



## PRO-AGING E HEALTHY AGING:

Strategie per un invecchiamento di successo  
(5 crediti Ecm)

11 NOVEMBRE 2023  
ORE 8.30/14.30  
sede Ordine  
via Manzù 25 - BG



# Università di Palermo Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata

Invecchiamento,  
senescenza cellulare e  
Inflamm-ageing

Calogero Caruso  
Professore Emerito



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

# INVECCHIAMENTO



### Tabella 5.1 *Caratteristiche dell'invecchiamento*

- Cambiamenti nelle cellule (senescenza cellulare), nei tessuti e negli organi
- Decremento progressivo delle funzioni fisiologiche dei tessuti e organi
- Ridotta capacità di rispondere agli stimoli ambientali, a causa di un'inefficace risposta omeodinamica (**Paragrafo 2.6**)
- Aumento della suscettibilità e vulnerabilità ad alcune patologie
- Aumento del rischio di morte

Le cellule, coltivate *in vitro*, possono compiere un numero limitato di cicli replicativi che vengono irreversibilmente bloccati quando esse diventano "senescenti". La senescenza replicativa è una caratteristica di tutte le cellule somatiche che vanno incontro ad un numero limitato e atteso di cicli replicativi, dopo i quali si assiste all'arresto della crescita. La senescenza replicativa è direttamente correlata al numero di divisioni che la cellula ha compiuto e non dipende esclusivamente dalla sua età cronologica o da quella del soggetto; il raggiungimento della senescenza replicativa dipende, infatti, oltre che dalla "storia" della cellula (la senescenza dei linfociti dipende, ad esempio, dall'entità e dalla durata degli stimoli antigenici), anche dal *background* genetico del soggetto e dalla vita media della specie da cui sono state ottenute le cellule. In pratica, la senescenza replicativa è raggiunta più rapidamente e, quindi, dopo un minor numero di cicli replicativi, dalle cellule di individui di specie che hanno una vita media più breve, rispetto a quelle di individui di specie nelle quali la vita media è più lunga.

Calogero Caruso  
Giuseppina Candore

## LA MALATTIA: DAGLI SCIAMANI ALLA MEDICINA DI PRECISIONE

*Un'introduzione alla Patologia generale*



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

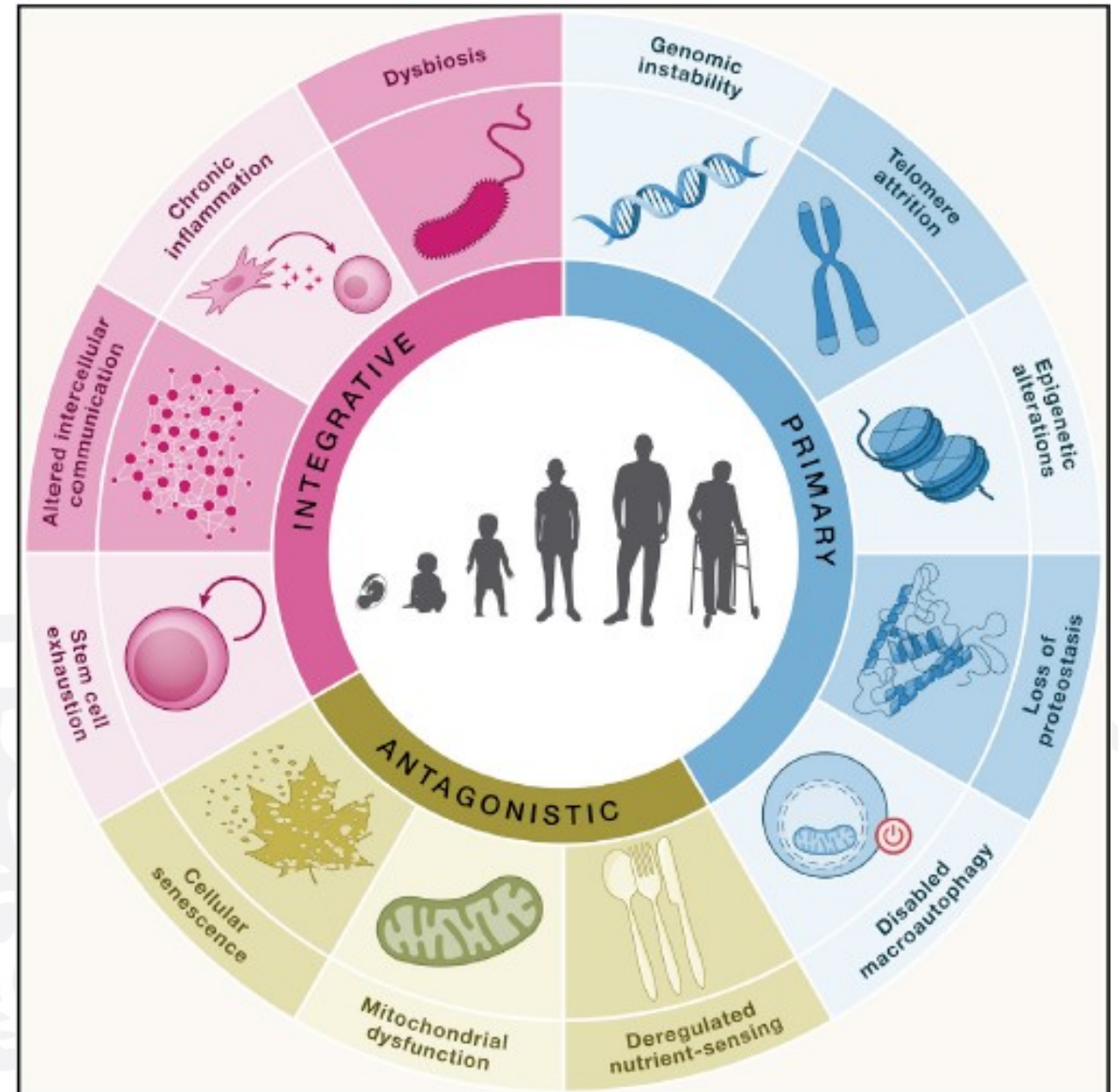
## Review

## Hallmarks of aging: An expanding universe

Carlos López-Otín,<sup>1,2,3,\*</sup> María A. Blasco,<sup>4</sup> Linda Partridge,<sup>5,6</sup> Manuel Serrano,<sup>7,8,9</sup> and Guido Kroemer<sup>10,11,12,\*</sup>

Cell 186, January 19, 2023 © 2022 Elsevier Inc. 243

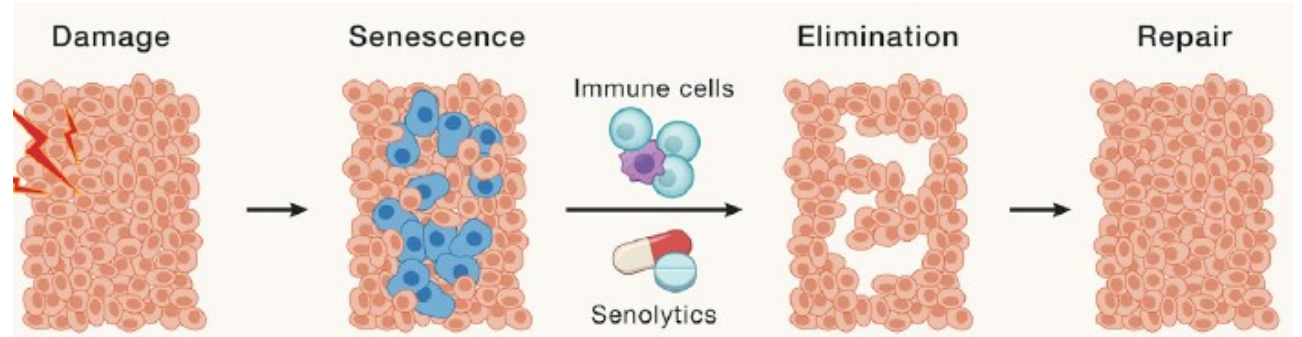
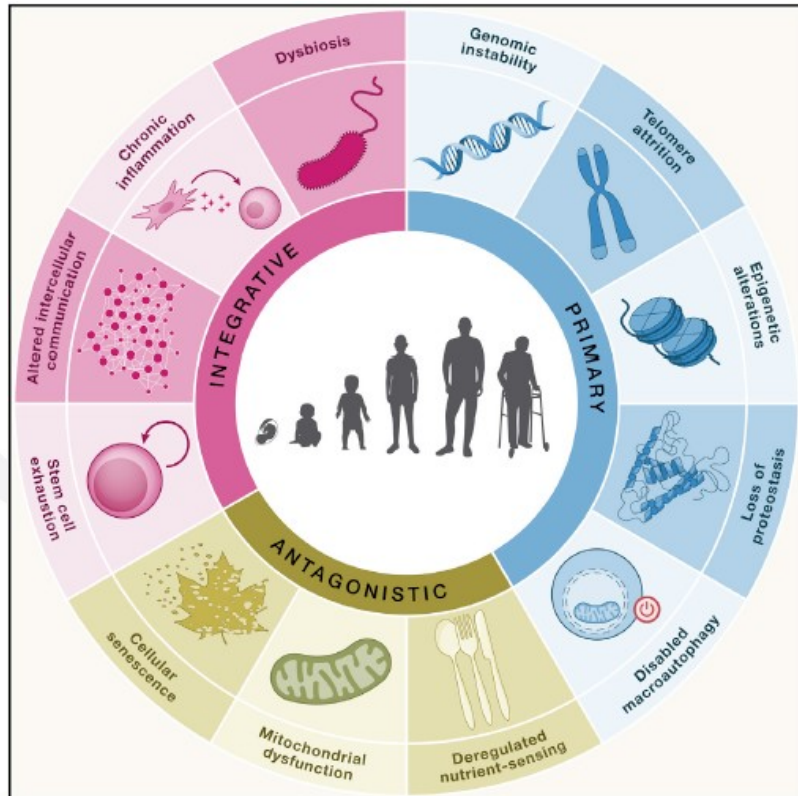
i segni distintivi primari, che riflettono i danni che interessano il genoma, i telomeri, l'epigenoma, il proteoma e l'autofagia, si accumulano progressivamente nel tempo e contribuiscono in modo inequivocabile al processo di invecchiamento. I segni distintivi antagonisti, che riflettono le risposte al danno, giocano un ruolo più sfumato nel processo di invecchiamento. Ad esempio, livelli limitati e spazialmente confinati di senescenza cellulare contribuiscono alla soppressione dell'oncogenesi e migliorano la guarigione delle ferite. Infine, i segni distintivi integrativi sorgono quando i danni accumulati inflitti dai segni distintivi principali e antagonisti non possono più essere compensati, risultando nell'esaurimento delle cellule staminali, alterazioni della comunicazione intercellulare, infiammazione cronica e disbiosi, che insieme dettano il ritmo dell'invecchiamento.



Review  
**Hallmarks of aging: An expanding universe**

Carlos López-Otín,<sup>1,2,3,\*</sup> María A. Blasco,<sup>4</sup> Linda Partridge,<sup>5,6</sup> Manuel Serrano,<sup>7,8,9</sup> and Guido Kroemer<sup>10,11,12,\*</sup>

Cell 186, January 19, 2023 © 2022 Elsevier Inc. 243



Context	1 <sup>st</sup> STEP	2 <sup>nd</sup> STEP	Outcome
Physiological	OK	OK	Repair
Pathogenic	OK	Failure	Aging/disease
Oncogenic	Failure	Failure	Cancer

La senescenza cellulare di solito favorisce la riparazione dei tessuti dopo un danno e protegge l'organismo dai danni oncogeni. Ciò avviene in due fasi: (1) stabilimento della senescenza e (2) reclutamento di cellule immunitarie che elimineranno le cellule senescenti, promuovendo così la riparazione dei tessuti. Se una di queste fasi fallisce, l'organismo è incline a sviluppare malattie

# INFIAMMAZIONE E INVECCHIAMENTO (Inflamm-ageing)



Homo sapiens è stato selezionato per una buona risposta infiammatoria che permettesse di sopravvivere fino all'età della riproduzione e delle cure parentali.

Lo stato infiammatorio accelera l'invecchiamento, fenomeno abbastanza recente come fenomeno di massa, non previsto dall'evoluzione

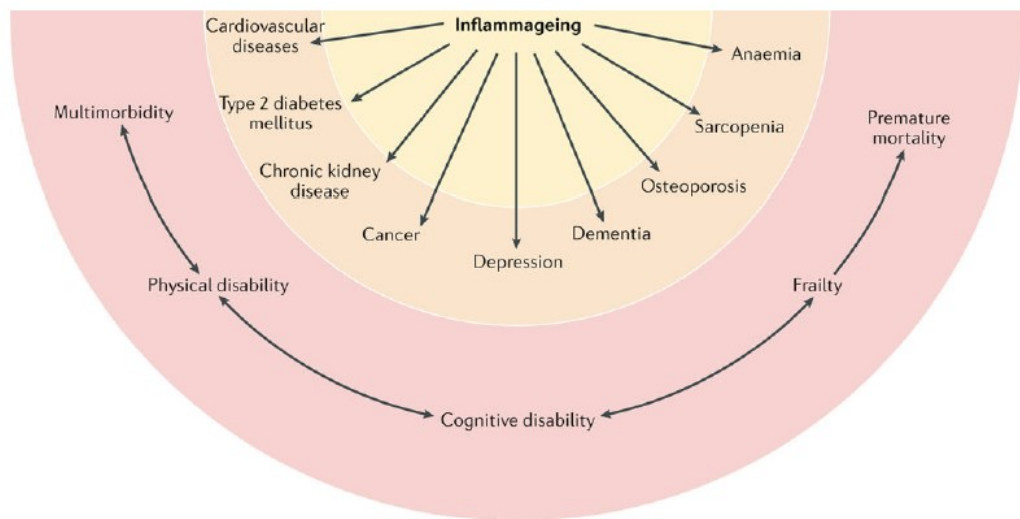


## Inflammaging: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty

Luigi Ferrucci<sup>1,\*</sup> and Elisa Fabbri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Translational Gerontology Branch, National Institute on Aging, NIH, Baltimore, MD, USA.

<sup>2</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy.



In accordo con questa prospettiva, livelli elevati di marcatori pro-infiammatori nel sangue, come l'IL-6, rappresentano un potente fattore di rischio per la multimorbilità e possono predire i futuri tassi di cambiamento nella multimorbilità.

L'infiammazione cronica lieve è generalmente considerata un biomarcatore dell'invecchiamento biologico accelerato o uno dei meccanismi attraverso i quali il processo di invecchiamento è associato a un'incrementata suscettibilità globale a parecchie malattie. Malattie cardiovascolari, malattie renali croniche, cancro, depressione, demenza, osteoporosi, sarcopenia ed anemia sono mostrate nell'immagine come esempi, poiché esistono evidenze significative che indicano che l'infiammazione contribuisce allo sviluppo di tali malattie in età avanzata, ma l'elenco è ben lungi dall'essere esaustivo. Non sorprendentemente, l'inflammaging è anche un forte fattore di rischio per condizioni geriatriche, come la disabilità fisica e cognitiva, la fragilità e la morte prematura. Sebbene questo effetto sia principalmente mediato dalla multimorbilità, le evidenze indicano anche che l'infiammazione interferisce con i processi di manutenzione e riparazione che costantemente avvengono in tutti i tessuti, portando all'accumulo di danni che contribuiscono alla fragilità.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

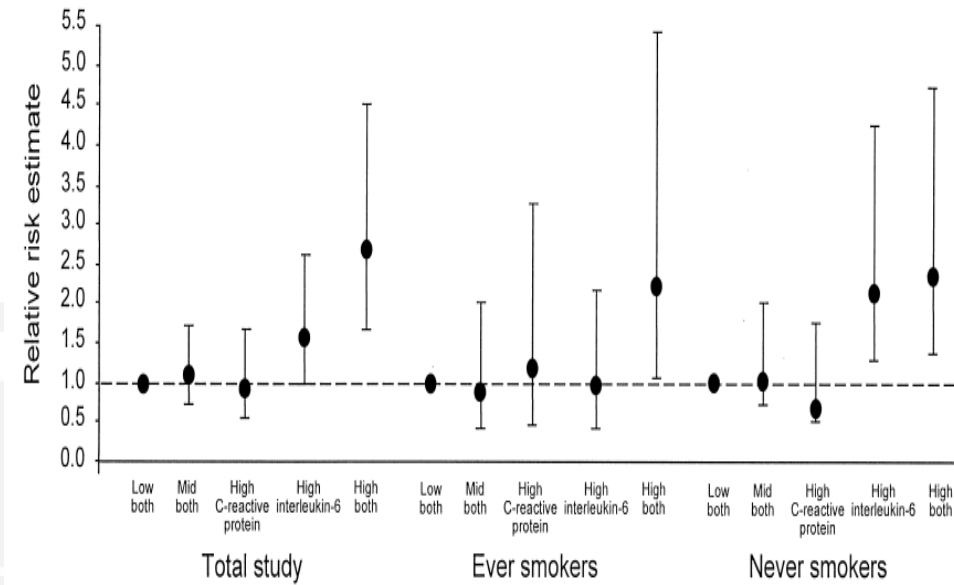
# Associations of Elevated Interleukin-6 and C-Reactive Protein Levels with Mortality in the Elderly\*

Tamara B. Harris, MD, MS, Luigi Ferrucci, MD, PhD, Russell P. Tracy, PhD,  
M. Chiara Corti, MD, PhD, Sholom Wacholder, PhD, Walter H. Ettinger, Jr, MD, MBA,  
Harley Heimovitz, MS, Harvey J. Cohen, MD, Robert Wallace, MD, MSc

©1999 by Excerpta Medica, Inc.  
All rights reserved.

Am J Med. 1999 May;106(5):506-12. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00066-2.

Un campione di 1.293 partecipanti sani e non disabili nello studio sulla salute rurale degli anziani in Iowa 65+ è stato seguito in modo prospettico per una media di 4,6 anni. I livelli di interleuchina-6 e proteina C-reattiva nel plasma sono stati misurati in campioni ottenuti tra il 1987 e il 1989.



