

Una senescenza sana e longeva

Senescenza: in questo articolo poniamo l'accento sulla salute e sulla capacità della vita di opporre all'invecchiamento lo svecchiamento, al catabolismo l'anabolismo, all'entropia la sintropia. (a cura del [Prof. Bruno Silvestrini](#) Farmacologo)

Indice

- [Senescenza: aspetti fisici e biologici](#)
- [Aspetti fisici dell'invecchiamento](#)
- [Aspetti biologici dell'invecchiamento](#)

Senescenza: aspetti fisici e biologici

“*Senectus ipsa morbus est*”: così Publio Terenzio Afro raccontava la [senescenza](#) oltre 2000 anni fa, sbeffeggiandola e scongiurandola. È tuttora all'incirca così che, in termini meno melodrammatici, la descrivono le enciclopedie: “La senescenza è la stagione del declino fisico e mentale funestato da crescenti malanni e impedimenti, oltre che dal sentore della morte che si avvicina”.

Ed è ancora così che l'affrontano il SSN (Sistema Sanitario Nazionale) e la nostra Costituzione (Articolo 32), garantendo la “cura gratuita agli indigenti” sotto forma di medicinali, col relativo corredo di analisi diagnostiche e ricoveri ospedalieri.

Eppure, la **senescenza non è solo una malattia**. Ecco come cinquant'anni dopo Publio Terenzio Afro la presentava Marco Tullio Cicerone: “La senescenza è per me leggera, per nulla fastidiosa, ma anzi piacevole, salda sui benefici della giovinezza”¹. Come generalmente avviene, la verità sta in mezzo.

Da un lato la senescenza è afflitta da manifestazioni patologiche, come la [cataratta](#), la [sordità](#), le artrosi e la **demenza**, inscindibilmente legate al “declino fisico e mentale” che la contraddistingue. Dall'altro lato essa appartiene al corso della vita, come l'autunno alle stagioni dell'anno.

“Nonno”, mi ha chiesto Alice quando aveva 4 anni, “perché non ti tingi i capelli come fa la nonna? Così rimani giovane anche tu”. “Per rimanere giovane dovrei fermare il tempo”, le ho risposto, “ma allora si fermerebbe anche per te e rimarresti per sempre una bambina”. Quest'idea non le è piaciuta, perché lei ha già deciso che cosa farà da grande ed è impaziente d'arrivarci. Così ha convenuto che era meglio lasciarmi invecchiare.

Nel mondo moderno, il concetto di una **fisio-patologia della senescenza** è stato recepito dalla gerontologia biologica, generalmente identificata nella **medicina [antiaging](#)**. Essa persegue metodiche e terapie atte ad estendere la durata di una vita di buona qualità. La sua credibilità è stata offuscata da personaggi e prodotti inconsistenti, ma le sue basi scientifiche sono solide. Il modello di riferimento è la senescenza trascurabile, rappresentata dalla tartaruga che arriva in buone condizioni fino a 150 anni di età, quando si spegne serenamente². Questo concetto è stato

autorevolmente recepito dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), che assieme alle Nazioni Unite ha proclamato il **Decennio dell'Invecchiamento Sano (2021-2030)**, peraltro ispirato al suo stesso Statuto: "La salute è legata non solo all'assistenza medica, ma anche agli altri beni inalienabili della persona umana: cibo, alloggio, istruzione e diritti civili³⁾.

Se ne parla in questo articolo, ponendo soprattutto l'accento sulla salute e sulla **capacità della vita di opporre all'invecchiamento lo svecchiamento, al catabolismo l'anabolismo, all'entropia la sintropia**. Il lettore comune non si lasci intimorire da questi termini. Sottendono nozioni e forniscono indicazioni che sono alla portata di tutti. Ci arriveremo insieme, così come arriveremo insieme alla riflessione conclusiva, che rasserena il concetto di senescenza.

Per approfondire: [Tutto sulle demenze](#)

Aspetti fisici dell'invecchiamento

Tutto declina e si disgrega. Non solo le rocce, i manufatti, gli abiti e il cibo, ma anche il corpo umano. Questo è l'elemento fisico della senescenza, la tendenza all'entropia che la contraddistingue. Sulle sue cause sono state formulate svariate teorie, ricavandone altrettante contromisure.

Le teorie comprendono i [radicali liberi](#), i disturbi della regolazione genica, l'auto aggressività immunologica, la glicosilazione enzimatica, l'eccessivo apporto calorico, il mancato rinnovamento cellulare e molte altre. Nessuna di esse fornisce una spiegazione plausibile della senescenza, né se ne ricava un trattamento soddisfacente.

