



NEL VINO ROSSO

La molecola del resveratrolo al computer: prolunga la vita di lieviti, moscerini e pesci.



6 MESI

5 ANNI

7 ANNI

16 ANNI

25 ANNI

ELISIR DI GIOVINEZZA DALLA RESTRIZIONE CALORICA ALLA RICERCA DI FARMACI ANTIETÀ

LONGEVITÀ in pillole

Svelare i meccanismi genetici coinvolti nei processi di invecchiamento e mettere a punto una molecola che prolunghi la durata della vita: ci sta provando il ricercatore americano David Sinclair nei suoi laboratori della Harvard medical school. Con questi risultati.

di LUCA SCIORTINO

L'uomo che sta dedicando la propria vita alla ricerca di una pillola contro l'invecchiamento non lo si può immaginare canuto e rugoso. Soprattutto se si pensa a quanto siano promettenti i risultati dei suoi studi. Però, quando ci si lascia alle spalle il monumentale Gordon Hall, principale edificio della prestigiosa Harvard medical school di Boston, si percorre il primo tratto dell'avenue Pasteur e si sale al nono piano del New research building, si stenta a credere ai propri occhi. Il ricercatore all'apparenza trentenne, che si presenta con un semplice «sono David», lieve accento australiano, grande sorriso e capelli chiari, è lui David Sinclair, direttore

Intervista

retto del Glenn laboratory for the biological mechanism of aging e uno dei maggiori protagonisti nella ricerca per comprendere e contrastare l'invecchiamento.

Sulle pareti dell'anticamera del suo studio appaiono, incorniciate con legno scuro, le pagine delle riviste scientifiche che riportano le sue scoperte. Il problema lo si capisce scorrendo i titoli: se, come è stato ampiamente dimostrato in esperimenti su lievito, vermi, moscerini, topi, pesci (e con dati meno decisivi su scimmie rhesus), la riduzione dell'apporto calorico aumenta la durata della vita, potrà mai esistere una molecola che permetta di ottenere lo stesso scotto senza dover ricorrere a una diminu-

zione del consumo di cibo? La longevità in una pillola è una vera promessa o una semplice illusione? Dopo una serie di studi che hanno portato a una comprensione più profonda dei meccanismi alla base degli effetti della restrizione calorica, l'estate scorsa Sinclair ha mostrato che un composto presente nel vino rosso, chiamato resveratrolo, attiva nelle cellule del lievito alcuni geni, con l'effetto di allungare la vita media del 60 per cento. E conferisce a cellule umane in vitro una più elevata resistenza all'esposizione ai raggi gamma. Poi, nel luglio scorso, la sua équipe ha provato che il resveratrolo ha un simile effetto sul verme C-elegans (allungamento della vita del 15 per cento) e sui mosce-



50 ANNI

75 ANNI

90 ANNI

110 ANNI

...ni della frutta *Drosophila melanogaster* (29 per cento). Intanto i ricercatori si dividono tra pessimisti e ottimisti sulla possibilità di estendere all'uomo questi risultati. Ma Sinclair va avanti. All'orizzonte vede una pillola antiinvecchiamento in grado di funzionare sull'uomo.

Non sarà un sogno?
Qual è lo scopo delle sue ricerche?

Far sì che gli uomini possano vivere in salute più a lungo. Dunque, due obiettivi in uno: longevità e meno rischi per la salute.

Cosa l'ha spinto a uno scopo così ambizioso?

Dopo l'università ero interessato a capire il processo di invecchiamento. Volevo trovare geni capaci, se opportunamente attivati, di proteggere gli uomini dall'invecchiamento e dalle malattie correlate. Così dall'Australia sono venuto negli Stati Uniti, dove ho avuto la possibilità di svolgere queste ricerche. Sono stati anni di studi di base molto eccitanti. Poi mi sono chiesto: come posso utilizzare concretamen-

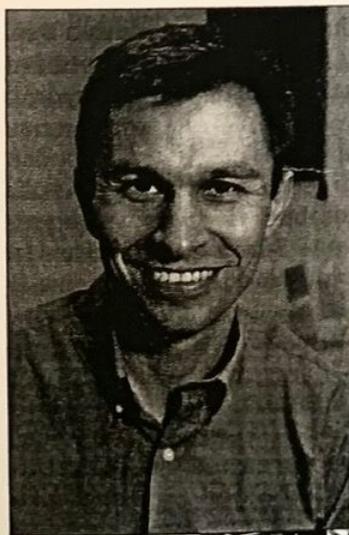
te queste scoperte? È stato questo l'obiettivo degli ultimi sette anni.

Sullo sfondo c'erano le prove che in alcune specie riducendo l'apporto delle calorie aumentava l'arco di vita.

Esattamente. Sapevamo che alcune specie animali sottoposte a una riduzione calorica tra il 30 e il 40 per cento rispetto al normale vivevano più a lungo,

ANNI DI ESPERIMENTI

David Sinclair, direttore del Glenn laboratory for the biological mechanism of aging alla Harvard medical school (sotto).



godevano di salute migliore e avevano meno probabilità di contrarre cancro, diabete e disturbi neurovegetativi. Naturale chiedersi come ottenere gli stessi benefici senza dover ridurre l'apporto di cibo.

In che modo la riduzione di calorie porterebbe a un allungamento della vita?

All'inizio si pensava che una dieta povera di calorie rallentasse il metabolismo e quindi riducesse la produzione dei radicali liberi, sostanze tossiche per l'organismo. Ma non sembra essere così. Ci sono molti organismi con un metabolismo alto che sono longevi, come i pipistrelli. Noi siamo convinti che lo stress biologico causato dallo scarso apporto di cibo attivi dei geni in grado di

aumentare le difese delle cellule. In particolare, abbiamo visto che nel lievito questo stress attiva il gene Sir2, che aumenta la sua produzione di enzimi.

