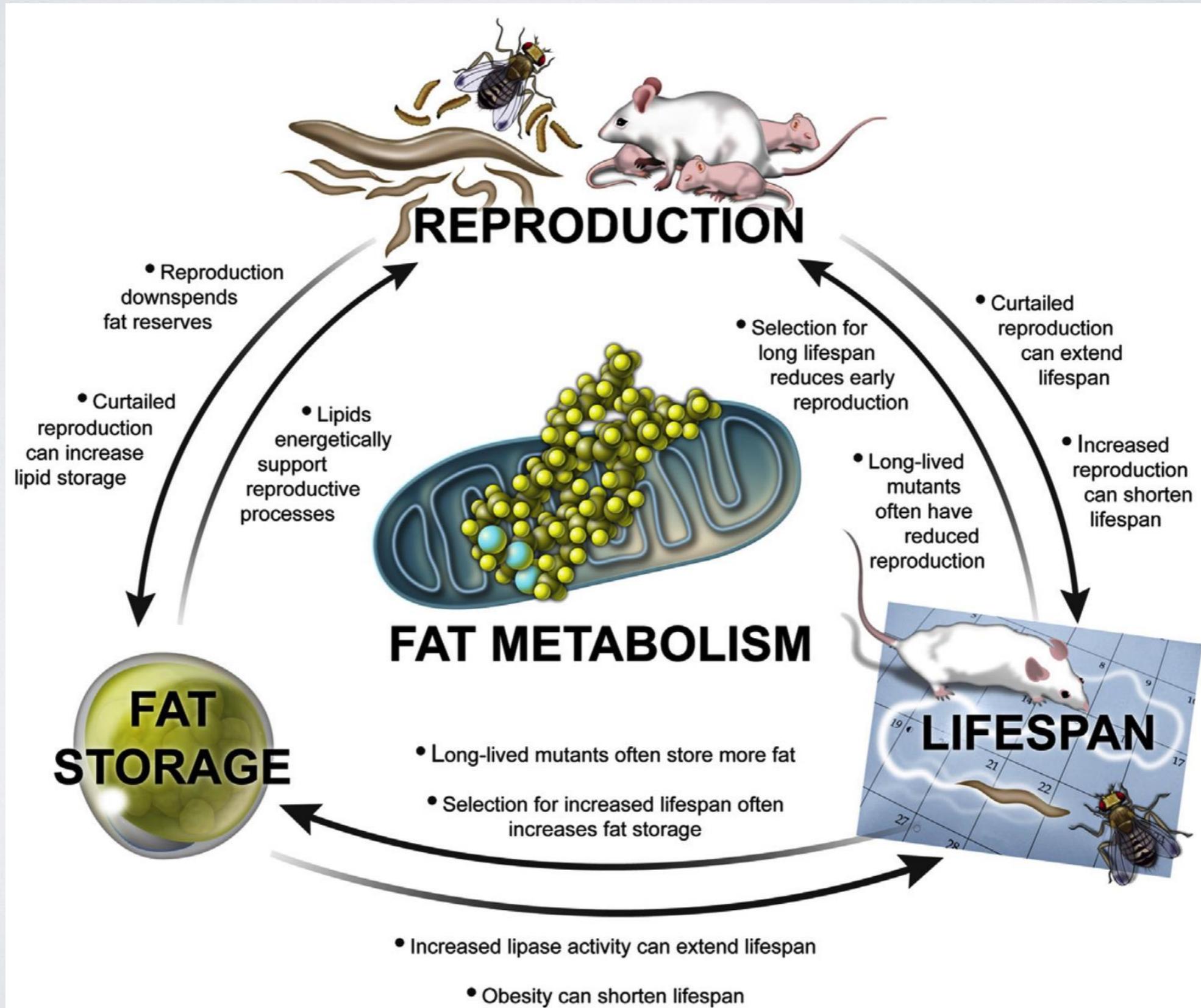


KARGER

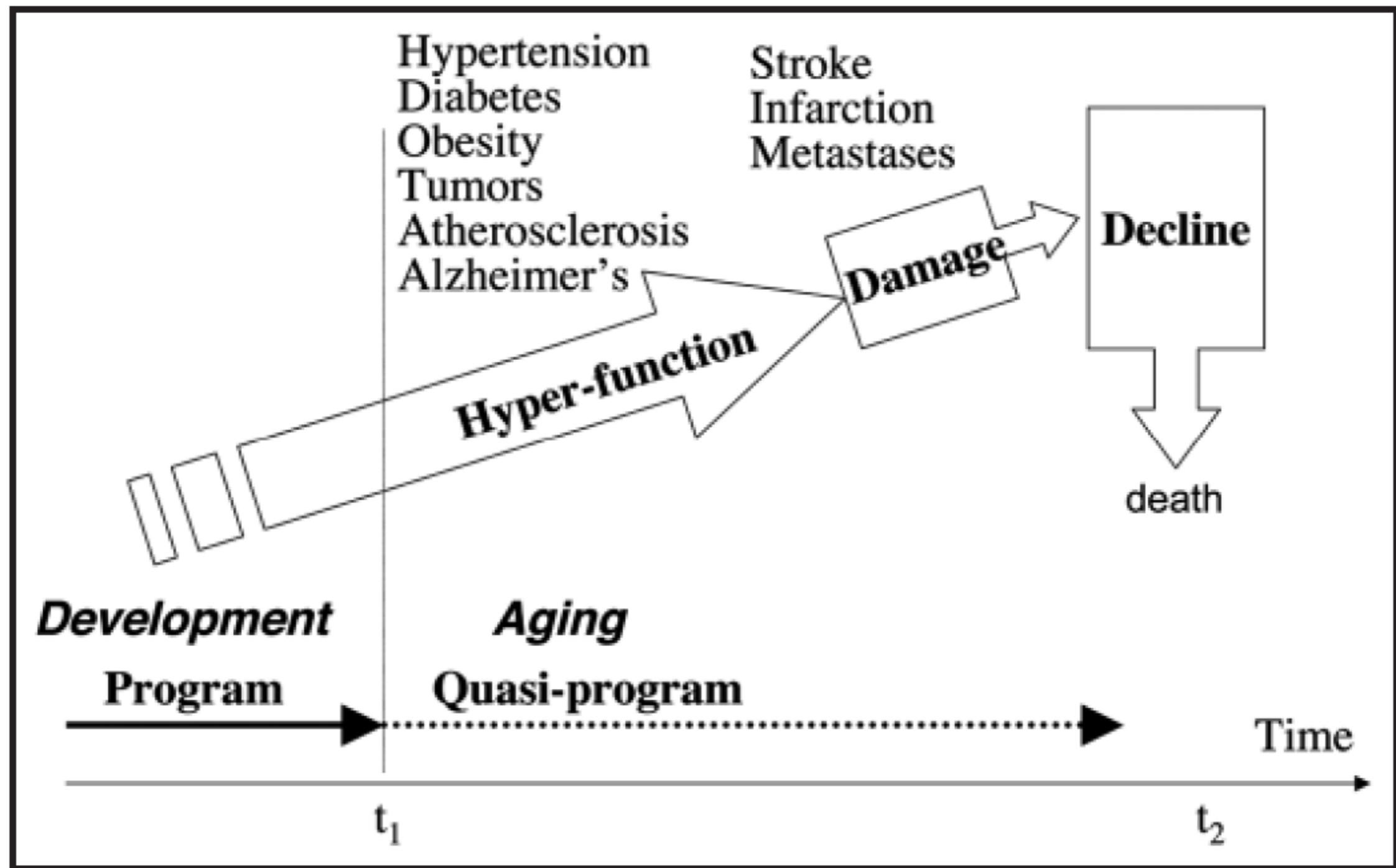


L'ombra della selezione naturale

INVECCHIAMENTO: UNA QUESTIONE DI SESSO?



INVECCHIAMENTO ED “IPERFUNZIONE”





CHRISTOPHER LANE/CONTOUR BY GETTY IMAGES

Irving Kahn, the oldest trader on Wall Street, is remarkably active despite being over 100 years of age — and scientists hope many more will match him.

