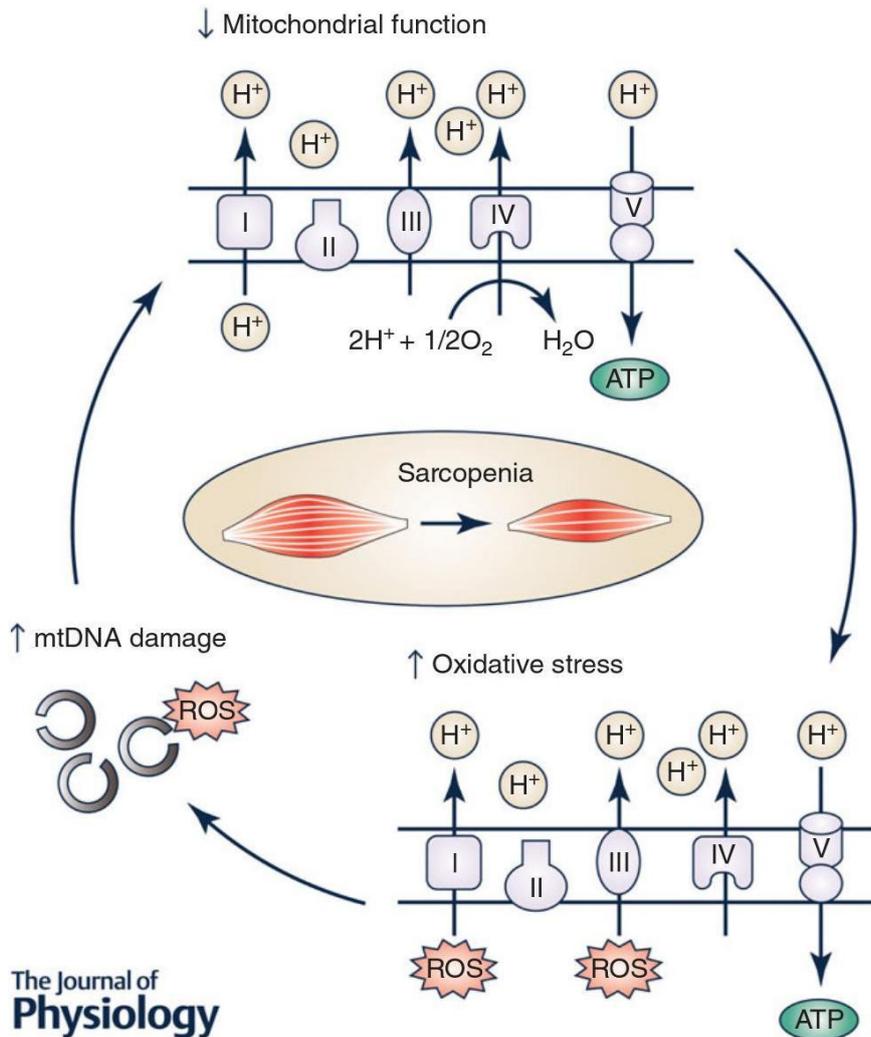


## **ATTIVITA' FISICA ADATTATA E MITOGENESI MITOCONDRIALE**

**Dr. Spina Michele, chimico clinico, PhD in invecchiamento e nutrizione**

**Dr. Fusco Antonio, dirigente medico Ospedale P. Pederzoli, specialista in aritmologia e cardiologia**

L'invecchiamento è associato a un declino generalizzato in tutte le funzioni fisiologiche, e tra i 30 e 70 anni, si osserva una riduzione del 25-30% nella maggior parte delle funzionalità. Sfortunatamente, questa condizione fisiologica diventa clinicamente rilevante in oltre il 25% delle persone anziane di 85 anni, classificata come "fragilità". Questa condizione è definita come uno stato di maggiore vulnerabilità, associato a scarsa risoluzione dell'omeostasi dopo un evento stressante, aumentando così il rischio di esiti avversi. In altre parole, un insulto omeostatico anche piccolo, come un'infezione, si traduce in cambiamenti sproporzionati nella salute del soggetto. Il declino fisiologico della funzione dei muscoli scheletrici con l'invecchiamento, indicato come "sarcopenia", è caratterizzato da una progressiva perdita di prestazioni neuromuscolari, scheletriche e massa muscolare, con un'alterazione della funzione delle cellule staminali associato alla perdita di forza.



