

# Cibo, così i nuovi studi ci allungano la vita

Esperti internazionali riuniti il 12 aprile a Milano dalla Fondazione IBSA di Lugano  
Attenzione puntata sulla nutrigenomica, i cicli circadiani e la matematica intestinale

È davvero possibile «plasmare» l'invecchiamento tramite l'alimentazione, allungando così le aspettative di vita? Un aiuto importante arriva, come si sa, dalle regole del mangiar sano (ridurre grassi animali e zuccheri, privilegiare le verdure), ma si può andare anche oltre? La risposta è sì, e ne parleranno giovedì 12 aprile al Campus IFOM-IEO di Milano, in via Adamello 16, otto esperti di valore internazionale, riuniti dalla Fondazione IBSA di Lugano per un Forum intitolato «La nuova era della nutrizione: dai meccanismi molecolari alla salute umana». Sarà l'occasione per fare il punto sulle ricerche più avanzate, in un mondo (quello dell'alimentazione) flagellato invece dalle fake news. L'iscrizione è gratuita: basterà solo registrarsi al sito [www.ibsafoundation.org](http://www.ibsafoundation.org)

PAGINA DI PAOLO ROSSI CASTELLI

«L'idea di modellare l'invecchiamento affascina da tempo gli scienziati, ma crea anche polemiche profonde in ogni settore della ricerca - dice Rafael De Cabo, responsabile del settore di Gerontologia Traslazionale al National Institute of Aging di Baltimora (Stati Uniti), e relatore al Forum. - Studi recenti dimostrano, comunque, che esistono realmente strategie multiple per migliorare la salute e la lunghezza della vita, quantomeno negli animali da laboratorio, agendo per esempio sulla restrizione calorica. La riduzione delle calorie ingerite rallenta, negli animali, l'avvio e la progressione della maggior parte delle malattie croniche, per una serie di meccanismi biologici complessi. La sfida adesso è come trasferire queste strategie anche negli uomini».

Una conferma arriva da Lucilla Titta, coordinatrice del Programma Smartfood dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano e organizzatrice scientifica del Forum: «La riduzione controllata del cibo (fino al 50% in meno rispetto alla dose assunta spontaneamente dagli animali da laboratorio, senza mai raggiungere la malnutrizione, però) ha effetti potenti sull'allungamento della vita. Per fare un esempio, con il 30% di restrizione calorica i ragni aumentano del 212% le aspettative di vita, i ratti dell'85% e i cani del 16%. I ricercatori sono riusciti a identificare diverse vie metaboliche che vengono innescate, a livello cellulare, dalla forte riduzione controllata del cibo (e contribuiscono poi ad allungare la vita). Adesso si sta cercando di riprodurre gli stessi risultati senza ricorrere a un digiuno prolungato, improponibile negli uomini. Tutto questo rientra nel settore chiamato CR Mimetics».

Numerosi gruppi di ricerca internazionali si muovono in questo mondo delle tecniche «mimetiche». Come potrete leggere in questa stessa pagina, un filone si rivolge all'effetto dei ritmi circadiani sull'assunzione del cibo, mentre altri studiosi si occupano del cosiddetto digiuno intermittente (cioè dell'alternanza di giorni di digiuno assoluto a giorni di alimentazione normale). Ricerche importanti sono anche in corso sugli alimenti che possono influenzare direttamente, e positivamente, l'espressione del codice genetico delle cellule (è il settore della Nutrigenomica), ma si cercano pure farmaci in grado di allungare la vita: i primi test, però, su due di queste molecole (la metformina e la rapamicina) non hanno fornito i risultati desiderati (anzi, la rapamicina si è rivelata tossica).

Infine, un'ampia serie di studi è dedicata ai legami fra il nostro microbioma, cioè l'insieme dei batteri che abbiamo nell'intestino (pesano globalmente più di un chilo...), e l'insorgenza di malattie come diabete, obesità e problemi cardiovascolari. I ricercatori hanno scoperto che il microbioma svolge un ruolo importante nell'avvio delle infiammazioni croniche ma anche, al contrario, nella loro attenuazione.



