



SETTE

**SETTEEXPO**

Nel padiglione

Austria non servono gli effetti speciali per distribuire aria pura ai visitatori
di **Stefano Righi****L'EUROPA GIOVANE.** ACopenhagen i ragazzi hanno scoperto di essere la "meglio gioventù" d'Europa
di **Edoardo Vigna****GRANDI PARCHI.** A piedinelle foreste della regione cinese dello Hunan, dove Cameron ambientò gli Avatar
di **Guido Santevecchi**

Camperemo cent'anni

Studiando lieviti e topi, un giovane ricercatore italiano che guida l'istituto per la longevità dell'università di Los Angeles, ha elaborato la dieta che allunga la vita

di **Giovanni Caprara, Valter Longo e Giorgio Calabrese**

POSTE ITALIANE SPED. IN A.P. - D.L. 353/2003 (CONV. L. 46/2004) ART. 1, C.1, DCB MILANO - PUBBLICAZIONE SETTIMANALE IL VENERDÌ CON IL CORRIERE DELLA SERA € 2,00 (SETTE € 0,50) + CORRISPONDENTE DELLA SERA € 1,50 - NEI GIORNI SUCCESSIVI € 1,50 - IL PREZZO DEL QUOTIDIANO NON VENDIBILE SEPARATAMENTE



Centenari si diventa a tavola. E con la dieta mima-digiuno c'è chi scommette su dieci anni in più di bella vita

di Giovanni Caprara

Il record della vita più lunga è di una signora francese, Jeanne Calment di Arles arrivata a 122 anni e 164 giorni. Se guardiamo le statistiche dei cento più longevi accertati e vissuti tra Europa, Americhe e Giappone scopriamo che la maggior parte (quasi il 70 per cento) conquista i 114 anni e tutti gli altri uno o due anni di più. Ma c'è un limite alla longevità? Questi numeri sono barriere invalicabili imposte dalla natura? «Un limite vero non esiste. Non mi stupirei se fra cinquant'anni la vita media fosse intorno ai cento anni. I 120 anni sono la meta possibile, raggiungibile. Già ora il numero dei centenari sta crescendo con grande velocità». Valter Longo pronuncia queste parole con la normalità dello scienziato che ragiona sui fatti. Alla University of Southern of California, oltre a insegnare biogerontologia, dirige l'Istituto della longevità e da più di vent'anni indaga nei segreti della cellula e degli organismi per scoprire come rallentare l'invecchiamento e vivere più sani. Ora conduce le sue ricerche tra Los Angeles e l'Istituto di oncologia molecolare di Milano (Ifom) dove dirige un gruppo specializzato su longevità e cancro. Prima di tutto Longo ama ricordare un dato diffuso dall'Organizzazione Mondiale della Sanità: le cause maggiori delle malattie croniche sono note e se eliminiamo i fattori di rischio si riduce almeno dell'80 per cento ogni tipo di malattia cardiaca, infarti, due tipi di diabete e oltre il 40 per cento delle forme di tumore. Intervenedo su questo fronte significa quindi non solo preveni-

re o curare ma anche favorire un allungamento della vita media e sana.

Ma come fare? «Prima bisogna capire le origini profonde dei problemi», spiega lo scienziato, «legate ai geni in modo da intervenire su quelli che regolano i meccanismi della longevità. Poi è necessario garantire al nostro organismo ciò di cui effettivamente ha bisogno, cioè adottare un'alimentazione adeguata».

Pur essendo l'allungamento della vita un'aspirazione che accompagna l'uomo da sempre, la scienza è stata in grado di affrontarlo seriamente e in profondità solo di recente, da una ventina d'anni, quando intorno al 1990 alcuni ricercatori nelle università americane della California e del Colorado, studiando degli organismi modello invertebrati, i vermi, scoprivano che intervenendo sui geni si poteva farli vivere più a lungo. Purtroppo non si riusciva ancora a capire quali fossero i geni responsabili e bisognerà aspettare sette anni perché all'Università di Harvard li identificassero.