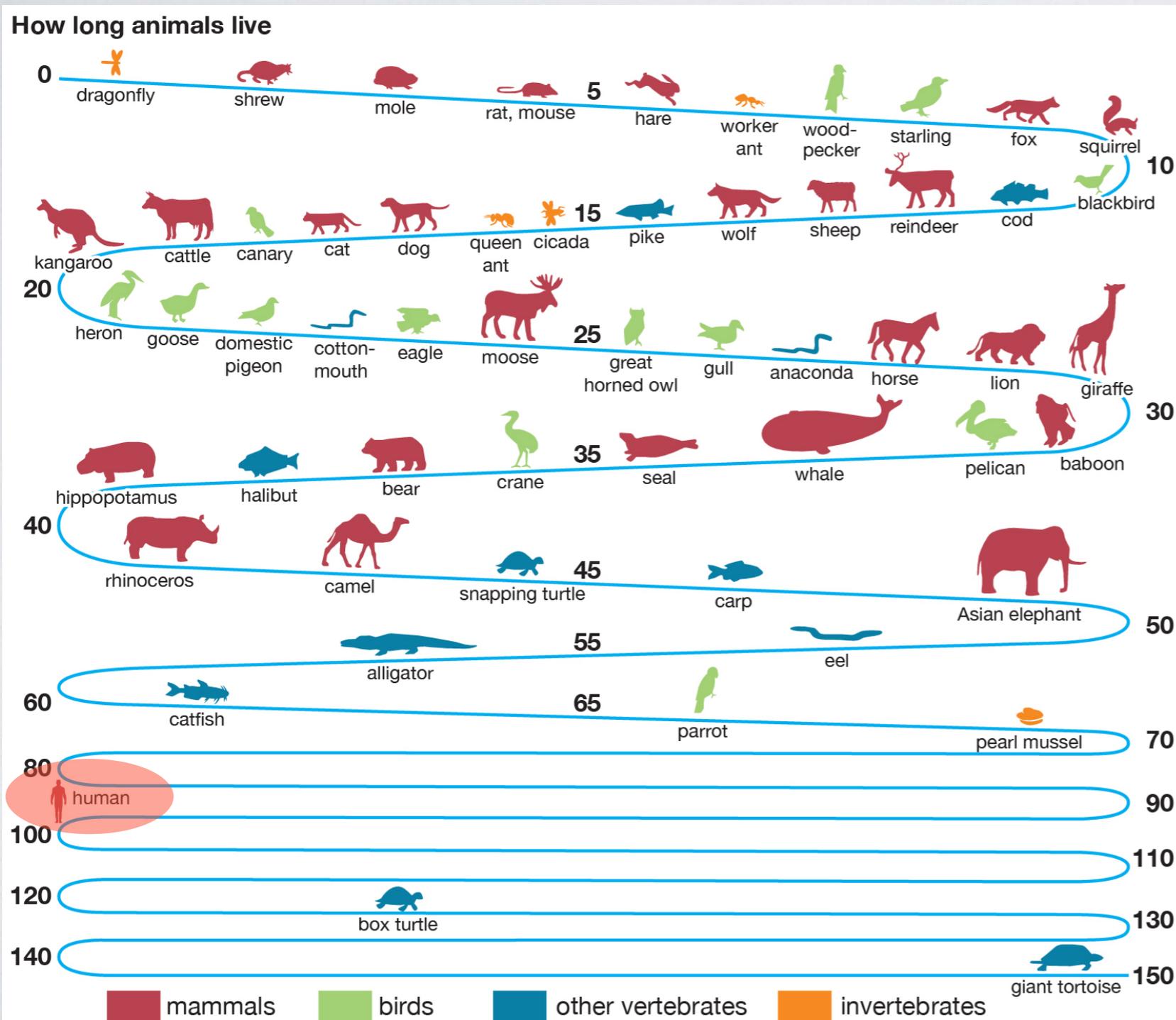
CENTENARIANS

Great expectations

Scientists are searching for a genetic blueprint that will enable humans to stay healthy and vital well into their old age.

**COMPRENDERE L'INVECCHIAMENTO STUDIANDO LA
LONGEVITÀ**

LONGEVITÀ E RESISTENZA ALLO STRESS



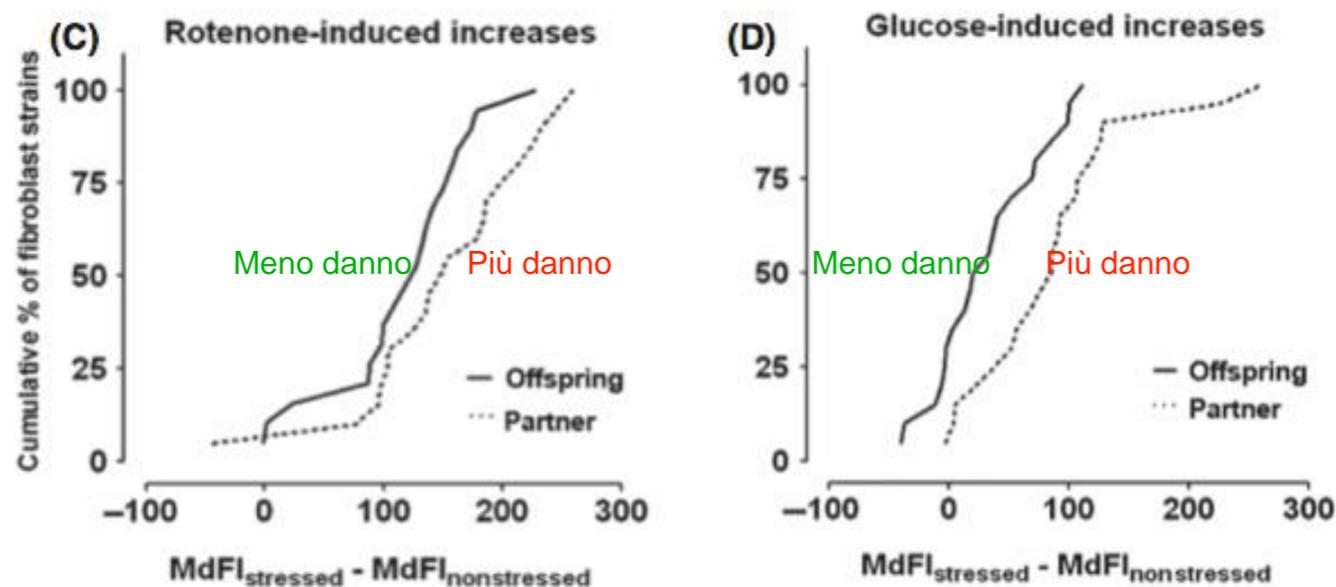
- La durata massima della vita è molto variabile nel regno animale.
- Uno dei fattori che meglio correla con la durata massima della vita di un determinato animale è la resistenza delle sue cellule ad uno stress.

Maximum ages, in years, that certain animals may be expected to reach, based on reports of zoos and estimates of biologists. (Data from S.S. Flower, "The Duration of Life in Animals," in *Proceedings of the London Zoological Society*.)

LONGEVITÀ E RESISTENZA ALLO STRESS



- Le cellule dei figli biologici di centenari sono più resistenti allo stress rispetto a quelle dei loro partner.



GENETICA E LONGEVITÀ



I sopravvissuti:

Insorgenza di patologia prima degli 80 anni (42%)



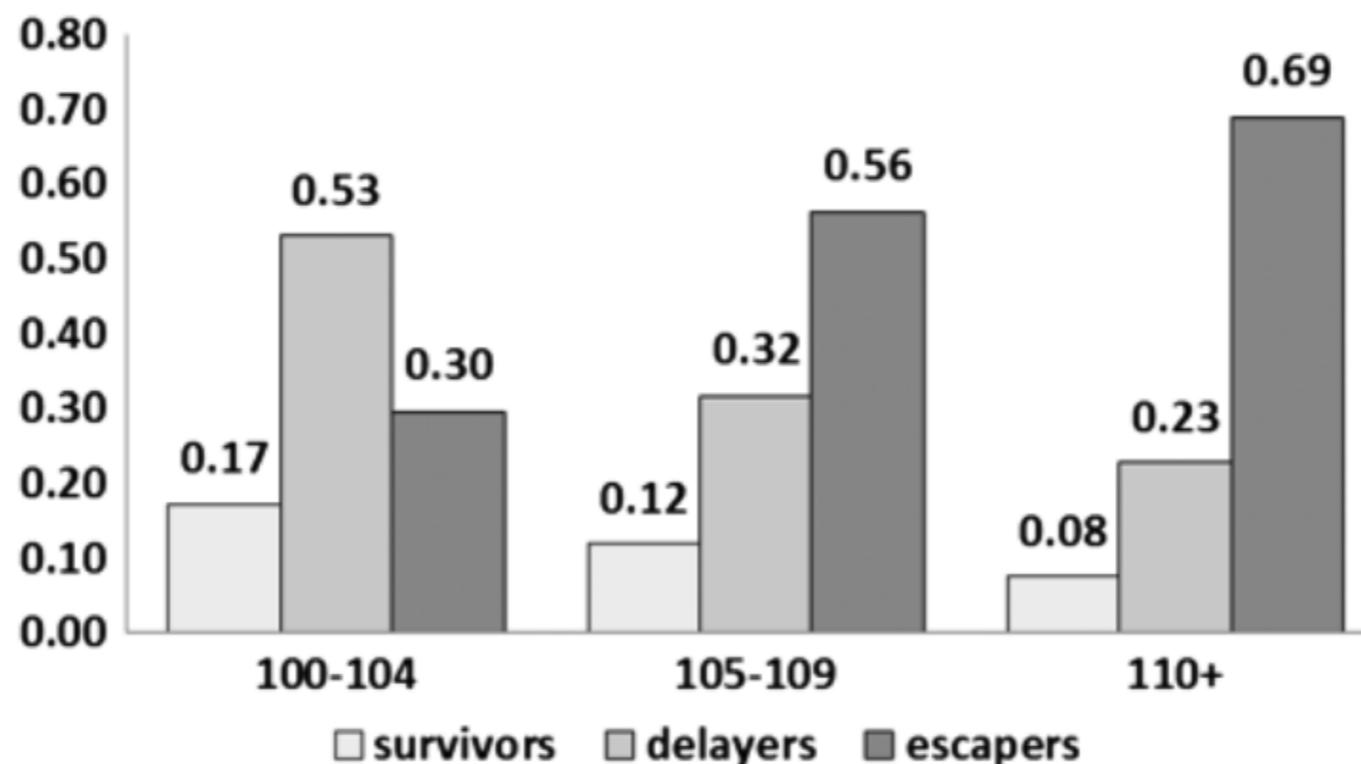
I temporeggiatori:

Insorgenza di patologia dopo gli 80 anni (45%)



I fuggitivi:

giungono a 100 anni senza patologie rilevanti (13%)



IMPARARE DAI CENTENARI

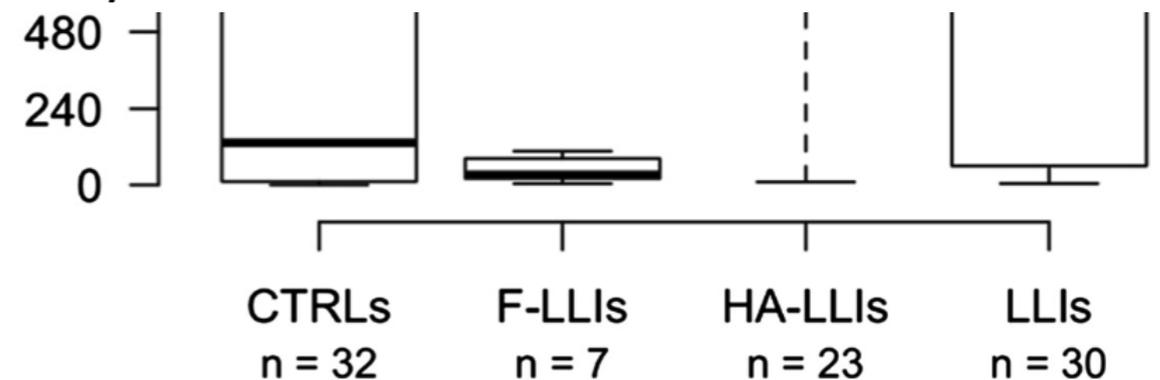
- Esistono delle varianti geniche associate a longevità eccezionale che permettono ai portatori di evitare l'insorgenza di malattie legate all'età.
- Ad esempio, una mutazione del gene *BPIFB4* migliora la funzionalità cardiovascolare, mentre altre mutazioni sullo stesso gene si associano ad ipertensione.