(Ideazione: Stefano Santarelli. Disegni: Fabio Redaelli)

L'INTERVISTA ■ ERAN SEGAL

## Le malattie? Si curano con gli algoritmi

Ernan Segal è un esperto di informatica (si è laureato in computer science all'Università di Tel Aviv), ma ha anche un dottorato di ricerca in genetica, conseguito alla prestigiosa Università di Stanford (Stati Uniti). Grazie a questo mix di conoscenze, applica i sistemi di calcolo più avanzati per studiare la composizione dei batteri presenti nel nostro intestino (il microbioma), e i loro effetti su diverse malattie, come diabete, obesità, problemi cardiovascolari. Insomma, Segal utilizza una sorta di "matematica intestinale" nei laboratori del Weizmann Institute of Science di Rehovot (Israele), dove lavora con un'équipe di esperti di biologia computazionale, intelligenza artificiale e modelli probabilistici, per analizzare ed elaborare grandissime quantità di dati clinici: un «approccio» nuovo e molto avanzato.

**I batteri dell'intestino hanno un ruolo importante in diversi disturbi metabolici**

Professor Segal, dove vi stanno portando le vostre ricerche?

«Ci dicono che bisogna personalizzare al massimo la nutrizione. Abbiamo scoperto, per esempio, che la risposta individuale al glucosio (il principale zucchero utilizzato dall'organismo per produrre energia, ndr) è assolutamente diversa da

un organismo all'altro, pur in presenza di uguali quantità e tipi di cibo, e dipende anche dalla composizione del microbioma. Così abbiamo sviluppato un algoritmo in grado di prevedere la risposta glicemica di ogni singola persona, sulla base dei dati clinici e della composizione dei batteri presenti nell'intestino. Questo è particolarmente importante per chi è a rischio di diabete».

**Gli zuccheri sono centrali...**

«Sì, zuccheri e batteri intestinali... Abbiamo anche scoperto che il consumo continuativo di dolcificanti artificiali può alterare la composizione del microbioma e, negli animali da laboratorio, favorisce un'intolleranza al glucosio che può portare all'insorgenza delle patologie diabetiche. Ma non basta: il microbioma gioca un ruolo importante anche in una serie di altri disturbi metabolici».

**A questo punto è possibile agire sulla composizione dei batteri intestinali per**

**attenuare, o addirittura cancellare, gli effetti di alcune malattie?**

«La nuova frontiera è proprio questa: identificare i fattori-chiave che aprono le porte a determinate patologie e capire se, e come, possiamo modificare il microbioma per frenarle. Diversi gruppi di ricerca stanno studiando il modo più efficace per colonizzare l'intestino del paziente con batteri "nuovi" e adatti alla sua situazione, arrivando a quella medicina personalizzata di cui parlavo».

**Durante il Forum del 12 aprile Lei affronterà anche il tema dell'obesità...**

«Sì, presenterò i risultati di un nostro studio da cui risulta che, in alcuni casi, nell'intestino delle persone obese sono presenti batteri in grado di rendere più difficile il dimagrimento. Come agiscono? Se il paziente si sottopone a una dieta, quei batteri "ricordano" il livello di peso precedente e si danno da fare perché venga ripristinato...».



**DIGESTIONE** Un disegno di Mirko Milone tratto dal volumetto «Arriva il microbiota!», della serie I ragazzi di Pasteur, edito da Carocci e realizzato dalla Fondazione IBSA, in collaborazione con l'Istituto Pasteur Italia.

L'INTERVISTA ■ SATCHIDANANDA PANDA\*

## Una finestra di 10 ore Ecco la dieta TRE

**Lei è un esperto di ritmi circadiani, che regolano il cicloveglia-sonno. Quanto influiscono anche sull'alimentazione?**

«Alcuni studi, per la maggior parte sugli animali, dimostrano che mangiare solo in determinati momenti della giornata aiuta l'organismo in diversi modi: riducendo, per esempio, le infiammazioni croniche e la tendenza all'obesità, ma anche certi disturbi cardiaci. In sigla, questo regime alimentare viene chiamato TRE (time-restricted eating)».

**Quando si dovrebbe mangiare?**

«Le nostre ricerche e quelle di altri gruppi suggeriscono di non assumere il cibo 3 o 4 ore prima di andare a dormire e 1-2 ore dopo il risveglio. Questo significa avere una finestra di 10-12 ore al giorno entro cui mangiare (se consideriamo che

una persona dorme in media 7 ore), escludendo le altre fasce. Nuovi studi saranno necessari, in ogni caso, per confermare quest'ipotesi».

**Come mai i ritmi circadiani sono collegati al modo in cui il nostro corpo gestisce il cibo?**

«L'alternanza sonno-veglia condiziona la produzione di ormoni importanti (insulina, glucagone, grelina, e altri) che sono coinvolti nel metabolismo. È vero che coordinare l'alimentazione con i ritmi circadiani permette di migliorare gli effetti anche di alcuni tipi di chemioterapia oncologica?».

