



SI CHIAMA KLOTHO E PROMETTE DI FARCI VIVERE SANI E A LUNGO

LA PROTEINA STRAORDINARIA

DI PAOLA POLLO

L'hanno chiamata Klotho come una delle tre parche figlie di Zeus, la più giovane, quella che filava l'ordito della vita. Come spesso accade in medicina il nome diventa il senso, la "filatrice" è una proteina e dove "abbonda" si allunga, appunto, la vita: cercarla e monitorarla significa capire quale sia la reale età biologica di una persona, a prescindere da quella anagrafica. Non solo. Intervenire per "migliorarla", con uno stile di vita sano, è possibile. **Ne sa qualcosa Bryan Johnson, un americano di 44 anni che, tenendo alto il suo indice Alpha Klotho, in cinque mesi ha abbassato la sua età fisica a 21 anni.** Una storia che sa ancora un po' di fantascienza rispetto a quella secolare della medicina. Però anche di presente possibile che sta catturando sempre più l'interesse della comunità scientifica in un'epoca in cui l'umanità cerca costantemente modi per rallentare il processo di invecchiamento e proteggere la salute e dunque combattere mortalità, migliorare la qualità della vita e, non ultimo, contenere gli altissimi costi sanitari per malattie diventate croniche.

A scoprirla è stato nel 1997 il dottor Makoto Kuro-o, uno dei pionieri della scienza dell'invecchia-



Sopra, il medico giapponese Makoto Kuro-o, che scoprì la proteina klotho nel 1997; sotto, Ascanio Polimeni, neuroendocrinologo, uno dei pionieri della medicina antiaging nel mondo



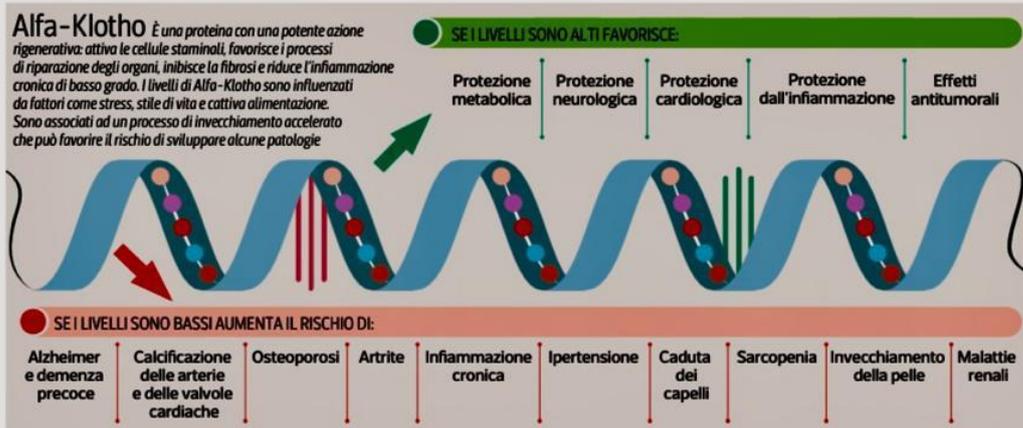
mento e della longevità. Ed eccoci al punto. Perché monitorare il klotho mira appunto a ridurre gli effetti di cui sopra, fisiologici e/o patologici.

La scoperta e le ricerche fatte e in corso sono affascinanti quanto il nome mitologico. Dai ratti, naturalmente, le prime certezze: una variante consanguinea di topi, priva della proteina klotho, ha mostrato un invecchiamento accelerato e una vita più breve, segnata da malattie cardiovascolari e degenerazione degli organi. Sempre nei topi, livelli elevati di klotho hanno al contrario prolungato significativamente la vita, aprendo la strada a nuove prospettive per la ricerca sulla longevità. Ma cosa significa questa scoperta per gli esseri umani? **I livelli di klotho nell'uomo diminuiscono con l'età, una tendenza correlata ai sintomi dell'invecchiamento cellulare.** Questo solleva l'ipotesi del potenziale utilizzo di klotho nel trattamento delle malattie legate all'età e nell'ottimizzazione della salute in generale.

«Gli studi sono andati avanti veloci» racconta Ascanio Polimeni, neuroendocrinologo, direttore di LongevYa Project e di Regen4Life Reserch Group, una carriera dedicata agli studi sulla longevità, «dai topi, allo scimpanzé sino ai mammiferi più elevati come l'uomo: è inequivocabilmente stato rilevato che quando abbiamo livelli di que-

**LA SUA PRESENZA DIMINUISCE CON L'ETÀ, UNA TENDENZA CORRELATA
AI SINTOMI DELL'INVECCHIAMENTO CELLULARE**

Le puntate precedenti: il 5 aprile portfolio fotografico sui nuovi 70enni; il 19 aprile epowellness e scelte di vita: quanto pesano sull'invecchiamento?; il 26 aprile intervista a Valter Longo sul potere del digiuno (di 12 ore). Tutte le puntate sono consultabili su corriere.it/sette



tivo alla proprietà anagrafica l'aspettativa di vita è ridotta. E abbiamo più facilmente l'insorgere di demenza, malattie cardiovascolari, tumori, invecchiamento accelerato su tutti i punti di vista, dalla pelle, ai capelli, all'osteoporosi, alla perdita di massa muscolare sino alla disabilità e quindi una mortalità anticipata».

Per l'endocrinologo romano il klotho è un marker attendibile e oggi si sa anche con certezza essere molto legato allo stile di vita: «Chi è stressato, obeso, chi mangia e dorme male, chi non pratica attività fisica ha più facilmente livelli depressi di questa proteina, al contrario di chi ha uno stile di vita migliore». Gli studi hanno ipotizzato che una delle sue funzioni principali potrebbe essere quella di agire come proteina antinfiammatoria, un ruolo importantissimo nel controllo delle risposte infiammatorie nocive associate all'invecchiamento e alle malattie neurodegenerative, come l'aterosclerosi e l'artrite reumatoide.

La comprensione delle proprietà antinfiammatorie di klotho è cruciale per sviluppare trattamenti innovativi per le malattie neurologiche legate all'infiammazione e per approfondire la comprensione dell'invecchiamento e dei suoi meccanismi. Questo suscita un'emozionante prospettiva di nuovi approcci terapeutici per sfidare le patologie le-

2018

L'ANNO IN CUI È STATO SCOPERTO IL POTENZIALE ANTI INVECCHIAMENTO DELLA PROTEINA KLOTHO

25%

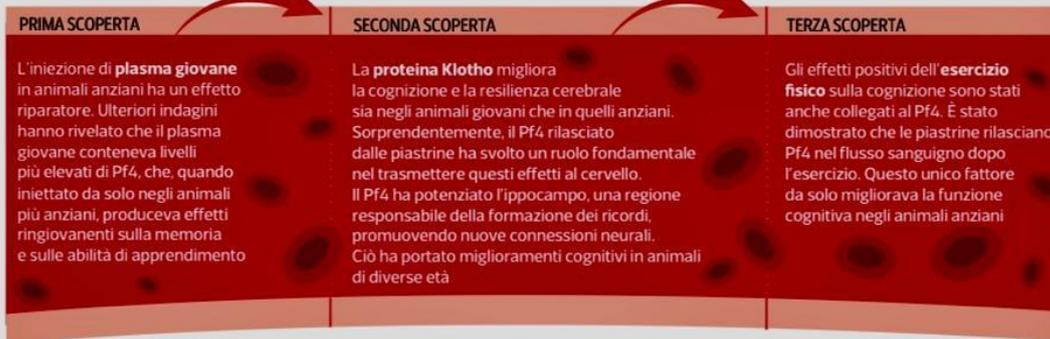
IL PESO DEI GENI UNO STUDIO CLINICO CONDOTTO NEGLI ANNI NOVANTA NEI PAESI SCANDINAVI TRA GEMELLI OMOZIGOTI ULTRAOTTANTENNI HA DIMOSTRATO CHE IL PATRIMONIO GENETICO DI OGNI INDIVIDUO CONTRIBUISCE CIRCA PER IL 25% NEL DETERMINARE LA LONGEVITÀ; IL RESTANTE 75% DIPENDE DALLO STILE DI VITA CHE SI CONDUCE

gate all'età e promuovere la longevità e la salute del cervello, aprendo una nuova frontiera nella ricerca scientifica e medica. Non è un caso se per affrontare il crescente problema delle malattie croniche è emersa una nuova disciplina, specie negli States: la **medicina dello stile di vita che si occupa di nutrizione, attività fisica, gestione dello stress, sonno ristoratore, connessione sociale e sostanze "rischiose"**. Tutti "pilastri" che aumenterebbero la durata della salute e ridurrebbero la durata della morbilità. Il klotho racconterebbe molto dello stato di ognuno, averlo in quantità elevata significa che siamo sulla giusta strada: «Oggi noi lo possiamo dosare sia nel sangue che nelle urine e sembra essere correlato al livello delle cellule senescenti, che sono quelle che non si dividono più ma entrano nello stato di non proliferazione e accelerano la senescenza delle cellule vicine, diventando una specie di virus che si propaga», continua Polimeni. Ma la proteina del klotho è ancora in fase sperimentale e non è possibile ancora somministrarla, ma stimolarla, questo sì, il rilascio naturale. Ed eccola entrare nel grande cappello delle nuove frontiere in fatto di medicina dello stile di vita. «Parliamo di interventi legati a un cambiamento dello stile di vita e interventi farmacologici o integrativi. Quindi: **dal digiuno intermittente alla diminu-**

ASCANIO POLIMENI: «CHI NON È STRESSATO, MANGIA E DORME BENE, FA ATTIVITÀ FISICA, HA LIVELLI PIÙ ALTI DI KLOTHO NEL SANGUE E NELLE URINE»

SOCIETÀ

L'elisir cognitivo Pf4 Studi condotti sul fattore 4 delle Piastrine (Pf4) rivelano che, sotto l'influenza del Pf4, i topi anziani recuperano un acume mentale paragonabile a quello dei topi di mezza età, mentre i topi più giovani mostrano un'intelligenza accentuata. Tre studi separati che si concentrano sul sangue giovane, la proteina Klotho e l'esercizio fisico aprono nuove vie nel campo della salute cerebrale e nell'aumento delle capacità cognitive



zione degli apporti calorici, dall'attività fisica al controllo dello stress e del sonno, la correzione dello stile di vita incide sulla produzione del klotho come incide ad esempio un intervento che vada a controllare i parametri dell'invecchiamento, come lo stress ossidativo, l'infiammazione e i picchi glicemici. Tutti questi interventi, farmacologici e non, vanno a favorire il rilascio della proteina in questione. Sono effetti induttivi in attesa di una terapia sostitutiva di somministrazione della proteina stessa o addirittura di una terapia genica».

Oggi tutta questa fase è sperimentale. Ma gli studiosi della scienza dell'invecchiamento con gli elementi a disposizione hanno cominciato a suggerire le prime indicazioni: «I *wellagers*, cioè coloro che invecchiano bene — dunque centenari delle zone blu, che in Italia sono in Sardegna ma recentemente hanno individuato anche un gruppo nelle Marche — sono persone che arrivano sino a tarda età senza patologie. Per contro esistono modelli di invecchiamento accelerati che si trovano in pazienti con alcune patologie precise: diabetici, obesi, sindrome metaboliche e anche alcune infettive croniche come i malati di HIV. In entrambi gli opposti sono stati identificati i cosiddetti *hold markers*, i pilastri dell'invecchiamento, che sono regolati in modo positivo nel primo gruppo e partico-



Il miliardario americano Bryan Johnson, 44 anni: grazie allo stile di vita fatto di alimentazione vegana, movimento, decine di integratori, trasfusioni ematiche, è riuscito ad abbassare la sua età fisica a 21 anni



larmente sregolati nel secondo e per questo sono diventati oggetto di studio». «Sappiamo che lo zucchero» prosegue Polimeni «è un elemento tossico e va ad attivare in maniera negativa la *pathway* (le vie metaboliche *ndr*), quindi avremo uno scarso funzionamento dei mitocondri, una maggiore infiammazione, un maggiore stress ossidativo, un accorciamento dei telomeri, un accumulo delle cellule senescenti, tutti fattori che favoriscono l'invecchiamento accelerato, al contrario dei soggetti sempre in movimento, che mangiano meno, che caratterizzano le aree dove le persone presentano un invecchiamento positivo. Quindi al di là poi delle regole dello stile di vita che riguardano il *lifestyle* — medicine, attività fisica, riduzione delle calorie, digiuno intermittente — ci sono interventi protettivi a livello nutrizionale e, lo sappiamo, anche a livello farmacologico e sono le cosiddette molecole geroprotettive: dalla vitamina D per esempio, al testosterone, agli estratti vegetali come la famiglia dei bioflavonoidi e dell'Angelica, e anche alcuni tipi di farmaci che controllano sempre i picchi glicemici. Interventi geroprotettivi che si trovano in molecole come la metformina, gli inibitori a livello urinario del glucosio e del sodio i cosiddetti SGLT2 *inhibitors*, tutti forti stimolatori del klotho».

«MOLECOLE GEROPROTETTIVE SONO LA VITAMINA D, IL TESTOSTERONE, LA FAMIGLIA DEI BIOFLAVONOIDI, LA METFORMINA...»

© RIPRODUZIONE RISERVATA