Genetic Analysis Reveals a Longevity-Associated Protein Modulating Endothelial Function and Angiogenesis

Francesco Villa,* Albino Carrizzo,* Chiara C. Spinelli,* Anna Ferrario,* Alberto Malovini, Anna Maciag, Antonio Damato, Alberto Auricchio, Gaia Spinetti, Elena Sangalli, Zexu Dang, Michele Madonna, Mariateresa Ambrosio, Leonilda Sita, Paolo Picini, Costanza Calò

A rare genetic variant of *BPIFB4* predisposes to high blood pressure via impairment of nitric oxide signaling

Carmine Vecchione^{1,2}, Francesco Villa³, Albino Carrizzo¹, Chiara Carmela Spinelli³, Antonio Damato¹, Mariateresa Ambrosio¹, Anna Ferrario⁴, Michele Madonna¹, Annachiara Uccellatore⁵, Silvia Lupini⁵, Anna Maciag³, Larisa Ryskalin⁶, Luciano Milanese⁴, Giacomo Frati^{1,7}, Sebastiano Sciarretta^{1,7}, Riccardo Bellazzi^{8,9}, Stefano Genovese¹⁰, Antonio Ceriello¹⁰, Alberto Auricchio^{11,12}, Alberto Malovini⁸ & Annibale Alessandro Puca^{2,3}



EPIGENETICA E LONGEVITÀ

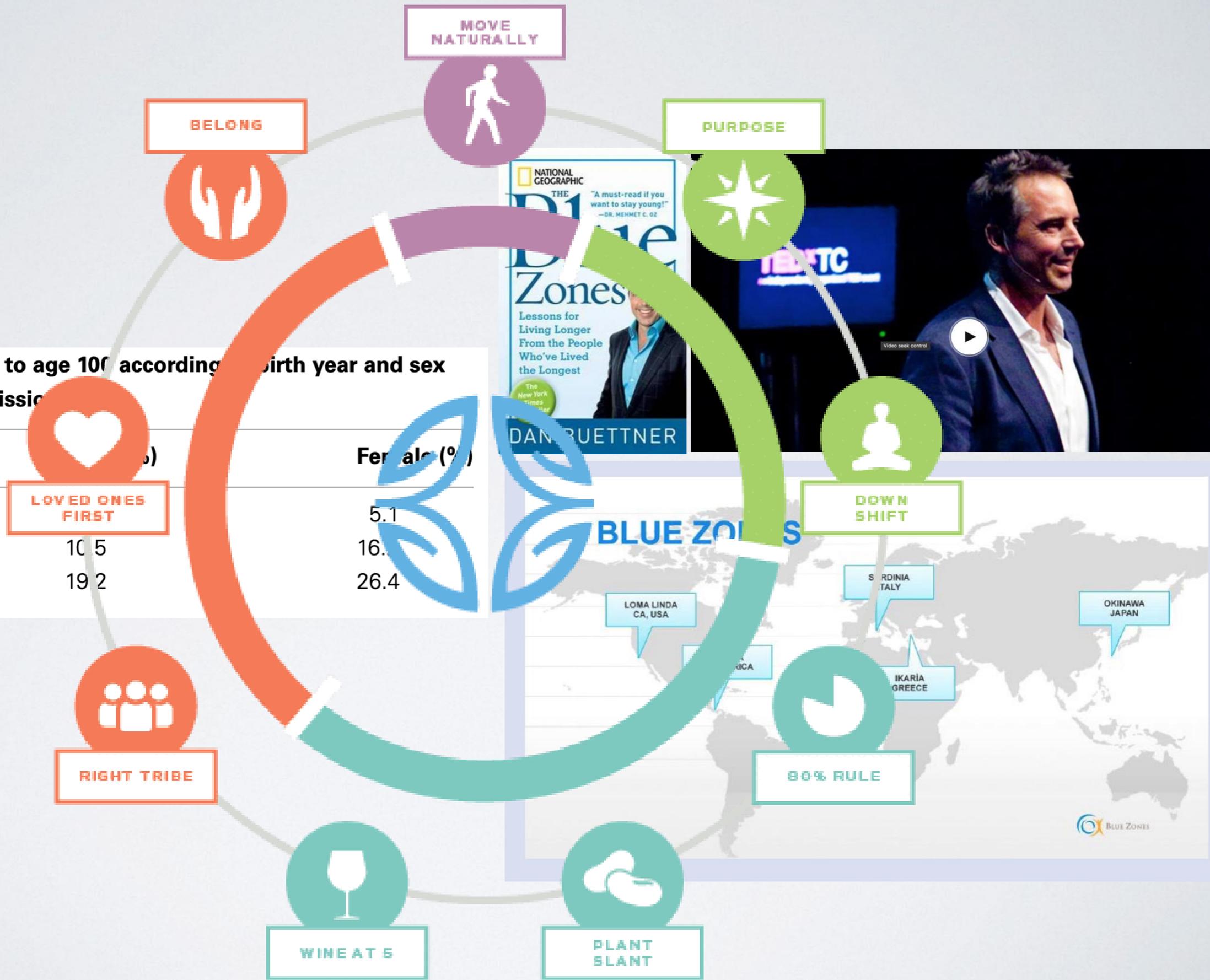


Table 1 | Chance of living to age 100 according to birth year and sex
(directly from with permission)

Year of birth	Male (%)	Female (%)
1931	5.1	5.1
1961	10.5	16.4
1991	19.2	26.4

GENERALIZZAZIONE

L'invecchiamento è un processo legato ad alterazione della regolazione dell'espressione genica nell'età avanzata:

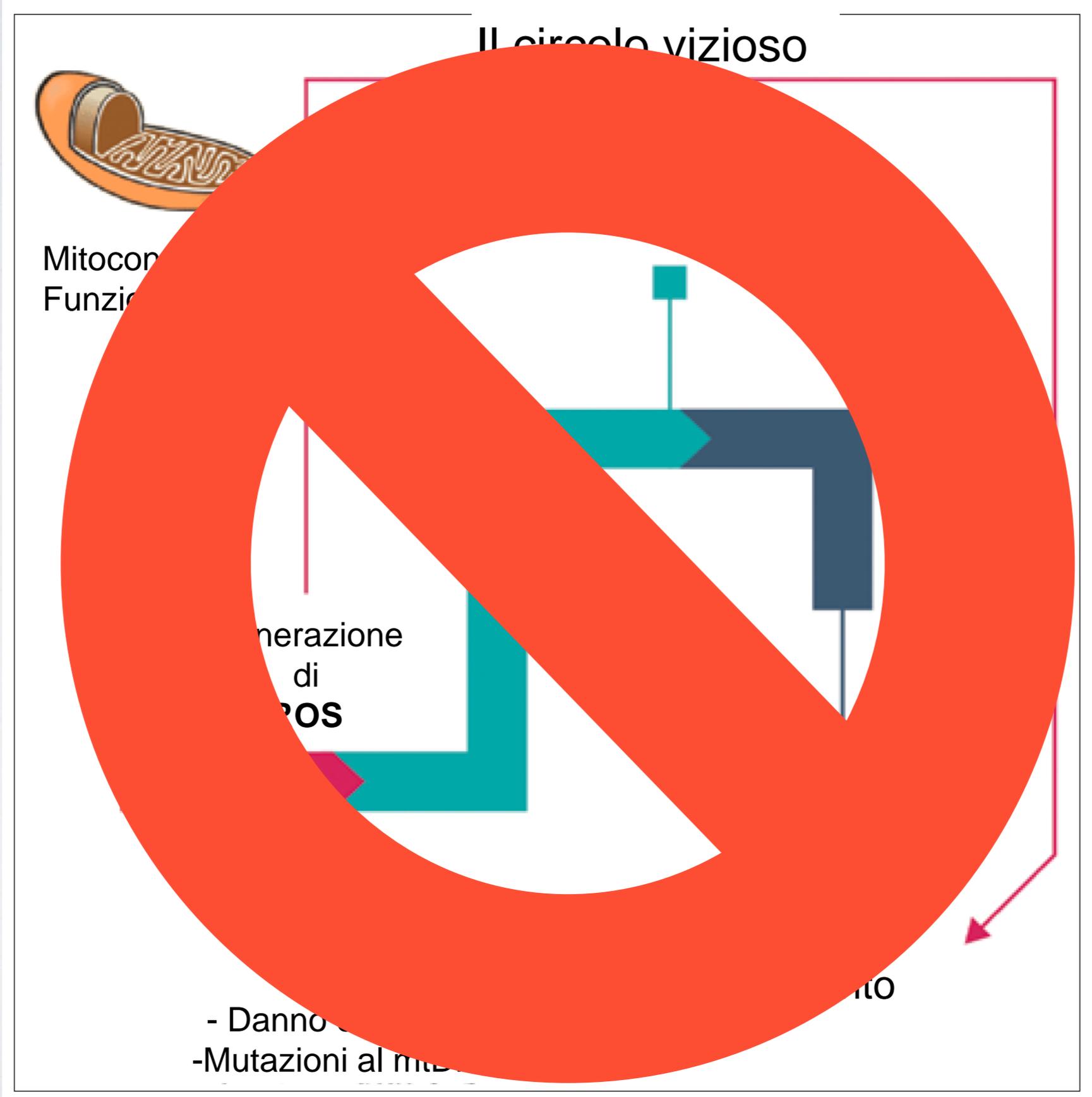
1.iperfunzione di vie metaboliche biosintetiche;

2.ipofunzione di vie protettive.

Sia fattori **genetici** che fattori **epigenetici** modulano questo processo.

COME INVECCHIAMO?

IL PROBLEMA SONO I RADICALI LIBERI?



SENESCENZA CELLULARE

TIMELINE

Hayflick, his limit, and cellular ageing

Jerry W. Shay and Woodring E. Wright

Almost 40 years ago, Leonard Hayflick discovered that cultured normal human cells have limited capacity to divide, after which they become senescent — a phenomenon now known as the 'Hayflick limit'. Hayflick's findings were strongly challenged at the time, and continue to be questioned in a few circles, but his achievements have enabled others to make considerable progress towards understanding and manipulating the molecular mechanisms of ageing.

To set Hayflick's discoveries in context, we need to go back to 1881 (TIMELINE, overleaf), when the German biologist August Weismann¹ speculated that "death takes place because a worn-out tissue cannot forever renew itself, and because a capacity for increase by means of cell division is not everlasting but finite". This concept, which was almost entirely forgotten by the time Hayflick began his work, was later challenged by the French Nobel-prize-winning surgeon Alexis Carrel, who suggested that all cells explanted

in culture are immortal, and that the lack of continuous cell replication was due to ignorance on how best to cultivate the cells. Carrel's view was based on his and Albert Ebeling's work, done at the Rockefeller Institute in New York City, in which they claimed that chick heart fibroblasts grew con-

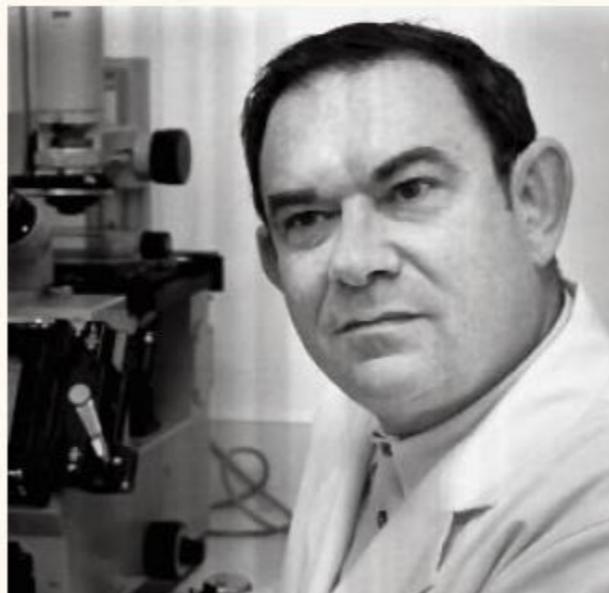
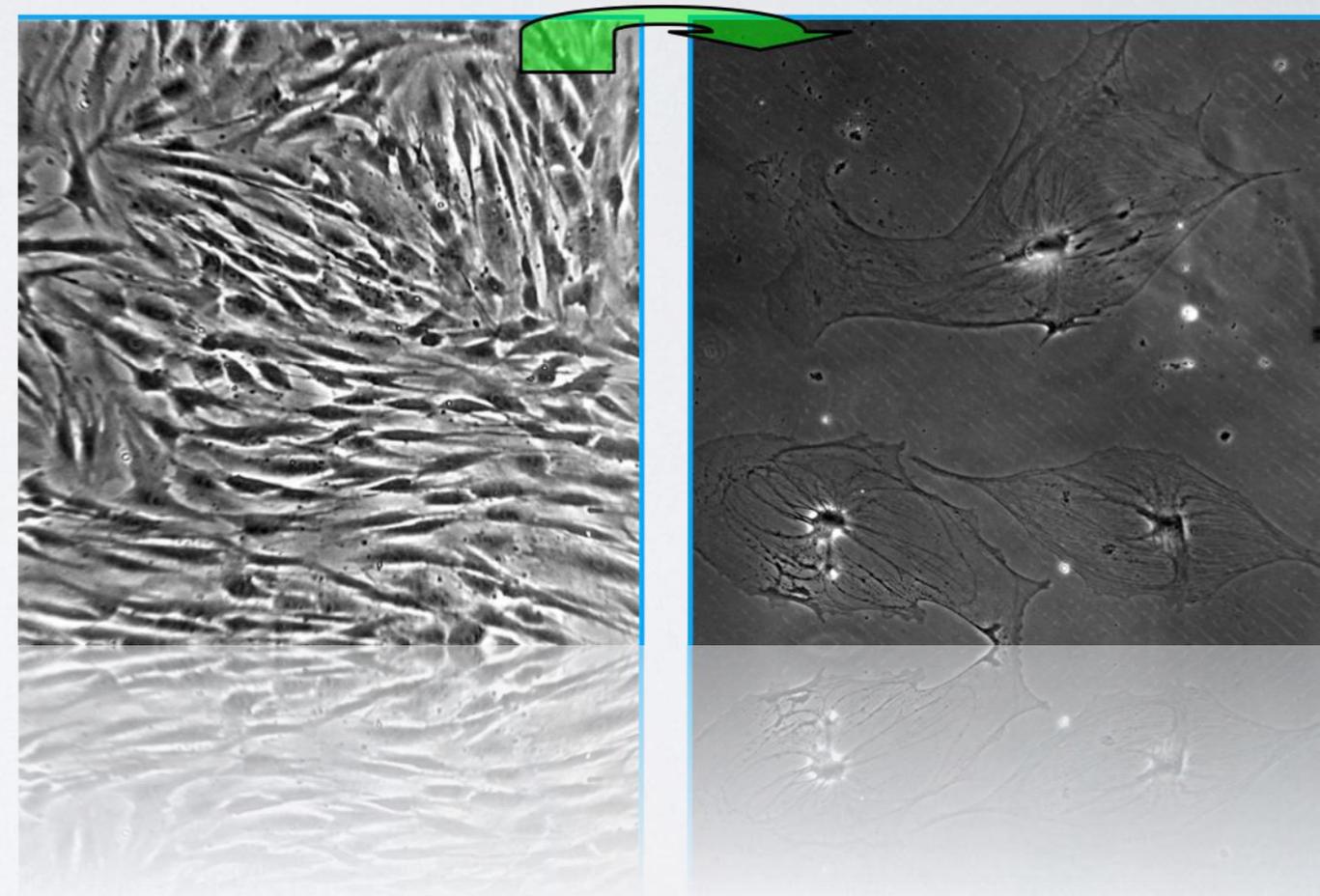
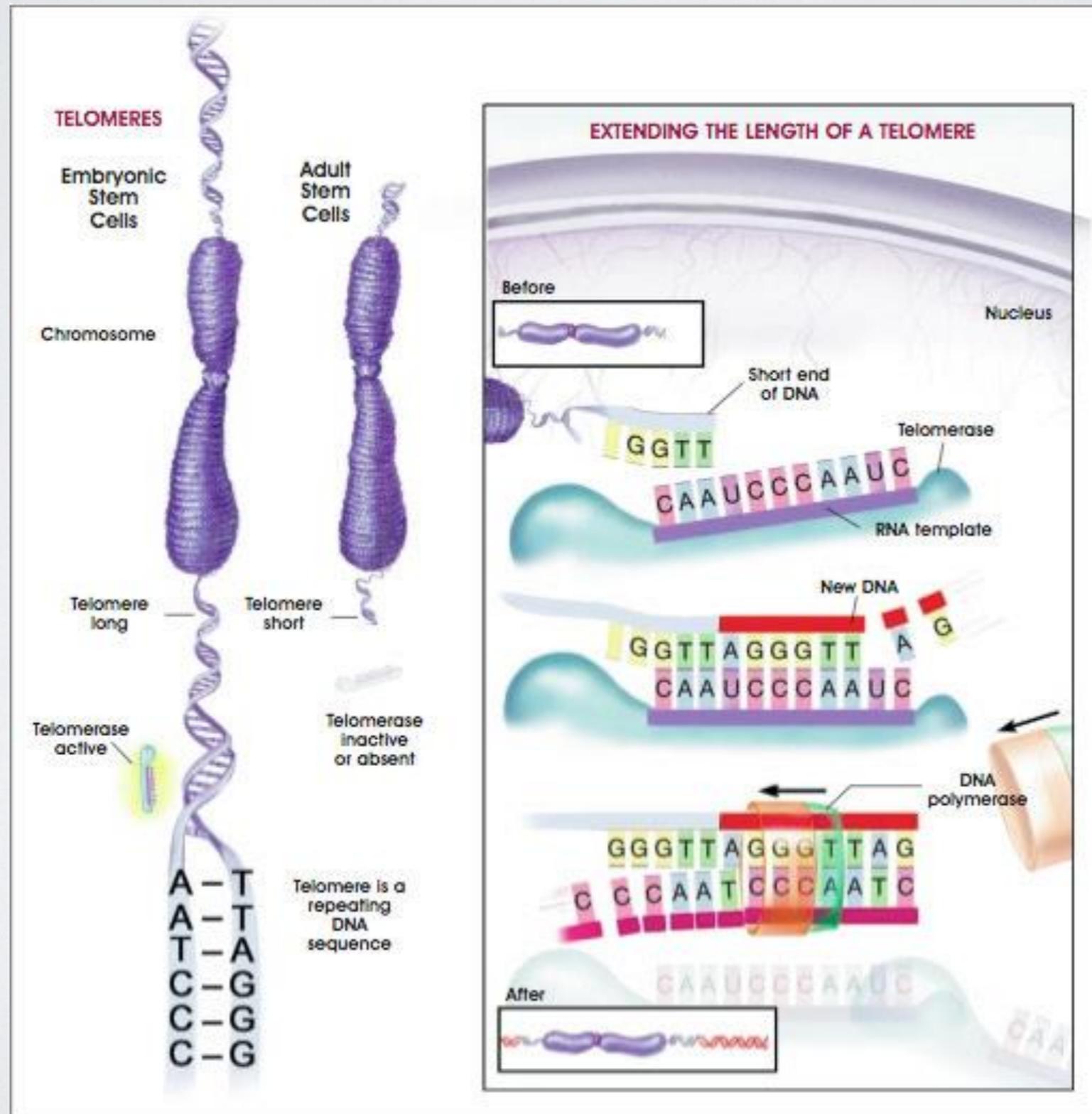


Figure 1 | Leonard Hayflick in 1988.
(Photograph: Peter Argentine.)