«Sì, diversi studi suggeriscono che la TRE possa avere effetti positivi, soprattutto nelle donne curate per un tumore del seno».

\* professore presso il Salk Institute-Regulatory Biology Laboratory di La Jolla (California)

L'INTERVISTA ■ ANDREAS MICHALSEN\*

## Digiuno intermittente Sì, per brevi periodi

**Funziona il digiuno intermittente?**

«Nel nostro ospedale, a Berlino, abbiamo seguito più di 20.000 pazienti, finora, che si sono sottoposti a diverse forme di digiuno sotto controllo medico (giorni di digiuno assoluto, intervallati da giorni di alimentazione normale). Ebbene, i risultati sono stati ottimi, per quanto riguarda il diabete, l'ipertensione, l'emicrania, la fibromialgia, l'artrite reumatoide».

**Quanti giorni bisogna rimanere lontani dal cibo?**

«Esistono diversi schemi di digiuno intermittente. Un giorno di digiuno alla settimana fornisce, probabilmente, risultati modesti, a breve termine. Altri schemi più efficaci, invece, prevedono, ad esempio, 5 giorni di digiuno nell'arco di due settimane, o 16 nell'arco di

8 settimane, sempre sotto stretto controllo medico. Esistono conferme crescenti che questi tipi di digiuno intermittente riducano, fra l'altro, anche i rischi di sindrome metabolica».

**Non è pericoloso privare l'organismo delle sostanze che gli servono quotidianamente?**

«Periodi limitati di digiuno non sono rischiosi, se vengono programmati e seguiti in modo appropriato da personale esperto. Recentemente abbiamo condotto uno studio su 1.500 pazienti che hanno digiunato, a intermittenza, per 10, ma anche per 28 giorni, e anche in questo caso i risultati sono apparsi buoni: scarsi problemi collaterali, e molti effetti benefici per la salute».

\* professore di medicina clinica complementare al Charité University Medical Center di Berlino

L'INTERVISTA

PIER GIUSEPPE PELICCI\*

## Strategie antiche della Natura

**Com'è possibile che una dieta povera di calorie, invece che indebolire l'organismo, allunghi la vita?**

«Numerosi esperimenti hanno dimostrato, in modelli animali, che una forte (e controllata) riduzione delle calorie è in grado di attivare, nel DNA, i geni della longevità, e di inibire i geni dell'invecchiamento, riproducendo quello che avveniva, durante l'Evoluzione, quando la disponibilità di cibo era scarsa».

**Qual è il significato di questa scelta della Natura?**

«Possiamo ipotizzare che questo meccanismo evolutivo consentisse agli esseri viventi, nei periodi in cui il cibo era carente, di proteggere l'organismo e «rimandare» la riproduzione a momenti maggiormente favorevoli».

**Una sorta di prolungamento della giovinezza...**

«Sì. Non per niente la riduzione calorica, negli animali da laboratorio, permette di ridurre l'insorgenza anche delle malattie che classicamente insorgono nell'invecchiamento: cancro, patologie cardiovascolari e neurodegenerative. E tutto questo è stato rilevato anche nelle scimmie, dunque in mammiferi molto vicini all'uomo, come testimonia uno studio importante pubblicato nel 2014 dalla rivista Science».

**Sembrirebbe facile, allora, anche per gli esseri umani.**

«In realtà è difficile proporre una riduzione del 30% delle calorie a un essere umano, per tutta la vita. Il cibo è anche un piacere, con un ruolo importante nella gestione dei rapporti sociali. Bisogna cercare forme di restrizione calorica compatibili con una buona qualità dell'esistenza, e si stanno trovando».

**All'Istituto Europeo di Oncologia avete attivato il Progetto Smartfood per identificare una serie di alimenti che agiscono positivamente sul DNA delle cellule. Può spiegarci meglio?**

«In estrema sintesi possiamo dire che alcune molecole (ne abbiamo identificate 7, finora) hanno effetti simili a quelli della restrizione calorica, e dunque riducono l'espressione dei geni dell'invecchiamento, e hanno anche altri effetti benefici sull'organismo. Quali sono queste sostanze? Quercetina, resveratrolo, curcumina, antocianine, epigallocatechingallato, fisetina, capsacina, presenti in diversi tipi di vegetali».

\* direttore del Dipartimento di Oncologia Sperimentale presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano