

CONFERENZA STAMPA 10/10/2018 FONDAZIONE MONDINO - PAVIA

Dott.ssa Cristina Cereda - Fondazione Mondino

Buongiorno a tutti,
grazie di essere intervenuti alla Conferenza Stampa per l'inizio del progetto dal titolo "Association between frailty trajectories and biological markers of aging", più semplicemente FrailBioTrack -finanziato da Fondazione Cariplo all'interno del bando 2017 con un contributo totale pari a € 380.000.

Il progetto vede la partecipazione, oltre che della Fondazione Mondino come capofila rappresentata dalla mia persona, della Fondazione Golgi-Cenci per la ricerca e gli studi sugli anziani con il Dr. Antonio Guaita dell'Istituto Farmacologico Mario Negri rappresentato dalla Dr.ssa Claudia Balducci. Al progetto partecipano 17 ricercatori, tra junior e senior, afferenti alle tre Unità Operative, che hanno dato il via ai lavori scientifici il 19 settembre scorso con una giornata di discussione scientifica e di programmazione delle attività.

Il progetto ha come scopo primario lo studio della relazione tra alcuni marcatori biologici propri dell'invecchiamento fisiologico e lo stato di fragilità in una popolazione di anziani ben selezionata e studiata clinicamente da alcuni anni.

Partiamo, per comprendere il percorso scientifico del progetto, dalla seconda parte del titolo ossia dal termine "invecchiamento" e dai suoi marcatori biologici.

Con l'aumento dell'età media della vita della popolazione gli studi scientifici sull'invecchiamento sono diventati di fondamentale importanza per comprendere quali sono le basi cellulari e molecolari dell'invecchiamento fisiologico e come questi parametri possono influenzare, se variati, il passaggio da uno stato di invecchiamento "sano o fisiologico" a stati patologici o ad uno stato intermedio di fragilità.

Attualmente esistono due teorie principali che spiegano la base dell'invecchiamento biologico ma nessuna delle due ha dati concludenti per arrivare ad una teoria unitaria sull'origine e la progressione dell'invecchiamento. Per la prima ipotesi l'invecchiamento sarebbe un evento geneticamente programmato, scritto nel nostro DNA, mentre per la seconda, l'invecchiamento sarebbe dovuto al progressivo accumulo di danni cellulari ai sistemi biologici, sia ad organelli sia a macromolecole, determinato dall'influenza dell'ambiente. I colleghi scienziati si sono prodigati nel cercare marcatori biologici che potessero essere considerati sia indici di invecchiamento fisiologico sia marcatori predittivi di come un individuo potrà invecchiare nel tempo.

www.frailtuning.net info@frailtuning.net

PARTNER DI PROGETTO



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS



FONDAZIONE
GOLGI CENCI
RICERCHE E STUDI PER GLI ANZIANI



MARIO NEGRI
ISTITUTO DI RICERCHE
FARMACOLOGICHE

CON IL CONTRIBUTO DI



Fondazione
CARIPLO



Il primo passo nella costruzione del disegno sperimentale di questo Progetto finanziato da Fondazione Cariplo è stato proprio l'identificazione di una serie di fattori biologici considerati associati dalla letteratura internazionale all'invecchiamento per andare a studiarli in associazione alla condizione di fragilità.

Arriviamo al secondo termine cardine del progetto: la fragilità

Col termine "fragilità" si intende una condizione tipica dell'età geriatrica per la quale l'individuo tende a rispondere in modo sempre meno efficace agli stimoli dell'ambiente circostante. Un anziano fragile non è un anziano malato, ma è più vulnerabile, rispetto ad un anziano non afflitto da questa condizione. La fragilità è una condizione molto complessa definita, sulla base delle ricerche internazionali, dalla somma di 32 indicatori clinici e neuropsicologici che definiscono uno stato di difficoltà di risposta dell'anziano agli stimoli esterni. Abbiamo quindi identificato un gruppo di marcatori biologici tra quelli legati all'invecchiamento da utilizzare per evidenziare differenze biologiche tra i due stati e per predire il passaggio da uno stato di invecchiamento ad uno di fragilità.