TELOMERI, TELOMERASI ED OROLOGIO BIOLOGICO

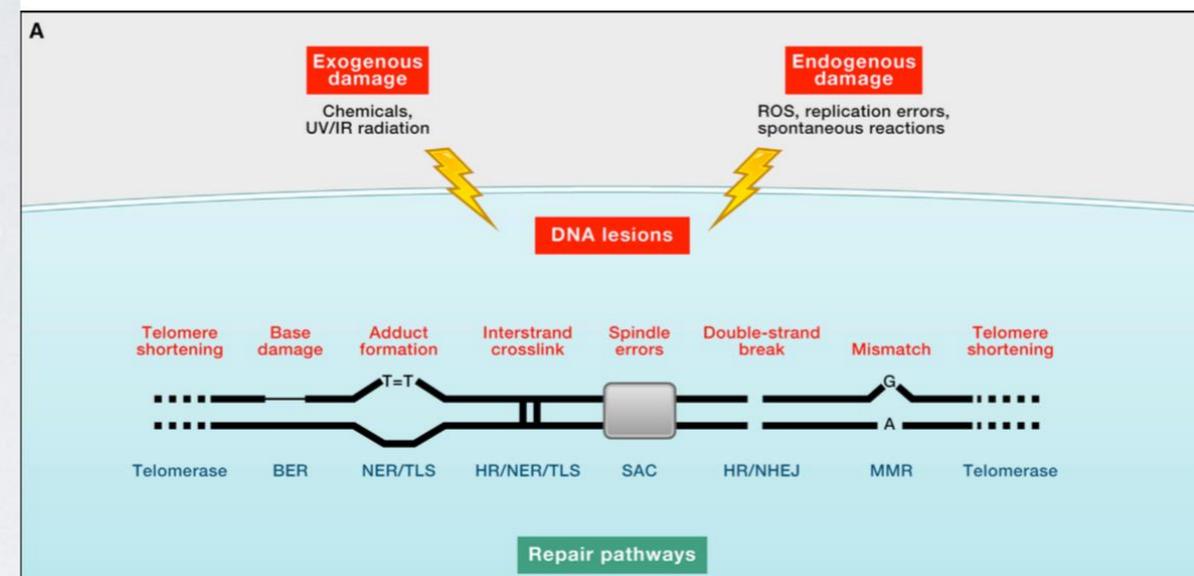


SEGNI DISTINTIVI DELL'INVECCHIAMENTO



DANNO AL DNA

- Difetti nei meccanismi di riparazione del DNA si associano a sindromi progeroidi.
- Anche la formazione di danni che possono essere riparati lasciano delle “cicatrici” epigenetiche nel DNA e possono indurre alterazioni tipiche dell’invecchiamento.



Controlled induction of DNA double-strand breaks in the mouse liver induces features of tissue ageing

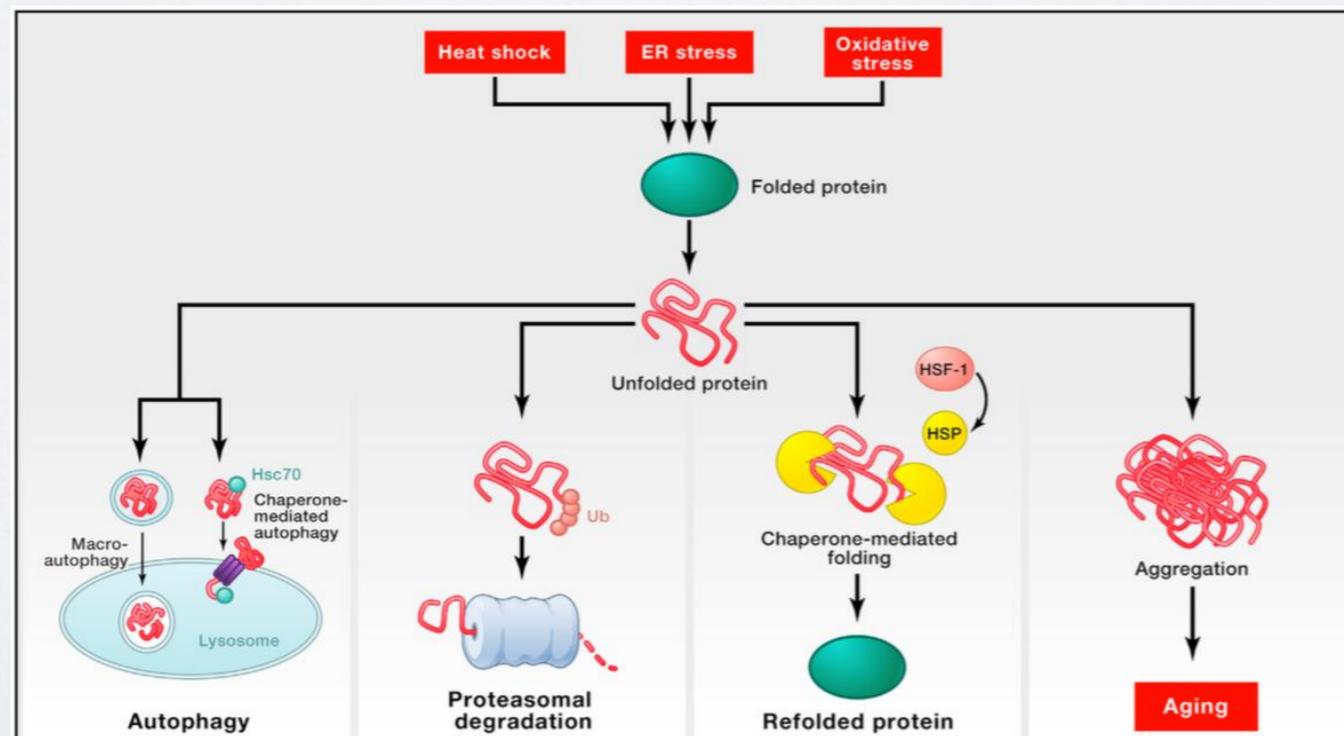
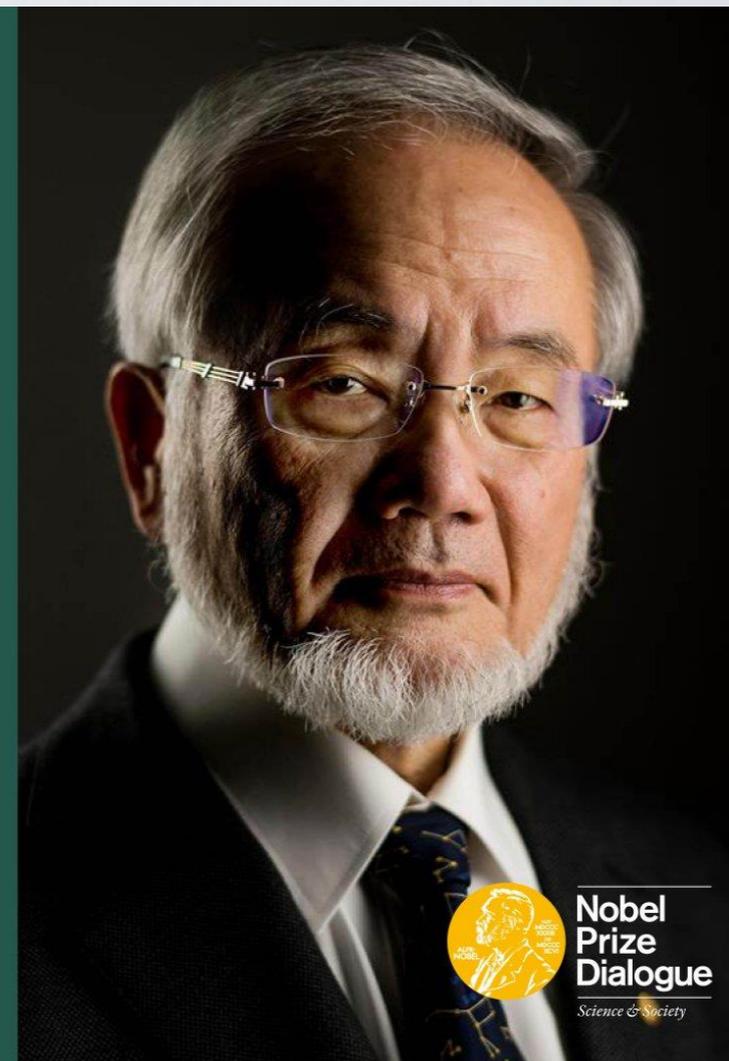
Ryan R. White¹, Brandon Milholland¹, Alain de Bruin², Samuel Curran^{3,†}, Remi-Martin Laberge³, Harry van Steeg⁴, Judith Campisi^{3,5}, Alexander Y. Maslov¹ & Jan Vijg¹

DNA damage has been implicated in ageing, but direct evidence for a causal relationship is lacking, owing to the difficulty of inducing defined DNA lesions in cells and tissues without simultaneously damaging other biomolecules and cellular structures. Here we directly test whether highly toxic DNA double-strand breaks (DSBs) alone can drive an ageing phenotype using an adenovirus-based system based on tetracycline-controlled expression of the *SacI* restriction enzyme. We deliver the adenovirus to mice and compare molecular and cellular end points in the liver with normally aged animals. Treated, 3-month-old mice display many, but not all signs of normal liver ageing as early as 1 month after treatment, including ageing pathologies, markers of senescence, fused mitochondria and alterations in gene expression profiles. These results, showing that DSBs alone can cause distinct ageing phenotypes in mouse liver, provide new insights in the role of DNA damage as a driver of tissue ageing.

MALRIPIEGAMENTO PROTEICO

"Life is an equilibrium state between synthesis and degradation of proteins."

