

I

Immunità e invecchiamento: una storia di sorveglianza costante

Giuseppe Luzi

La struttura omeostatica del nostro organismo si basa su tre sistemi interagenti: quello nervoso, il complesso delle ghiandole endocrine e la risposta immunitaria. Quando si osservano le singole proprietà dei tre sistemi potremmo perdere di vista l'assetto integrato delle loro funzioni ed è quindi necessario collocarci in una visione di insieme, in grado, per quanto possibile, di descrivere in forma ragionevolmente estesa i caratteri dell'interazione biologica. Esistono, scientificamente documentati, rapporti bidirezionali e multidirezionali, tra sistema immunitario, sistema endocrino e sistema nervoso centrale.

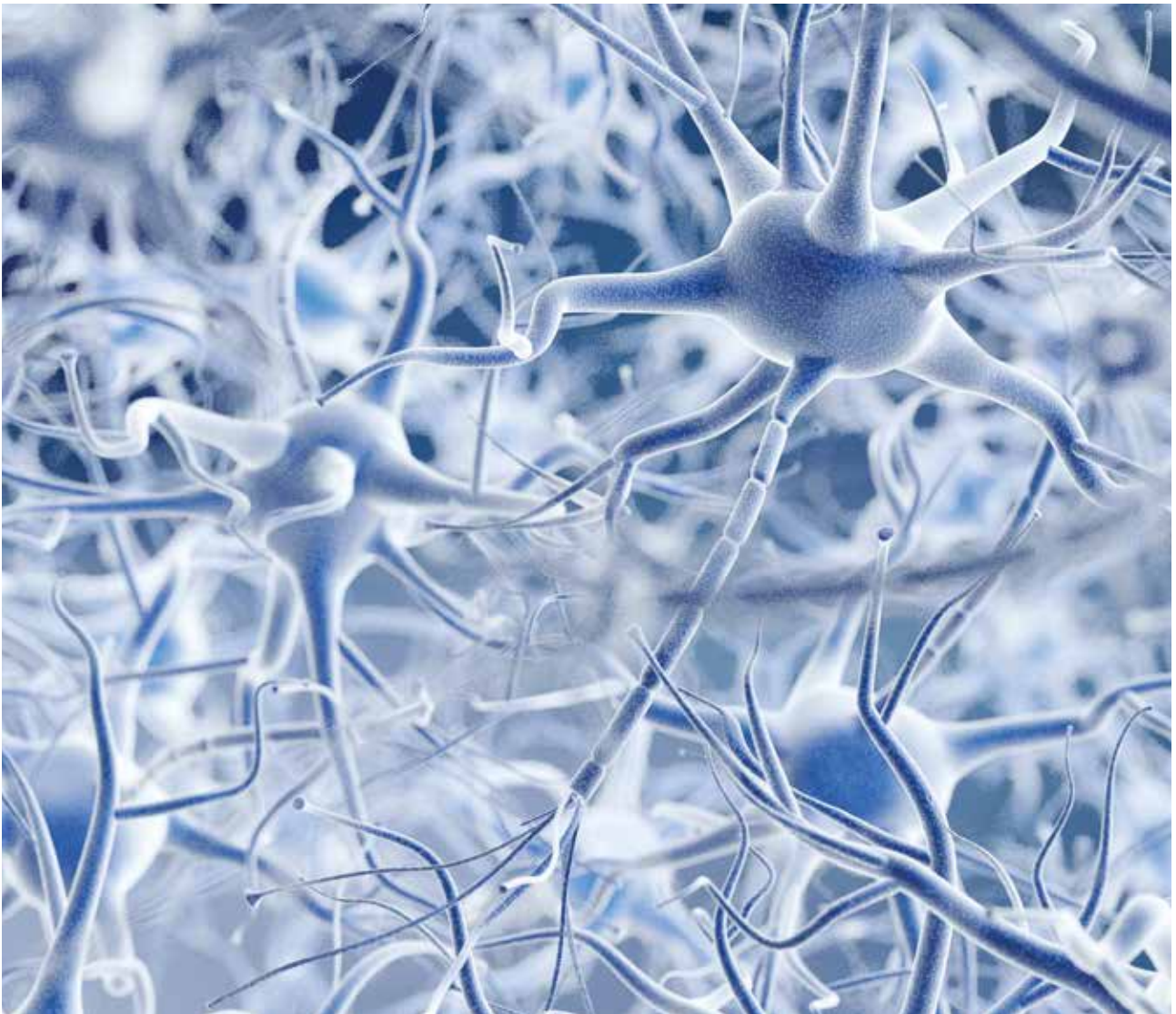
I livelli di integrazione funzionale riguardano sia molecole sia cellule. Per esempio alcuni ormoni (estrogeni, glucocorticoidi) e neuropeptidi possono influenzare la risposta immunitaria, le stesse cellule immunitarie producono sostanze di tipo ormonale, neuropeptidi e relativi recettori di membrana, così come è noto che varie citochine si inseriscono nell'asse ipotalamo-ipofisario-surrenale. Un esempio pratico nell'integrazione funzionale tra i diversi livelli e che aiuta a comprendere il ruolo "strategico" del sistema immunitario è lo stress. Questa parola, spesso abusata nel linguaggio comune,