La teoria dei radicali liberi

Si prenda la **teoria dei radicali liberi**, una delle più gettonate. Essa chiama in causa l'azione corrosiva di questi agenti, ritrovati in concentrazioni relativamente elevate in alcune persone senescenti^{4, 5)}. Da qui il ricorso ad appositi spazzini, in inglese *free radical scavenger*, contenuti sia nei cibi, sia in numerosi integratori alimentari e medicinali.

I radicali liberi partecipano anche al normale, fisiologico funzionamento dell'organismo. L'NO (monossido d'azoto) regola l'erezione ed è il principio attivo del Sildenafil, che ha cambiato il trattamento della disfunzione erettile.

È inoltre coinvolto in altre funzioni fondamentali per la sopravvivenza, come quella antinfiammatoria e antinfettiva. Gli spazzini dei radicali liberi andrebbero pertanto usati con criterio. Sono invece proposti, soprattutto nei medicinali, a dosi abnormemente elevate.

D'altronde è stato Linus Pauling, Premio Nobel per la medicina, il primo a raccomandare le mega dosi della [vitamina C](#), un antiossidante per eccellenza. Un suo eccesso può tradursi in calcolosi renali e disfunzioni gastroenteriche. La vitamina A può perfino manifestare effetti cancerogeni⁶⁾.

La **glicosilazione proteica** è un'altra connotazione della senilità deputata a funzioni fisiologiche, come l'identificazione alla base delle interazioni cellulari e delle difese immunitarie. Essa può essere espressione di una sottostante patologia come la malattia conformazionale, ma allora è lì che andrebbe affrontata⁷⁻¹⁰. Si tratta di una linea di ricerca che vede impegnato l'autore di questo articolo con Romeo Lisciani, il più antico dei suoi allievi e collaboratori.

La teoria della regolazione genica

La **teoria della regolazione genica** collega invece la senescenza alla perdita della capacità riproduttiva delle cellule, mirando a ripristinarla. A parte le difficoltà tecniche, questo approccio sarebbe controproducente nei neuroni corticali "perenni"¹¹⁻¹², che dopo la pubertà smettono di riprodursi.

Il loro funzionamento è legato alla loro durata: eppure, c'è chi punta sull'NGF (*Nerve Growth Factor*) per una rigenerazione neuronale, che sarebbe incompatibile con la preservazione dei processi mentali in essi racchiusi¹³⁻¹⁵. L'NGF è valso a **Rita Levi Montalcini** il Premio Nobel, ma per altri meriti, che in questo modo ne vengono sviliti.

Trattare la senescenza come un'autovettura

Senza protrarre ulteriormente questa casistica, già così se ne ricava che **la senescenza è un processo troppo complesso per prestarsi a spiegazioni e soluzioni univoche**. In questo senso può essere paragonata a un'autovettura, ricavandone una serie di norme applicabili anche alla senescenza:

- **Proteggila dalle avversità atmosferiche, come la grandine, le piogge acide, il caldo e il freddo estremi.**
- **Non sottoporla a sforzi eccessivi, ma non tenerla nemmeno troppo a lungo ferma nel garage. Nel primo caso invecchierà innanzi tempo, nel secondo rischierà di non avviarsi più.**
- **Riforniscila di carburante e lubrificanti di qualità, controlla la pressione delle gomme.**
- **Sostituisci le parti guaste con pezzi di ricambio originali e certificati. Il riferimento è ai trapianti d'organo e alle protesi visive, acustiche, ortopediche e via dicendo.**
- **Effettua la revisione periodica. Per la senescenza è facoltativa, ma è altrettanto e per certi aspetti ancor più importante di quella automobilistica.**

Non va poi trascurato il **ruolo di un atteggiamento positivo**, che suona così: quando sei al volante sgombra l'animo dalle ombre, che tolgono lucidità e rischiano di portare fuori strada. Queste semplici norme già rendono conto del prolungamento della vita sana che, nei paesi sviluppati, contraddistingue l'epoca moderna. Chiedono solo di essere applicate con giudizio.

James Fuller Fix ha il merito di avere diffuso il **jogging**, un salutare esercizio fisico alla portata di chiunque, ma è morto d'infarto a 52 anni per averne abusato. L'autore di questo articolo ha scoperto il **jogging** anni fa a New York, incontrando gli impiegati che si recavano al lavoro con due scarpette da ginnastica appese alla borsa. Senza bisogno di palestre o attrezzature particolari, se

ne servivano per la corsetta che facevano prima, durante o dopo l'orario di lavoro. Da allora l'autore di questo articolo l'ha sempre praticato e prescritto.

Dettagliare queste norme sarebbe pleonastico, considerando la mole di manuali, rubriche e trattati disponibili e accessibili a chiunque. Il problema è che sono disattese, salvo pentirsi quando è troppo tardi. "Prediche inutili", così Luigi Einaudi le chiamava. Non sono inutili, perché qualcuno che ascolta c'è sempre.

Per approfondire: [Sarcopenia: come prevenire la perdita di massa muscolare?](#)

Aspetti biologici dell'invecchiamento

Anche il **corpo umano** invecchia e degrada, ma a differenza di un'autovettura oppone a questo processo negativo un processo opposto, consistente nella **capacità di preservarsi, rigenerarsi ed evolvere, migliorando le sue qualità**. Questi due processi si scontrano lungo l'intero tragitto dell'esistenza umana. Nella senescenza prevale quello negativo, nella giovinezza quello positivo, nella maturità si equivalgono.

La preservazione

La **preservazione** corrisponde grosso modo all'[omeostasi](#), definita come "attitudine della vita a salvaguardare il proprio stato (*milieu intérieur*), contrapponendo alle avversità misure di senso opposto"¹⁶⁾. Mentre un'autovettura incidentata richiede l'intervento del meccanico o del carrozziere, il corpo umano ripara da solo ferite, piaghe, fratture ossee, lesioni mieliniche. Nella senescenza l'omeostasi si affievolisce, come mostra il ritardo nella riparazione delle fratture ossee, ma può essere ripristinata. Come lo vedremo in relazione all'alimentazione.

La riproduzione

La **riproduzione** è la seconda capacità distintiva della vita. Essa consente alle cellule di dividersi in due o più cellule figlie, che a loro volta ne generano altre. Questo processo inizia nel grembo materno, dove l'ovulo si congiunge con lo spermatozoo, fondendo insieme i rispettivi genomi. Ne nasce lo zigote, la cellula staminale totipotente dalla quale nascono tutte le cellule del nostro organismo. Sviluppando le potenzialità latenti nello zigote, esse danno vita ai tessuti, sistemi, organi e apparati.

In base alla loro longevità, le cellule sono state suddivise in **labili, stabili e perenni**^{11, 12)}.

Le **cellule labili** sono tipicamente rappresentate dai granulociti e dai cheratinociti. Il loro ciclo vitale è compreso tra 5 e 28 giorni, al termine del quale esse degradano assieme alle loro funzioni, tipicamente rappresentate nei granulociti dalle difese immunitarie, nei cheratinociti dalle ben più complesse funzioni che incontreremo tra poco, sotto la voce evoluzione. Anche in questo caso il declino della senescenza ci riporta all'alimentazione, che valuteremo a parte.

Le **cellule stabili** comprendono gli epatociti, che smettono di riprodursi quando il fegato raggiunge le dimensioni adulte. La capacità riproduttiva, tuttavia, non si estingue. Se ne trova un riscontro nel mito di Prometeo. Zeus lo incatena a una roccia inviando un'aquila a divorarne il fegato, che durante la notte ricresce. Allo stesso modo, la perdita chirurgica o traumatica di parte del fegato ne innesca la rigenerazione. Questo fenomeno naturale non ha finora trovato riscontri terapeutici. Alle **cellule perenni**, tipicamente rappresentate dai neuroni corticali, si è accennato pocanzi. Esse smettono di riprodursi e rinnovarsi con la pubertà, quando il sistema nervoso centrale raggiunge le dimensioni fisiologiche ottimali. Ciononostante, i processi mentali continuano per decenni a funzionare egregiamente. Anzi, ci sono artisti, scienziati e governanti che danno il meglio di sé in età avanzata. Questa longevità è legata all'omeostasi, intesa come resistenza attiva all'usura. Anche di essa ci occuperemo tra poco, in relazione all'alimentazione. Per inciso, la **“fertilità” cellulare**, intesa come capacità riproduttiva, è inversamente proporzionale all'acquisizione di funzioni diverse, come i processi mentali cui sono adibiti i neuroni. Prescindendo dal dibattito sull'emancipazione femminile, la crisi demografica che affligge il nostro Paese meriterebbe una riflessione in chiave biologica.

L'evoluzione

L'**evoluzione** corrisponde al crescente grado di organizzazione e complessità che i fisici chiamano sintropia. L'abbiamo pocanzi incontrata negli sviluppi che, dipartendosi dallo zigote, si traducono nei tessuti, organi ed apparati dell'organismo umano. Un'idea tangibile della sua portata la fornisce l'apparato cutaneo.

Durante lo **sviluppo embrio-fetale**, la cute s'introflette generando il sistema nervoso centrale. Quest'ultimo non solo sfrutta i sensori cutanei per tenersi in contatto col mondo esterno, ma usa la cute come pannello solare per procurarsi gli ormoni e i neurotrasmettitori necessari per il suo funzionamento^{17, 18}.

Per approfondire: [L'apparato tegumentario: pelle, unghie e capelli espressione dello stato dell'organismo](#)

Questa è l'evoluzione che si ripropone incessantemente dentro ciascuno di noi, a immagine e somiglianza dell'evoluzione delle specie viventi. Il primo a parlarne è stato Jean Baptiste de Lamarck, riconducendola agli adattamenti ambientali che si acquisiscono nel corso dell'esistenza, trasmettendosi da vivente a vivente¹⁹. Cinquant'anni dopo, Charles Robert Darwin l'ha ricondotta alla lotta per la sopravvivenza, che premia i più forti e ne trasmette le qualità alla prole per via ereditaria²⁰.

Le conoscenze attuali mostrano che avevano ragione entrambi. Quella di Darwin è l'evoluzione somatica, imperniata su tratti psico-somatici che si acquisiscono con la nascita. Quella di de

Lamarck è l'evoluzione culturale, che si acquisisce nel corso dell'esistenza, trasmettendosi da persona a persona col linguaggio gestuale, orale e scritto²¹). Il corrispettivo di questo linguaggio risiede nei fattori umorali presenti nel nostro organismo, dove mettono in comunicazione le cellule e ne condizionano gli sviluppi.

Un'idea della loro potenza è fornita dalla **vitamina B9 (acido folico e folati)**, che incidono sullo sviluppo prenatale del sistema nervoso centrale a partire dal tubo neurale. Un altro esempio è fornito dalle retine e promine, che nell'adulto condizionerebbero gli sviluppi delle neo cellule, orientandoli verso la normale cellula organizzata o verso quella maligna ²²): le une favorirebbero la riproduzione cellulare, le altre la indirizzerebbero e governerebbero in direzioni diverse. Questi fattori umorali nascono dall'alimentazione, nella quale confluiscono gli aspetti fisici e biologici della senescenza

Bibliografia

1. Cicerone M T. Cato Major De Senectute, Ed. Ciranna & Ferrara (1995).
2. Finch CE. Longevity, senescence, and the genome, Pbk. ed, University of Chicago Press, 1994, pp. 206-247).
3. Decade of Healthy Ageing 2021 - 2030.
4. Harman, D (1956). "Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry". Journal of Gerontology. 11 (3): 298-300. doi:10.1093/geronj/11.3.298. PMID 13332224.
5. Lu T, Finkel T. Free radicals and senescence. Exp Cell Res. 2008;314(9):1918-1922. doi:10.1016/j.yexcr.2008.01.011.
6. Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med. 1994 Apr 14;330(15):1029-35. doi: 10.1056/NEJM199404143301501. PMID: 8127329.
7. Carrel RW, Lomas DA. Conformational disease. The Lancet, 1997, 350; 134-138. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02073-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02073-4).
8. Walker LC, LeVine H (2000). "The cerebral proteopathies". Neurobiology of Aging. 21 (4): 559-61. doi:10.1016/S0197-4580(00)00160-3. PMID 10924770.
9. Saso L and Silvestrini B. Anti-denaturant drugs for cataract and other condensation diseases. Medical Hypotheses 2001; 56:114-120.
10. Stefani M. Protein misfolding and aggregation: new examples in medicine and biology of the dark side of the protein world. Biochimica et Biophysica Acta 2004; 1739:5-25.
11. Bizzozero G., Vassale G. Sulla produzione e sulla rigenerazione fisiologica degli elementi ghiandolari, Loescher, Torino, 1887. - 1 v.; in 8.
12. Bizzozero Giulio. Cento anni di cellule labili, stabili e perenni, Volume 3 di Quaderni dell'Accademia delle scienze di Torino, Editore Accademia delle scienze di Torino, 1996.

13. Levi-Montalcini R. The Nerve Growth Factor Thirty-Five Years Later. *In Vitro Cellular & Developmental Biology*. 1987; 23 (4): 227-238.
14. Olson L. NGF and the treatment of Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 1993 Nov;124(1):5-15. doi: 10.1006/exnr.1993.1167. PMID: 8282080.
15. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, Manni L. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med*. 2012 Nov 29;10:239. doi: 10.1186/1479-5876-10-239. PMID: 23190582; PMCID: PMC354323.
16. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*, Saunders Ed., 1986.
17. Silvestrini, B. La cosmesi moderna: da arte della bellezza a scienza medica. HPC1_it_2021, 16-19.
18. Silvestrini, B. *L'apparato tegumentario: pelle, unghie e capelli espressione dello stato dell'organismo*. MedicialiA, 8 gennaio 2021.
19. de Lamarck Jean-Baptiste, *Philosophie zoologique*, (1809). FB Editions, 2015.
20. Darwin CR. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle to Survive*. London: John Murray, 1859.
21. Cavalli Sforza L.L. *L'evoluzione della cultura*, Codice EDIZIONI, 2004.
22. Szent-Gyorgyi A, Hegyeli A, McLaughlin JA. Cancer therapy: a possible new approach. *Science*. 1963 Jun 28;140(3574):1391-2. doi: 10.1126/science. 140.3574.1391. PMID: 13979937.