**Figure 2. Proposed role of age-induced oxidative stress and mtDNA mutations in sarcopenia**

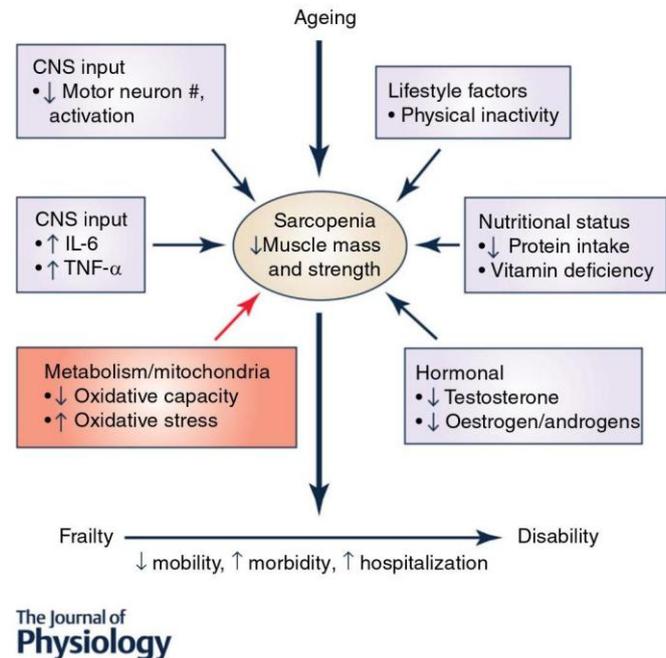
Increased levels of reactive oxygen species (ROS) generated by mitochondria lead to higher oxidative stress and progressive damage to mitochondrial DNA (mtDNA). Over time these changes create a vicious cycle whereby mitochondrial dysfunction drives the increased accumulation of ROS that exacerbates cell death and promotes the progressive decline in muscle fibre number and size.

La **disfunzione mitocondriale** è fortemente implicata nel processo di invecchiamento. Molti studi hanno dimostrato che una perdita di integrità mitocondriale comporta sia l'inizio che la progressione di molti problemi di salute: neuromuscolari, metabolici e cardiovascolari. I mitocondri sono organelli intracellulari il cui compito principale è quello di fornire il fabbisogno energetico cellulare. Oltre alla sintesi di ATP, sono coinvolti in meccanismi come: apoptosi, trascrizione, traduzione e replica del mtDNA. Si conosce, in letteratura, che l'esercizio aerobico e l'esercizio di forza, condizionano la funzione mitocondriale. L'inattività fisica accelera il catabolismo muscolare, la disfunzione mitocondriale e stress ossidativo, con riduzione della capacità aerobica.

Questi problemi possono portare a un “circolo vizioso” dove le persone anziane diventano sempre più sedentarie nel tempo.

**Figure 1. Factors contributing to age-related muscle mass loss**

Age-related skeletal muscle loss is attributed to a wide range of factors including inadequate nutrient intake of proteins and vitamins, a sedentary lifestyle, declines in anabolic hormone levels, loss of motor neuron number and/or activation, and increased levels of inflammatory cytokines (e.g. interleukin 6 (IL-6) and tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )). Of the contributory factors involved in sarcopenia, decline in metabolic capacity and mitochondrial function are among the most important molecular changes proposed to have significant consequences for skeletal muscle tissue, due to higher levels of oxidative stress and damage and a reduced oxidative capacity (highlighted in red). The majority of the aetiological factors depicted can be improved and/or prevented with chronic endurance exercise and/or resistance training.



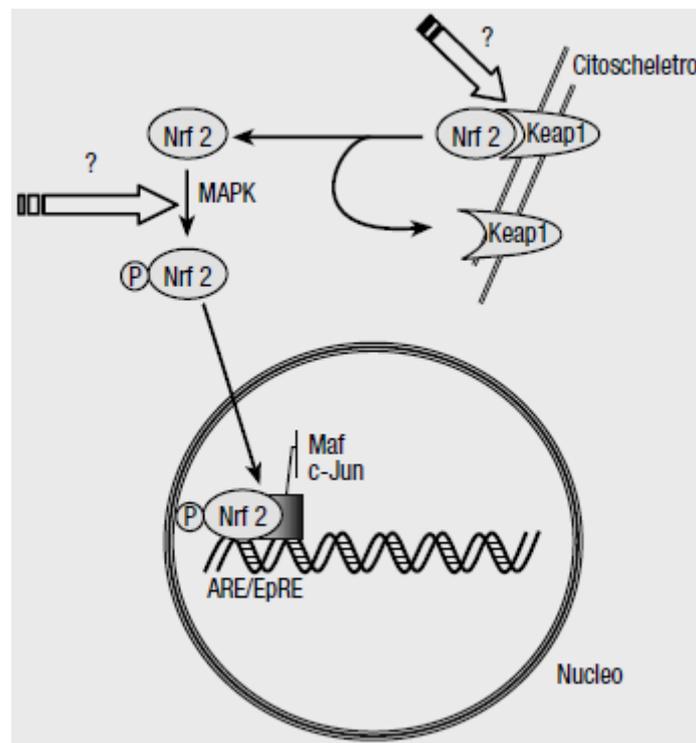
Dato che nella condizione di disfunzione mitocondriale, la produzione di ATP è limitata, la fibra muscolare è obbligata ad utilizzare il metabolismo anaerobio, per produrre energia, con conseguente aumento della produzione di lattato. Gli effetti appena elencati si traducono in sintomi che sono tipici della miopatia ossia dolori muscolari, difficoltà nello svolgimento di esercizio fisico e affaticamento. Esistono numerosi studi che testimoniano come la disfunzione mitocondriale possa essere anche alla base di numerosi eventi avversi non muscolari, tra cui difetti genetici, obesità, ipertrigliceridemia, sindrome metabolica e in particolare ipertensione.

