

COSMETIC[®] TECHNOLOGY

ISSN 1127-6512 (bimestrale) Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (convertito in Legge 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, 40/WI

Skin longevity

2-2025 | MARZO
APRILE

AND

no age anxiety

CEC
EDITORE

Senescenza e invecchiamento: due processi su cui possiamo intervenire

Differenze, cause e soluzioni innovative per contrastare i processi dell'età



L. Celleno
Presidente AIDECO
Membro del Comitato Scientifico
di Cosmetic Technology

lcelleno@gmail.com

Si sa, invecchiare è un processo naturale. La senescenza ne è la naturale conseguenza e non possiamo fare niente per evitarla. Si cerca di invecchiare meglio, di mantenere più a lungo possibile il nostro benessere, ma comunque prima o poi si diventa "vecchi". Tutto vero, però c'è qualcosa di nuovo. Intanto senescenza e invecchiamento, sebbene usati spesso come sinonimi, si riferiscono (per chi studia questi problemi) a processi distinti e diversi. La senescenza scientificamente indica un processo cellulare che porta all'arresto permanente del ciclo delle cellule con conseguenze che, alla fine, saranno evidenti anche sull'intero individuo. Si verifica in tutte le cellule proliferanti spontaneamente o perché soggette a sollecitazioni stressanti diverse. È uno dei processi causali dell'invecchiamento ed è responsabile di parte dei disturbi legati a questo processo.

L'invecchiamento, invece, indica la perdita progressiva delle funzioni dei tessuti e degli organi nel tempo per cause legate sia ai processi intrinseci alle cellule sia per l'intervento di fattori esterni, come la radiazione UV.

Sono due processi diversi che si intersecano fra di loro, ma essenzialmente diversificati. Per chiarire meglio, la senescenza si manifesta spontaneamente nelle cellule diploidi (come le cellule umane) e limita la loro durata di vita proliferativa: dopo un certo numero di divisioni (40-60), perdono la possibilità di dividersi ancora e di originare nuove cellule (limite di Hayflick); fenomeno causato da un progressivo accorciamento dei telomeri ad ogni divisione cellulare per prevenire l'instabilità genomica e quindi l'accumulo di danni al DNA, che si possono verificare durante le ripetute divisioni cellulari.

È la senescenza replicativa, diversa dalla senescenza prematura che si verifica per eventi genotossici, forti stress metabolici o stress oncogenici, operando così un meccanismo anti-progressione tumorale. In entrambi i casi la senescenza si presenta quindi come un meccanismo protettivo: serve a "evitare" accumuli di danni al DNA e quindi di trasmettere un patrimonio genetico alterato e dannoso. Le cellule senescenti svolgono un ruolo chiave nei processi fisiologici come l'embriogenesi, il rimodellamento e la riparazione dei tessuti. Per esempio, durante l'embriogenesi, inducendo l'apoptosi, permettono il rinnovamento dei tessuti e l'organogenesi, nella riparazione tissutale eliminano cellule non più utili che ostacolano la guarigione di un danno tissutale. Questo spiega perché l'evoluzione non ha portato alla scomparsa della senescenza cellulare, proprio per mantenere questo sistema di difesa. Tuttavia, non sempre il processo si conclude con l'apoptosi e le cellule senescenti possono accumularsi con il tempo e in sede di patologie legate all'età, come nell'artrosi o nell'aterosclerosi e possono avere un impatto sulla normale fisiologia dei tessuti, secernendo fattori bioattivi come citochine, chemochine, fattori di crescita, metalloproteinasi, lipidi, nucleotidi, vescicole citoplasmatiche e fattori solubili. Così causano un progressivo deterioramento funzionale e diventano una delle cause principali dell'invecchiamento.

L'invecchiamento, in quanto tale, è anch'esso determinato da molteplici cause, tuttavia, nel corso degli anni, i tantissimi studi hanno ormai stabilito che tra i meccanismi alla base dell'invecchiamento e in comune con i tanti altri processi che lo compongono, i radicali liberi (RL), specialmente quelli basati sull'ossigeno, svolgono un ruolo chiave.

ALLA BASE DELLA SENESCENZA E DELL'INVECCHIAMENTO: IL RUOLO DEI RADICALI LIBERI

Ma anche nella senescenza, i RL hanno la "responsabilità" dei tanti processi e fenomeni che si attuano nel

suo manifestarsi. Il danno al DNA mediato dallo stress ossidativo è tra le principali cause e la loro aumentata produzione può rivelarsi dannosa e causare danni alle proteine cellulari compreso il DNA. Anche nei processi come l'*inflammaging*, ossia l'infiammazione cronica comune sia al crono che al foto-invecchiamento, gli RL sono il meccanismo attraverso cui si attuano.

Nel tentativo di contrastare l'azione dannosa degli RL e quindi i processi a loro legati, gli antiossidanti hanno rappresentato la prima risposta che è stata impiegata per combattere l'invecchiamento e non solo quello della cute, ma anche quello organico generale. Il loro impiego si è rivelato utile in molte condizioni fisiologiche e patologiche (infiammazione, protezione dallo stress ossidativo, terapie anticancro ecc.) ma non solo, ha permesso di intervenire su processi legati sia all'invecchiamento che alla senescenza. Molecole naturali quali quercetina, fisetina, luteolina, curcumina sono in grado di indurre selettivamente la morte delle cellule invecchiate, inducendo una "apoptosi selettiva". Sono poi state sintetizzate nuove molecole sintetiche come il Navitoclax, con funzione pro-apoptotica per inibizione delle BCL-2 (proteine che possono esercitare un effetto pro o antiapoptotico) e di altre proteine, che ugualmente governano la permeabilità della membrana mitocondriale esterna. Altri inibitori delle BCL-2, come A1331852, A1331852, A1155463 ecc., sono in

corso di studio così come nuove categorie di farmaci quali i cosiddetti "senomorfi" o "senostatici" che riducono gli effetti dannosi dei fattori biologici secreti dalle cellule senescenti (SASP) o sopprimono la senescenza senza indurre la morte della cellula senescente, interferendo con i regolatori trascrizionali. In studio anche farmaci cosiddetti Senoreverter che, invece di favorire l'apoptosi, consentirebbero alle cellule di rientrare nel ciclo cellulare e svolgere le loro funzioni come la rigenerazione della pelle. Chimera mirata alla proteolisi (PROTAC), nanoportatori, profarmaci a base di galattosio sono inoltre nuove tipologie di farmaci che la ricerca, sia sperimentale che clinica, sta indagando, così come anche l'immunoterapia basata sul «superficioma» delle cellule senescenti.

Letture consigliate

- Calcinotto A, Kohli J, Zagato E et al. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. *Physiol Rev.* 2019;99(2):1047-1078.
- Csekes E, Račková L. Skin Aging. Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12641.
- Schmeer C, Kretz A, Wengerodt D et al. Dissecting Aging and Senescence-Current Concepts and Open Lessons. *Cells.* 2019;8(11):1446.
- Zhang L, Pitcher LE, Yousefzadeh MJ et al. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *J Clin Invest.* 2022;132(15):e158450.