E così si è concentrato su questo gene...

Sì. Non sappiamo quanti geni controllino l'invec- ▶



IN QUESTI ANIMALI FUNZIONA

Una dieta con meno calorie (circa il 30 per cento) si è dimostrata in grado di far vivere più a lungo nematodi (a sinistra), topi e macachi rhesus.



chiamento. Probabilmente un centesimo, anche se il ruolo più importante forse è svolto da una ventina. Penso comunque che il Sir2 sia la vera chiave del processo della restrizione calorica.

C'è una versione umana del Sir2?

Sì, nei mammiferi la versione del Sir2 si chiama Sirt1 e svolge la stessa attività enzimatica del Sir2.

A quel punto come vi siete mossi?

Abbiamo cercato molecole in grado di attivare gli enzimi del gene Sirt1, la versione umana. Dopo averne sperimentato circa 200, abbiamo visto che il resveratrolo, composto presente nel vino, e altre molecole di struttura simile attivavano gli enzimi umani in vitro. Il passo successivo è stato mostrare che il resveratrolo ha gli stessi effetti sul lievito del ridotto apporto di calorie: le sue cellule vivono il 60 per cento in più. Non solo, permetteva al 30 per cento delle cellule umane di sopravvivere a radiazioni gamma, contro il 10 di quelle non trattate. Anche i vermi *C-elegans* e le mosche *Drosophila melanogaster* ottengono benefici notevoli. Infine, lo scorso febbraio un gruppo italiano della Scuola Normale di Pisa ha mostrato che il resveratrolo estende la vita di una specie di pesci fino al 60 per cento in più.

Mancano solo i topi.

Appunto, abbiamo nutrito con resveratrolo topi di due anni non obesi. Pubblicheremo i risultati fra pochi mesi circa. Voglio sottolineare che è un archivio che si chiude: abbiamo trovato questo composto lavorando su organismi semplici e che sui vertebrati se funzionasse per gli animali sarebbe l'eccezione. E...

smi molto lontani filogeneticamente. Significa che i geni, Sir2 e Sirt1, sono qualcosa di molto antico che si è conservato nel corso dell'evoluzione.

Dopo questi studi ha cominciato a bere vino rosso?

(Ride) Ne bevo molto di più di quanto ero solito fare prima.

Dunque il resveratrolo sarebbe la soluzione dei nostri problemi?

No, facendo il paragone con organismi più semplici, significherebbe che dovremmo berne decine di bottiglie al giorno: impensabile. Lavoriamo con questa molecola perché è poco costosa, ma stiamo cercando molecole alternative. Per questo ho fondato una società. E altre aziende in India e Cina lavorano allo stesso scopo.

Quando avremo qualcosa in grado di funzionare sull'uomo?

La scienza non ha ancora capito cosa è esattamente l'invecchiamento, ma può già fare qualcosa per combatterlo. Ci vorranno almeno dieci anni. Saranno medicine in grado di potenziare le nostre difese e prevenire le malattie della tarda età, o almeno ritardarne l'inizio. Verranno approvate per particolari patologie come il diabete, per esempio, e magari dopo

si inizierà a pensare che vanno bene anche per altri problemi, come è accaduto per l'aspirina. E questo avrà un impatto notevole sulla durata della vita umana. Saremo in salute un po' più a lungo. Rimarranno molti altri problemi, per esempio non saremo in

grado di rimpiazzare la perdita dei neuroni nel cervello.

Intanto, essere magri per costituzione aiuta?

Sì, un topo piccolo e magro vive mediamente più a lungo. E negli umani c'è una correlazione tra magrezza e longevità. Non a caso le molecole che stiamo sperimentando rendono i topi più magri.

E gli antiossidanti?

La ricerca sulla longevità è divisa tra chi ci crede e chi li ritiene inutili. Non dico che l'ossidazione non produca danni man mano che invecchiamo, ma ormai sappiamo che

essa non gioca il ruolo principale nell'invecchiamento. Magari gli antiossidanti possono proteggerci da una sola causa dell'invecchiamento, invece il resveratrolo agisce alla radice attivando differenti meccanismi.

E se ci fossero effetti collaterali?

Lo valuteremo. La restrizione calorica causa in alcune specie un calo della fertilità, ma abbiamo visto che non accade ai moscerini trattati con resveratrolo.

Magari la vecchiaia esiste per un motivo ben preciso...

Evolutivo? Dipende tutto dalle risorse disponibili e dall'ambiente. La selezione naturale ci tiene in vita, in un certo senso, finché ci siamo riprodotti. Poi molla la presa: non ha più interesse ad attivare geni in grado di farci vivere troppo a lungo. L'uomo della savana aveva tempo fino a quarant'anni per riprodursi prima di essere ucciso dalla fame o da un altro uomo. Ora ci troviamo in un contesto differente, sebbene con i geni di un passato che non esiste più.

Ha in mente di scrivere un libro sulle sue ricerche?

No, per ora ho troppo da lavorare. Ma se tutto andrà come spero lo farò per raccontare come si è arrivati a questi risultati.

E l'immortalità a quando? Ai suoi colleghi di Harvard del 3000?

(Si gira, prende dal tavolo una fotografia dei suoi figli). L'immortalità? È questo l'unico modo...

L'obiettivo futuro

delle mie ricerche

è far sì che l'uomo

possa vivere di più

colute