La ricerca che sarà condotta vuol rispondere proprio alla domanda: quali differenze biologiche ci sono fra i gli anziani fragili e gli anziani in buona salute? Possiamo individuare dei meccanismi che causano la fragilità di chi invecchia? Esistono dei marcatori predittivi di uno stato di fragilità rispetto all'invecchiamento fisiologico?

I marcatori biologici identificati come focus della ricerca sono inerenti all'accumulo di danno cellulare collegato all'aumento dei radicali liberi intracellulari. Saranno infatti considerati parametri per valutare i danni su due sistemi fondamentali della biologia cellulare: il sistema mitocondriale e il DNA. Il sistema mitocondriale sarà indagato sia nella sua attività bioenergetica sia per quanto riguarda i processi di dinamismo e di mitofagia trovati aumentati durante l'invecchiamento. Mentre per quanto riguarda il danno al DNA abbiamo considerato marcatori epigenetici, cioè che stanno oltre la genetica mutazionale, quali la metilazione, le modificazioni istoniche e la conseguente espressione di particolari specie di RNA regolatorio. I marcatori epigenetici, per loro natura sono correlati e correlabili alla pressione ambientale, allo stile di vita, all'età, al sesso e allo stato metabolico, tutte variabili considerate nella definizione di fragilità.

Questa prima parte sarà svolta dall'unità della Fondazione Mondino nel corso di tre anni di lavoro. Capitolo importante, sempre nell'ambito dei biomarcatori, sarà l'analisi dello stato metabolico cellulare con studi di metabolomica che considereranno i maggiori metaboliti cellulari effettuato in collaborazione tra l'Istituto Mondino e l'Istituto Farmacologico Mario Negri.

Punto di forza del progetto è la popolazione utilizzata per lo studio di cui vi parlerò più estesamente il Dr. Guaita. La popolazione include tutti gli abitanti di Abbiategrasso, circa un migliaio, nati tra il 1935 ed il 1939, oggi untra-ottantenni, seguiti clinicamente presso la fondazione Golgi-Cenci dal 2010. La stessa popolazione è stata rivalutata in un follow-up clinico nel 2014 e ed è in essere un follow-up finanziato all'interno di questo progetto Cariplo.

www.frailtuning.net info@frailtuning.net

PARTNER DI PROGETTO



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS



CON IL CONTRIBUTO DI



Solo grazie al fatto di avere a disposizione materiale biologico di una popolazione ben caratterizzata dal punto di vista clinico e neuropsicologico, seguita nel tempo, è stato possibile ipotizzare uno studio che avesse come scopo la definizione di marcatori predittivi. In questo senso la ricerca finanziata da Fondazione Cariplo è il primo studio longitudinale di popolazione su marcatori predittivi di fragilità. Inoltre essendo la popolazione omogenea per stili di vita e ambienti frequentati, in un ambito misto sia rurale che industriale, i risultati biologici ottenuti potranno essere correlati a queste variabili portando a delle valutazioni importanti rispetto allo stile di vita e all'alimentazione.

L'Istituto Farmacologico Mario Negri sarà impegnato nella validazione dei biomarcatori predittivi definiti utilizzando modelli in vitro ed in vivo quali modelli cellulari ed animali di invecchiamento spontaneo. Tali modelli saranno anche utilizzati per testare un iniziale approccio terapeutico di cui parlerà più estesamente la Dr.ssa Balducci.

Lascio ora la parola al Dr. Antonio Guaita, responsabile dell'UO della Fondazione Golgi-Cenci.

Dr. Antonio Guaita - Fondazione Golgi-Cenci

La "fragilità" viene studiata in una popolazione. Il progetto coinvolge i partecipanti dello studio "InveCe.Ab" (NCT01345110, ClinicalTrials.gov), uno studio prospettico di coorte in una popolazione di anziani 70enni abitanti ad Abbiategrasso, città vicino a Milano. Nel 2009 sono stati chiamati a partecipare tutti i residenti nati dal 1935 al 1939, con una età quindi fra i 70 e 74 anni. Hanno accettato di partecipare in 1321, poco più dell'80% di tutta la popolazione di riferimento. Nel 2012 e nel 2014 sono state rivalutate rispettivamente 1114 e 1010 persone. Attualmente (2018) è in corso la prosecuzione dello studio (Invece2) che si rivolge alla stessa popolazione con lo stessa metodologia, con previsione di reclutare almeno 700 persone.