Ma la via era aperta e su di essa si incamminava con successo Valter Longo quando a metà degli anni Novanta, dottorando all'università della California, dimostrava per la prima volta che il digiuno raddoppia la vita dei lieviti, semplici organismi unicellulari evoluti con noi, eliminando gli zuccheri e disattivando uno specifico gene.

In quegli anni una sorpresa arrivava pure dai topi: all'università

dell'Illinois ci si rendeva conto che se avevano delle deficienze nell'ormone di crescita e in un fattore di crescita vivevano addirittura il 40 per cento in più.

«Alla fine degli anni Novanta», racconta Longo, «guardando gli aspetti che controllano l'invecchiamento nei lieviti, nei vermi ma anche su moscerini e cellule umane mi rendevo conto che i geni capaci di gestire la longevità sono simili, dai microorganismi all'uomo».

La visione diventava sempre più ricca e variegata mentre le indagini si estendevano ad altri organismi: dai moscerini della frutta, ai pesci, alle scimmie, all'uomo.

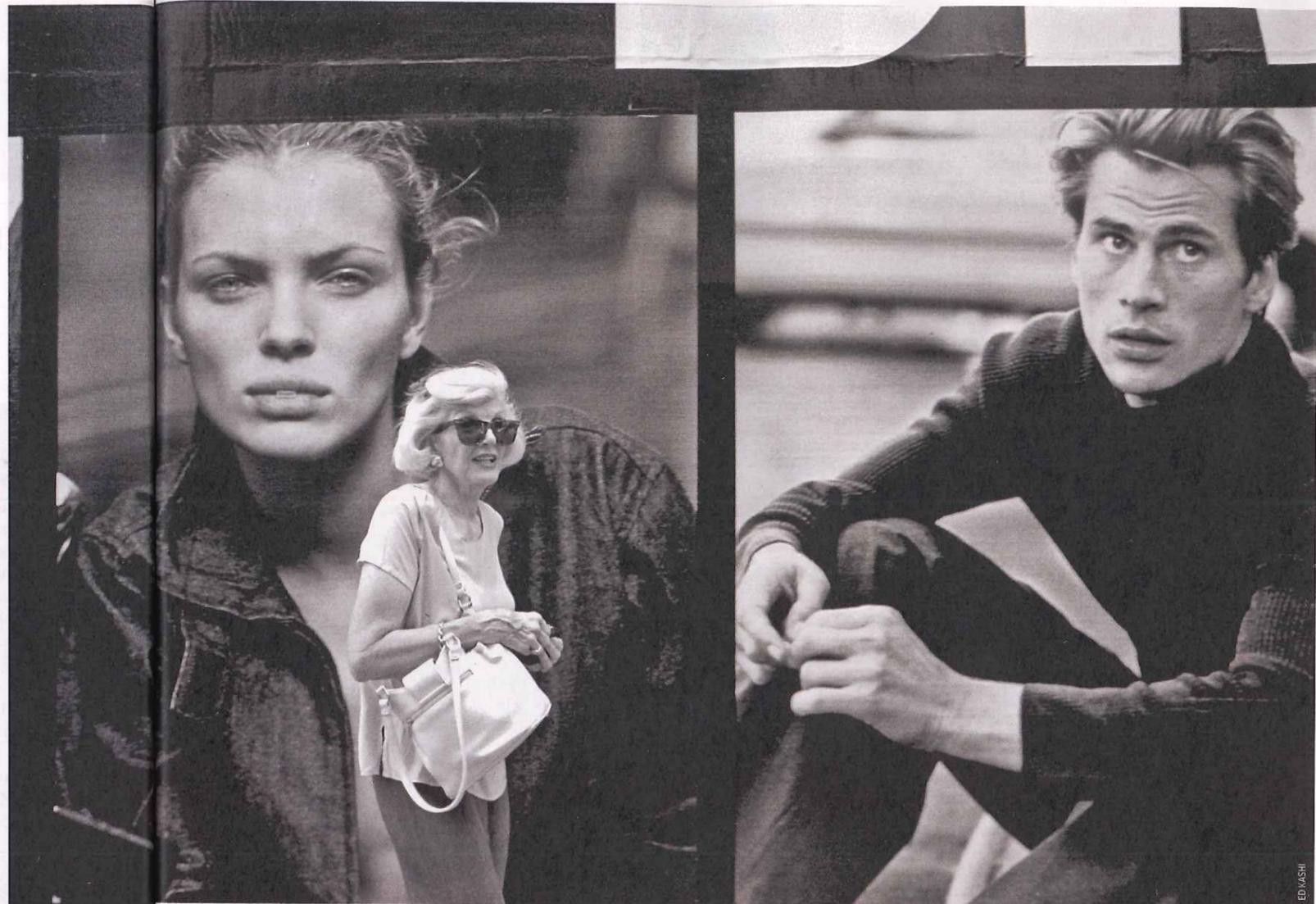
«Oggi sappiamo», precisa Longo, «che ci sono tre principali set di geni specifici che, se bloccati nelle loro funzioni, allungano la vita; ma ce n'è addirittura uno in particolare che potrebbe essere la chiave di tutto, il regista unico. È il GHR, un recettore dell'ormone della crescita che governa le azioni degli altri. Intervenedo su di lui potremmo avere i risultati cercati».