Un livello più elevato di proteina C-reattiva era associato a un maggior rischio di morte, ma in misura minore rispetto all'IL-6.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

RESEARCH

Open Access



# Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: the PolSenior study

Monika Puzianowska-Kuźnicka<sup>1,2\*</sup>, Magdalena Owczarz<sup>1,3</sup>, Katarzyna Wieczorowska-Tobis<sup>4</sup>, Pawel Nadrowski<sup>5</sup>, Jerzy Chudek<sup>6,7</sup>, Przemyslaw Slusarczyk<sup>3</sup>, Anna Skalska<sup>8</sup>, Marta Jonas<sup>1</sup>, Edward Franek<sup>1</sup> and Malgorzata Mossakowska<sup>3</sup>

## Abstract

**Background:** In the elderly, chronic low-grade inflammation (inflammaging) is a risk factor for the development of aging-related diseases and frailty. Using data from several thousand Eastern Europeans aged 65 years and older, we investigated whether the serum levels of two proinflammatory factors, interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP), were associated with physical and cognitive performance, and could predict mortality in successfully aging elderly.

**Results:** IL-6 and CRP levels systematically increased in an age-dependent manner in the entire study group (IL-6:  $n = 3496$  individuals,  $p < 0.001$  and CRP:  $n = 3632$ ,  $p = 0.003$ ), and in the subgroup of successfully aging individuals who had never been diagnosed with cardiovascular disease, myocardial infarction, stroke, type 2 diabetes, or cancer, and had a Mini Mental State Examination (MMSE) score  $\geq 24$  and a Katz Activities of Daily Living (ADL) score  $\geq 5$  (IL-6:  $n = 1258$ ,  $p < 0.001$  and CRP:  $n = 1312$ ,  $p < 0.001$ ). In the subgroup of individuals suffering from aging-related diseases/disability, only IL-6 increased with age (IL-6:  $n = 2238$ ,  $p < 0.001$  and CRP:  $n = 2320$ ,  $p = 0.249$ ). IL-6 and CRP levels were lower in successfully aging individuals than in the remaining study participants (both  $p < 0.001$ ). Higher IL-6 and CRP levels were associated with poorer physical performance (lower ADL score) and poorer cognitive performance (lower MMSE score) (both  $p < 0.001$ ). This association remained significant after adjusting for age, gender, BMI, lipids, estimated glomerular filtration rate, and smoking status. Longer survival was associated with lower concentrations of IL-6 and CRP not only in individuals with aging-related diseases/disability (HR = 1.063 per each pg/mL, 95 % CI: 1.052-1.074,  $p < 0.001$  and HR = 1.020 per each mg/L, 95 % CI: 1.015-1.025,  $p < 0.001$ , respectively) but also in the successfully aging subgroup (HR = 1.163 per each pg/mL, 95 % CI: 1.128-1.199,  $p < 0.001$  and HR = 1.074 per each mg/L, 95 % CI: 1.047-1.100,  $p < 0.001$ , respectively). These associations remained significant after adjusting for age, gender, BMI, lipids and smoking status. The Kaplan-Meier survival curves showed similar results (all  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Both IL-6 and CRP levels were good predictors of physical and cognitive performance and the risk of mortality in both the entire elderly population and in successfully aging individuals.

**Keywords:** Aging, Successful aging, Low-grade inflammation, Inflammaging, Interleukin 6 (IL-6), High sensitivity C-reactive protein (CRP), The Mini Mental State Examination (MMSE), The Katz Activity of Daily Living (ADL), Mortality



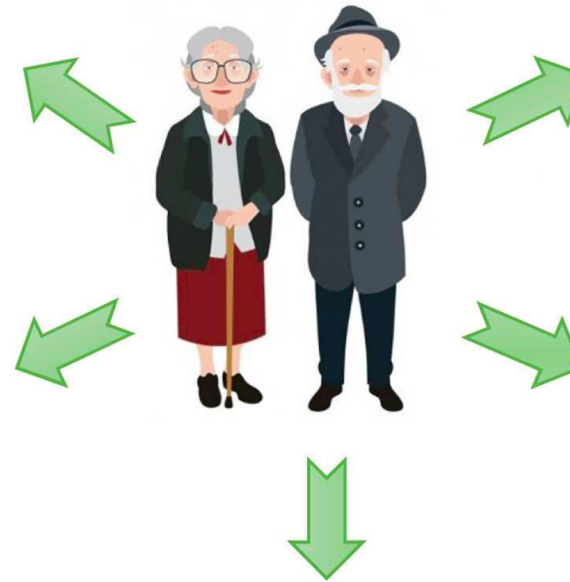
# CAUSE DELL'INFLAMM-AGEING



La ridotta capacità di rispondere a nuovi antigeni (diminuzione delle cellule naïve), l'accumulo di cellule della memoria e **lo stato pro-infiammatorio** sono caratteristiche dell'immunosenescenza.

La riduzione dei linfociti B naïve è legata alle modificazioni midollari e quella dei T all'involuzione timica. L'accumulo delle cellule della memoria/effettrici è determinato dall'esposizione per tutta la vita agli agenti patogeni. Riguarda principalmente i CD8 perché il principale responsabile è il virus erpetico, CMV.

## CARATTERISTICHE DELL'IMMUNOSENESCENZA



- Thymic involution**
- ▼ Thymic output
  - ▲ Adiposity in thymus
  - ▼ Thymic epithelial cells
  - ▼ IL-7 production

- Overall changes**
- ▼ Telomerase activity
  - ▲ Tumor incidence
  - ▲ Infection susceptibility
  - ▲ Autoimmune/inflammatory reactions
  - ▼ Immune response to vaccination

- Inflamm-aging**
- ▲ Inflammatory mediators
  - ▲ IL-6, C reactive protein
  - ▲ Tissue dysfunction

- T lymphocytes**
- ▼ Naïve T cell pool
  - ▲ Memory T cell
  - ▼ TCR diversity
  - ▲ CD8 ▼ CD4

- B lymphocytes**
- ▼ Naïve B cell pool
  - ▲ Memory B cell
  - ▼ IgM, IgD serum levels
  - ▲ IgG, IgA serum levels

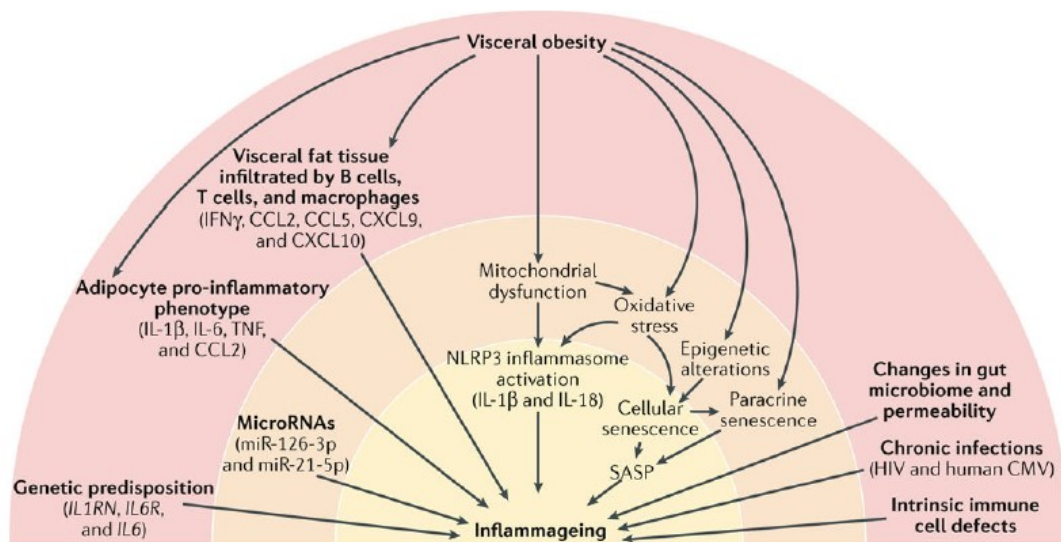
Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, Ligotti ME, Zareian N, Accardi G. Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. *Front Immunol.* 2019;10:2247. doi: 10.3389/fimmu.2019.02247

## Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty

Luigi Ferrucci<sup>1,\*</sup> and Elisa Fabbri<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Translational Gerontology Branch, National Institute on Aging, NIH, Baltimore, MD, USA.

<sup>2</sup>Department of Medical and Surgical Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy.



Secondo questa diapositiva, il ruolo delle citochine infiammatorie prodotte dalle cellule T attivate cronicamente non è così rilevante, come si pensava in precedenza. Il Sistema Immune gioca lo stesso un ruolo centrale.

GENETICA  
INFEZIONI CRONICHE  
OBESITA'  
DAMP (ALLARMINE)  
DISBIOSI  
STRESS  
INQUINAMENTO

SENESCENZA CELLULARE



# GENETICA E INFIAMMAZIONE



## Pro-Inflammatory Genetic Markers of Atherosclerosis

Egle Incalcaterra • Giulia Accardi •

Carmela Rita Balistreri • Gregorio Caimi •

Giuseppina Candore • Marco Caruso • Calogero Caruso

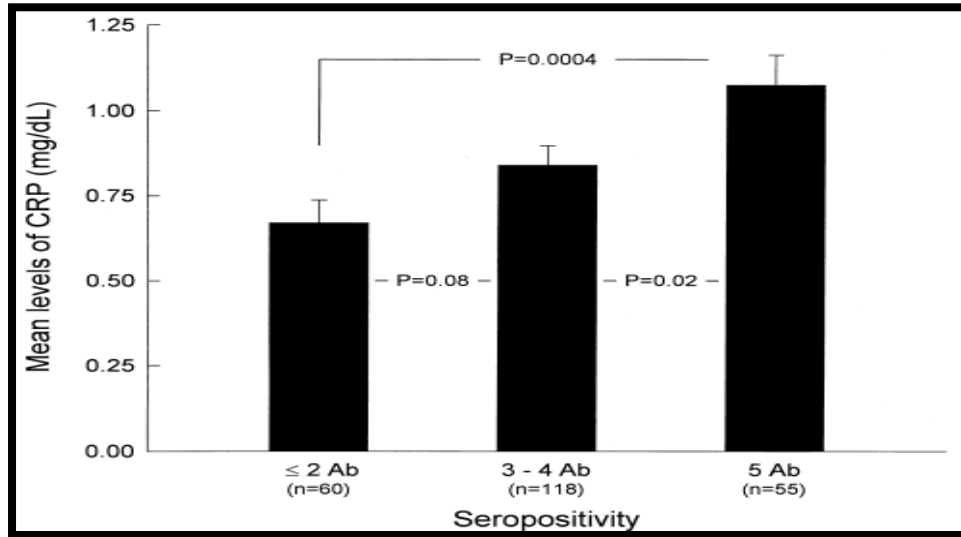
Inflammation, genetics, and longevity: further studies on the protective effects in men of *IL-10* -1082 promoter SNP and its interaction with *TNF- $\alpha$*  -308 promoter SNP

D Lio, L Scola, A Crivello, G Colonna-Romano, G Candore, M Bonafè, L Cavallone, F Marchegiani, F Olivieri, C Franceschi, C Caruso

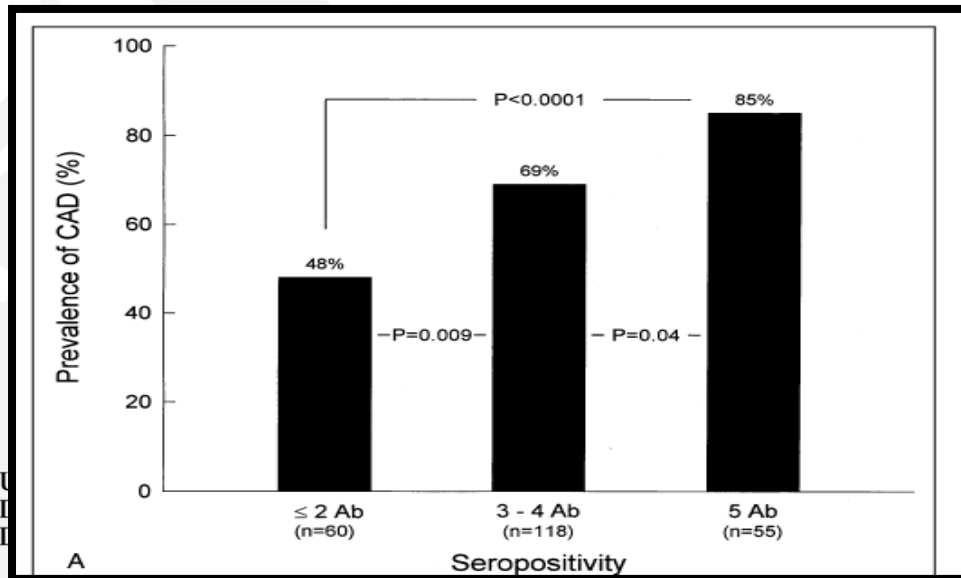
# INFEZIONI E INFIAMMAZIONE



**Studi epidemiologici suggeriscono che il carico patogenico a cui ogni individuo è stato esposto possa essere correlato a un aumento del rischio di malattie infiammatorie legate all'età.**



Associazione tra il numero di patogeni ai quali gli individui sono stati esposti (come da sieropositività) e i livelli di CRP.



Associazione tra il numero di patogeni ai quali gli individui sono stati esposti (come da sieropositività) e la prevalenza della CAD (Malattia Arteriosa Coronarica).

**PARADONTITI E MALATTIE ETÀ CORRELATE**



Utilizzando dati storici provenienti da coorti nate prima del 20° secolo in quattro paesi del Nord Europa, gli autori mostrano che l'aumento della longevità e il calo della mortalità negli anziani si sono verificati tra le stesse coorti di nascita che hanno sperimentato una riduzione della mortalità in età più giovane.

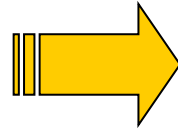
Allo stesso tempo, queste coorti hanno anche sperimentato un aumento dell'altezza degli adulti.

Gli autori ipotizzano che sia il declino della mortalità in età avanzata che l'aumento dell'altezza siano stati promossi dalla riduzione del carico di infezioni e infiammazioni.



*I meccanismi dell'infiammazione cronica che si verificano nelle prime fasi della vita hanno effetti a lungo termine*

**Infezioni virali e batteriche, traumi, dieta spazzatura etc**



**Mediatori infiammatori**



**Danno tessutale**



**Malattia**



**Morte**



- La recente rivoluzione demografica (il raddoppio dell'aspettativa di vita iniziato circa due secoli fa e accelerato dopo la seconda guerra mondiale) potrebbe essere in gran parte il risultato di un tasso ridotto di inflamm-ageing, dovuto a una minore produzione/esposizione a agenti pro-infiammatori:
- esterni, meno microrganismi e un ambiente più "igienizzato"; igiene; migliori nutrienti e un buon microbiota intestinale;
- generati internamente, minori danni cellulari e molecolari come conseguenza di un lavoro meno stressante dal punto di vista fisico ed emotivo, abitazioni più confortevoli.

✓ .



# OBESITÀ VISCERALE E INFIAMMAZIONE



# The Role of Adipose Tissue and Adipokines in Obesity-Related Inflammatory Diseases

Hindawi Publishing Corporation  
 Mediators of Inflammation  
 Volume 2010, Article ID 802078, 19 pages  
 doi:10.1155/2010/802078

**Carmela Rita Balistreri, Calogero Caruso, and Giuseppina Candore**

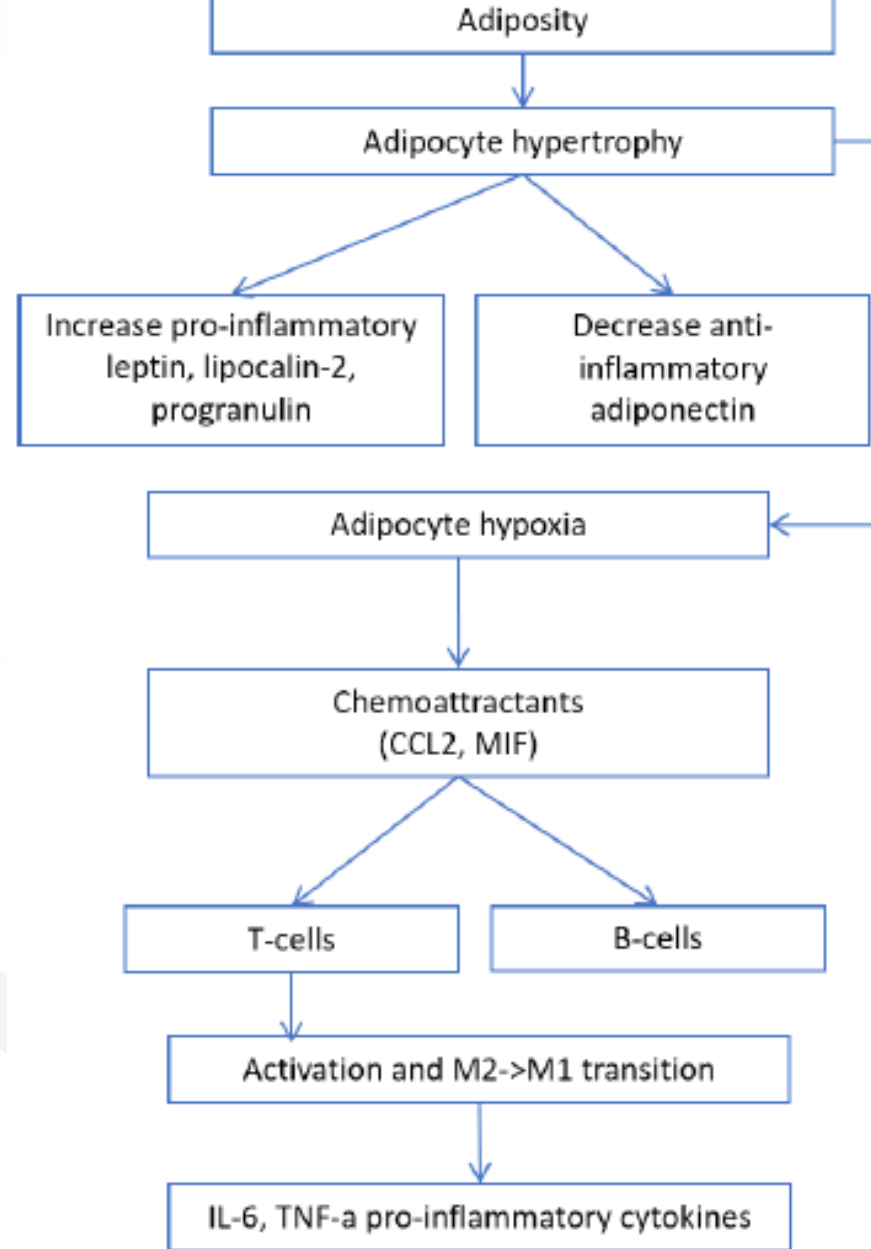
*Immunosenescence Group, Department of Pathobiology and Medical and Forensic Biotechnologies, University of Palermo,*

TABLE 2: Continued.