#### RISPOSTE MITOCONDRIALI ALL'ESERCIZIO FISICO ADATTATO

Sia l'esercizio fisico acuto che cronico, influisce sul contenuto mitocondriale. Gli adattamenti riportano una vasta gamma di cambiamenti strutturali e funzionali, come un aumento del contenuto e del volume proteico. È stato proposto che la perdita del meccanismo di autofagia, dovuto all'età, porta ad un accumulo di mitocondri danneggiati, che promuovono la morte cellulare e l'infiammazione sistemica. La ricerca spiega che l'esercizio fisico aumenta i livelli di IGF-1 / MAPK. I percorsi MAPK regolano diversi processi che vanno dalla proliferazione, differenziazione, fino all'apoptosi. Un aumento dell'attività MAPK dopo l'esercizio fisico è un importante regolatore genico, responsabile degli effetti benefici sull'invecchiamento dei muscoli scheletrici. Un declino della funzione mitocondriale, incluso un'alterazione della

biogenesi, non solo mette in pericolo le prestazioni della cellula ma dà anche luogo ad infiammazione sistemica e riduzione dei fattori di crescita (come IGF-1), associati all'invecchiamento, portando più velocemente, a senescenza e morte cellulare. Secondo quanto riportato da Phielix et al. (2012) l'esercizio fisico, svolto da pazienti affetti da diabete mellito tipo 2, contribuisce a ridurre la resistenza all'insulina oltre ad un aumento della biogenesi e della densità mitocondriale con annesso miglioramento della funzionalità della catena respiratoria.

L'attività fisica adattata è in grado di attivare meccanismi di azione nella protezione della cellula contro lo stress ossidativo. Tali meccanismi potrebbero riguardare l'interazione con il signalling cellulare e l'influenza sull'espressione genica, con conseguente modulazione di specifiche attività enzimatiche, capaci di guidare la risposta intracellulare contro lo stress ossidativo. Di seguito proponiamo uno schema riassuntivo delle potenzialità dell'attività fisica adattata:



L'attività fisica adattata è in grado di indurre l'espressione dei geni codificanti gli enzimi antiossidanti di fase II (Glutathione, SOD) attraverso le vie intracellulari di attivazione degli ARE/EpR, probabilmente utilizzando la via del signalling delle MAPK. L' Nrf2 (*nuclear related factor 2*) è un fattore di trascrizione che regola l'espressione genica di una grande varietà di enzimi citoprotettivi antiossidanti e della fase II di disintossicazione attraverso una sequenza promotrice nota come elemento di risposta antiossidante (ARE). L' ARE è un elemento promotore che si trova in molti geni citoprotettivi e quindi Nrf2 svolge un ruolo fondamentale nel sistema di difesa cellulare contro gli stress ambientali ARE-dipendenti. L'Nrf2 è ubicato nel citoplasma

cellulare, dove è legato ad una proteina Keap-1. In presenza di specie reattive dell'ossigeno (ROS), peculiari dello stress ossidativo, Nrf2 si dissocia da Keap1 e innesca la risposta antiossidante. L'attività fisica adattata può modificare la capacità di Keap1 di sequestrare l'Nrf2, oppure attivare le MAP chinasi probabilmente coinvolte nella stabilizzazione dell'Nrf2. L'Nrf2 potrebbe così traslocare nel nucleo ed attivare i geni contenenti le sequenze ARE/EpRE nel promotore. Sperimentazioni *in vitro* e *in vivo* e recenti risultati di studi clinici hanno consolidato l'evidenza che le strategie di attivazione di Nrf2 -che possono includere farmaci, alimenti, integratori e esercizio fisico- sono probabilmente più efficaci nel prevenire le malattie e nel rallentare la progressione, ma possono essere utili anche come risorse terapeutiche.