Ma intanto ci si è resi conto che la ricerca deve unire le forze su diversi fronti e, se la genetica aiuta a identificare i responsabili, è la biochimica che deve dimostrare il perché. Così oggi sotto l'ombrello della biogerontologia, che è la biologia dei processi di invecchiamento, si riuniscono specialisti di diversa estrazione. L'università della Southern California in collaborazione con il Buck Institute nella California del Nord è la mecca di questo fron-

te appassionante con un gruppo di una cinquantina di scienziati, il maggiore a livello internazionale. Altri, ma tutti più piccoli, si trovano nelle università di San Antonio (Texas), Stanford, Harvard, Mit e in Europa al Max Planck Institute.

Mentre alcuni scienziati sono a caccia dei responsabili genetici, altri cercano invece di studiare sostanze in grado di neutralizzarli. Così sono emersi farmaci come il resveratrolo, una sostanza antiossidante rivenuta nella buccia di un acino d'uva, e la rapamicina, un prodotto batterico isolato la prima volta dal suolo dell'Isola di Pasqua. Ma la certezza sulla loro azione non è da tutti confermata.

Nei prossimi giorni Valter Longo partirà verso il sud dell'Ecuador per studiare le comunità rurali di Pinas e Loja, sulle Ande. La ricerca iniziata dieci anni offre prospettive interessanti perché qui ci sono circa cento individui con le stesse mutazioni di quelle che causano record di longevità e salute nei topi e nessuno di loro soffre di diabete o si ammala di cancro. La popolazione ha un segno distintivo: nelle mutazioni genetiche il fattore di crescita IGF-1 rimane sempre basso, causando nanismo ma al tempo stesso conferendo loro maggiore longevità. «Nelle nostre indagini dobbiamo, però, tener conto anche dei centenari. Se sono diventati tali devono poter insegnarci qualcosa», insiste Longo. «E l'approccio dello studio riguarda soprattutto l'alimentazione con basse proteine, tante verdure, poca carne».



È record. Tra i cento vecchi più longevi accertati tra Europa, Americhe e Giappone, quasi il 70 per cento è arrivato a 114 anni.

Quanti matusalemme in questi sei luoghi



Le diete di lunga vita

La prima serve a irrobustire il sistema immunitario. Da seguire per cinque giorni ogni 3/6 mesi sotto controllo medico. L'altra è consigliata come normale regime alimentare da mantenere ogni giorno per tenersi in forma

MIMA-DIGIUNO

- Contiene: zuppe, verdure, noci, te, barrette al cioccolato, minerali e vitamine di origine vegetale.
- Non vengono precisate le quantità perché questa dieta deve essere calibrata dal medico in base alle condizioni fisiche del paziente.
- Non possono farla persone anoressiche e persone diabetiche se prendono insulina, metformina e simili.
- Ora è in corso di approvazione dalla Food and Drug Administration americana.

QUOTIDIANA

- Pochissimi cibi animali oltre al pesce, stando attenti a quelli come pesce spada e tonno con tanto mercurio.
- 0,8 grammi di proteine al giorno per Kg di peso corporeo e quindi 40 grammi di proteine per una

- persona di 50 chili e 70-80 grammi di proteine per una di 100 chili con la maggior parte delle proteine che vengono da legumi.
- Almeno una volta a settimana pesce che contiene omega 3 (ad esempio salmone).
- Piatti da consumare frequentemente sono un po' di pasta (40 grammi), con 350 grammi di ceci, o fagioli o piselli, mescolati con verdure tipo broccoli, carote, spinaci, ecc. con tanto olio di oliva.
- Un po' di noci, mandorle, nocciole ecc. ogni giorno abbinati a un po' di frutta secca (uvetta, mirtilli rossi ecc).
- Attenti alle carenze di proteine, omega 3, B12, zinco, calcio ecc. e quindi nel dubbio prendere un multivitaminico due volte a settimana.

Il vecchio e il bambino
Fra cinquant'anni la vita media potrebbe aggirarsi intorno ai cento anni.

La famiglia di Valter Longo, tra l'altro, ha origini calabresi, con radici proprio in uno dei paesi famosi per gli ultracentenari, Molochio, in provincia di Reggio Calabria. E qui Longo è tornato per studiare Salvatore Caruso, 109 anni. Poche altre regioni della Terra possono vantare record analoghi e quelle studiate a fondo sono la Sardegna, l'isola di Okinawa nel Pacifico mentre il Giappone vanta di ospitare quasi 40 mila ultracentenari. «Dovunque siano, i centenari», sottolinea Longo, «rivelano comportamenti e diete sostanzialmente simili anche se ci sono eccezioni probabilmente dovute a forti influenze genetiche».

Quanto la via dell'alimentazione sia determinante lo rivela proprio la ricerca dello scienziato italiano battezzato dalla rivista americana *Time* "Longevity Guru", dimostrando che il "mangiare sano" deve essere legato alla scelta dei cibi di cui il nostro corpo ha bisogno e non solo per disporre delle energie necessarie. Nel giugno scorso il gruppo diretto da Longo ha pubblicato sulla rivista *Cell Metabolism* i risultati di una ricerca pilota sull'uomo adottando la dieta mima-digiuno sperimentata prima sui lieviti in provetta e poi sui topi. E in tutti e tre i casi ha dimostrato la sua efficacia nel contrastare l'invecchiamento, rafforzare i vari sistemi tra cui quello immunitario e nervoso riducendo i rischi di varie malattie: cardiovascolari, diabete, obesità e cancro. La dieta a basso contenuto di proteine si protrae per cinque giorni e deve essere condotta sotto il controllo del medico che la deve adattare alle condizioni fisiche. Per la maggior parte delle persone è sufficiente praticarla ogni tre o sei mesi a seconda della circonferenza addominale e dello stato di salute. Per i soggetti a rischio più

elevato si arriva anche ad una volta ogni due settimane.

«Poi il paziente può tornare alla sua alimentazione abituale», precisa Longo. «La ricerca ha dimostrato che in generale cinque giorni al mese di questo regime alimentare ha effetti rigenerativi e protettivi su tutto l'organismo che durano a lungo. Si tratta, infatti, di riprogrammare il corpo in modo tale da farlo entrare in una modalità di invecchiamento più lento, ma anche di ringiovanirlo attraverso una rigenerazione che si basa sulle cellule staminali».

Il metodo già anni fa aveva dimostrato efficacia pure in funzione anti-cancerogena, affamando le cellule tumorali, proteggendo il sistema immunitario e le cellule sane dagli effetti tossici della chemioterapia.

Nei test sui topi, inoltre, che hanno un'aspettativa di vita di due-tre anni si è riscontrato un prolungamento della loro esistenza dell'undici per cento. Per l'uomo è stimato invece in un decennio. Con valori aggiunti importanti: dal ringiovanimento del sistema immunitario, alla riduzione di malattie infiammatorie, dal rallentamento della perdita di minerali nelle ossa all'aumento delle cellule progenitrici e staminali nei vari organi compreso il cervello dove si è constatata la rigenerazione dei neuroni e un miglioramento dell'apprendimento e della memoria.

Una cosa è certa: la longevità e una vita sana passano attraverso i risultati della ricerca scientifica multidisciplinare rigorosa e non abbandonandosi al sogno di prodotti facilmente definiti "naturali" e che possono rivelarsi armi distruttive del nostro corpo e non fonte di benessere.

Va bene ridurre gli eccessi senza però essere schiavi del digiuno

di **Giorgio Calabrese**

Piccolo digiuno preventivo e non improvvisato. Eliminare per 2-3 giorni il cibo ogni 2-3 mesi per poter vivere più a lungo e anche dimagrire. Chi scrive è sempre contro il digiuno totale, specie se protratto nel tempo, perché causa acetememia. È giusto tuttavia riflettere sulla metodica e tempistica che un collega scienziato Valter Longo della University of Southern California (Usc) e dell'Istituto Firc di Oncologia Molecolare (Ifom) di Milano ha ideato per allungare la vita. Secondo Longo questa dieta, se seguita in modo meticoloso, è in grado di regalare 10 anni in più di vita. Il suo nome è Dmd acronimo di dieta mima-digiuno, si avvicina al digiuno senza esserlo. Tutto ciò lo si otterrebbe grazie ad un ridotto contenuto proteico e a un mix speciale di grassi, carboidrati e micronutrienti, che abbatte l'apporto calorico giornaliero fino a dimezzarlo. Se sotto controllo medico può durare 5 giorni ogni 3-6 mesi e mentre fa dimagrire aiuta a prevenire malattie cardiovascolari, diabete, obesità e tumori, riuscendo così a rallentare i processi di invecchiamento che accorciano la vita. Egli ha dimostrato che la privazione strategica di alcuni nutrienti svolge una funzione anti-cancerogena, proteggendo le cellule sane dalla malattia e nel contempo aumentando la morte delle cellule tumorali, stimolando la rigenerazione e il conseguente ringiovanimento di vari sistemi incluso quello immunitario. Ciò conferma quanto ribadiamo da sempre: è l'eccesso dei singoli nutrienti in specialmodo i grassi, che causa insorgenza

di malattie metaboliche, tumori e conseguente accorciamento della vita. La Dmd ha ridotto l'apporto calorico del 34-54% e il regime ha prodotto un calo dell'ormone Igf-1, necessario per la crescita durante lo sviluppo, ma promotore dell'invecchiamento e collegato alla predisposizione al cancro. La Dmd ha inoltre aumentato l'ormone IGF-1 e ridotto biomarcatori e fattori di rischio legati a diabete e malattie cardiovascolari (glucosio, grasso del tronco e proteina C-reattiva), senza influire negativamente sulla massa muscolare e ossea. Longo mette rigorosamente in guardia rispetto all'adozione di forme radicali di dieta, come il digiuno con sola acqua e dall'affrontare la Dmd senza consultare un medico, quindi è necessario farsi seguire perché non tutti sono in condizioni di salute ottimali per digiunare 5 giorni o eseguire in modo errato e senza i giusti presupposti ci si esporrebbe a rischi sulla salute. Quest'ultimo concetto non fa altro che avvalorare il principio che alterare il metabolismo è sempre un atto medico, che non si può cominciare senza le dovute precauzioni. Longo infatti consiglia estrema prudenza per i pazienti diabetici, che non dovrebbero effettuare restrizioni caloriche durante l'assunzione di insulina, metformina o farmaci simili. Infine, alle persone con indice di massa corporea inferiore a 18 (cioè troppo magre) la Dmd è sconsigliata del tutto, se non alquanto distanziata. Per chi volesse allungare la propria vita e allontanare le malattie vale sempre il buon vecchio principio di evitare gli eccessi.



«Studiando i lieviti ho capito come possiamo invecchiare meglio»

Dal sogno di diventare una rockstar agli studi sui topi, fino all'invenzione della dieta mima-digiuno. **Autobiografia** di uno scienziato dell'anti-vecchiaia

di **Valter Longo**

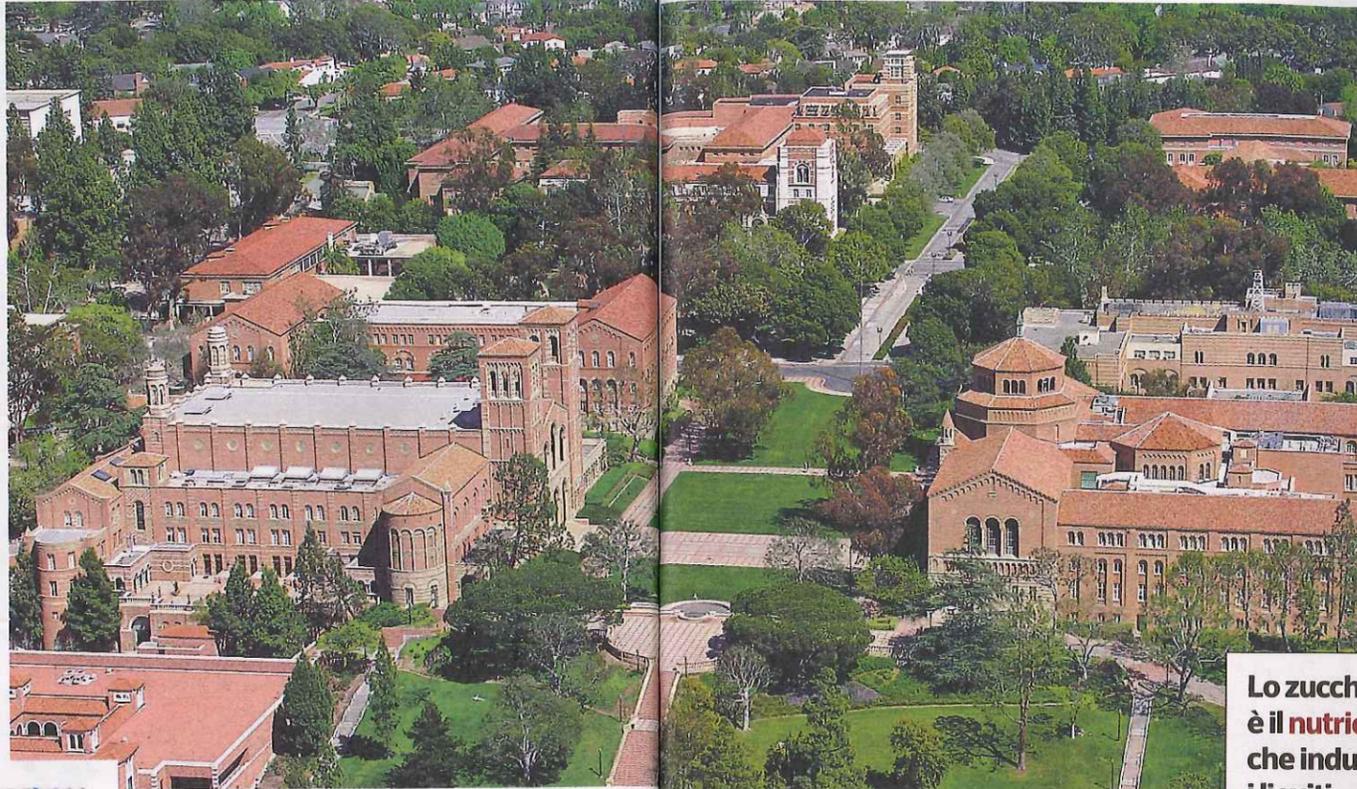
Era il 1992, e dal Texas, dove avevo abbandonato il programma di chitarra jazz che mi aveva attratto negli Stati Uniti, ero approdato a Los Angeles, la mecca della longevità, per dedicarmi alla biochimica dell'invecchiamento. Probabilmente influenzati dal desiderio delle star di Hollywood di rimanere eternamente giovani, nelle principali università della "città degli angeli" si erano consolidati due dei pilastri del campo della biogerontologia: uno il celebre medico patologo, Roy Walford e l'altro, il neurobiologo Caleb Finch. La scelta per il mio dottorato è caduta su Walford a UCLA (University of California Los Angeles) per studiare l'effetto della restrizione calorica su topi e uomini, ma con lui parlavo solo attraverso videoconferenza perché aveva deciso di rinchiudersi per ben due anni, insieme ad altre 7 persone, in un ambiente sigillato nel mezzo del deserto dell'Arizona chiamato Biosfera II. Sono andato ad accogliere all'uscita da Biosfera Roy lui e gli altri sette avventurieri, che in base alle sue teorie, erano stati obbligati a consumare poche calorie per quasi tutti i due anni: apparivano uno dei gruppi più "arrabbiati" che avessi mai visto. Ho pensato che forse la restrizione calorica cronica non era la migliore strategia anti-invecchiamento e ho deciso di trasferirmi a biochimica per adottare un approccio da riduzionista, studiando l'invecchiamento nei lieviti, gli stessi del panettiere:



Una carriera americana

Foto aerea dell'Ucla (University of California Los Angeles) e il professor Valter Longo che insegna biogerontologia e da più di vent'anni studia i segreti dell'invecchiamento.

organismi unicellulari semplici ma straordinari per comprendere i meccanismi di base della vita. Il rischio era grosso: si poteva capire tutto su come il lievito invecchiava ma questo avrebbe potuto non avere nessun valore per l'uomo. La prima cosa che ho fatto è stata di definire un nuovo approccio scientifico per studiare l'invecchiamento, sviluppando un metodo che ho definito "la vita cronologica del lievito" per poi usarlo per identificare i geni alla base dell'invecchiamento. Era il 1994, e non era stato mai identificato un gene con questa funzione in nessun organismo, anche se si sapeva che esistevano grazie alle tecniche di genetica. Con 3 premi Nobel e 7 membri dell'Accademia Nazionale Americana nei laboratori circostanti, UCLA era il paradiso della biochimica. L'interazione tra scienziati era fluida, non era neanche necessario bussare, perché la porta di tutti i professori, Nobel inclusi, era quasi sempre aperta. Dopo due anni stimolanti ma poco risolutivi nel Walford lab, mi è bastato solo un anno al dipartimento di biochimica di UCLA per scoprire sperimentalmente due aspetti allora inediti: 1) spostando i lieviti da un liquido ricco di nutrienti all'acqua



Lo zucchero è il nutriente che induce i lieviti più velocemente a senescenza

vivono il doppio, 2) lo zucchero è il nutriente che li induce più velocemente a senescenza e morte, attivando i geni della via di segnalazione Ras-PKA e disattivando dei fattori e degli enzimi che proteggono contro l'ossidazione. In un breve periodo nel dipartimento di biochimica avevo identificato non solo il primo gene che regolava l'invecchiamento ma l'intera via di segnalazione, grazie a un sistema semplice come il lievito. Così semplice che la comunità scientifica era incredula e faticava a capire ed accettare sia il sistema di invecchiamento cronologico sia la scoperta della via di segnalazione pro-invecchiamento. Alla mia proposta di pubblicazione la rivista americana *Cell* mi rispose telegraficamente "interessante, ma non ci crediamo" e quello che io e i miei mentori ritenevamo una scoperta straordinaria finì pubblicata solo sulla mia tesi di dottorato all'Università della California di Los Angeles e su altre 2 pubblicazioni, che però non erano focalizzate sull'invecchiamento. Nel 1996, Tom Johnson, che stava cercando di identificare i geni che rendevano i vermi più longevi, prestò interesse alla mia scoperta e mi invitò a presentare i miei dati sulla via dello zucchero alla Gordon Conference sulla Biologia dell'Invecchiamento, dove erano presenti tutti i principali scienziati specializzati in questa disciplina. Alla fine dell'esposizione di tutti i dati dimostrativi il silenzio era assoluto. Le star del campo dell'aging, che negli anni successivi diventeranno miei colleghi e amici, mi guarda-

vano come per dire "ma chi è è questo? E di cosa sta parlando?". Ci sono voluti poi altri sei anni per pubblicare questi dati sui geni attivati dagli zuccheri sulla rivista *Science*, la più autorevole testata scientifica americana, insieme a quelli sui geni pro-invecchiamento attivati dagli aminoacidi (Tor-S6K). Ce ne sono voluti quindici perché diversi laboratori confermassero questi dati sperimentalmente nei topi e, in maniera preliminare, negli uomini.

Ma la mia vera passione era ancora quella sviluppata durante gli studi di patologia con Walford, ovvero di usare la biochimica per risolvere problemi medici. Quando qualche anno dopo ho avuto l'opportunità di venire a contatto con alcuni bambini malati di cancro al Children Hospital di Los Angeles, grazie alla ricercatrice Lizzia Raffaghello che lavorava lì, ho suddiviso il mio laboratorio in due aree di interesse: un team di ricercatori era impegnato nella biochimica dell'invecchiamento, mentre l'altro aveva la missione di risolvere problemi medici. Da questo lavoro su due fronti complementari sono partite le teorie della resistenza e la sensibilizzazione allo stress differenziate, che in pratica usano il digiuno per spingere le cellule normali in uno stato altamente protetto e quelle del cancro in uno stato altamente vulnerabile particolarmente insieme alla chemioterapia.

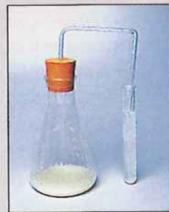
Questi studi su lieviti e topi sono poi stati tradotti in studi clinici, alcuni dei quali hanno già prodotto risultati preliminari positivi. Adesso bisogna aspettare i risultati di studi con centinaia di pazienti in cinque ospedali americani e europei, con dati iniziali che sono promettenti. Abbiamo poi continuato sulla stessa strada "applicata", generando dati sull'effetto di diete ad alte proteine sul cancro e sulla mortalità per patologie varie nella popolazione americana. Inoltre abbiamo dimostrato con altri studi l'effetto del digiuno e di diete mima-digiuno sulla rigenerazione e il ringiovanimento di vari sistemi incluso il sistema immunitario e quello nervoso e la prevenzione del cancro nei topi. Un mese fa, abbiamo pubblicato risultati clinici molto promettenti sulle conseguenze benefiche di una dieta mima-digiuno periodica su vari fattori di rischio dell'invecchiamento e delle malattie dell'invecchiamento nell'uomo. Quindi, il mio viaggio in America alla ricerca di una carriera da rock star si è trasformato in un'avventura alla scoperta dei segreti dell'invecchiamento nella città californiana che vorrebbe rimanere eternamente giovane. Questo viaggio ora continua all'University of Southern California a Los Angeles ma anche all'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM) di Milano. Dopo tanti anni negli Usa, quando nel 2013 ho ricevuto la telefonata del Direttore di IFOM, il Professor Marco Foiani, ero un po' preoccupato quando mi ha chiesto se ero interessato a tornare in Italia. Ho pensato "chissà quanti baroni e battaglie da combattere". Invece all'IFOM ho trovato un gruppo straordinario di colleghi, una ricerca ad altissimo livello, e tante porte aperte, proprio come all'UCLA negli anni Novanta.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Sei tappe storiche per raggiungere la meta (possibile) dei 120 anni



1990 - VERMI
All'Università del Colorado Tom Johnson scopre che la longevità dei vermi può essere regolata da geni ma non si sa quali possano essere.



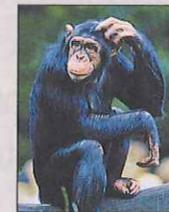
1996 - LIEVITI
Valter Longo all'Università della California dimostra che il digiuno raddoppia la vita dei lieviti in parte eliminando gli zuccheri e riducendo l'attività dei geni Ras e PKA.



1996 - TOPI
All'Università dell'Illinois Andrzej Bartke scopre che i topi con deficienze nell'ormone di crescita e IGF-1 vivono il 40 per cento di più.



2001 - MOSCERINI
Longo identifica una mutazione nei geni Tor-S6K che triplica la longevità del lievito. Altri rilevano mutazioni che allungano la vita dei moscerini della frutta.



2009 - SCIMMIE
All'Università del Wisconsin Richard Weindruch dimostra che le scimmie rhesus che mangiano un terzo in meno rispetto al normale vivono di più e hanno meno malattie.



2011 - UOMO
Longo pubblica una ricerca nella quale dimostra che le mutazioni nel recettore di crescita in una popolazione dell'Ecuador proteggono da cancro e diabete.