Name	Cell type expression	Biological effects
<i>Adipokines associated with thrombosis and hypertension and other inflammatory markers</i>		
<i>PAI-1</i> : a serine protease inhibitor (serpin) with the physiological function to inhibit plasminogen activation [10, 11]	<i>Stromal vascular cells with visceral WAT secretion more elevated than subcutaneous WAT</i>	Inhibits plasminogen activation. Elevated PAI-1 levels determine a pathological condition characterised by hypofibrinolysis and a prothrombotic state. It affects cellular matrix degradation, smooth muscle cell migration and angiogenesis, determining the development of atherosclerosis. In obese conditions, PAI-1 seems to contribute directly to obesity complications, such as atherothrombosis, insulin resistance and type 2 diabetes
<i>Angiotensinogen (AGT)</i> : the precursor of vasoactive peptide angiotensin II (Ang II), a component of vasoconstrictor renin-angiotensin system (RAS) [10, 11]	<i>Stromal vascular cells and adipocytes, with visceral WAT secretion more elevated than subcutaneous WA</i>	Linked to vascular inflammation (increased plasma levels in obesity) and increased blood pressure
<i>C-reactive protein (CRP)</i> : one of the acute-phase proteins in inflammation. It is a member of short pentraxins produced in the liver in response of IL-6 [10, 11]	<i>Hepatic cells, human mature adipocytes, but not preadipocytes, under inflammatory stimuli, including lipopolysaccharide (LPS), TNF-α, and resistin</i>	Endothelial dysfunction, adhesion molecules expression, Tissue factor production, PAI-1 upregulation, mononuclear cells recruitment, adhesion, activation and cytokine production, ROS and MMPs production, uptake of oxLDL, foam cells formation, proliferation, migration, ROS production, MMPs, MCP-1, and iNOS expression
<i>Serum amyloid protein (SAA)</i> : constitute a family of lipoproteins involved in the transport of cholesterol and the host defence alarm system [10, 11].	<i>Hepatic cells, adipocytes</i>	SAA are not only inflammatory markers induced by IL-6, but also represent inflammatory mediators able to induce inflammatory events in leucocytes. In particular, SAA proteins can mediate chemotaxis of monocytes into WAT with hypertrophic adipocytes and at the same time to increase the expression of adhesion molecules in endothelial WAT cells. SSA proteins seem responsible of increased incidence of cardiovascular diseases in obese individuals. They are able to interact with high-density lipoprotein (HDL)-receptor competing with HDL, and thereby inhibit the HDL-mediated clearance of cholesterol, increasing the development of atherosclerotic lesions.

TABLE 2: Adipocytokines, chemokines, vascular proteins, and other proinflammatory markers produced in WAT and systemic sites and involved in the inflammatory-obesity responses.

Name	Cell type expression	Biological effects
<i>Proinflammatory cytokines</i>		
<i>IL-6</i> : one the crucial pro-inflammatory mediator, secreted by several body's cell types (monocytes, adipocytes, endothelial cells, fibroblasts, etc.) [10, 11]	<i>Stromal vascular fraction: the 90% WAT IL-6 production comes from these cells. Under the obesity conditions, both adipocytes and macrophages are the principal responsible of WAT derived IL-6, although the stimuli for the induction of IL-6 production seem to be different.</i>	Decreases insulin and leptin signaling; induces the hepatic release of acute-phase proteins, such as C-reactive protein, and the hypothalamic induction of fever; seems to have a controversial role in insulin resistance: it seems to impair hepatic signaling through the increased expression of SOCS-3 impairing the phosphorylation of insulin receptor substrate 1 (IRS-1) and the transcription factor PKB/Akt. Furthermore, down-regulates the expression of IRS-1 and Glucose transporter 4. In addition, SOCS-3 has the capacity to bind and to inhibit the insulin receptor and to induce the proteosomal degradation of IRS proteins. IL-6 also induces fatty acid oxidation and lipolysis [102]
<i>TNF-α</i> : another remarkable proinflammatory cytokine [10, 11]	<i>Adipocytes and M1 macrophages</i>	Induces IR and increases lipolysis in adipocytes; decreases adiponectin and increases IL-6 expression. TNF-α should also play an atherogenic role inducing an increased expression of adhesion molecules in vascular wall, increasing the scavenger receptor class A expression and oxidised LDL uptake in macrophages and stimulating their infiltration in vascular wall
<i>IL-1</i> : Another pro-inflammatory cytokine, member of IL-1 family (IL-1α, IL-1β, and IL-1Ra) [10, 11]	<i>M1 Macrophages</i>	Induces fever, acute-phase proteins, proliferation of fibroblasts, smooth muscle cells, and production of antibodies, cytokines, and angiogenesis, metastasis, and cartilage breakdown. It also appears to affect glucose homeostasis and insulin sensitivity through central and peripheral mechanisms. IL-1 also mediates direct effects on adipocytes, decreasing the expression and the activity of LPL, increasing lipolysis and affecting adipocyte differentiation through inhibition of PPAR receptors
<i>Anti-inflammatory cytokines</i>		
<i>IL-1Ra</i> : a cytokine antagonist able to limit inflammation, competing with IL-1 for binding to its receptor without inducing a signal [10, 11]	<i>M2 macrophages and hepatic cells as an acute-phase protein under systemic inflammation stimuli</i>	Produced in response to stress and by M2 macrophages to create an anti-inflammatory WAT milieu in physiological condition. High serum levels of IL-1Ra are associated with insulin resistance
<i>IL-10</i> : an anti-inflammatory cytokine inhibiting the production of several proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, and TNF-α), chemokines and increasing the levels of anti-inflammatory cytokine such as IL-1Ra [10, 11]	<i>Adipocytes and M2 macrophages</i>	Produced by M2 macrophages to create an anti-inflammatory WAT milieu in physiological condition. In obesity, high levels of IL-10 have been observed
<i>Proinflammatory chemokines</i>		
<i>IL-8</i> : a proinflammatory chemokine [10, 11]	<i>Stromal vascular cells</i>	Induces the migration of different cell blood types, such as monocytes, particularly in inflammatory conditions. In obesity, high IL-8 levels have been observed and increased levels of IL-8 mRNA have been detected principally in visceral WAT. They seem correlated to fat mass and BMI
<i>Mcp-1 (CCL2)</i> : key chemokine involved in recruitment of monocytes/macrophages and in monocyte tissue infiltration. Its levels conspicuously increase under IL-1, TNF-α, and LPS stimuli, while under normal conditions are undetectable [10, 11]	<i>Adipocytes/M1 macrophages</i>	Increases lipolysis and leptin secretion; decreases insulin-stimulated glucose uptake; (increased plasma concentrations in obesity; disturbs insulin sensitivity)



**Figure 4. The role of adiposity in inflammation.**

## SPECIAL REPORT

## Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group

Béatrice Lauby-Secretan, Ph.D., Chiara Scocciati, Ph.D., Dana Loomis, Ph.D., Yann Grosse, Ph.D., Franca Bianchini, Ph.D., and Kurt Straif, M.P.H., M.D., Ph.D., for the International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group

N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):794-8. doi: 10.1056/NEJMsr1606602.

L'obesità è associata a notevoli alterazioni metaboliche ed endocrine, tra cui modificazioni nel metabolismo degli ormoni sessuali, nella via di segnalazione dell'insulina e del fattore di crescita simile all'insulina (IGF), nonché nelle adipochine o nelle vie infiammatorie. L'evidenza di un ruolo del metabolismo degli ormoni sessuali e dell'infiammazione cronica nella mediazione della relazione tra obesità e cancro è forte, mentre l'evidenza di un ruolo dell'insulina e dell'IGF è moderata. Inoltre, vi sono prove convincenti che la perdita intenzionale di peso corporeo influisca positivamente su questi meccanismi.

**Table 2. Strength of the Evidence for a Cancer-Preventive Effect of the Absence of Excess Body Fatness, According to Cancer Site or Type.\***

Cancer Site or Type	Strength of the Evidence in Humans†	Relative Risk of the Highest BMI Category Evaluated versus Normal BMI (95% CI)‡
Esophagus: adenocarcinoma	Sufficient	4.8 (3.0–7.7)
Gastric cardia	Sufficient	1.8 (1.3–2.5)
Colon and rectum	Sufficient	1.3 (1.3–1.4)
Liver	Sufficient	1.8 (1.6–2.1)
Gallbladder	Sufficient	1.3 (1.2–1.4)
Pancreas	Sufficient	1.5 (1.2–1.8)
Breast: postmenopausal	Sufficient	1.1 (1.1–1.2)§
Corpus uteri	Sufficient	7.1 (6.3–8.1)
Ovary	Sufficient	1.1 (1.1–1.2)
Kidney: renal-cell	Sufficient	1.8 (1.7–1.9)
Meningioma	Sufficient	1.5 (1.3–1.8)
Thyroid	Sufficient	1.1 (1.0–1.1)§
Multiple myeloma	Sufficient	1.5 (1.2–2.0)
Male breast cancer	Limited	NA
Fatal prostate cancer	Limited	NA
Diffuse large B-cell lymphoma	Limited	NA
Esophagus: squamous-cell carcinoma	Inadequate	NA
Gastric noncardia	Inadequate	NA
Extrahepatic biliary tract	Inadequate	NA
Lung	Inadequate	NA
Skin: cutaneous melanoma	Inadequate	NA
Testis	Inadequate	NA
Urinary bladder	Inadequate	NA
Brain or spinal cord: glioma	Inadequate	NA

# DAMP (ALLARMINE) E INFIAMMAZIONE



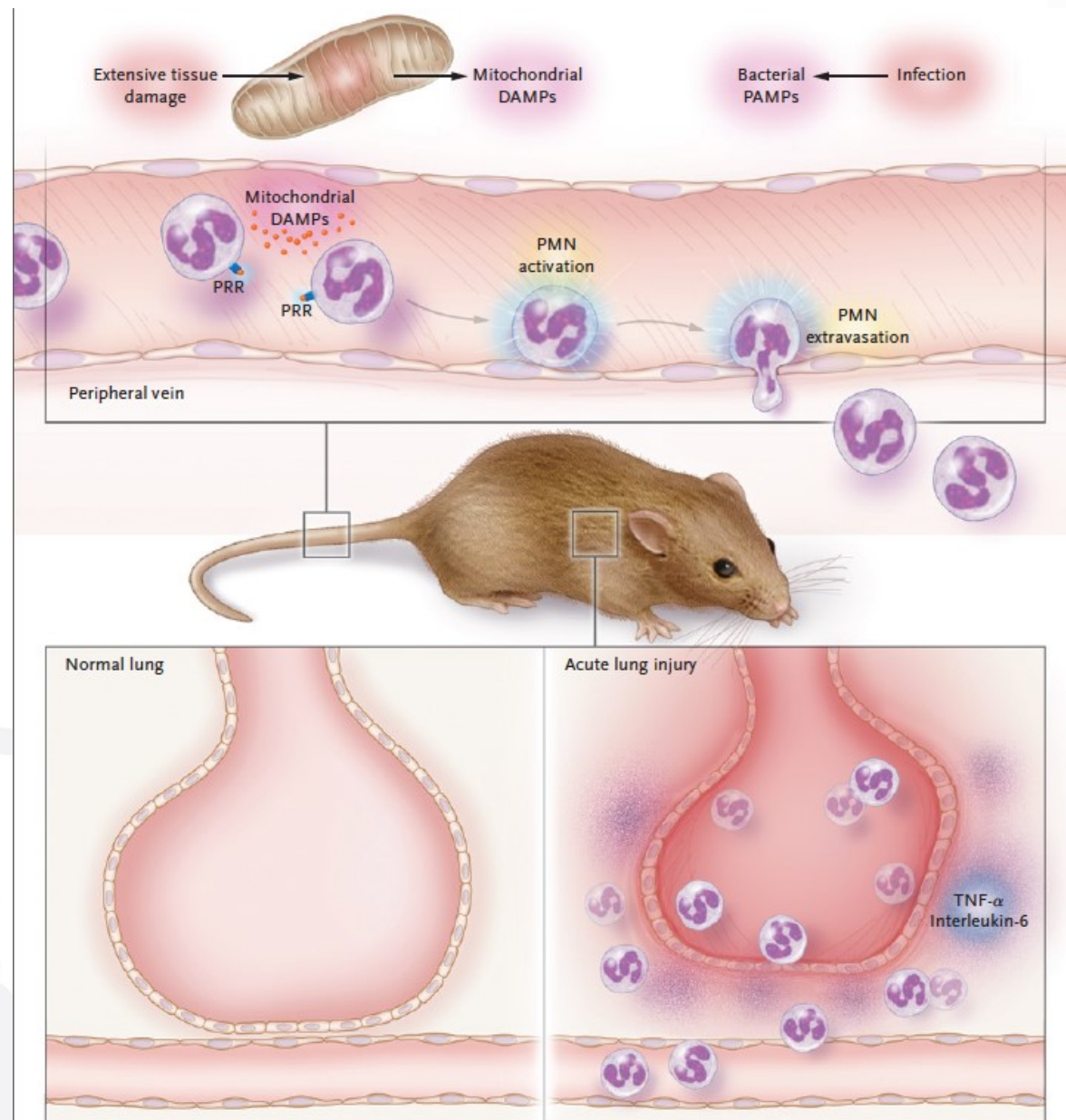
## CLINICAL IMPLICATIONS OF BASIC RESEARCH

## The Mitochondrion — A Trojan Horse That Kicks Off Inflammation?

Angelo A. Manfredi, M.D., and Patrizia Rovere-Querini, M.D., Ph.D.

N ENGL J MED 362;22 NEJM.ORG JUNE 3, 2010

Le molecole mitocondriali condividono diverse caratteristiche con le molecole microbiche. Ad esempio, le proteine mitocondriali, come le proteine batteriche, sono formilate ai loro terminali amminici. È stato recentemente osservato che l'iniezione endovenosa di proteine formilate mitocondriali nei topi attiva i neutrofili nel sangue, spingendoli a stravasare e migrare negli organi periferici. Le conseguenze includono caratteristiche chiave del danno polmonare acuto, come il rilascio di proteasi e altre frazioni tossiche che danneggiano l'endotelio vascolare, con perdita della funzione di barriera ed edema. DAMP denota il modello molecolare associato al danno, il modello molecolare associato al patogeno. PAMP, la cellula polimorfonucleata PMN, il recettore di riconoscimento del modello PRR e il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  del TNF- $\alpha$ .

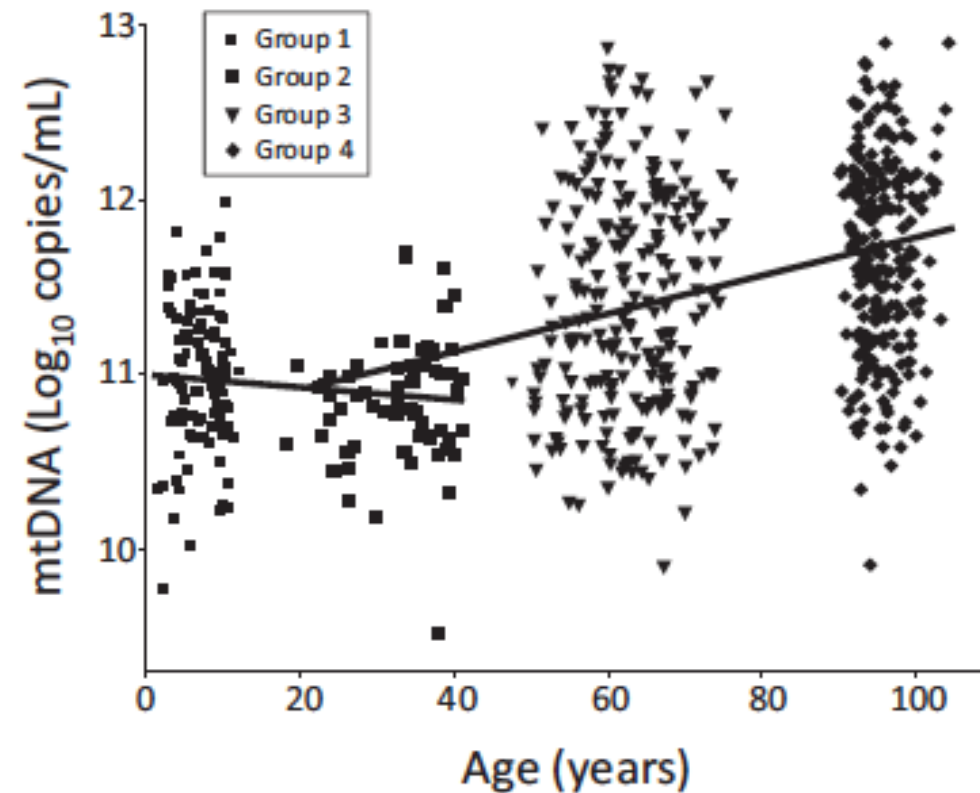


## Circulating mitochondrial DNA increases with age and is a familiar trait: Implications for “inflamm-aging”

Marcello Pinti<sup>\*1</sup>, Elisa Cevenini<sup>\*2,3</sup>, Milena Nasi<sup>4</sup>, Sara De Biasi<sup>4</sup>, Stefano Salvioli<sup>2,3</sup>, Daniela Monti<sup>5</sup>, Stefania Benatti<sup>1</sup>, Lara Gibellini<sup>4</sup>, Rodolfo Cotichini<sup>6,7</sup>, Maria Antonietta Stazi<sup>6</sup>, Tommaso Trenti<sup>8</sup>, Claudio Franceschi<sup>2,3</sup> and Andrea Cossarizza<sup>4</sup>

La stimolazione in vitro di monociti con concentrazioni di mtDNA simili ai livelli più alti osservati in vivo ha portato ad un aumento della produzione di TNF- $\alpha$ , suggerendo che il mtDNA può modulare la produzione di citochine proinfiammatorie.

I risultati mostrano quindi che il mtDNA circolante aumenta con l'età e può contribuire in modo significativo al mantenimento dell'infiammazione cronica di basso grado osservata negli anziani.