ha una sua fondamentale valenza nella storia della Biologia e della Medicina.

Venne proposta da Walter Cannon nel 1935 e successivamente inquadrata in una sindrome da Hans Selye, sempre nella prima metà del Novecento, nel 1936. Indica una risposta generale di adattamento con lo scopo di contenere, nell'organismo sollecitato, lo squilibrio derivante da vari fattori perturbanti esogeni (e anche endogeni).

In buona sostanza esistono numerosi stressor (stimoli fisici e psicologici) che causano modificazioni nel nostro cervello (la vera percezione dello stress): il risultato finale permette di distinguere tra eustress e distress, ovvero, tra stress benefico, buono, utile e stress svantaggioso o cattivo. Ciascuno di noi, quotidianamente, si trova di fronte al dilemma: "combattere" o "fuggire".

Questo dilemma mette in azione una risposta del sistema nervoso centrale, si riverbera sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con la liberazione di vari ormoni (glucocorticoidi, epinefrina, norepinefrina) e coinvolge a vari livelli la risposta immunitaria. La funzionalità del sistema immunitario partecipa ed è componente della sindrome di adattamento, attraverso la secrezione di ci-



tochine, una redistribuzione anatomica e un'attivazione delle varie cellule immunocompetenti.

Gli studi sugli effetti dello stress a livello immunitario hanno consentito, in linea generale, di distinguere un tipo di risposta favorevole (quando si manifestano eventi a breve termine, di minuti o ore) da un tipo di risposta critica o svantaggiosa (il persistere di eventi quotidiani che si ripetono a lungo, per giorni o settimane). In questo caso si induce uno stato di immunodepressione. Quindi stress acuto significa immunostimolazione, maggiore capacità reattiva del sistema immunitario, mentre stress cronico (giorni o mesi) significa immunosoppressione. In questo caso, per esempio, si è osservato un passaggio da linfociti Th1 vs cellule Th2, condizione che di solito peggiora lo stato di malattie allergiche e di alcune sindromi autoimmuni. In generale, comunque, sia le malattie infettive sia quelle neoplastiche risento-

no sfavorevolmente dell'immunodepressione correlata a stressor cronici.

“Science is built of facts the way a house is built of bricks: but an accumulation of facts is no more science than a pile of bricks is a house” (Henri Poincaré).

La nostra vita è caratterizzata da stressor. E può essere utile, affrontando il tema della risposta immunitaria nell'invecchiamento, partire proprio da questa condizione esistenziale dalla quale non possiamo sfuggire. Ma in un'analisi dell'invecchiamento dobbiamo ricordare quanto sopra citato dal Henri Poincaré: prudenza nel rendere assolute interpretazioni settoriali, svincolate dal quadro contestuale dell'insieme che stiamo analizzando.

La “saggia” Treccani recita che **senescenza** è “Il

lento processo involutivo fisiologico che segue l'età matura. Negli ultimi decenni del 20° sec. si è assistito a un notevole cambiamento della durata della vita umana che, in poco più di un secolo, si è allungata di circa 20-30 anni. Questo fenomeno, che avrà sempre più conseguenze per tutte le società, è il risultato dei progressi della Medicina ma anche delle migliorate condizioni di vita in senso globale.

Ciò ha fatto emergere la questione dell'invecchiamento e della senescenza come uno dei maggiori problemi non solo biomedici ma anche socioculturali del nostro tempo". In pratica con la definizione di senescenza si indica, negli organismi pluricellulari, il processo involutivo caratterizzato da una lenta e progressiva decadenza che segue l'età matura. Con il termine invecchiamento si indica piuttosto il deteriorarsi progressivo, dovuto al tempo, della capacità di un organismo di adattarsi alle modificazioni ambientali nelle quali vive: ne deriva maggiore suscettibilità per stati patologici e maggior rischio di morte.

Le definizioni di cui sopra [invecchiamento, senescenza] trovano una certa quale incertezza anche in lingua inglese: per invecchiamento "**ageing** or **aging** is the process of becoming older. The term refers especially to human beings, many animals, and fungi, whereas for example bacteria, perennial plants and some simple animals are potentially immortal. In the broader sense, ageing can refer to single cells within an organism which have ceased dividing (cellular senescence) or to the population of a species (population ageing). In humans, ageing represents the accumulation of changes in a human being over time, encompassing physical, psychological, and social changes".

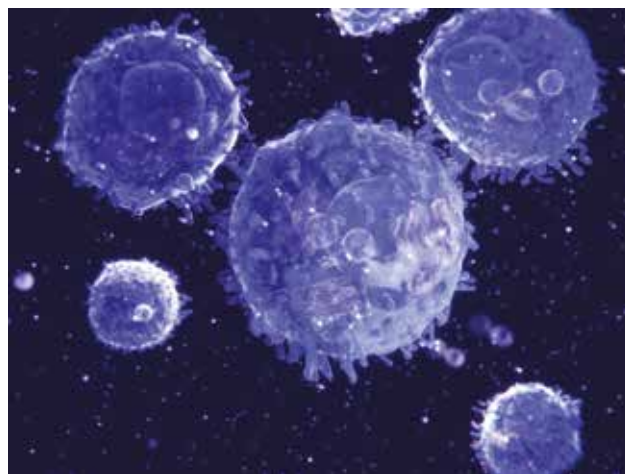
Per senescenza troviamo la definizione "**Senescence** or **biological aging** is the gradual deterioration of functional characteristics. The word senescence can refer either to cellular senescence or to senescence of the whole organism. Organismal senescence involves an increase in death rates and/or a decrease in fecundity with increasing age, at least in the later part of an organism's life cycle. Senescence is the inevitable fate of all multicellular organisms with germ-soma separation, but it can be delayed".

Superata la fatica delle definizioni e concentrandoci piuttosto sui fatti, anche per evitare ulteriori sottigliezze definitorie, parliamo di quello che succede con il pas-

sare degli anni nelle funzioni del sistema immunitario dell'uomo. Qualche nota è però necessaria sul sistema immunitario.

La prima barriera difensiva dell'organismo nei confronti delle molecole estranee (non-self) ha un carattere aspecifico. Il concetto di aspecificità dipende dalla ridotta discriminazione nei confronti del non-self. Si parla, in prima approssimazione, di immunità innata: in questa semplificazione si collocano le barriere epiteliali e mucose, le secrezioni enzimatiche, le molecole del complemento, alcune citochine e una serie di cellule (dendritiche, monociti/macrofagi, natural killer, fagociti) che svolgono un ruolo importante nel contenimento delle aggressioni e nella conservazione dell'equilibrio omeostatico.

La risposta immunitaria adattativa (specifico) si fonda sull'azione dei linfociti. Si distinguono i linfociti Thelper, i T citotossici e i linfociti B. I linfociti sono in grado, grazie a recettori di membrana, di riconoscere in modo selettivo e specifico le molecole di sostanze estranee all'organismo (gli antigeni).



Per esercitare una vera sorveglianza immunitaria tuttavia il gioco è molto complesso ed entrano in campo componenti cellulari e umorali variamente integrati. I tessuti del nostro corpo presentano in superficie particolari molecole, glicoproteine tipiche di ogni individuo. Esse sono le molecole del complesso maggiore di istocompatibilità. Si distinguono marcatori MHC di I classe (presenti su tutte le cellule nucleate; responsabili per esempio del fenomeno rigetto dopo un trapianto d'organo) e marcatori MHC di II classe (presenti sui linfociti e sui macrofagi; sulle cellule responsabili della risposta immunitaria specifica).

I linfociti sono le cellule responsabili della risposta specifica. Si differenziano in **linfociti B** (responsabili dell'immunità anticorpale o umorale) e **linfociti T** (responsabili dell'immunità cellulare). Entrambi hanno origine dalla cellula staminale nel midollo osseo, ma mentre quelli di tipo B rimangono nel midollo per la maturazione (cioè l'acquisizione dell'immunocompetenza), quelli di tipo T migrano nel timo (T sta, appunto, per timo-dipendenti).

Oltre alle cellule della risposta innata e acquisita, si trovano nel nostro organismo molecole di varia natura che integrano la risposta stessa in un sistema di azione e controllo. Con il termine di citochine si indicano varie molecole che possono svolgere azione di stimolo o soppressiva. Esse si distinguono dagli anticorpi. Questi sono identificabili in migliaia di molecole diverse, ciascuna delle quali è in grado di legarsi con uno specifico antigene, favorendone l'eliminazione.

I linfociti B attivati si trasformano e assumono la configurazione morfologica delle plasmacellule, che sono l'ultima tappa della risposta funzionale specializzata: gli anticorpi sono selettivamente indirizzati su un unico bersaglio. I linfociti T non producono anticorpi, ma elaborano e secernono citochine. I T helper, in particolare, svolgono un ruolo di coordinamento mentre i T citotossici agiscono, per esempio, su bersagli di cellule patogene (come accade in corso di infezioni virali o per certe cellule neoplastiche).

Nel corso degli studi sulla risposta immunitaria abbiamo compreso come cellule e molecole svolgano un ruolo fondamentale, in parte critico, anche a livello delle mucose e della cute (si usa a tal proposito il termine MALT per Mucosa Associated Lymphoid Tissue e SIS per Skin Immune System).

Una delle proprietà della risposta immunitaria espressa dai linfociti è la memoria. Un'altra caratteristica fondamentale delle cellule linfocitarie consiste nella capacità di discriminare tra non-self e self, tra ciò che è estraneo e ciò che appartiene all'organismo. Un ruolo importante viene svolto da cellule biologicamente adatte allo scopo di presentare ai linfociti una sostanza estranea che è penetrata nell'organismo: le APC (Antigen Presenting Cell). Un tipo di APC è il macrofago. Quando il macrofago fagocita un organismo patogeno, dopo averlo inglobato, alcune delle parti di cui era costituito vengono esposte sulla superficie del macrofago

stesso, legate assieme alle proteine MHC. Il macrofago ha quindi il ruolo di **cellula APC**.

I linfociti T helper "vedono" l'antigene estraneo nel contesto del sistema MHC di classe II. Dopo essersi attivati, producono cloni di cellule della memoria e di altri linfociti T helper attivi; inoltre secernono interleuchine, le quali stimolano il differenziamento e la proliferazione dei linfociti B e dei linfociti T citotossici attivati. I linfociti T citotossici riconoscono l'antigene se legato alle proteine MHC di I classe (presenti in tutte le cellule somatiche); questo evento si verifica quando, ad esempio, una cellula è stata infettata da un virus. Il linfocita T citotossico è un'arma di difesa fondamentale: dopo l'attivazione e la proliferazione di cloni di linfociti T citotossici essi attaccheranno tutte le cellule che presentano le stesse caratteristiche: viene liberata una proteina (perforina) che causa varie lesioni nella membrana plasmatica del bersaglio, ne induce la lisi e quindi la morte.

Un'altra famiglia di cellule, con ruolo soppressore/regolatorio, entra in azione a seconda delle diverse fasi della risposta immunitaria, per modulare il quadro d'insieme. Infatti, se viene perduta la tolleranza per il self, cioè se il sistema immunitario non discrimina più tra ciò che è parte dell'organismo al quale appartiene e quanto gli è estraneo, può aggredire il self con grave danno, anche mortale (autoimmunità).

Cosa accade al sistema immunitario quando invecchiamo?

I dati clinici mostrano un aumento di incidenza delle malattie infettive (polmoniti, sindromi influenzali, meningiti, tubercolosi, infezioni delle vie urinarie), una maggiore frequenza di alcune malattie autoimmuni (per es. l'artrite reumatoide), un marcato aumento delle forme neoplastiche (prostata, polmoni, neoplasie del colon, etc).

La perdita di efficacia nella risposta immunitaria può dipendere da vari fattori, alcuni propri del sistema immunitario stesso, altri correlati alle sollecitazioni ambientali e allo stile di vita. Alcune funzioni dell'immunità innata sono conservate negli anziani sani (p.es. fagocitosi), mentre altre sono diminuite (p.es. citotossicità NK). Lo stress antigenico cronico stimola il sistema immunitario con secrezione di citochine proinfiammatorie (IL2, TNF α).

Si genera, nel tempo, quello che viene definito *in-*

flamm-aging: stato cronico infiammatorio a basso livello. La condizione di inflamm-aging causa la predisposizione all'insorgenza di patologie su base infiammatoria (aterosclerosi, diabete tipo 2, sarcopenia, m. di Alzheimer). Nell'ambito della risposta specifica cellulo-mediata molti studi hanno analizzato il ruolo dei linfociti B. Si è riscontrato un decremento del numero dei linfociti B circolanti nel sangue periferico, e una perdita della diversità (repertorio).

In particolare sembra importante il decremento della capacità responsiva primaria e secondaria con ridotta risposta linfoproliferativa. Anche i linfociti T vanno incontro a varie alterazioni generando un ulteriore declino della risposta cellulo-mediata, con ridotta genesi di nuovi linfociti T e aumento proporzionale dei T memoria e attivati. In parte l'accumulo di linfociti T "senescenti" è correlabile a un difetto dei meccanismi apoptotici. Anche il compartimento della risposta innata risente dell'invecchiamento (macrofagi e granulociti polimorfonucleati).

Tra le alterazioni per le cellule NK si ricordano in particolare un progressivo aumento della loro concentrazione percentuale e una minore efficacia nell'azione citotossica. Oltre all'aumento delle cellule T memoria, sono stati osservati alcuni aspetti sul ruolo della risposta agli antigeni del citomegalovirus, risposta che sembra avere un ruolo critico sul rischio di morte nel corso delle classi di età esaminate. Di altrettanto importante rilievo l'osservazione di un elevato numero di espansioni monoclonali e oligoclonali, sia in ambito B sia in ambito T.

I meccanismi in gioco.

La velocità di invecchiamento è differente da un organo all'altro nello stesso individuo e molto variabile tra un individuo e l'altro. Pertanto la dispersione dei valori dei parametri biologici rispetto alla media è molto più ampia rispetto a quella dei soggetti più giovani. Se è vero che durante l'invecchiamento i meccanismi omeostatici si deteriorano, l'adattabilità agli stress diminuisce, e la suscettibilità alle malattie aumenta, ma questi parametri possono variare di molto nel singolo individuo.

In generale i limiti nella durata della vita sono una conseguenza del turnover cellulare e dei limiti nella capacità di replicazione cellulare. Tali caratteri sono sotto controllo genetico. L'apoptosi e l'involutione del

timo sono esempi di eventi geneticamente programmati a livello cellulare e d'organo, e il declino del sistema immunitario può essere opportunamente inquadrato in un ambito più vasto, come se esistesse (e probabilmente esiste) una sorta di orologio biologico che controlla le varie funzioni dell'organismo. Si può pensare a un accumulo progressivo di danni non riparati con alterazioni (mutazioni) di proteine a livello post-traduzionale.

Un significato critico sembrano senz'altro avere i radicali liberi: radicali liberi dell'ossigeno e dell'azoto sono continuamente prodotti durante il normale metabolismo e sono riscontrati aumentati livelli in corso di infiammazioni, acute e croniche. Le modificazioni età-correlate possono, almeno in buona parte, correlare con reazioni ossidative conseguenti a perdita dell'equilibrio che funzionalmente esiste tra radicali liberi e patrimonio di sostanze antiossidanti. Il danno può emergere da eccessiva produzione e rilascio di radicali liberi e da una minore efficienza dei meccanismi antiossidanti.

Un recente studio demografico condotto dai ricercatori dell'Università di Roma "La Sapienza" in collaborazione con altri gruppi di scienziati dell'ISTAT, Roma Tre, Berkeley e Southern Denmark [Barbi E, Lagona F. et al The plateau of human mortality: Demography of longevity pioneers Science 2018; 360: 1459 – 1461] ha fornito risultati piuttosto stimolanti sull'evoluzione, in alcuni individui, del rischio di morte oltre gli 80 anni. L'indagine ha riguardato un'analisi sui i così detti semi-supercentenari. Si tratta di coloro che non hanno ancora raggiunto i 110 anni di età, ma superano i 105, con l'obiettivo di stimarne con esattezza il rischio di mortalità.

I risultati della ricerca hanno sorprendentemente indicato, per coloro che hanno superato i 105 anni, il raggiungimento di un livello costante del rischio di mortalità. I dati sembrano indicare che la curva di mortalità cresce esponenzialmente fino all'età di 80 anni circa, ma poi decelera fino a raggiungere un plateau, ovvero un andamento costante, dopo i 105 anni. L'indagine ha inoltre messo in luce come non si possa definire un limite alla longevità. Ben si comprende come sia un problema "intrigante", perché mentre alcuni sostengono che la curva del rischio di mortalità continui ad aumentare con l'età, altri affermano che ad un "certo punto" si abbia una sorta di decelerazione, quando sono state raggiunte età molto avanzate. La ricerca sembra aggiungere un

reale contributo alla comprensione dei meccanismi che sono alla base della longevità umana. Scrivono gli autori nell'abstract: *“Theories about biological limits to life span and evolutionary shaping of human longevity depend on facts about mortality at extreme ages, but these facts have remained a matter of debate. Do hazard curves typically level out into high plateaus eventually, as seen in other species, or do exponential increases persist? In this study, we estimated hazard rates from data on all inhabitants of Italy aged 105 and older between 2009 and 2015 (born 1896–1910), a total of 3836 documented cases. We observed level hazard curves, which were essentially constant beyond age 105. Our estimates are free from artifacts of aggregation that limited earlier studies and provide the best evidence to date for the existence of extreme-age mortality plateaus in humans”*.

Immunità e invecchiamento.

Abbiamo già descritto alcuni dei punti essenziali che riguardano la perdita di efficienza della risposta immunitaria nel corso degli anni. Torniamo sull'argomento proprio in considerazione delle età molto avanzate.

È un dato definitivamente acquisito che la risposta immunitaria (il più efficiente meccanismo di difesa del nostro organismo) subisce una progressiva riduzione con l'invecchiamento. Alla nascita è presente, sia nella specie umana che negli animali il timo, situato dietro lo sterno, nel torace. Il timo dopo la pubertà, presenta una rapida involuzione e quando diventiamo adulti si riduce a una piccola massa di tessuto atrofico. Nel tempo si assiste a una perdita graduale della risposta cellulo-mediata (si ricordi che il timo è essenziale per la maturazione dei linfociti T).

Ma anche altri organi (midollo osseo, linfonodi, milza, sistema linfatico delle mucose e della cute) subiscono invariabilmente fenomeni involutivi. Sembra proprio che la ridotta efficienza della risposta cellulo-mediata costituisca, nell'anziano, uno dei fattori fondamentali sia per il rischio di contrarre malattie infettive sia per una minore capacità di controllarne l'evoluzione. Ma il problema non riguarda soltanto i linfociti T. Infatti è stato dimostrato come le immunoglobuline subiscano modificazioni nella concentrazione ematica e come siano aumentate immunoglobuline di natura auto-anticorpale (dirette cioè verso componenti proprie dell'organismo),

sia organo-specifiche (anti-endotelio, anti-cellule gastriche, anti-muscolo liscio, anti-cellule neuronali, ecc.) sia non organo-specifiche (per esempio anti-DNA). Con gli anni, come abbiamo sopra già accennato, diminuisce anche l'attività di altre cellule, implicate nei meccanismi immunitari, quali i macrofagi e i neutrofilo, e soprattutto le cellule citotossiche e tra queste le NK. Le NK, è noto, svolgono un ruolo importante per controllare la cellula neoplastica.

Ma attenzione: non tutti i dati concordano. Se è vero che la perdita di efficienza di questi sistemi può spiegare, almeno in parte, l'aumento di incidenza di alcuni tumori nell'anziano, è pur vero che esistono gli anziani “sani”, cioè persone nelle quali il deficit immunitario è meno evidente e probabilmente con scarso significato clinico. In sostanza, almeno per alcune neoplasie, le alterazioni della risposta immunitaria osservate potrebbero essere effetto di malattie concomitanti. E allora? La risposta può trovarsi proprio nelle ricerche sui soggetti centenari e ultra centenari che conservano, sotto il profilo immunitario, una valida resistenza sia verso patogeni infettivi sia per il controllo immunitario della crescita neoplastica.

Ne scaturisce, di conseguenza, la possibilità di risalire ad un *primum movens* che inneschi il nostro progressivo “decadimento”. Tra i maggiori studiosi italiani dell'argomento è d'obbligo ricordare Claudio Franceschi, dell'Università di Bologna, che ha dedicato gran parte delle sue ricerche sul tema. Franceschi ha proposto che le proprietà del nostro sistema immunitario, in gran parte geneticamente determinate, vadano incontro ad un esaurimento progressivo a causa di una costante aggressione ambientale (potremmo dire stressor antigenici). Questa aggressione antigenica (virus, batteri, etc.) finisce con indurre una risposta meno efficace nel corso del tempo. In buona sostanza l'invecchiamento è caratterizzato da uno stato di infiammazione cronica lieve che è legato sia alla genetica che alla storia antigenica di ogni individuo. Nel corso del tempo il processo infiammatorio determina quelle alterazioni di organi e degli apparati che aumentano la suscettibilità a diversi fattori di rischio.

Così l'immunosenescenza può essere adeguatamente compresa se pensiamo il sistema immunitario costantemente integrato in un complesso di interazioni, come riportato nello schema.



In questo schema si collocano gli elementi critici che possono determinare le condizioni biologiche favorevoli per l'anziano "sano" e spiegare l'evoluzione verso la patologia della vecchiaia "patologica". Allo stato dell'arte, comunque, una teoria unificatrice manca ancora sebbene il ruolo della risposta immunitaria e del suo deterioramento, unitamente agli stress ossidativi e ad un'accresciuta attività infiammatoria, rappresentino senza dubbio il terreno da indagare.

Non si tratta soltanto di un approccio accademico, ma le ricerche in atto e programmi internazionali sul tema sono iniziative necessarie sia per l'incremento noto della popolazione anziana sia per adottare o identificare strumenti che rendano migliore e degna di essere vissuta con pienezza la terza fase della nostra vita.

Il motto non può essere... prevenire la vecchiaia, ma... gestirla al meglio della qualità possibile.

Gli studi sul problema dell'invecchiamento hanno portato a elaborare vari modelli matematici, anche grazie alle nuove potenzialità di calcolo fornite dai computer. Qualcuno ha anche trovato formule che spiegano l'invecchiamento su singoli parametri, ma il quadro della modellistica è ancora in progress e conduce, nello studio della vecchiaia, al problema primigenio dell'evoluzione della vita sulla terra. Rischiamo qualche vertigine inutile. Tuttavia, per una riflessione, si veda un lavoro di speculazione teorica pubblicato qualche anno fa sulla rivista Hypothesis.

Hypotheses

Highlight of: BioEssays 31, 651-664 (2009)

Ageing as a price of cooperation and complexity

Self-organization of complex systems causes the gradual deterioration of constituent networks

Huba J. M. Kiss¹, Ágoston Mihalik¹, Tibor Nánási¹, Bálint Öry¹, Zoltán Spiró¹, Csaba Söti¹ and Peter Csermely^{1*}

The network concept is increasingly used for the description of complex systems. Here we summarize key aspects of the evolvability and robustness of the hierarchical network-set of macromolecules, cells, organisms, and ecosystems. Listing the costs and benefits of cooperation as a necessary behaviour to build this network hierarchy, we outline the major hypothesis of the paper: the emergence of hierarchical complexity needs cooperation leading to the ageing (i.e. gradual deterioration) of the constituent networks. A stable environment develops cooperation leading to over-optimization, and forming an 'always-old' network, which accumulates damage, and dies in an apoptosis-like process. A rapidly changing environment develops competition forming a 'forever-young' network, which may suffer an occasional over-perturbation exhausting system-resources, and causing death in a necrosis-like process. Giving a number of examples we demonstrate how cooperation evokes the gradual accumulation of damage typical to ageing. Finally, we show how various forms of cooperation and consequent ageing emerge as key elements in all major steps of evolution from the formation of protocells to the establishment of the globalized, modern human society.