Yoshinori Ohsumi, 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine



RESTRIZIONE CALORICA E SENSORI DEI NUTRIENTI

VALTER
LONGO



LA DIETA DELLA LONGEVITÀ



Dallo scienziato che ha rivoluzionato
la ricerca su staminali e invecchiamento,
la DIETA MIMA-DIGIUNO per vivere sani
fino a 110 anni

TUTTI I
PROVENTI
DELL'AUTORE
DEVOLUTI ALLA
RICERCA

VALLARDI

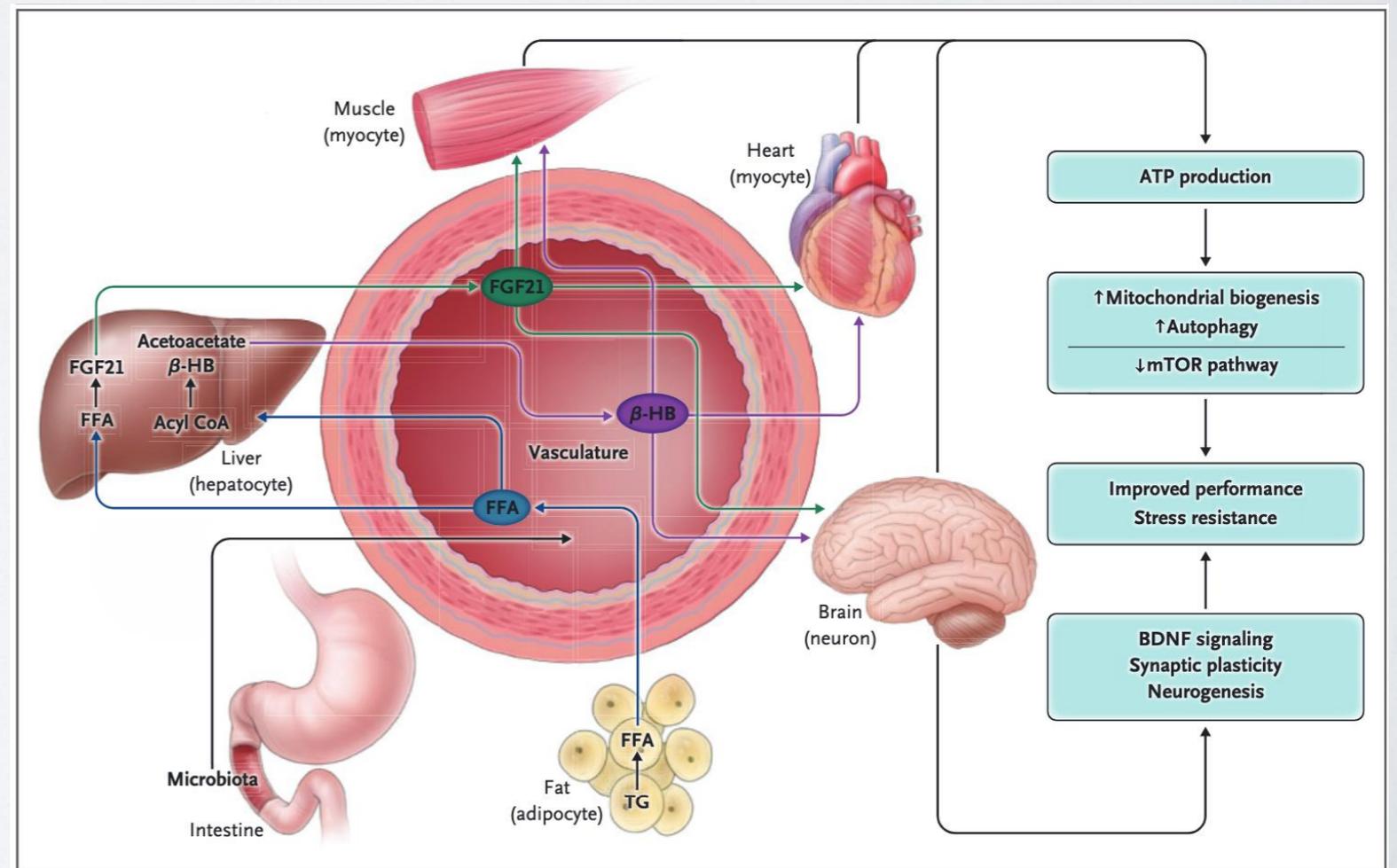
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., Editor

Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease

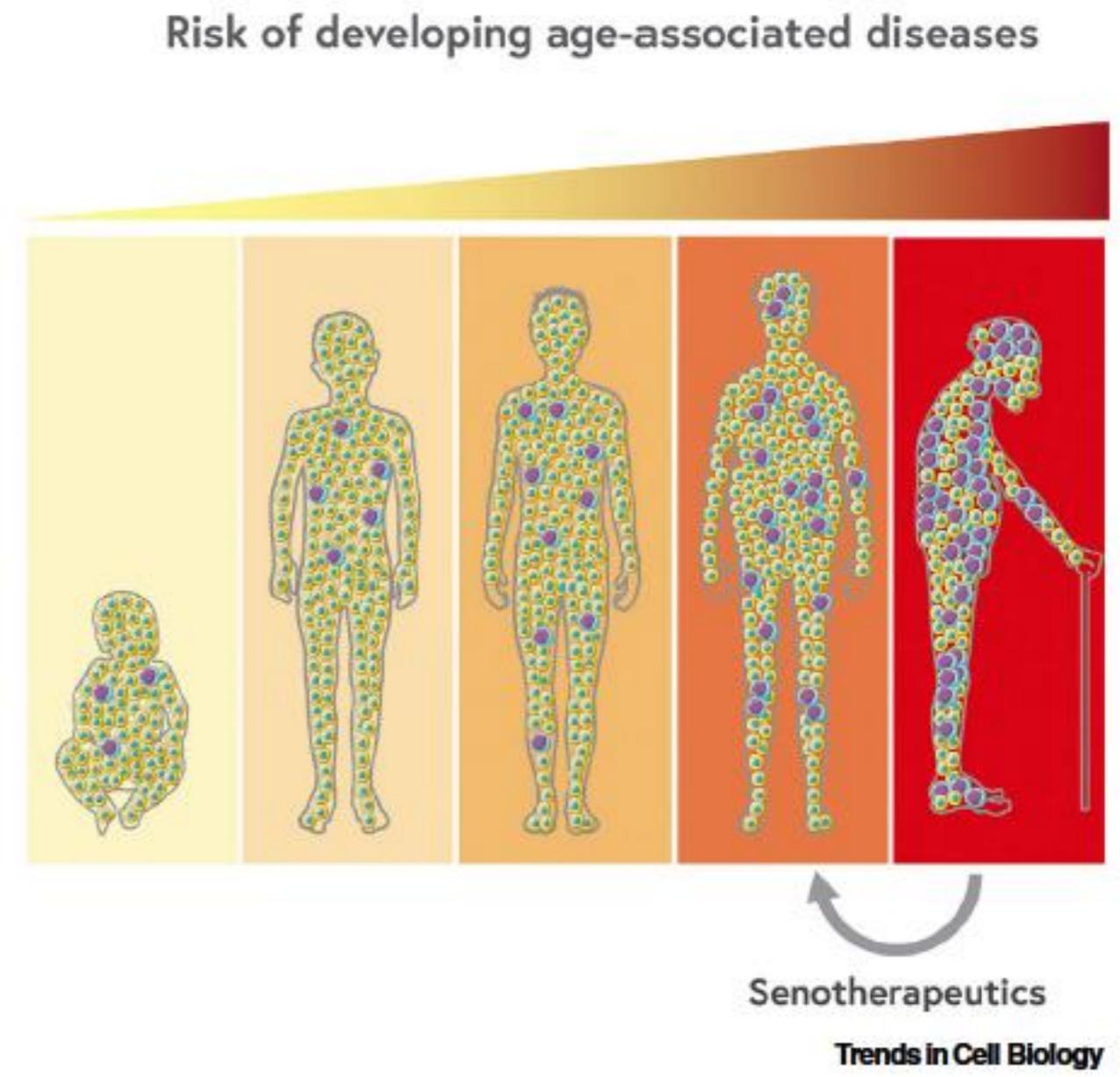
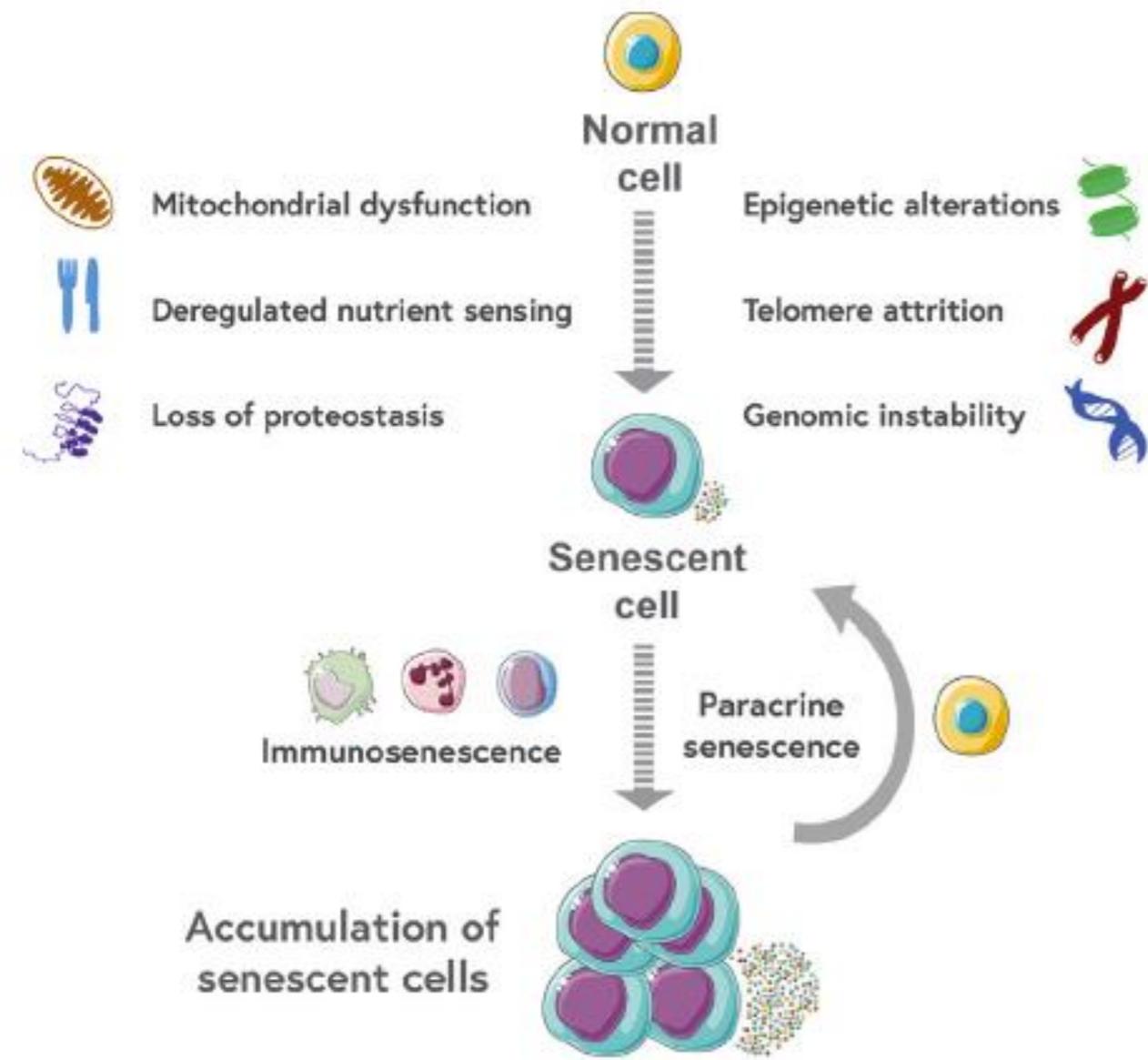
Rafael de Cabo, Ph.D., and Mark P. Mattson, Ph.D.



Rolle, I. G. *et al.* Cell Senescence in Cardiac Repair and Failure. *Curr Stem Cell Res T* **15**, 685–695 (2020).

Fontana, L. & Partridge, L. Promoting Health and Longevity through Diet: From Model Organisms to Humans. *Cell* **161**, 106–118 (2015).

SENESCENZA CELLULARE ED INVECCHIAMENTO



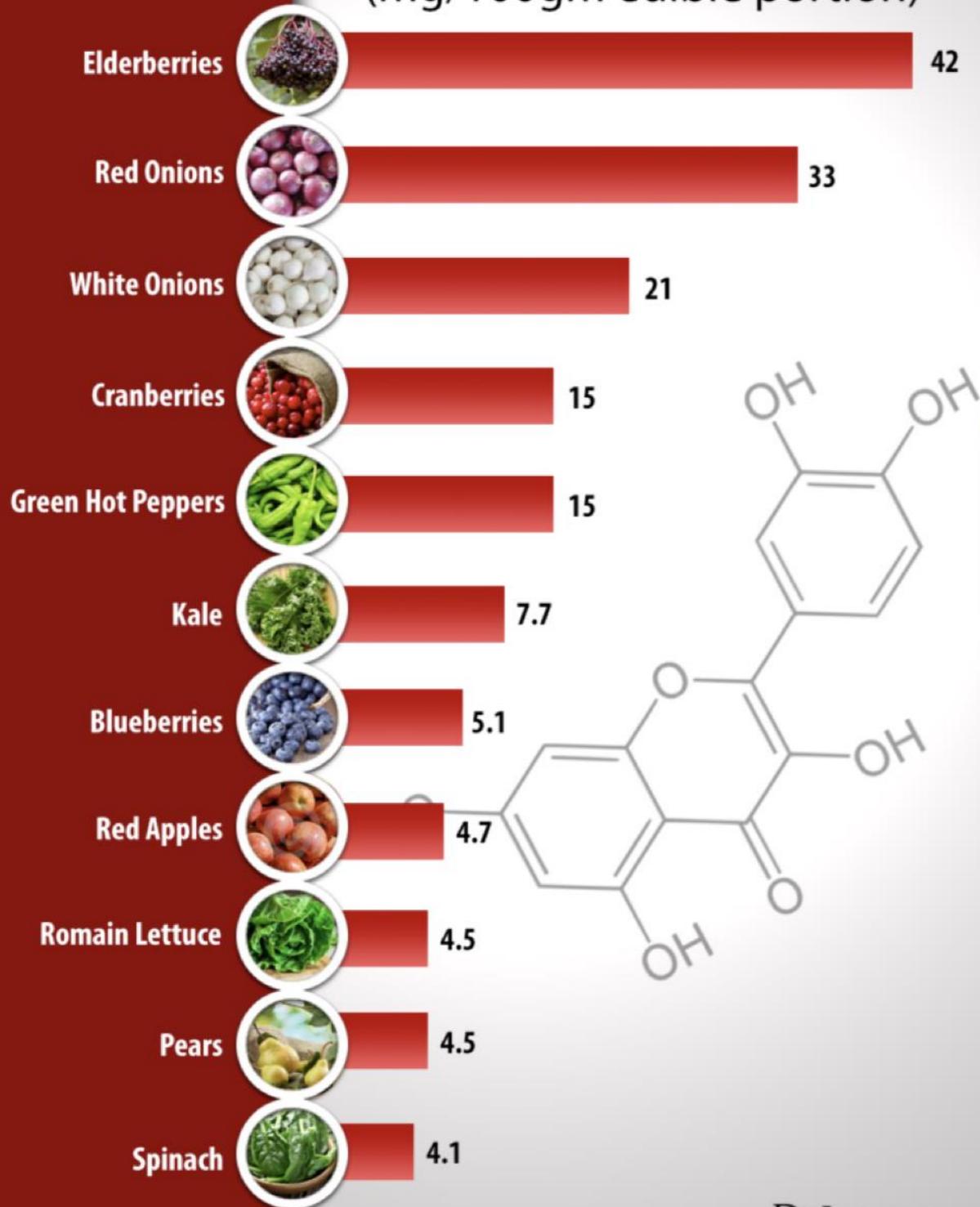
**L'INVECCHIAMENTO É UNA
CONDIZIONE IRREVERSIBILE?**

L'ERADICAZIONE DI CELLULE SENESCENTI RALLENTA L'INVECCHIAMENTO NEL TOPO

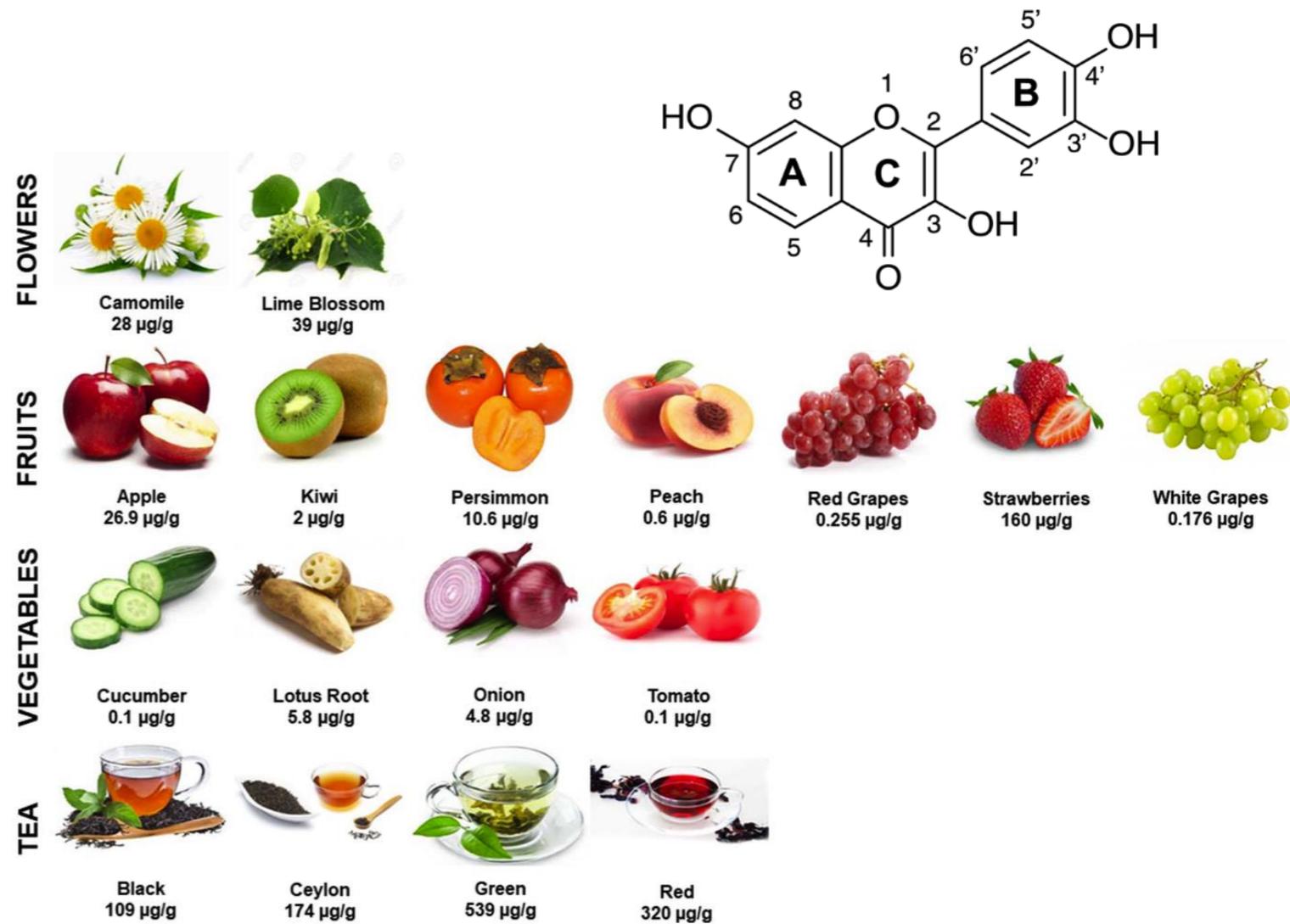


SENOLITICI

Quercetin Content (mg/100gm edible portion)

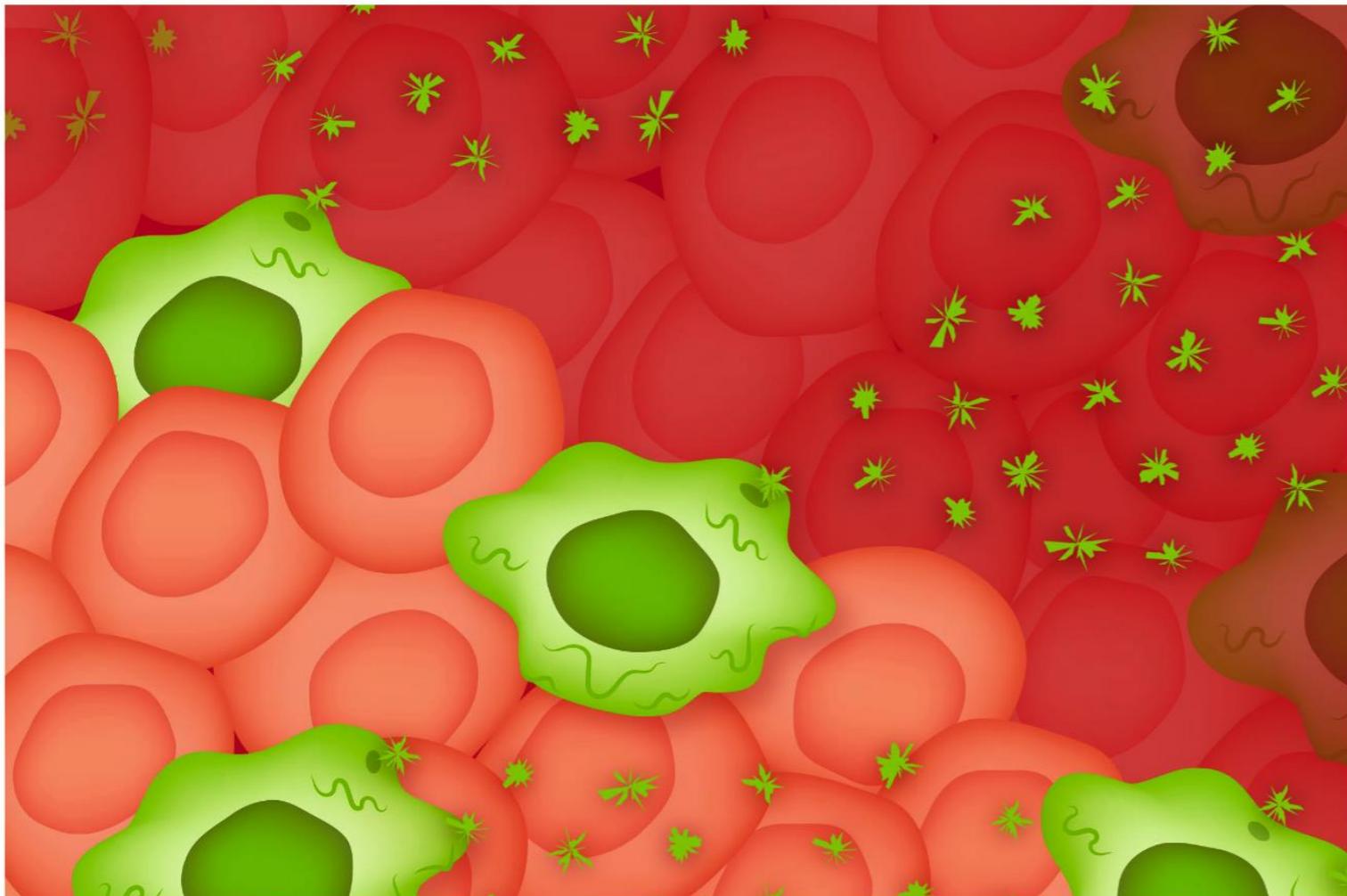


Fisetin Content



Sundarraaj, K., Raghunath, A. & Perumal, E. A review on the chemotherapeutic potential of fisetin: In vitro evidences. *Biomed Pharmacother* **97**, 928–940 (2018).

SPERIMENTAZIONE CLINICA



Credit: Erin Dewalt

Send in the senolytics

Despite early failures in the clinic, the idea of anti-aging therapies that purge the body of dying cells is gaining traction with a raft of startups now focused on senescence.

Elie Dolgin

UNITY Biotechnology Announces 12-week data from UBX0101 Phase 2 Clinical Study in Patients with Painful Osteoarthritis of the Knee

August 17, 2020 07:00 ET | Source: [Unity Biotechnology, Inc.](#)

- **UBX0101 failed to meet 12-week primary endpoint**
- **Guidance for UNITY's Bcl-xL inhibitor UBX1325 in retinal disease remains unchanged**
- **UNITY to focus senescence programs on ophthalmologic and neurologic diseases in near-term**
- **UNITY to hold investor and analyst conference call today, Monday, August 17, 2020, at 8:00 a.m. EDT**

TERAPIA ISPIRATA DA STUDI SU CENTENARI

- BPIFB4 si riscontra ad alti livelli nel plasma di soggetti longevi,
- Terapia genica o supplementazione di BPIFB4 è in grado di ridurre lo sviluppo di aterosclerosi, di migliorare la funzione cardiaca in animali diabetici e di ridurre la fragilità di animali senescenti.
- Ad oggi il trattamento è ancora sperimentale e non è stato testato nell'uomo

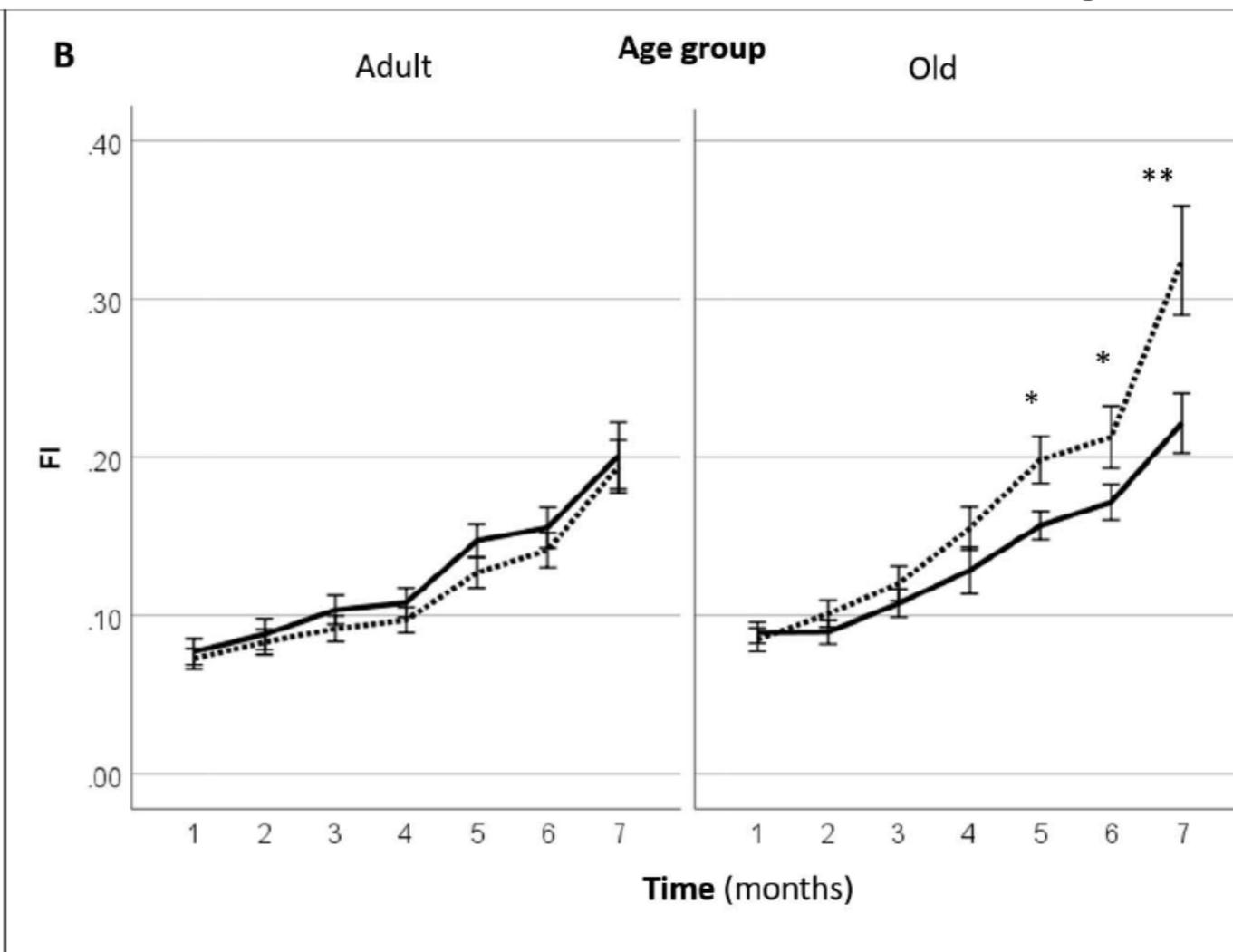
www.aging-us.com

AGING 2019, Vol. 11, No. 16

Research Paper

LAV-BPIFB4 associates with reduced frailty in humans and its transfer prevents frailty progression in old mice

Marco Malavolta¹, Serena Dato², Francesco Villa³, Francesco De Rango², Francesca Iannone², Anna Ferrario³, Anna Maciag³, Elena Ciaglia⁴, Antonio D'amato⁵, Albino Carrizzo⁵, Andrea Basso¹, Fiorenza Orlando⁶, Mauro Provinciali^{1,6}, Paolo Madeddu⁷, Giuseppe Passarino², Carmine Vecchione^{4,5}, Giuseppina Rose^{2,*}, Annibale A. Puca^{3,4,*}



50µm

50µm

TAKE HOME MESSAGE

- L'invecchiamento è un **effetto collaterale** della selezione naturale,
- Una quota minoritaria dei fattori che portano all'invecchiamento sono **genetici**,
- Dalle **Blue Zones** abbiamo imparato i "Power 9",
- Dalla **biologia molecolare** abbiamo imparato che dobbiamo mangiare meno,
- Dalla **biologia cellulare** abbiamo imparato che dobbiamo eliminare le cellule senescenti,
- Studiando i **supercentenari** potremmo scoprire nuove armi contro l'invecchiamento.





UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI UDINE

BIOBANCA



ASU FC
Azienda sanitaria
universitaria
Friuli Centrale



REGIONE AUTONOMA
FRIULI VENEZIA GIULIA

INVECCHIAMENTO IN SALUTE

- **La *Mission* di BINSA è:** sostenere ricerche biomediche, incluse quelle genetiche, finalizzate ad avanzare le conoscenze sull'invecchiamento in stato di salute (*Healthy Ageing*) e sulle malattie legate all'età, sviluppando ed utilizzando approcci multi-*omici* (Genomica, Trascrittomica, Proteomica e Metabolomica, etc.) e di intelligenza artificiale.



DOMANDE?