Linear Regression for log 10 mt DNA by age



# DISBIOSI E INFIAMMAZIONE



Review  
**Hallmarks of aging: An expanding universe**

Carlos López-Otín,<sup>1,2,3,\*</sup> María A. Blasco,<sup>4</sup> Linda Partridge,<sup>5,6</sup> Manuel Serrano,<sup>7,8,9</sup> and Guido Kroemer<sup>10,11,12,\*</sup>



Aging  
↓  
Microbiota trajectories

Prolongevity

Age-related decline

**Microbiota homeostasis**

- Nutrient digestion and absorption
- Protection against pathogens
- Production of essential metabolites
- Signaling to brain and distant organs

**Dysbiosis**

Mechanisms	Pathologies	Interventions
↓ Diversity	↑ Obesity	Fecal microbiota transplantation
↓ Beneficial microbes	↑ Diabetes	Prebiotics
↑ Harmful microbes	↑ Cancer	Probiotics
↓ SCFAs	↑ Risk of CVD	Postbiotics
↓ Bile acids	↑ Neurological disorders	Caloric restriction
	↑ Inflammation	Plant-based diets

La disbiosi contribuisce a molteplici condizioni patologiche associate all'invecchiamento. Il microbiota intestinale umano cambia significativamente durante l'invecchiamento, portando infine a una diminuzione generale della diversità ecologica. Le principali caratteristiche dei meccanismi alla base di questi cambiamenti nel microbiota e alcuni esempi di interventi sulla composizione del microbiota intestinale che possono favorire un invecchiamento sano sono mostrati nella parte inferiore del pannello destro. CVD, malattie cardiovascolari; SCFAs, acidi grassi a catena corta.

# STRESS E INFIAMMAZIONE



# Aspettativa di vita e stato socio-economico

- Nel 1975 Samuel Preston pubblicò un articolo influente, “The changing relation between mortality and level of economic development”, in cui tracciava la relazione globale tra prodotto interno lordo (PIL) pro capite e aspettativa di vita a diversi tempi. Mostrò poi che nel tempo la curva che descriveva la relazione si è spostata verso l'alto, il che implica che un livello simile di reddito è associato a una maggiore aspettativa di vita in momenti successivi, che attribuì ai progressi della medicina. Questa visione della relazione, nota come curva di Preston, è stata da allora ampiamente citata.

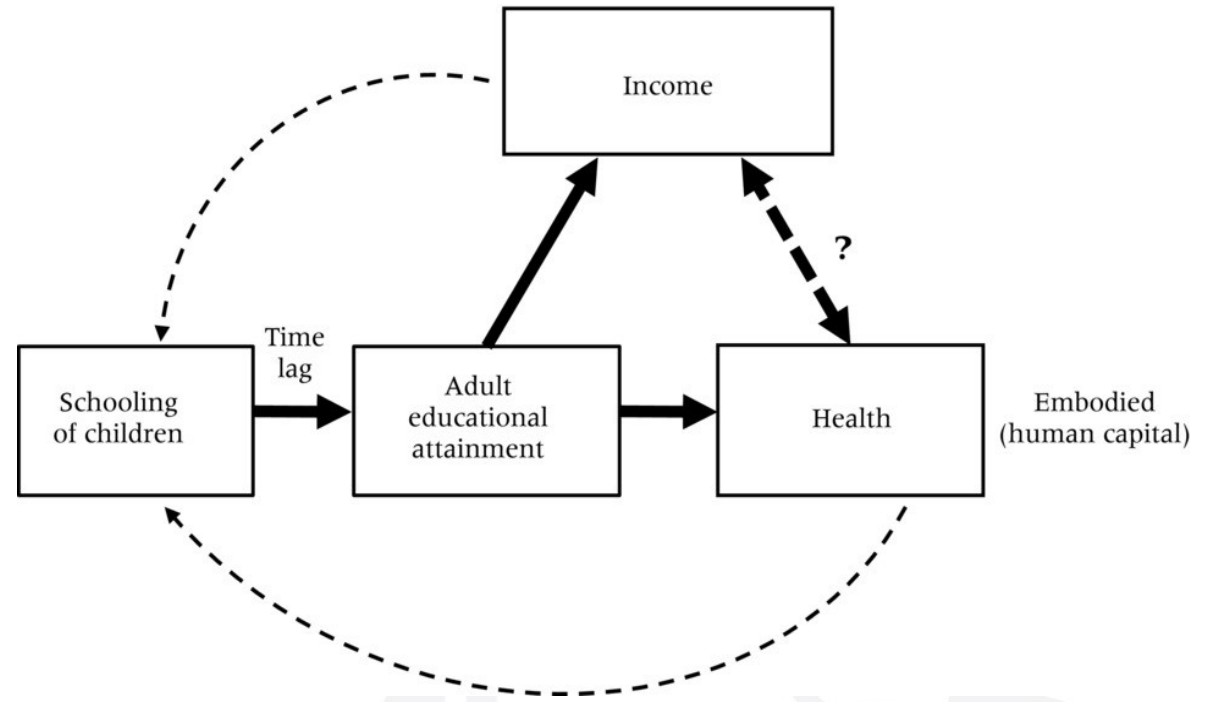
Preston SH. The changing relation between mortality and level of economic development. *Popul Stud (Camb)*. 1975 Jul;29:231-48.3131



# Istruzione e salute: ridisegnare la curva di Preston

**Interazioni triangolari tra flussi di istruzione e titoli, salute e reddito.**

Lutz e Kebede hanno analizzato l'ipotesi che l'apparente associazione statistica tra reddito e salute possa in realtà essere un'associazione in gran parte spuria derivante dal fatto che il miglioramento del livello di istruzione gioca un ruolo chiave sia per una salute migliore che per l'aumento del reddito. A questo scopo, hanno rivisitato il documento del 1975 di Preston sulla relazione tra reddito e aspettativa di vita nella maggior parte dei paesi del mondo per gli anni '30 e '60 e hanno esteso l'analisi al periodo 1970-2015, dimostrando la validità del modello anche nel successivo mezzo secolo.



Lutz W, Kebede E. Education and Health: Redrawing the Preston Curve. *Popul Dev Rev.* 2018 Jun;44(2):343-361. doi: 10.1111/padr.12141.



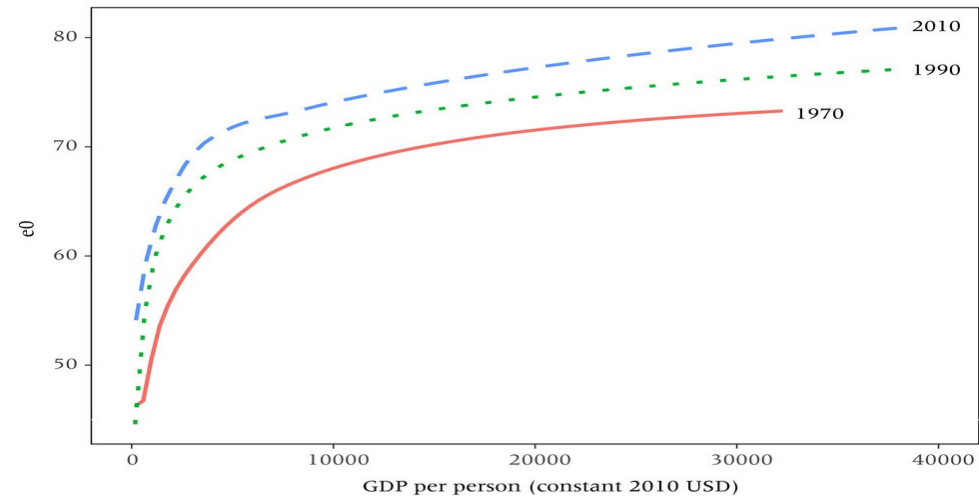
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

# Istruzione e salute: ridisegnare la curva di Preston

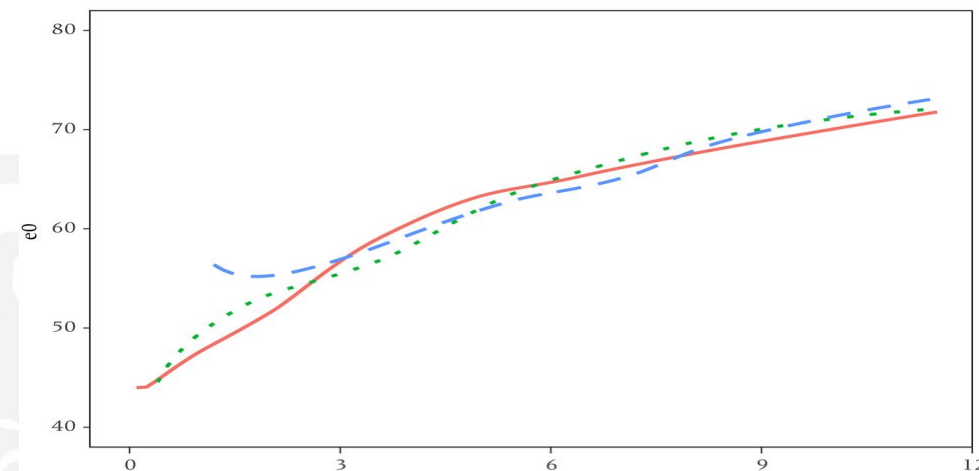
Quindi, hanno studiato lo stesso tipo di relazione sostituendo il PIL pro-capite con gli anni medi di scolarizzazione della popolazione adulta per capire se il livello di istruzione potesse essere un predittore dell'aspettativa di vita migliore del reddito. Le associazioni risultano essere molto diverse, con le curve che diventano in gran parte lineari e sovrapposte. Ciò suggerisce che il livello di istruzione è un predittore migliore.

Il rapporto tra vita più lunga e istruzione è più lineare e costante. Un'istruzione più completa è un buon fattore predittivo di un'esistenza più lunga e più sana. Questo, ipotizzano i ricercatori, perché una cultura più solida porta a scelte di vita più sane, ad esempio, nell'alimentazione o nella prevenzione delle malattie. La correlazione tra ricchezza e longevità, che esiste, anche se meno netta, è forse causata dal fatto che una migliore istruzione dà anche accesso a lavori più prestigiosi e meglio pagati, e quindi a maggiori possibilità di cure mediche e una migliore alimentazione.

A. Income vs. e0



B. Education vs. e0



Relazione tra PIL reale pro capite (USD) e speranza di vita alla nascita (Panel A) e tra gli anni medi di scolarizzazione (MYS) della popolazione adulta di età superiore ai 15 anni e l'aspettativa di vita alla nascita (Panel B), 1970, 1990 e 2011 in 174 paesi.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

Lutz W, Kebede E. Education and Health: Redrawing the Preston Curve. Popul Dev Rev. 2018 Jun;44(2):343-361. doi: 10.1111/padr.12141.

Research article

Open Access

## **Socioeconomic and racial/ethnic differentials of C-reactive protein levels: a systematic review of population-based studies**

Aydin Nazmi\* and Cesar G Victora

*BMC Public Health* 2007, 7:212 doi:10.1186/1471-2458-7-212

Per questa metanalisi sono stati individuati trentadue articoli pertinenti. Sono stati inclusi studi trasversali ( $n = 20$ ) e di coorte ( $n = 11$ ), così come il gruppo di controllo di uno studio. I livelli di CRP sono stati esaminati rispetto a posizione socioeconomica e razza/etnia in 25 e 15 analisi, rispettivamente. Su 20 studi, in 19 hanno trovato associazioni inverse tra i livelli di CRP e la posizione socioeconomica. Sui 15 studi simili, in 14 hanno riscontrato differenze tra i gruppi razziali/etnici, con i bianchi che avevano i livelli più bassi, mentre neri, ispanici e asiatici avevano i livelli più alti di CRP.



## Impatto dell'ambiente sociale sull'infiammazione.

- Le popolazioni socialmente svantaggiate sono esposte in modo sproporzionato ad ambienti che possono essere caratterizzati come pro-infiammatori. Ciò include l'esposizione ad agenti infettivi in condizioni di sovraffollamento, scarsa qualità degli alloggi o accesso insufficiente ai servizi igienico-sanitari.
- Comportamenti negativi per la salute, più diffusi tra i gruppi socioeconomici svantaggiati, possono esporre gli individui a fattori pro-infiammatori e ossidanti come il fumo di tabacco e comportamenti nutrizionali (dieta spazzatura) che portano all'obesità viscerale, responsabile di uno stato pro-infiammatorio.
- Lo svantaggio sociale cumulativo può portare gli individui a vivere condizioni avverse anche psicologicamente che si traducono in una risposta massimale allo stress con aumento dello stato infiammatorio basale (neuroinfiammazione).



Alimenti e nutrienti inclusi nel calcolo dell'indice infiammatorio alimentare (DII) in base al loro potenziale infiammatorio

Food parameter	Unit of measure	Inflammatory effect score
<i>Anti-inflammatory food parameters</i>		
Garlic	G	-0.412
Onion	G	-0.301
Vitamin B <sub>6</sub>	Mg	-0.365
Polyunsaturated fatty acids	G	-0.337
Fibre	G	-0.663
β-Carotene	μg	-0.584
Folic acid	μg	-0.190
Magnesium	Mg	-0.484
Niacin	Mg	-0.246
Vitamin A	RE	-0.401
Vitamin C	Mg	-0.424
Vitamin D	μg	-0.446
Vitamin E	Mg	-0.419
<i>Pro-inflammatory food parameters</i>		
Energy	Kcal	0.180
Carbohydrate	G	0.097
Protein	G	0.021
Total fat	G	0.298
Saturated fat	G	0.373
Cholesterol	Mg	0.110
Iron	Mg	0.032
Vitamin B <sub>12</sub>	μg	0.106

**Rapporto di rischio (HR)** e corrispondente intervallo di confidenza al 95% (CI) di incidenza cardiovascolare e mortalità per la categoria di punteggio DII più alta rispetto a quella più bassa.

Cohort	Country	Mean age	Mean follow-up	HR (95% CI)
<i>Incidence</i>				
MONICA/KORA [44]	Germany	55 years	23 years	1.53 (0.93–2.53)
ALSWH [45]	Australia	52 years	11 years	1.03 (0.76–1.42)
SU.VI.MAX [46]	France	49 years	11 years	1.15 (0.79–1.68)
GOS [47]	Australia	N.A.	5 years	2.00 (1.01–3.96)
SUN [48]	Spain	38 years	9 years	2.03 (1.06–3.88)
PREDIMED [35]	Spain	67 years	4 years	1.73 (1.15–2.60)
<i>Mortality</i>				
MCCS [16]	Australia	55 years	19 years	1.16 (1.01–1.33)
MEC [49]	US men	59 years	18 years	1.13 (1.03–1.23)
	US women			1.29 (1.17–1.42)
MONICA/KORA [44]	Germany	55 years	23 years	1.19 (0.76–1.86)
Whitehall II [12]	England	N.A.	22 years	1.46 (1.00–2.13)
CIFOS RCT [34]	Australia	75 years	13 years	2.02 (1.30–3.13)
NHANES III [50]	USA	47 years	14 years	1.46 (1.18–1.81)
IWHS [36]	USA	61 years	21 years	1.09 (1.01–1.18)
SMC [37]	Sweden	61 years	15 years	1.26 (0.93–1.70)

La dieta è uno dei più efficaci regolatori dei processi infiammatori, identificando specifiche abitudini alimentari proinfiammatorie e antinfiammatorie associate a diverse patologie o al loro trattamento. Una svolta importante nello studio delle malattie associate all'alimentazione è stata la **definizione del DII**, che consente di quantificare il potere pro o antinfiammatorio di uno specifico alimento. Dopo l'introduzione del DII, è possibile identificare regimi dietetici associati ad un aumentato rischio di disordini metabolici, CDV e cancro, e reciprocamente invecchiamento sano e longevità. Sta diventando chiaro che lo studio completo dell'infiammazione, della dieta, dell'invecchiamento e della longevità e la comprensione delle relazioni tra questi quattro elementi possono fornire informazioni utili per prevedere il rischio di insorgenza di malattie specifiche. Ciò sarà utile per sviluppare un nuovo approccio preventivo e terapeutico basato sulla modulazione della dieta, aumentando così la possibilità di raggiungere un invecchiamento sano e la longevità.



# INQUINAMENTO E INFIAMMAZIONE



## Ambient Air Pollution and Atherosclerosis in Los Angeles

Nino Künzli, Michael Jerrett, Wendy J. Mack, Bernardo Beckerman, Laurie LaBree, Frank Gilliland, Duncan Thomas, John Peters, and Howard N. Hodis

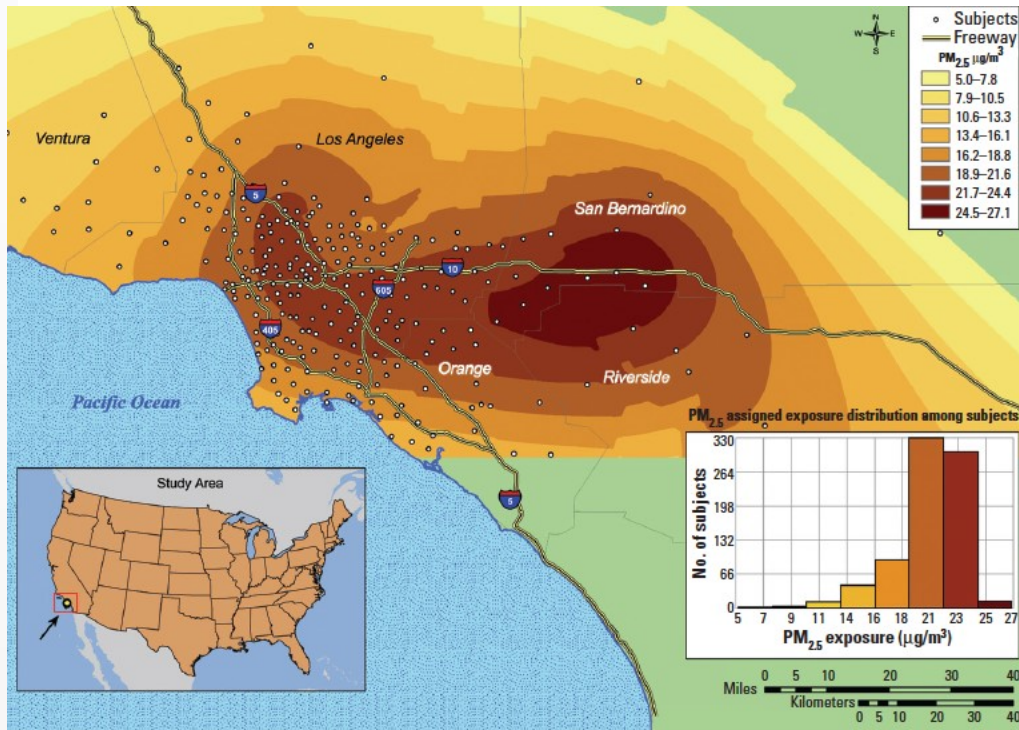
Divisions of Environmental Health and Biostatistics, Department of Preventive Medicine, and Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California, USA

Environmental Health Perspectives • VOLUME 113 | NUMBER 2 | February 2005

## Ambient Air Pollution and the Progression of Atherosclerosis in Adults

Nino Künzli<sup>1,2\*</sup>, Michael Jerrett<sup>3</sup>, Raquel Garcia-Esteban<sup>2</sup>, Xavier Basagaña<sup>2</sup>, Bernardo Beckermann<sup>3</sup>, Frank Gilliland<sup>4</sup>, Merce Medina<sup>2</sup>, John Peters<sup>4</sup>, Howard N. Hodis<sup>5</sup>, Wendy J. Mack<sup>4</sup>

PLoS ONE 5(2): e9096. doi:10.1371/journal.pone.0009096



In linea con i risultati delle indagini trasversali e gli studi sugli animali, questo è stato il primo studio a riportare un'associazione tra l'esposizione all'inquinamento atmosferico e la progressione dell'aterosclerosi, indicata dalla variazione dello spessore dell'intima/media della carotide. I risultati suggeriscono che l'inquinamento atmosferico potrebbe contribuire all'accelerazione dello sviluppo delle malattie cardiovascolari.