Al basale e ad ogni follow-up è stata effettuata:

- valutazione sociale e delle abitudini di vita
- valutazione dei dati antropometrici e della velocità del cammino
- valutazione medica con visita geriatrica
- valutazione neuropsicologica dell'umore e delle funzioni cognitive
- prelievo ematico con costituzione di una banca biologica di plasma, cellule mononucleate e DNA

Questo ha comportato per ogni partecipante 3 ore e mezza di valutazioni, suddiviso in due appuntamenti successivi, alimentando un data base costituito da più di 600 variabili. A partire da queste per lo studio della fragilità sono state costruite 32 nuove variabili, 31 dicotomiche (presente/assente) e una su tre risposte:

www.frailtuning.net info@frailtuning.net

PARTNER DI PROGETTO



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS



CON IL CONTRIBUTO DI





1. Body mass index, kg/m²
2. Comorbilità
3. Iperensione
4. Scopenso cardiaco
5. Coronaropatie
6. Aritmie cardiache
7. Iperlipidemia
8. Ictus cerebri
9. Artropatie
10. Asma
11. Cancro
12. Malattie renali croniche
13. Bronchite cronica
14. Demenza
15. Depressione
16. Diabete mellito
17. Osteoporosi
18. Malattie Tiroidee
19. Polifarmacoterapia (>5 farmaci)
20. Preparare i pasti
21. Alimentarsi
22. Vestirsi
23. Usare la toilette
24. Tenere in ordine la casa
25. Farsi il bagno/doccia
26. Modo di camminare
27. Usare mezzi di trasporto
28. Trasferimenti dal letto
29. Gestire i farmaci
30. Dipendenza nel cammino
31. Rischio di cadere
32. Incontinenza urinaria

Per tutte l'assenza vale 0 e la presenza 1, con l'eccezione del BMI che vale 0 - 0,5 - 1. La loro media costituisce l'indice di fragilità (FI) che quindi oscilla fra 0 (massima non fragilità) e 1 (massima fragilità). E' stato suddiviso in tre classi:

nonfrail : < 0,08

pre frail : 0,09 - 0,25

frail : > 0,26

www.frailtuning.net info@frailtuning.net

PARTNER DI PROGETTO



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS

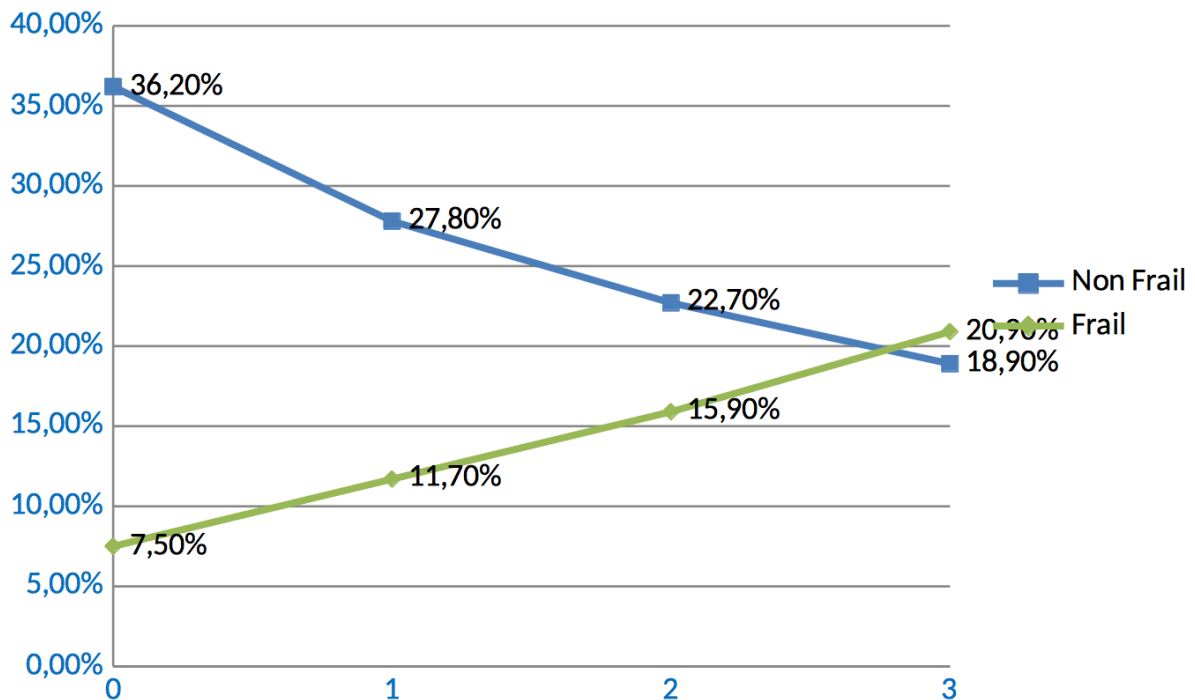


CON IL CONTRIBUTO DI



Questo l'andamento dell'indice retrospettivamente (0= 2010; 1= 2012; 2= 2014; 3= 2018

Andamento della fragilità - studio InveCe.Ab - InveCe2



parziali)

Inoltre questo indice ha dimostrato di essere fortemente predittivo di mortalità/sopravvivenza nei primi 5 anni.

Su questa base quindi potremo correlare gli indici biologici misurat nei laboratori del IRCCS Mondino e dell'istituto di ricerche farmacologiche "Mario Negri" con gli altri indicatori di salute e di benessere dei partecipanti allo studio.

Dott.ssa Claudia Balducci - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

Buongiorno a tutti e benvenuti.

www.frailtuning.net info@frailtuning.net

PARTNER DI PROGETTO



FONDAZIONE
 MONDINO
 Istituto Neurologico Nazionale
 a Carattere Scientifico | IRCCS



CON IL CONTRIBUTO DI





Io sono responsabile degli studi che verranno svolti presso l'istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri di Milano, che in questo progetto partecipa a più livelli. Un primo livello riguarda la fase iniziale del progetto ed è legato all'identificazione di traiettorie metaboliche (metabolomica, Unità Operativa della Dott.ssa. Roberta Pastorelli) a livello clinico, che possono rappresentare dei marcatori biologici di fragilità.

Il secondo livello, di mia specifica competenza si inserisce in una fase più avanzata del progetto, in quanto avremo il preciso compito a livello pre-clinico di identificare quali meccanismi molecolari sottendono ai biomarcatori identificati a livello clinico, utilizzando modelli cellulari e modelli animali.

Nello specifico utilizzeremo cellule di muscolo, cellule adipose e cellule neuronali, in modo da avere un campo di indagine piuttosto ampio per valutare i vari effetti biologici indotti dai biomarcatori identificati nell'uomo. La scelta di queste cellule è dettata dal fatto che esse sono particolarmente colpite durante l'invecchiamento.

In queste cellule studieremo, sulla base dei parametri alterati a livello clinico, quali sono i meccanismi molecolari che influenzano la vitalità delle cellule, il loro grado di stress ossidativo, caratterizzeremo i mitocondri in accordo con quanto descritto per l'analisi nell'uomo, misureremo marcatori di senescenza cellulare. Questa parte di studio ci permetterà di capire se effettivamente questi marcatori possano indicare una predisposizione delle diverse cellule ad una condizione di fragilità.

Gli studi nei modelli animali avranno la stessa funzione degli studi in vitro, ma ovviamente in un contesto che rispetta la complessità di un individuo nella sua interezza. L'aspetto molto interessante di questa parte di studi è che ci avvarremo di un modello di topo chiamato SAMP8 (senescence accelerated mouse prone-8). È un modello di invecchiamento riconosciuto a livello scientifico internazionale. Non ha nessuna mutazione genetica, ma mostra un invecchiamento accelerato, spontaneo associato ad un chiaro fenotipo di fragilità: stress ossidativo, danno mitocondriale, disturbi cognitivi, neuroinfiammazione, quindi una serie di biomarcatori che saranno estremamente funzionali al progetto rispetto alla condizione umana che stiamo studiando.

Di questo modello sappiamo esattamente i tempi di esordio dei vari fenomeni patologici e potremmo quindi fare un'indagine in parallelo agli studi clinici di cosa succede nelle fasi che precedono tale esordio, per verificare se quello che si troverà nel soggetto pre-fragile è paragonabile a ciò che troveremo nel topo in una condizione pre-sintomatica e la stessa cosa per una condizione già fragile.

Moduleremo i pathways molecolari identificati per verificare la loro influenza sui tempi di sviluppo della fragilità e sul grado di severità.

La terza parte di studio riguarderà invece l'aspetto terapeutico.

Anche in questo caso lavoreremo con i modelli cellulari e murini che vi ho appena descritto.

In questo progetto abbiamo deciso di scegliere a priori come target terapeutico le sirtuine.

www.frailtuning.net info@frailtuning.net

PARTNER DI PROGETTO



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS



FONDAZIONE
GOLGI CENCI
RICERCHE E STUDI PER GLI ANZIANI



MN
MARIO NEGRI
ISTITUTO DI RICERCHE
FARMACOLOGICHE

CON IL CONTRIBUTO DI



Fondazione
CARIPLO



La ragione per cui scegliamo le sirtuine è perché esse giocano un ruolo cruciale nei processi di invecchiamento, ma ancor di più in una condizione di invecchiamento fragile. Esse regolano molte funzioni cellulari. Regolano la senescenza e l'attività dei mitocondri, che sono target centrali nel nostro progetto.

Quello che faremo sarà quindi inizialmente di analizzare come l'espressione delle sirtuine si modifica nei pazienti, nei nostri modelli cellulari a valle della stimolazione/inibizione dei meccanismi molecolari identificati e nel nostro modello animale di fragilità.

A questo punto, andremo a modulare l'attività delle sirtuine con il preciso scopo di mitigare i fenomeni biologici che sottendono all'insorgenza di una condizione fragile, valutando quindi il loro potenziale terapeutico a livello preventivo in una prospettiva traslazionale.

Ci focalizzeremo sulla sirtuina 1 e la sirtuina 2 in quanto sappiamo che SIRT1 è altamente protettiva, ma diminuisce con l'età, mentre SIRT2 al contrario aumenta durante l'invecchiamento e svolge funzioni di danno.

Un suggerimento interessante, un bel bicchiere di buon vino rosso ricco in resveratrolo, stimolatore della Sirtuina 1, potrebbe essere un primo passo per prendere le distanze da un invecchiamento fragile.

Dott.ssa Cristina Cereda - Fondazione Mondino

Solo due parole di chiusura per introdurre anche il progetto per la disseminazione delle notizie collegate al Progetto scientifico FrailBioTrack.

Abbiamo fortemente voluto una campagna di disseminazione più ampia del progetto scientifico per dare risalto all'importanza dei temi trattati soprattutto in una società come la nostra che invecchia sempre di più. La campagna, che prevede azioni di divulgazione non solo scientifica, un sito web ed alcuni eventi, ha per titolo FrailTuning ed esemplifica l'invecchiamento come armonia tra la persona e la propria qualità di vita mentre la fragilità risulta essere la nota stonata di questa armonia. Occorre perciò riaccordate lo strumento del nostro corpo agendo sui tasti che, confidiamo siano i biomarcatori identificati dal progetto Cariplo.

www.frailtuning.net info@frailtuning.net

PARTNER DI PROGETTO



FONDAZIONE
MONDINO
Istituto Neurologico Nazionale
a Carattere Scientifico | IRCCS



CON IL CONTRIBUTO DI