## Potential Role of Ultrafine Particles in Associations between Airborne Particle Mass and Cardiovascular Health

Ralph J. Delfino,<sup>1</sup> Constantinos Sioutas,<sup>2</sup> and Shaista Malik<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Epidemiology Division, Department of Medicine, University of California, Irvine, Irvine, California, USA; <sup>2</sup>Department of Civil and Environmental Engineering, University of Southern California, Los Angeles, California, USA; <sup>3</sup>Cardiology Division, Department of Medicine, University of California, Irvine, Irvine, California, USA

VOLUME 113 | NUMBER 8 | August 2005 • Environmental Health Perspectives

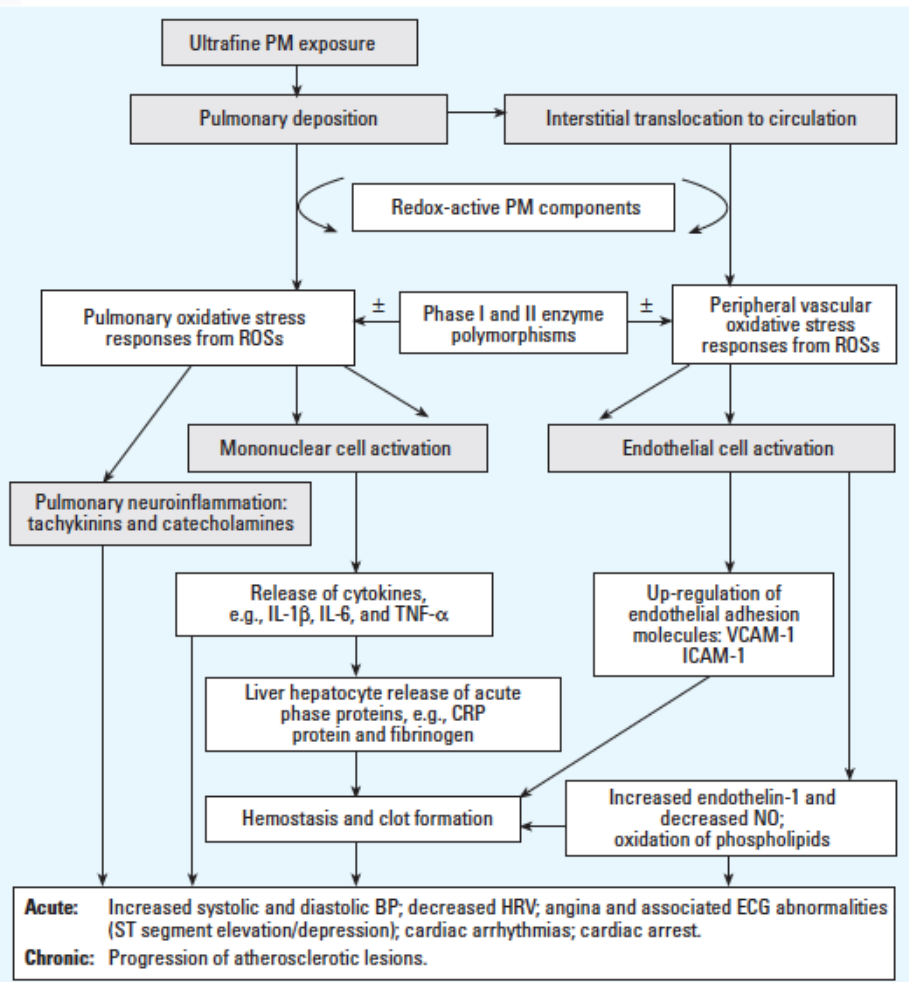
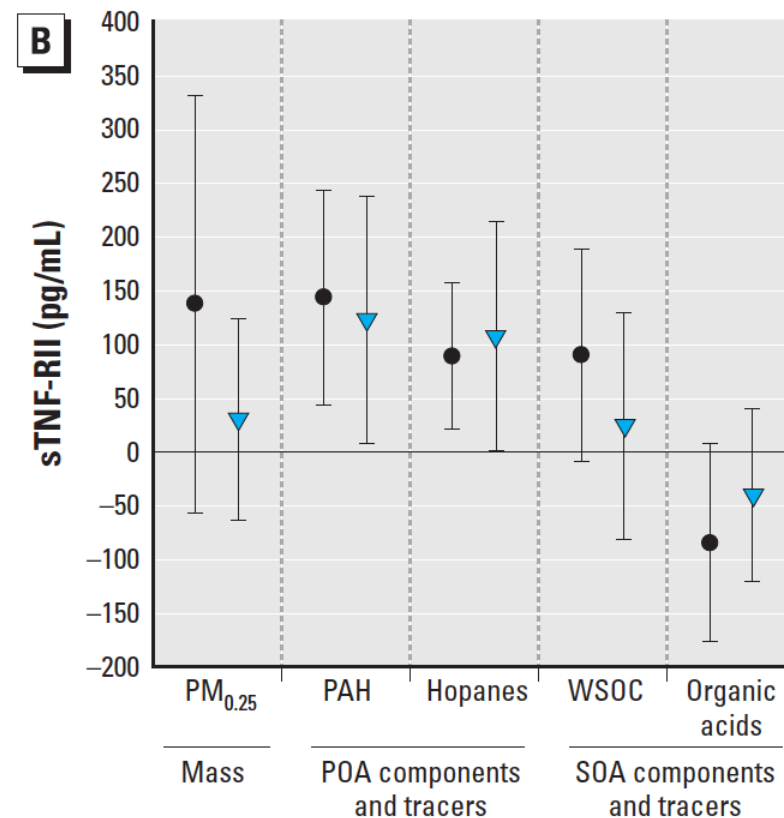
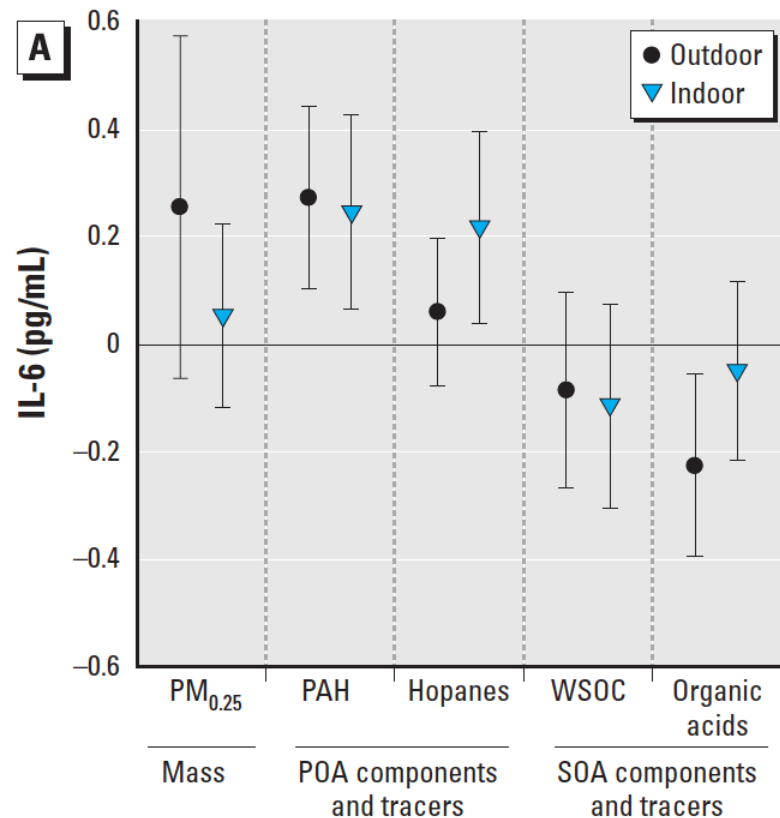


Figure 1. Hypothesized pathways leading to adverse cardiovascular health effects from exposure to UFPs.

## Association of Biomarkers of Systemic Inflammation with Organic Components and Source Tracers in Quasi-Ultrafine Particles

Ralph J. Delfino,<sup>1</sup> Norbert Staimer,<sup>1</sup> Thomas Tjoa,<sup>1</sup> Mohammad Arhami,<sup>2,3</sup> Andrea Polidori,<sup>2</sup> Daniel L. Gillen,<sup>4</sup> Michael T. Kleinman,<sup>5</sup> James J. Schauer,<sup>6</sup> and Constantinos Sioutas<sup>2</sup>

VOLUME 118 | NUMBER 6 | June 2010 • Environmental Health Perspectives



Le sostanze chimiche organiche rappresentate dagli idrocarburi policiclici aromatici, prodotte dal traffico veicolare sono responsabili dell'aumento dell'infiammazione sistemica

## Particulate Air Pollution, Exceptional Aging, and Rates of Centenarians: A Nationwide Analysis of the United States, 1980–2010

*Andrea A. Baccarelli,<sup>1</sup> Nick Hales,<sup>2</sup> Richard T. Burnett,<sup>3</sup> Michael Jerrett,<sup>4</sup> Carter Mix,<sup>2</sup> Douglas W. Dockery,<sup>1</sup> and C. Arden Pope III<sup>2</sup>*

In questa analisi a livello nazionale di circa 28 milioni di individui  $\geq 55$  anni in 3.034 contee, livelli più elevati di inquinamento atmosferico da particolato atmosferico con un diametro aerodinamico di 2,5 micron (PM<sub>2,5</sub>) sono stati associati a minori probabilità di raggiungere gli 85 anni, anche dopo l'adeguamento per fumo, obesità, variabili demografiche e socioeconomiche, tassi di migrazione totali e specifici per età e differenze tra le nove divisioni del censimento degli Stati Uniti. I tassi più alti di longevità si sono verificati nelle contee con livelli di inquinamento relativamente bassi, tassi più bassi di fumo e obesità e reddito medio più elevato.



# SENESCENZA CELLULARE E INFIAMMAZIONE



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

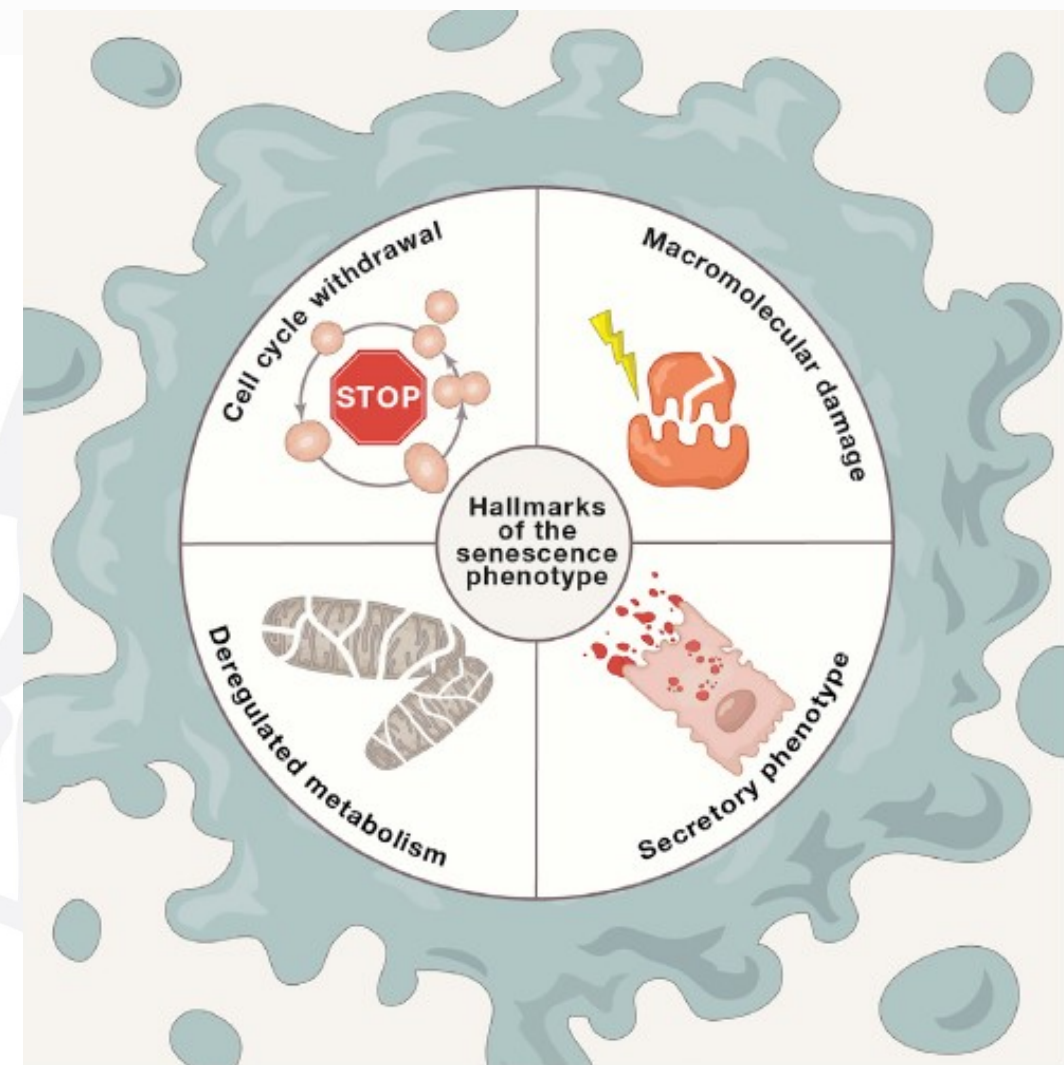
## Cellular Senescence: Defining a Path Forward

Vassilis Gorgoulis,<sup>1,20,25,26,\*</sup> Peter D. Adams,<sup>2,27,28</sup> Andrea Alimonti,<sup>3,29,30,31</sup> Dorothy C. Bennett,<sup>4</sup> Oliver Bischof,<sup>5</sup> Cleo Bishop,<sup>6</sup> Judith Campisi,<sup>7</sup> Manuel Collado,<sup>8</sup> Konstantinos Evangelou,<sup>1</sup> Gerardo Ferbeyre,<sup>10</sup> Jesús Gil,<sup>11,32</sup> Eiji Hara,<sup>12</sup> Valery Krizhanovsky,<sup>13</sup> Diana Jurk,<sup>14</sup> Andrea B. Maier,<sup>15,33</sup> Masashi Narita,<sup>16</sup> Laura Niedernhofer,<sup>17</sup> João F. Passos,<sup>14</sup>

Cell 179, October 31, 2019 © 2019 Elsevier Inc.

(Author list continued on next page)

Le caratteristiche distintive del fenotipo della senescenza. Le cellule senescenti manifestano le seguenti quattro caratteristiche interdipendenti: (1) ritiro dal ciclo cellulare, (2) danni macromolecolari, (3) fenotipo secretorio (SASP) e (4) metabolismo sregolato.



## Cellular Senescence: Defining a Path Forward

Vassilis Gorgoulis,<sup>1,20,25,26,\*</sup> Peter D. Adams,<sup>2,27,28</sup> Andrea Alimonti,<sup>3,29,30,31</sup> Dorothy C. Bennett,<sup>4</sup> Oliver Bischof,<sup>5</sup> Cleo Bishop,<sup>6</sup> Judith Campisi,<sup>7</sup> Manuel Collado,<sup>8</sup> Konstantinos Evangelou,<sup>1</sup> Gerardo Ferbeyre,<sup>10</sup> Jesús Gil,<sup>11,32</sup> Eiji Hara,<sup>12</sup> Valery Krizhanovsky,<sup>13</sup> Diana Jurk,<sup>14</sup> Andrea B. Maier,<sup>15,33</sup> Masashi Narita,<sup>16</sup> Laura Niedernhofer,<sup>17</sup> João F. Passos,<sup>14</sup>

(Author list continued on next page)

Cell 179, October 31, 2019 © 2019 Elsevier Inc.

### Cell

**Table 1. Selected List of Factors Triggering Senescence**

Inducer		<i>In vivo</i> process
Telomere attrition	Inhibitors of telomerase activity (e.g., SYUIQ-5, pyridostatin, azidothymidine)	Aging; cancer
Genotoxic drugs	DNA replication stress inducers (e.g., hydroxyurea, bromodeoxyuridine); DNA-damaging agents including DNA topoisomerase inhibitors (e.g., doxorubicin, etoposide), DNA crosslinkers (e.g., cisplatin, mitomycin C), and drugs with complex effects (e.g., actinomycin D, bleomycin)	Cancer treatment and side effects
Irradiation	Ionizing and UV	Cancer treatment and side effects
Oncogenic stress		Tumor suppression and promotion
Loss of tumor suppressors		Tumor suppression and promotion
Replicative and/or mitotic stress		Aging; cancer treatment
Oxidative stress	Reactive oxygen species (ROS) inducers (e.g., hydrogen peroxide, paraquat)	Aging; tissue repair
Mitochondrial dysfunction		Aging?
Perturbed proteostasis	ER stress, mTOR, UPR	Aging, diet
Ribosomal stress		N/A (Aging?)
Inhibitors of cyclin-dependent kinases	p16/p21 up-regulation (activators of p53) (e.g., nutlin 3a); drugs (e.g., palbociclib, ribociclib)	Tumor suppression; cancer treatment
Cytokines	TGF- $\beta$	Aging?
Activators of protein kinase C	TPA/PMA, PEP005, PEP008	Aging?
Epigenetic modifiers	DNA methyltransferases inhibitors (e.g., 5-aza-2-deoxycytidine); histone deacetylases inhibitors (e.g., sodium butyrate, trichostatin A); histone acetyltransferases inhibitors (e.g., curcumin, C646); histone methyltransferases inhibitors (e.g., BRD4770)	Cancer treatment
Matricellular proteins	CCN1	Tissue repair
High-fat diet (hyperglycemia)		Diet; diabetes
Autophagy impairment		Aging and/or age-related diseases?
Lamin B1 silencing		Progeroid syndromes?
N/A, not available.		

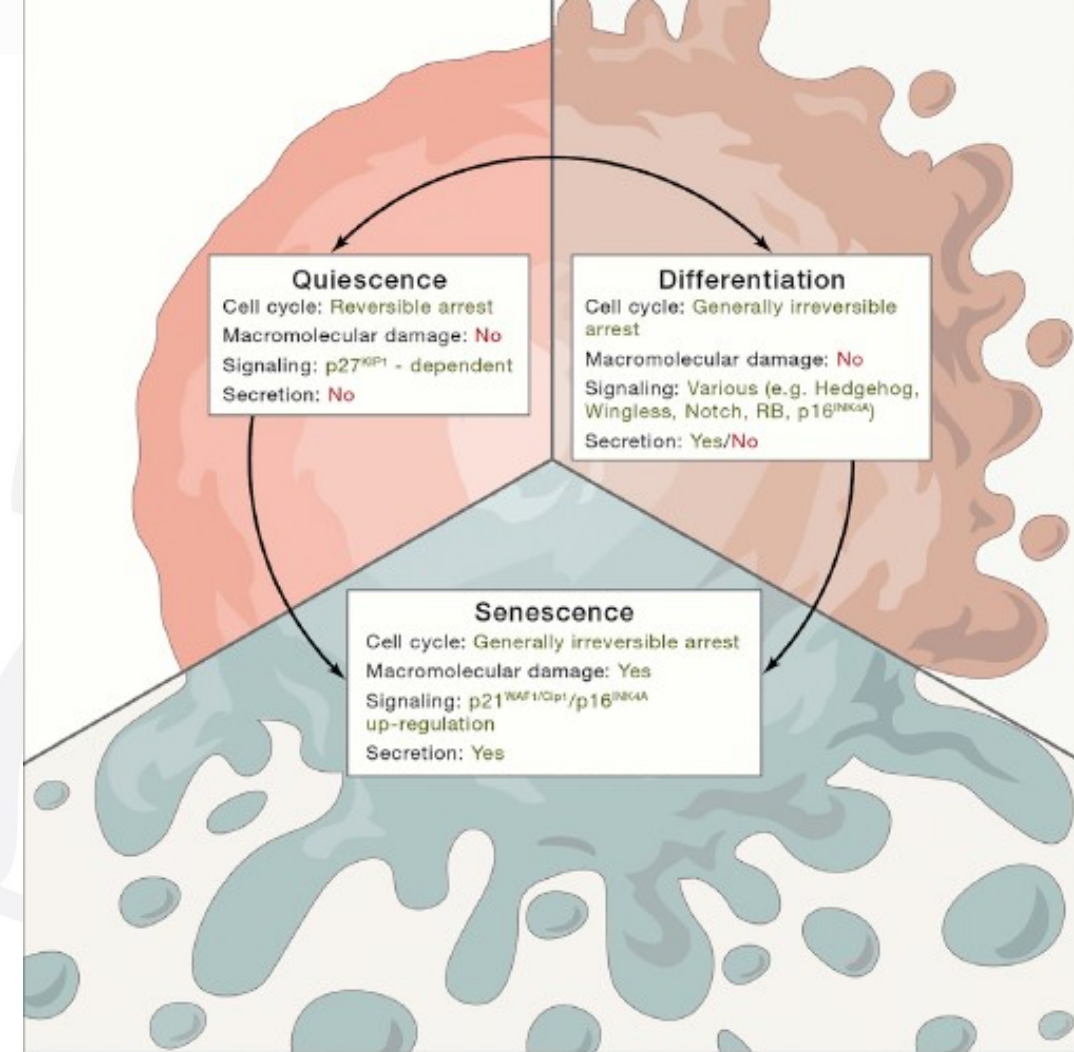


## Cellular Senescence: Defining a Path Forward

Vassilis Gorgoulis,<sup>1,20,25,26,\*</sup> Peter D. Adams,<sup>2,27,28</sup> Andrea Alimonti,<sup>3,29,30,31</sup> Dorothy C. Bennett,<sup>4</sup> Oliver Bischof,<sup>5</sup> Cleo Bishop,<sup>6</sup> Judith Campisi,<sup>7</sup> Manuel Collado,<sup>8</sup> Konstantinos Evangelou,<sup>1</sup> Gerardo Ferbeyre,<sup>10</sup> Jesús Gil,<sup>11,32</sup> Eiji Hara,<sup>12</sup> Valery Krizhanovsky,<sup>13</sup> Diana Jurk,<sup>14</sup> Andrea B. Maier,<sup>15,33</sup> Masashi Narita,<sup>16</sup> Laura Niedernhofer,<sup>17</sup> João F. Passos,<sup>14</sup>

Cell 179, October 31, 2019 © 2019 Elsevier Inc. (Author list continued on next page)

Ritiro dal Ciclo Cellulare in Cellule Senescenti, Quiescenti e Differenziate Terminalmente. Vengono illustrate le differenze nella reversibilità dell'arresto del ciclo cellulare, segnali attivati, funzioni secretorie e danni macromolecolari che consentono la discriminazione tra questi stati cellulari. Il danno macromolecolare è una caratteristica comune della senescenza. La secrezione è un'altra caratteristica comune della senescenza e talvolta (dipendendo dal contesto) si trova nello stato differenziato. L'arresto del ciclo cellulare è generalmente considerato irreversibile durante la senescenza e la differenziazione terminale, anche se il rientro nel ciclo cellulare può verificarsi in determinate condizioni. Colore verde: attivo e/o presente, colore rosso: inattivo e/o assente. Le frecce rappresentano le connessioni tra gli stati cellulari.



## Cellular Senescence: Defining a Path Forward

Vassilis Gorgoulis,<sup>1,20,25,26,\*</sup> Peter D. Adams,<sup>2,27,28</sup> Andrea Alimonti,<sup>3,29,30,31</sup> Dorothy C. Bennett,<sup>4</sup> Oliver Bischof,<sup>5</sup> Cleo Bishop,<sup>6</sup> Judith Campisi,<sup>7</sup> Manuel Collado,<sup>8</sup> Konstantinos Evangelou,<sup>1</sup> Gerardo Ferbeyre,<sup>10</sup> Jesús Gil,<sup>11,32</sup> Eiji Hara,<sup>12</sup> Valery Krizhanovsky,<sup>13</sup> Diana Jurk,<sup>14</sup> Andrea B. Maier,<sup>15,33</sup> Masashi Narita,<sup>16</sup> Laura Niedernhofer,<sup>17</sup> João F. Passos,<sup>14</sup>

Cell 179, October 31, 2019 © 2019 Elsevier Inc. *(Author list continued on next page)*

**Table 2. Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) Components**

Class	Component
Interleukins	IL-6; IL-7; IL-1; IL-1b; IL-13; IL-15
Chemokines	IL-8; GRO-a, -b, -g; MCP-2; MCP-4; MIP-1a; MIP-3a; HCC-4; eotaxin; eotaxin-3; TECK; ENA-78; I-309; I-TAC
Other inflammatory molecules	TGFβ; GM-CSF; G-CSF; IFN-γ; BLC; MIF
Growth factors; regulators	Amphiregulin; epiregulin; heregulin; EGF; bFGF; HGF; KGF (FGF7); VEGF; angiogenin; SCF; SDF-1; PlGF; NGF; IGFBP-2, -3, -4, -6, -7
Proteases and regulators	MMP-1, -3, -10, -12, -13, -14; TIMP-1; TIMP-2; PAI-1, -2; tPA; uPA; cathepsin B
Receptors; ligands	ICAM-1, -3; OPG; sTNFR1; sTNFR2; TRAIL-R3; Fas; uPAR; SGP130; EGF-R
Non-protein molecules	PGE2; nitric oxide; ROS
Insoluble factors	Fibronectin; collagens; laminin

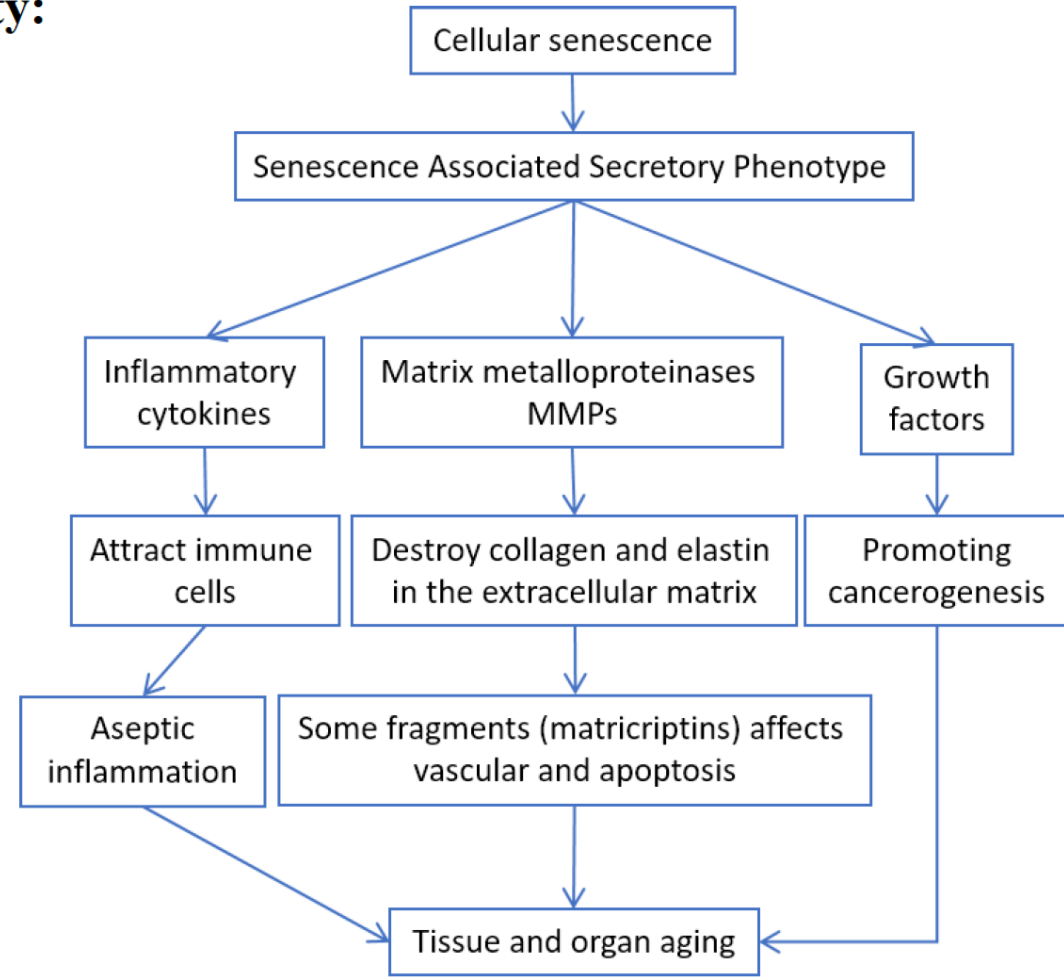
Data are based on [Coppé et al. \(2010\)](#).



Opinion

# Innate and Adaptive Immunity in Aging and Longevity: The Foundation of Resilience

Alexey Moskalev<sup>1\*</sup>, Ilija Stambler<sup>2\*</sup>, Calogero Caruso<sup>3\*</sup>



**Figure 3. SASP involvement in aging-related pathologies.**



# L'immunosenescenza verosimilmente guida l'invecchiamento dell'organismo attraverso l'inflamm-ageing

Article


## An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs

<https://doi.org/10.1038/s41586-021-03547-7>

Received: 4 March 2019

Accepted: 13 April 2021

Published online: 12 May 2021

 Check for updates

Matthew J. Yousefzadeh<sup>1,2,14</sup>, Rafael R. Flores<sup>1,2,14</sup>, Yi Zhu<sup>3</sup>, Zoe C. Schmechen<sup>4</sup>, Robert W. Brooks<sup>5</sup>, Christy E. Trussoni<sup>6</sup>, Yuxiang Cui<sup>7</sup>, Luise Angelini<sup>1,2</sup>, Kyo-A Lee<sup>1,2</sup>, Sara J. McGowan<sup>1,2</sup>, Adam L. Burrack<sup>4</sup>, Dong Wang<sup>8</sup>, Qing Dong<sup>8</sup>, Alping Lu<sup>9</sup>, Tokio Sano<sup>5</sup>, Ryan D. O'Kelly<sup>1,2</sup>, Collin A. McGuckian<sup>1,2</sup>, Jonathan I. Kato<sup>5</sup>, Michael P. Bank<sup>5</sup>, Erin A. Wade<sup>5</sup>, Smitha P. S. Pillai<sup>10</sup>, Jenna Klug<sup>11</sup>, Warren C. Ladiges<sup>11</sup>, Christin E. Burd<sup>12</sup>, Sara E. Lewis<sup>13</sup>, Nicholas F. LaRusso<sup>5</sup>, Nam V. Vo<sup>8</sup>, Yinsheng Wang<sup>7</sup>, Eric E. Kelley<sup>13</sup>, Johnny Huard<sup>9</sup>, Ingunn M. Stromnes<sup>4</sup>, Paul D. Robbins<sup>1,2,14</sup> & Laura J. Niedernhofer<sup>1,2,14</sup>

Per definire il contributo dell'invecchiamento del sistema immunitario nell'invecchiamento dell'organismo, gli Autori hanno eliminato selettivamente il gene *Ercc1*, che codifica per una proteina cruciale nella riparazione del DNA, nelle cellule ematopoietiche di topo, aumentando così il danno del DNA per la mancata riparazione e quindi la senescenza solo nel sistema immunitario. I topi transgenici rimangono sani fino all'inizio dell'età adulta, quindi mostrano un inizio prematuro dell'immunosenescenza, simile ai cambiamenti che si verificano durante l'invecchiamento nei topi wild-type.

In particolare, gli organi non linfoidi hanno anche mostrato un aumento delle cellule senescenti e dei danni, il che suggerisce che l'invecchiamento del sistema immune "favorisce" l'invecchiamento sistemico. Il trapianto di cellule immunitarie giovani attenua questo processo di invecchiamento sistemico.

Questo recente studio, che utilizza un modello murino transgenico in cui il sistema immunitario del topo è danneggiato, mostra, quindi, che il sistema immunitario è responsabile dell'eliminazione delle cellule senescenti; pertanto, la non eliminazione legata all'immunosenescenza gioca un ruolo chiave

nell'invecchiamento tramite l'inflamm-ageing.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

# CENTENARI E INFIAMMAZIONE



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO



Home Contattaci

## Persone viventi più longeve in Italia

La presente lista raccoglie i casi di ultracentenari conosciuti residenti in Italia con un'età di minimo 107 anni, candidati all'età supercentenaria, con attestazione dello stato in vita entro i 4 mesi dalla data odierna.

La presenza di altri casi sconosciuti ai curatori del sito, e quindi qui non elencati, non viene esclusa, anzi è ritenuta altamente probabile.

L'attuale Decano d'Italia è **Maria Oliva** di anni 111, nata il 16 aprile 1909 e residente a Piazza Armerina (Sicilia).  
Il Decano uomo è invece **Antonino Turturici** di anni 109, nato il 18 gennaio 1912 e residente a Caltabellotta (Sicilia).

Per la lista delle persone più longeve morte recentemente in Italia clicca [qui](#).

N°	Nome	Sexo	Data di nascita	Età	Luogo di nascita	Luogo di residenza	Articolo	Foto	Video
1	Maria Oliva	F	16 aprile 1909	111 anni, 346 giorni	Sicilia, Piazza Armerina (EN)	Sicilia, Piazza Armerina (EN)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
2	Ida Zoccarato	F	24 maggio 1909	111 anni, 308 giorni	Veneto, Vigonza (PD)	Veneto, Padova	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
3	Maria Antonia D'Amore	F	20 ottobre 1909	111 anni, 159 giorni	Abruzzo, Cerchio (AQ)	Lazio, Roma	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	
4	Angela Tiraboschi	F	19 aprile 1910	110 anni, 343 giorni	Lombardia, Oltre il Colle (BG)	Lombardia, Bergamo	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	
5	Domenica Ercolani	F	3 luglio 1910	110 anni, 268 giorni	Marche, Urbino	Marche, Pesaro			
6	Claudia Baccarini	F	13 ottobre 1910	110 anni, 166 giorni	Emilia-Romagna, Faenza (RA)	Emilia-Romagna, Faenza (RA)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
7	Lucia Laura Sengenito	F	22 novembre 1910	110 anni, 126 giorni	Campania, Sturmo (AV)	Campania, Sturmo (AV)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
8	Maria Cavalli	F	13 dicembre 1910	110 anni, 105 giorni	Friuli-Venezia Giulia, Trieste *	Friuli-Venezia Giulia, Trieste			
9	Giuseppa Comandè	F	23 dicembre 1910	110 anni, 95 giorni	Sicilia, Palermo	Sicilia, Sant'Agata di Militello (ME)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
10	Anna Maria Giovanna Capozzo	F	24 gennaio 1911	110 anni, 63 giorni	Campania, Molinara (BN)	Campania, Molinara (BN)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
11	Iride Coletti	F	28 gennaio 1911	110 anni, 59 giorni	Veneto, Pieve di Cadore (BL)	Lombardia, Rozzano (MI)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	
11	Luigia Goria	F	28 gennaio 1911	110 anni, 59 giorni	Lombardia, Milano	Lombardia, Milano	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
13	Ida Frazzon	F	30 gennaio 1911	110 anni, 57 giorni	Veneto, Loro (RO)	Emilia-Romagna, Casoro (PC)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
14	Rosa De Vita	F	8 febbraio 1911	110 anni, 48 giorni	Campania, Moio della Civitella (SA)	Campania, Moio della Civitella (SA)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
15	Lucia Soliman	F	17 aprile 1911	109 anni, 346 giorni	Veneto, Schio (VI)	Veneto, Schio (VI)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
16	Giuseppa Salerno	F	17 giugno 1911	109 anni, 285 giorni	Campania, Napoli	Campania, Napoli	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
17	Dafne Sivelli	F	3 luglio 1911	109 anni, 269 giorni	Emilia-Romagna, Polesine Zibello (PR)	Lombardia, Capiago Intimiano (CO)			
18	Elisa Calotto	F	29 luglio 1911	109 anni, 242 giorni	Lombardia, Palazzoso sull'Oglio (BS)	Veneto, Verona	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	
19	Giovanna Denzi	F	26 settembre 1911	109 anni, 184 giorni	Lazio, Magliana Romano (RM)	Lazio, Roma	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
20	Gioconda Sperzagri	F	30 settembre 1911	109 anni, 179 giorni	Emilia-Romagna, Castelvetro Piacentino (PC)	Emilia-Romagna, Monticelli d'Ongina (PC)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	
21	Ines Sommovigo	F	6 novembre 1911	109 anni, 143 giorni	Liguria, La Spezia	Liguria, La Spezia	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	
22	Luise Seppitelli	F	8 novembre 1911	109 anni, 141 giorni	Umbria, Città di Castello (PG)	Umbria, Città di Castello (PG)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
23	Anne Noce	F	22 novembre 1911	109 anni, 127 giorni	Lazio, Torrice (FR)	Lazio, Torrice (FR)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
24	Angelina Marcan	F	10 dicembre 1911	109 anni, 109 giorni	Veneto, Carbonera (TV)	Veneto, San Biagio di Callalta (TV)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	
25	Francesca Floriglio	F	11 gennaio 1912	109 anni, 77 giorni	Sicilia, Sciacca (AG)	Sicilia, Agrigento			
26	Rosa Bascià	F	15 gennaio 1912	109 anni, 73 giorni	Puglia, San Pancrazio Salentino (BR)	Puglia, San Pancrazio Salentino (BR)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	
27	Antonino Turturici	M	18 gennaio 1912	109 anni, 70 giorni	Sicilia, Caltabellotta (AG)	Sicilia, Caltabellotta (AG)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>
28	Gianna Marzo	F	23 gennaio 1912	109 anni, 65 giorni	Sicilia, Ragusa	Sicilia, Casteldaccia (PA)	<a href="#">Qui!</a>	<a href="#">Qui!</a>	



## Research Article

# Sicilian semi- and supercentenarians: identification of age-related T-cell immunophenotype to define longevity trait

Mattia Emanuela Ligotti<sup>1\*</sup>, Giulia Accardi<sup>1</sup>, Anna Aiello<sup>1</sup>, Stefano Aprile<sup>1,2</sup>, Anna Calabrò<sup>1</sup>, Rosalia Caldarella<sup>3</sup>, Calogero Caruso<sup>1,4</sup>, Marcello Ciaccio<sup>3,4</sup>, Anna Maria Corsale<sup>5,6</sup>, Francesco Dieli<sup>5,7</sup>, Marta Di Simone<sup>5,6</sup>, Giovanni Maurizio Giammanco<sup>8</sup>, Chiara Mascarella<sup>8</sup>, Arne N. Akbar<sup>9,1</sup>, Serena Meraviglia<sup>5,7,1</sup> and Giuseppina Candore<sup>1,4</sup>

## Sicilian semi- and supercentenarians: age-related Tγδ cell immunophenotype contributes to longevity trait definition

Mattia Emanuela Ligotti<sup>1</sup>, Giulia Accardi<sup>1</sup>, Anna Aiello<sup>1</sup>, Anna Calabrò<sup>1</sup>, Calogero Caruso<sup>1\*</sup>, Anna Maria Corsale<sup>2,3</sup>, Francesco Dieli<sup>2,3</sup>, Marta Di Simone<sup>2,3</sup>, Serena Meraviglia<sup>2,3,5</sup>, Giuseppina Candore<sup>1,3</sup>

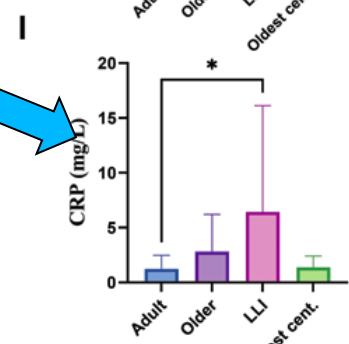
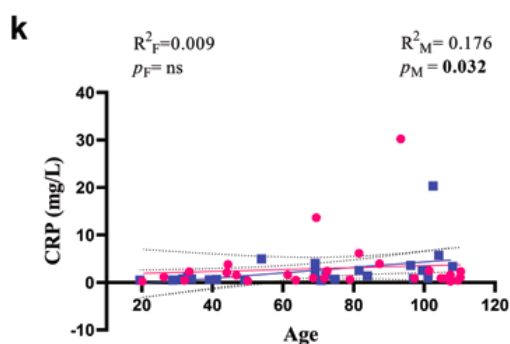
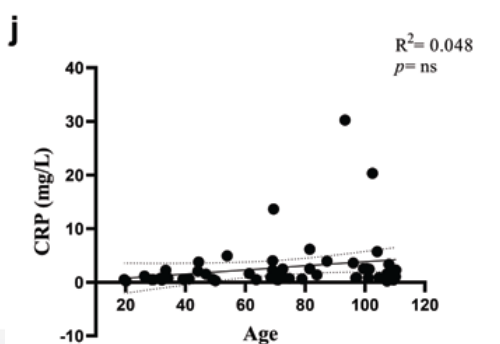
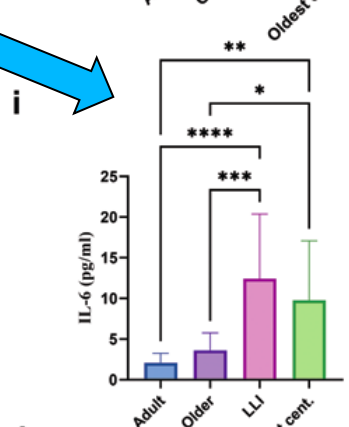
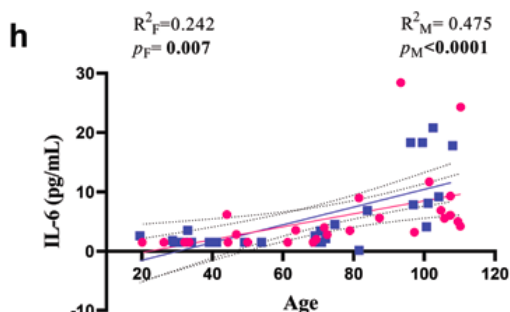
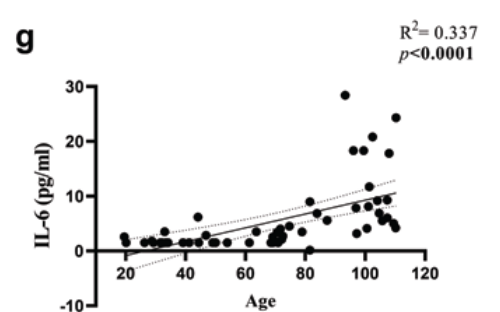
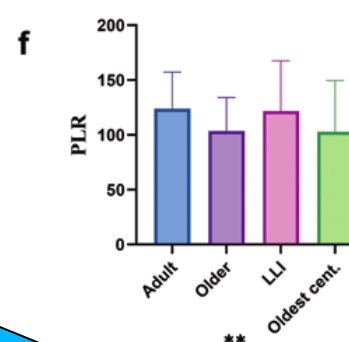
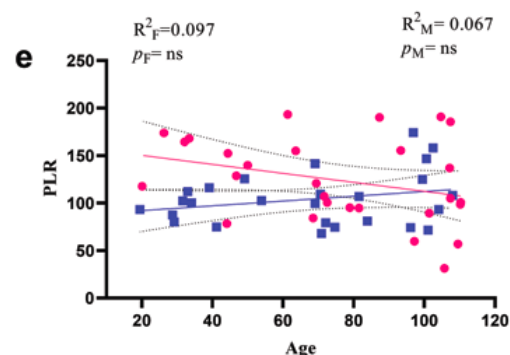
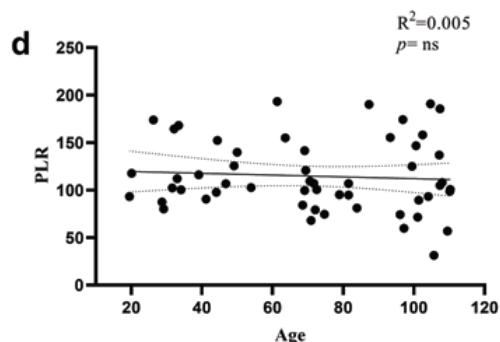
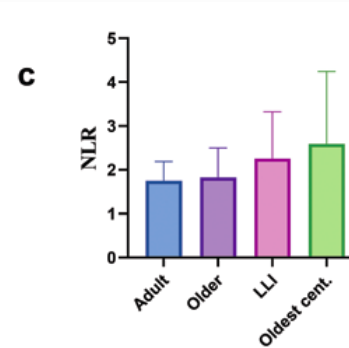
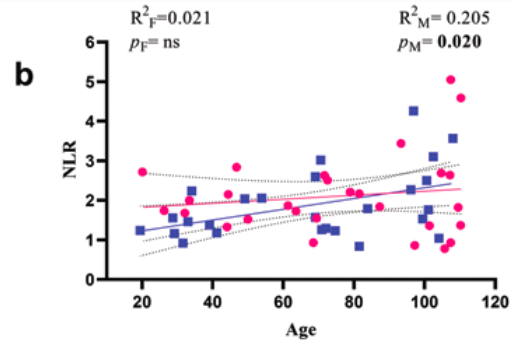
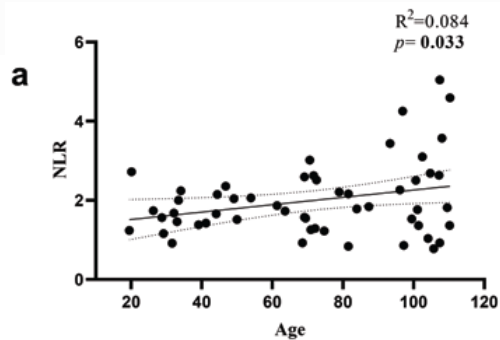
# Sicilian Semi- and Supercentenarians: Age-related NK Cell Immunophenotype and Longevity Trait Definition

Mattia E. Ligotti<sup>a</sup>, Giulia Accardi<sup>a</sup>, Anna Aiello<sup>a</sup>, Anna Calabrò<sup>a</sup>, Calogero Caruso<sup>a,\*</sup>, Anna M. Corsale<sup>b,c</sup>, Francesco Dieli<sup>b,c</sup>, Marta Di Simone<sup>b,c</sup>, Serena Meraviglia<sup>b,c,1</sup>, Giuseppina Candore<sup>a,1</sup>

Table 1. Age and gender of Sicilian cohort healthy donors

	Adult (n = 20)	Older (n = 15)	LLI (n = 11)	Oldest centenarians (n = 8)
Age (years)				
Mean ± SD	39 ± 12.5	74.7 ± 6.2	99.8 ± 3.5	108.2 ± 1.6
Range	19.5 – 63.6	68.5 – 87.3	93.3 – 104.7	105.7 – 110.3
Gender n (%)				
Female	10 (50)	7 (46.6)	4 (36.4)	7 (87.5)
Male	10 (50)	8 (53.4)	7 (63.6)	1 (12.5)
CMV serological status	(n = 19)	(n = 14)	(n = 11)	(n = 8)
CMV+ n (%)	12 (63)	11 (78)	11 (100)	8 (100)
Anti-CMV IgG titre range (U/ml)	2.5.6->180	63.6->180	110.2->180	150->180

Age is reported in years and months. The serological status of one adult and one older is missing. LLI = long-lived individuals; n = number; SD = standard deviation. Oldest centenarians refer to semi- and supercentenarians.



## NLR e PLR, marcatori infiammatori e età.

L'analisi di regressione lineare mostra la relazione tra NLR (a e b) e PLR (c e d), IL-6 (e e f) e CRP (g e h) e l'età in tutti gli individui (n = 54) (linea nera), maschi (n = 26) (linea blu) e femmine (n = 28) (linea rosa). Ogni punto rappresenta i dati di un donatore sano.

I grafici a colonne mostrano le differenze tra la media dei valori di NLR (c), PLR (f), IL-6 (i) e CRP (l) ottenuti da ciascun gruppo di età tramite il test ANOVA unidirezionale.

Il coefficiente di determinazione e i valori di P sono mostrati sui grafici. \* $P \leq 0.05$ ; \*\* $P \leq 0.01$ ; \*\*\* $P \leq 0.001$ ; \*\*\*\* $P \leq 0.0001$ ; CRP = proteina C-reattiva; F = femmina; IL-6 = interleuchina-6; M = maschio; NLR = rapporto neutrofili-linfociti; PLR = rapporto piastrine-linfociti;  $R^2 = R$  quadrato; ns = non significativo.

# The Phenotypic Characterization of the oldest Italian man from December 28, 2020 to September 23, 2021, A.T., strengthens the idea that the immune system can play a key role in the attainment of extreme longevity.

In revision on JCM, SI Advances in Longevity Medicine

Giulia Accardi<sup>1</sup>, Anna Aiello<sup>1</sup>, Stefano Aprile<sup>2</sup>, Anna Calabrò<sup>1</sup>, Rosalia Caldarella<sup>3</sup>, Calogero Caruso<sup>1\*</sup>, Marcello Ciaccio<sup>3,4</sup>, Francesco Dieli<sup>5,6</sup>, Mattia Emanuela Ligotti<sup>1</sup>, Serena Meraviglia<sup>5,6,8</sup>, Giuseppina Candore<sup>1,8</sup>



Variable (unit)	Values	Laboratory Reference Range Values
LDL Ox (mIU/ml)	47	44.6-87.3
Uric Acid (mg/dL)	6.0	2.4-7.0
CRP (mg/dL)	3.37	<5 mg/dL
IL-6 (pg/ml)	<b><i><u>17,8</u></i></b>	<7pg/ml
NLR	1,95	0.92-2.84
PLR	108,02	074.71-193.34
INFLA-score	8	-1.25*

Values out of range are in bold, italic and underlined; NLR neutrophil/lymphocyte ratio; PLR Platelet/Lymphocyte ratio; \*Mean of the scores of 99 adults (19-65 years).

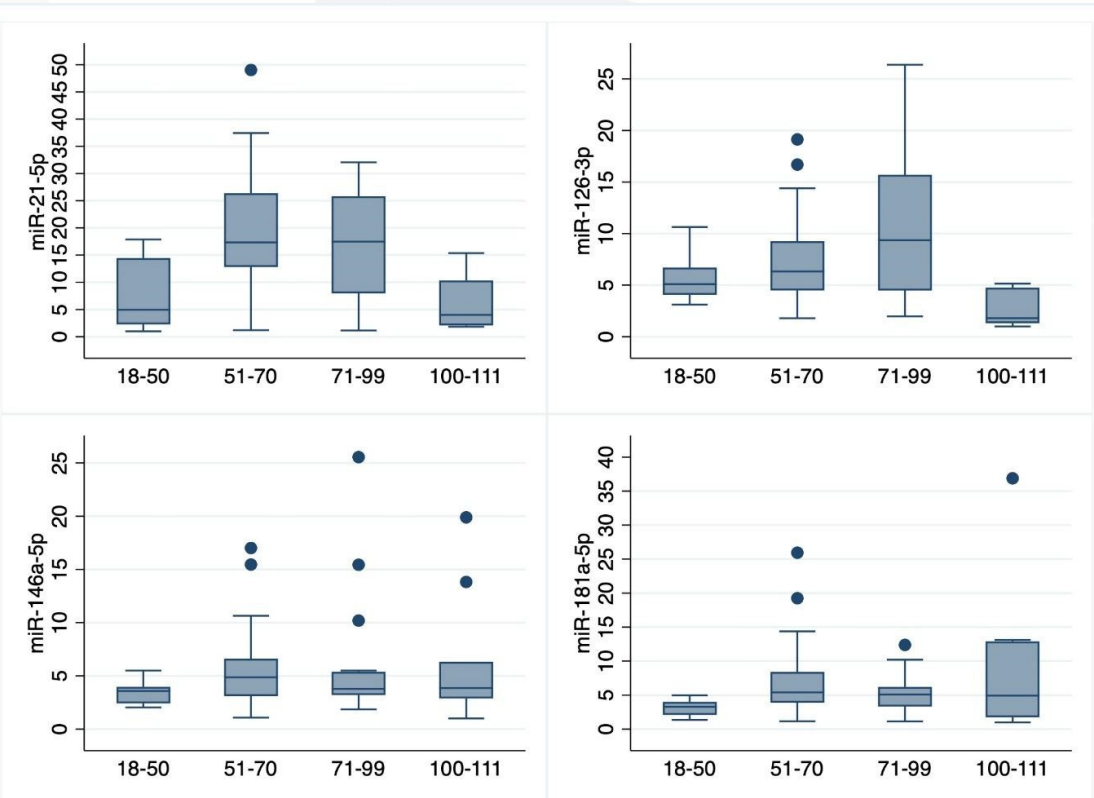
Il punteggio INFLA è stato calcolato creando 10 fasce per i valori di PCR, conta dei leucociti, conta delle piastrine e valori di NLR. Per generare le 10 fasce, i dati di ciascun biomarcatore sono stati divisi in dieci gruppi in base ai loro valori, in modo che la prima fascia contenesse i valori più bassi, la seconda contenesse valori leggermente più alti e così via, fino a raggiungere la decima fascia contenente i valori più alti. A queste fasce di biomarcatori sono state assegnate punteggi che vanno da livelli più bassi (da -4 a -1) a livelli più alti (da +4 a +1), con i valori intermedi che ricevevano un punteggio di 0. Sommando i punteggi dei quattro componenti si ottiene il punteggio INFLA, che varia da -16 a +16

Article

# miR-126-3p and miR-21-5p as Hallmarks of Bio-Positive Ageing; Correlation Analysis and Machine Learning Prediction in Young to Ultra-Centenarian Sicilian Population

Giulia Accardi <sup>1,†</sup>, Filippa Bono <sup>2,†</sup>, Giuseppe Cammarata <sup>3,4,†</sup>, Anna Aiello <sup>1,\*</sup>, Maria Trinidad Herrero <sup>5</sup>, Riccardo Alessandro <sup>3,6</sup>, Giuseppa Augello <sup>3</sup>, Ciriaco Carru <sup>7</sup>, Paolo Colomba <sup>3</sup>, Maria Assunta Costa <sup>8</sup>, Immacolata De Vivo <sup>9</sup>, Mattia Emanuela Ligotti <sup>1,3</sup>, Alessia Lo Curto <sup>3</sup>, Rosa Passantino <sup>8</sup>, Simona Taverna <sup>3,4</sup>, Carmela Zizzo <sup>3</sup>, Giovanni Duro <sup>3,‡</sup>, Calogero Caruso <sup>1,‡</sup> and Giuseppina Candore <sup>1,‡</sup>

Cells. 2022 Apr 30;11(9):1505. doi: 10.3390/cells11091505.



I livelli dei quattro miRNA, coinvolti in diverse vie legate all'infiammazione e all'invecchiamento delle cellule endoteliali, utilizzando modelli ex vivo ed in vitro, aumentano progressivamente con l'età, ad eccezione dei centenari che hanno mostrato livelli paragonabili a quelli misurati nei giovani.

Article  
**A Comprehensive Analysis of Cytokine Network  
in Centenarians**

Marcello Pinti <sup>1</sup>, Lara Gibellini <sup>2</sup>, Domenico Lo Tartaro <sup>2</sup>, Sara De Biasi <sup>2</sup>, Milena Nasi <sup>3</sup>, Rebecca Borella <sup>2</sup>,  
Lucia Fidanza <sup>2</sup>, Anita Neroni <sup>2</sup>, Leonarda Troiano <sup>4</sup>, Claudio Franceschi <sup>5</sup> and Andrea Cossarizza <sup>2,\*</sup>

Int J Mol Sci. 2023 Feb 1;24(3):2719. doi: 10.3390/ijms24032719.

Abbiamo confermato l'aumento precedentemente osservato nei livelli di diverse citochine pro-infiammatorie, come il TNF- $\alpha$  e l'IL-6, e abbiamo scoperto che diverse altre citochine, direttamente o indirettamente coinvolte nell'infiammazione (come l'IFN- $\alpha$ , l'IL-23, il CCL-5), erano presenti a livelli più elevati nei centenari. Non abbiamo osservato alcun aumento nei livelli di citochine anti-infiammatorie, ad eccezione notevole della citochina Th2-sbilanciante IL-19.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

# Centenarians Alleviate Inflammaging by Changing the Ratio and Secretory Phenotypes of T Helper 17 and Regulatory T Cells

Lixing Zhou <sup>1</sup>, Meiling Ge <sup>1</sup>, Yan Zhang <sup>1</sup>, Xiaochu Wu <sup>1</sup>, Mi Leng <sup>2</sup>, Chunmei Gan <sup>2</sup>, Yi Mou <sup>3</sup>,  
Jiao Zhou <sup>1,2</sup>, C Alexander Valencia <sup>1,4,5</sup>, Qiukui Hao <sup>1</sup>, Bin Zhu <sup>3</sup>, Biao Dong <sup>1,2\*</sup> and  
Birong Dong <sup>1\*</sup>

Front Pharmacol. 2022 Jun 2;13:877709. doi: 10.3389/fphar.2022.877709.

È stato osservato che il rapporto tra cellule Th17 e cellule Treg era aumentato negli adulti anziani rispetto ai giovani adulti. Il rapporto non è stato ulteriormente aumentato nei centenari, ma è piuttosto diminuito. Inoltre, il test di differenziazione delle PBMCs ex vivo ha mostrato che le cellule Th17 aumentate nei centenari tendevano a secernere meno citochine proinfiammatorie, mentre le cellule Treg diminuite nei centenari avevano la propensione a secernere più citochine antiinfiammatorie. Queste osservazioni suggerivano che i centenari alleviavano l'invecchiamento infiammatorio riducendo il rapporto tra cellule Th17 e cellule Treg e trasformandole in fenotipi secretori antiinfiammatori, fornendo così un nuovo meccanismo per la ricerca sull'anti-invecchiamento

# Possibili strategie per aumentare la risposta immunitaria degli anziani: i Senoterapeutici





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Mechanisms of Ageing and Development

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/mechagedev](http://www.elsevier.com/locate/mechagedev)Strategies for late phase preclinical and early clinical trials of senolytics<sup>☆</sup>

Erin O. Wissler Gerdes<sup>a</sup>, Avanish Misra<sup>a</sup>, Jair Machado Espindola Netto<sup>a</sup>, Tamar Tchkonja<sup>a,b</sup>,  
James L. Kirkland<sup>a,b,c,\*</sup>

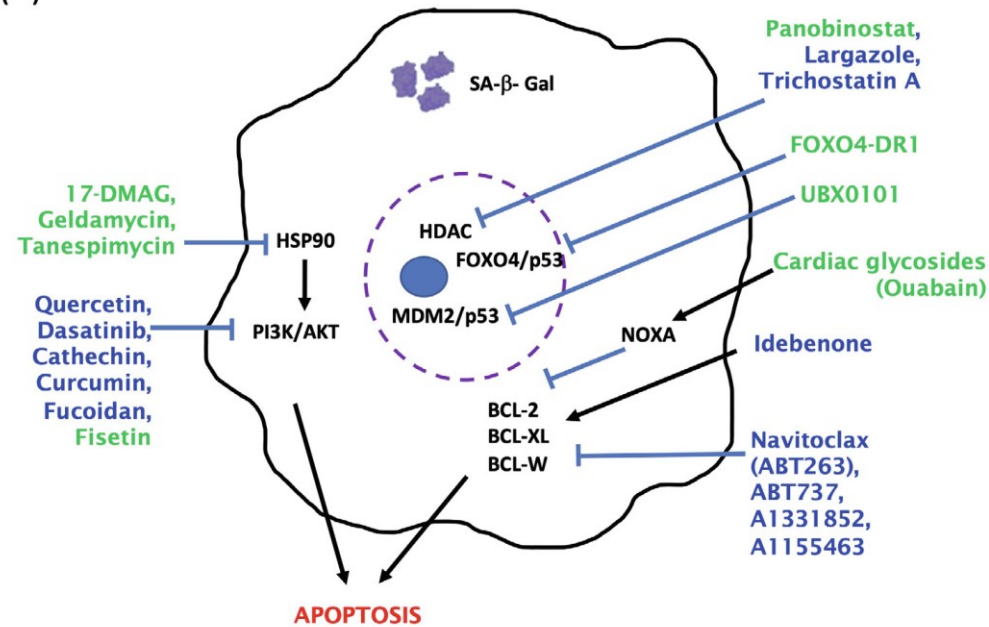
I primi dati preclinici che utilizzano senolitici, agenti che prendono di mira le cellule senescenti, mostrano risultati promettenti in diversi modelli di invecchiamento e malattia. I primi studi sull'uomo che hanno utilizzato la combinazione senolitica di Dasatinib e Quercetina hanno indicato una riduzione del carico di cellule senescenti nel tessuto adiposo dei pazienti diabetici con malattia renale e un miglioramento della funzione fisica nei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica. Sono in corso studi clinici con altri senolitici, tra cui il flavonoide Fisetina e gli inibitori di BCL-xL. Questi risultati degli studi preclinici e clinici iniziali illustrano il potenziale dei senolitici nell'alleviare le disfunzioni e le malattie legate all'età. Tuttavia, sono disperatamente necessari molteplici studi clinici su diversi modelli di invecchiamento e malattia.



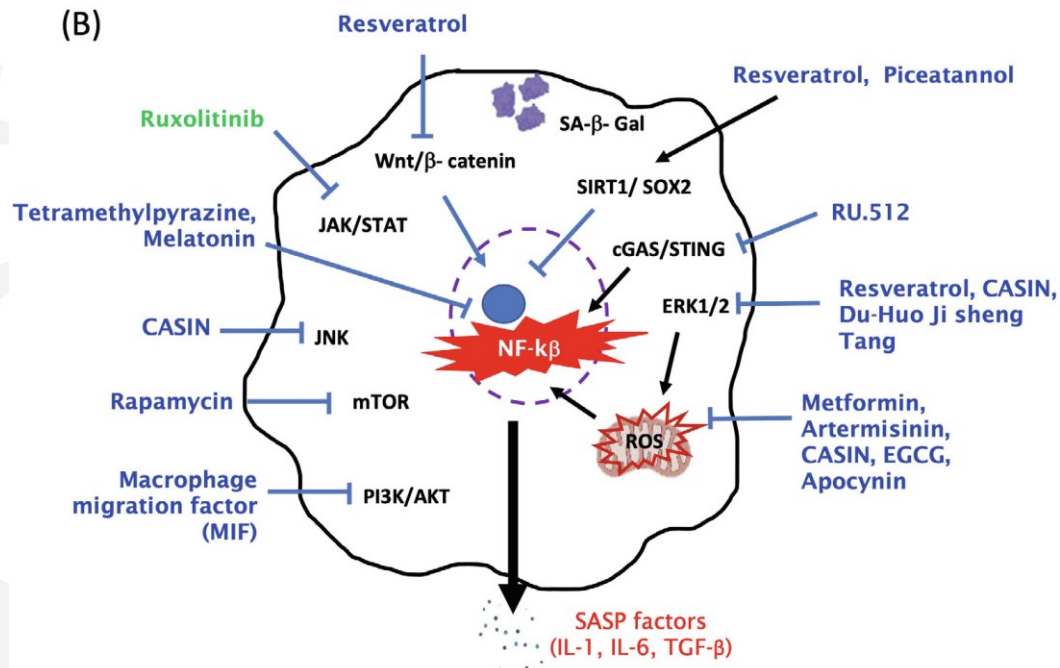
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO

Meccanismi d'azione dei senoterapici. (a) Percorsi anti-apoptotici delle cellule senescenti (SCAP) bersaglio dei senolitici. (b) Percorsi del fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP) bersaglio dei senomorfici. I farmaci in caratteri blu hanno effetti inibitori sulla senescenza. Le frecce nere indicano effetti promotori e le frecce blu indicano effetti inibitori.

(A)



(B)

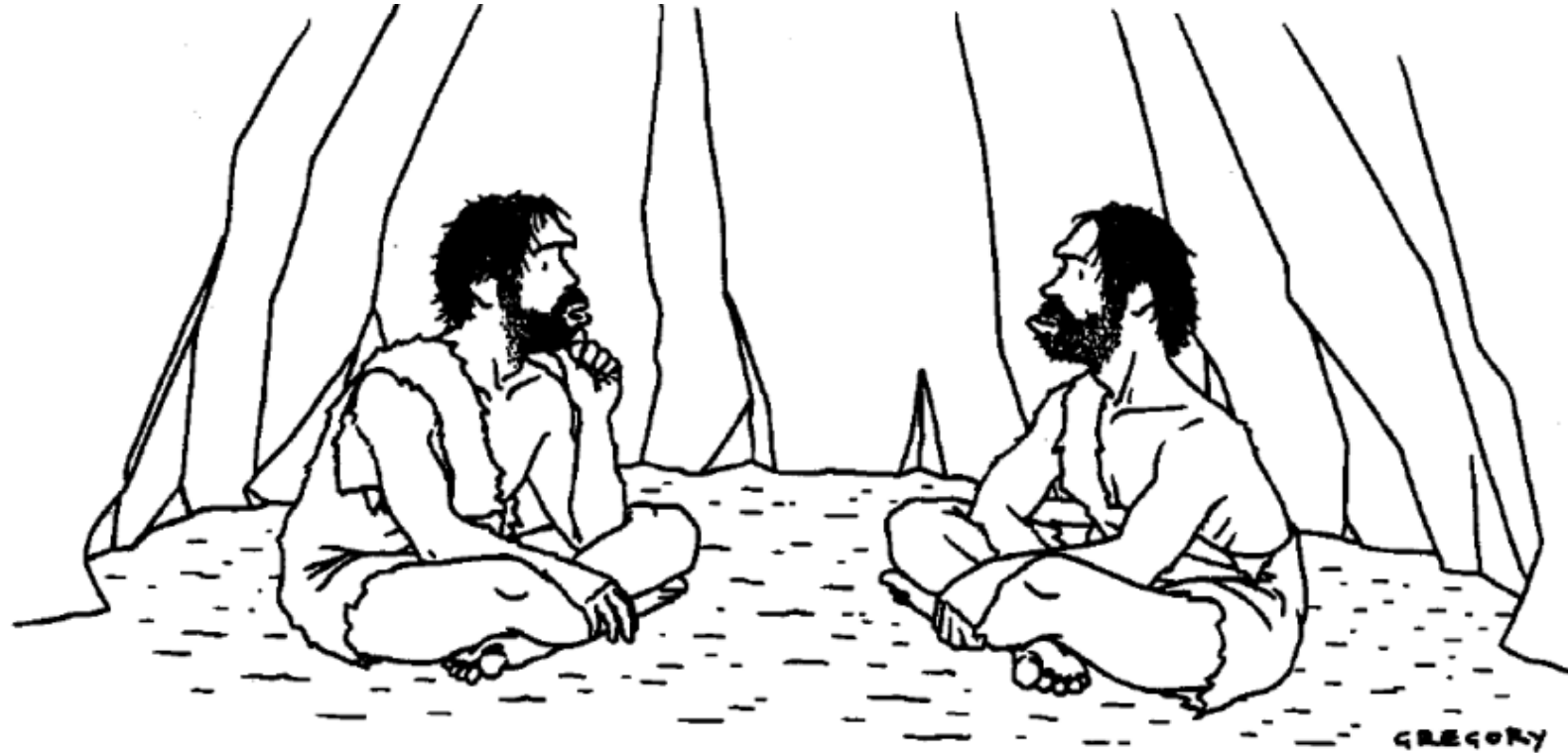


La senescenza cellulare è un contribuente importante alle malattie legate all'età negli esseri umani; tuttavia, ha anche un ruolo benefico in processi fisiologici e patologici, tra cui la soppressione dei tumori. Sebbene gli studi abbiano fornito prove che i senolitici o i senomorfici sono efficaci nel ridurre il numero di cellule senescenti negli esseri umani, gli effetti collaterali a breve e lungo termine di queste terapie sono in gran parte sconosciuti. Nonostante il potenziale dei senoterapici per trasformare la medicina anti-invecchiamento, è necessario adottare un approccio cauto riguardo agli effetti collaterali indesiderati legati alla dose e alla durata del trattamento.

Raffaele M, Vinciguerra M. The costs and benefits of senotherapeutics for human health. *Lancet Healthy Longev.* 2022 Jan;3(1):e67-e77. doi: 10.1016/S2666-7568(21)00300-7. PMID: 36098323.



# Ricordandoci da dove veniamo... ...e dove siamo arrivati



*'Qualcosa proprio non va - la nostra aria è pulita,  
la nostra acqua è pura, tutti noi facciamo molto esercizio fisico,  
tutto quello che mangiamo è biologico,*

# Centenarians

An Example of Positive Biology

Calogero Caruso  
*Editor*

 Springer

# HUMAN AGING

FROM CELLULAR MECHANISMS  
TO THERAPEUTIC STRATEGIES



EDITED BY  
CALOGERO CARUSO  
GIUSEPPINA CANDORE



ROLE OF  
THE SEX  
AND  
GENDER  
ON AGING  
AND  
LONGEVITY

At the end of  
next year  
By Elsevier

# Immunopathology and Immunosenescence Team

Prof. Calogero Caruso  
Prof. Giuseppina Candore  
Dr Giulia Accardi, Assistant Professor  
Dr Anna Aiello, Assistant Professor



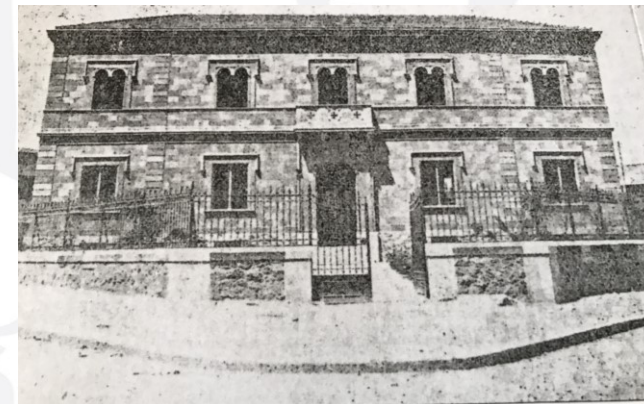
<https://www.facebook.com/centenarietamediterranea>



Team last grants

Discovery of molecular, and genetic/epigenetic signatures underlying resistance to age-related diseases and comorbidities (“20157ATSLF project”) granted by the Italian Ministry of Education, University, and Research.

Improved Vaccination Strategies for Older Adults granted by European Commission (Horizon 2020 “ISOLDA”, ID 848166).



Regio Istituto di Patologia Generale  
Palermo 1906



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO



1. Palazzo Reale con sua Piazza, e Statua.
2. Quartiere de Jolani.
3. Papiroto.
4. Strada del Casaro, o sia di Toledo.
5. Strada Nuova, o sia di Manquida.
6. Arcivescovado, e Seminario de Chiesi.
7. Cattedrale con sua Piazza.
8. Piazza della Polagni con sua Statua.
9. Ottangolo, o Piazza Vigilena.
10. Piazza del Palazzo Senatorio con suo Fonte.
11. Piazza di S. Domenico con sua Colonna, e Statua.
12. Piazza detta della Marina.
13. Cava del Tribunale della V. Inquisizione.
14. Regno Castello a mare.
15. Forte di mare, detto Garita.
16. Forte di mare, ove sbocca il Fiume Oreto.
17. Piazza di S. Erasmo.
18. Borgo di S. Lucia.
19. Porto Maggiore, detto Molo.
20. Porto Minor, detto Cala.
21. Forte della Lima.
22. Baluardi di Era.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PALERMO