

BASI TEORICHE E RAZIONALITÀ NELL'UTILIZZO DELL'ORMONE UMANO DELLA CRESCITA NELLA PREVENZIONE DELL'INVECCHIAMENTO

Zs.-Nagy I.

Università di Debrecen, Centro di Medicina e Scienze di Salute, POB 50, H-4012 Debrecen, Hungary

Riassunto: Recentemente un confronto insolitamente acceso tra l'American Medical Association (1) e "The American Academy of Anti-Aging Medicine" (A4M) (2), ha ribadito la mancanza completa del consenso dei gerontologi sulla natura di base del processo d'invecchiamento e sulle possibilità di intervento. Da una parte il JAMA Commentary (1) ha dichiarato che l'uso dell'ormone umano della crescita (hGH) per interventi "anti-aging" è illecito e non deve essere attuato. Dall'altra parte, la A4M (2) ha dichiarato che il "JAMA Commentary" (1) è "...pieno di riferimenti e di risultati di studi sbagliati, scorretti, contiene numerosi errori scientifici, con lo scopo apparente di danneggiare la attuazione della anti-aging medicine". Ovviamente non è possibile affrontare in modo sintetico tutti gli aspetti di un problema così complesso, ma vengono citati i punti principali delle teorie che indicano la possibilità della terapia di sostituzione con hGH. Non c'è dubbio che tale terapia sostitutiva, pur in presenza di potenziali effetti collaterali, è in grado di realizzare vari effetti benefici contro il processo di invecchiamento.

Abstract: The unusually strong confrontation of views between the American Medical Association (1) and The American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) (2) called our attention once again to the problem of the lack of consensus of gerontologists, regarding the basic nature of the aging process. The style used in those two documents was really rough and unusual. On the one hand, according to the JAMA Commentary, (1) the replacement therapy with hGH for anti-aging interventions is illegal, criminal, and requires persecution. On the other hand, A4M (2) is of the opinion that the JAMA Commentary (1) is "...filled with incorrect, misplaced references and studies, and multiple basic scientific errors, in apparent attempt to damage the anti-aging medical profession...". Evidently, in a short lecture is impossible to treat all the relevant aspects of this problem, but this author will attempt to point out the main issues of theoretical feasibility of the human GH replacement therapy. There is no doubt that this replacement shows extensive beneficial effects against the aging process.

Introduzione

Nonostante gli sforzi enormi dedicati alla ricerca di base in gerontologia sin dagli anni cinquanta, quasi tutti i costrutti teorici sono finiti in una strada senza sbocco (3). Parallelamente, però, diversi aspetti della cosiddetta "anti-aging medicine" sono stati sviluppati, varie organizzazioni sono emerse, e molte conferenze sono state realizzate per promuovere l'idea che il processo d'invecchiamento possa essere rallentato usando vari interventi farmacologici o non-farmacologici. Una delle tendenze principali è sempre stata l'"hormone replacement therapy" (HRT) basata su certi osservazioni empiriche. Il punto di partenza di questo metodo generalmente accettato era il fatto che la produzione di tutti ormoni principali diminuisce con l'età, quindi sembrava logico che la sostituzione degli ormoni mancanti potesse essere utile. Infatti, numerosi interventi di questo tipo hanno migliorato alcune funzioni regolate dagli ormoni. Ma la mancanza di una base solida teorica per gli interventi "anti-aging" aveva causato un dibattito molto acceso tra i rappresentanti di varie "scuole".

Un esempio di confronto insolitamente, acceso delle idee è accaduto recentemente tra l'American Medical Association (1) e The American Academy of Anti-Aging Medicine (A4M) (2) ed ha accentuato la mancanza completa di consenso teorico dei gerontologi sulla medicina antiaging. Da una parte, il JAMA Commentary (1) ha dichiarato che l'uso dell'ormone umano della crescita (hGH) per interventi di carattere "anti-aging" è illecito, criminale e deve essere condannato. Dall'altra parte, la A4M ha affermato che il JAMA Commentary (1) è sarebbe in mala fede ed avrebbe dei pregiudizi inaccettabili.

Questo conflitto molto acceso non è giustificato nel caso dell'hGH, perché: (a) numerose osservazioni empiriche dimostrano che l'uso dell'hGH come terapia sostitutiva è capace di produrre effetti benefici negli anziani; (b) c'è una solida base teorica per l'uso dell'hGH durante l'invecchiamento. Se questi due punti saranno compresi nella loro intima complessità dagli specialisti dell'antiaging, tale intervento potrà diventare molto utile per la popolazione umana che sta invecchiando.

2. Alcuni cenni sulla scoperta dell'ormone della crescita

Riassumendo molto brevemente (4), si possono distinguere le fasi seguenti:

- (i) È stato scoperto nel 1887 che i fenomeni dell'acromegalia sono sostenuti nella maggioranza dei casi dai tumori ipofisari. Tale relazione non venne accettata e riconosciuta immediatamente: e la letteratura riportò aspri dibattiti sull'argomento durante le due decadi successive.
- (ii) Interventi chirurgici iniziarono nel 1908 con lo scopo di trattare (o curare) certi disordini della crescita, con pochissimi successi, ma hanno stimolato la ricerca di base, ed anche lo sviluppo delle tecniche di chirurgia, etc.
- (iii) La ricerca di base identificò nel 1922 l'ormone della crescita in estratti ipofisari, come un entità chimica specifica.
- (iv) Tale scoperta però non portò ai risultati sperati perché la base teorica era sbagliata. L'uso per scopi terapeutici o sperimentali di preparazioni di GH derivanti da diversi animali, come bue, cavallo, etc., porterà a risultati nulli, o ad effetti dannosi.
- (v) Il periodo di frustrazione durò circa 5 decadi ed

the bulk of
nourished
n long-term
(5) (14).

inaugural
for Health
(5).

by
rition to

building;
active

ic benefits

a disease;
as a social

59.
234-238.
2007-03-31.
Jun : 60(-): 787-

5): 1096-1103.
944-953.

è finito intorno al 1957, quando è stato scoperto che il GH è un ormone di carattere peptidico, fortemente specie-specifico. Tale scoperta aprì la strada per esperimenti veramente significativi.

- (vi) Lo sviluppo tecnico della biochimica permetteva la determinazione della sequenza degli aminoacidi nei GH di varie specie, ed anche nell'uomo. Nel 1971 si ebbe l'identificazione del "GH-releasing factors", assieme con i componenti inibitori della secrezione del GH (somatostatina).
- (vii) L'uso del GH inizia nel 1982, quando lo sviluppo della tecnica ricombinante permetteva la produzione dell'ormone umano (hGH), della somatostatina, e di qualche analogo. Fu scoperto che il GH stimola la produzione di "insulin-like growth factor" (IGF) nel fegato (5), il cui livello nel siero diventa un metodo per indicare la presenza o l'assenza di GH (6). La presenza ubiquitaria dei ricettori di GH nella membrana cellulare di praticamente ogni tipo di cellula fu una scoperta di grossissimo significato, indicando l'esistenza di un ruolo regolatorio generale del GH in ogni cellula e tessuto. Gli studi più recenti hanno concluso che esiste una sindrome chiamata "adult growth hormone deficiency" (AGHD), che si può trattare con la terapia di sostituzione con hGH (7).

Un'altra scoperta importante è che l'invecchiamento non è altro che una specie di ADHD di variabile intensità. Ad esempio, Iranmanesh et al. (8) hanno descritto in maschi non obesi di 21-71 anni un decremento di 14% per decade della produzione del GH. Tale decremento della produzione viene ancora peggiorato dal fatto che l'emivita del GH decade con una velocità del 6% per decade.

Gli effetti principali della terapia sostitutiva con hGH sono: aumento della massa muscolare ed ossea, reidratazione dei tessuti, miglioramento di una vasta serie di parametri del corpo umano, decremento del contenuto di grassi, regolazione della composizione lipidica nel siero, aumento della capacità mentale, e numerosi altri. Jul and Jorgensen (9) hanno riassunto in un libro (la prima edizione: 1996; seconda edizione: 2000), i risultati degli studi di 46 autori somatizzano i concetti più importanti.

3. La natura vera dell'invecchiamento: l'ipotesi di membrana

La ricerca attribuisce un ruolo primario nella differenziazione ed invecchiamento delle cellule alla funzionalità della membrana cellulare. Non c'è dubbio che durante la vita si vedono varie alterazioni inevitabili nella membrana cellulare. Questo ruolo centrale della membrana nei processi di regolazione mitotica, la differenziazione ed invecchiamento sono generalmente conosciuti, ma la maggioranza degli esperti non arrivano a conclusioni definitive, nonostante che studi più approfonditi potrebbero portarci alla possibilità di intervenire

per prolungare la durata di vita. Ovviamente è impossibile spiegare tutti particolari della MHA, ma certi aspetti rilevanti all'argomento di questo lavoro devono essere almeno elencati.

La gerontologia sperimentale deve rispondere a due domande di base: (a) perché e come lo sviluppo ontogenetico termina con un progressivo, distruttivo, intrinseco ed universale deterioramento funzionale (10), che viene chiamato comunemente invecchiamento? (b) Perché l'asse di tempo dello sviluppo ontogenetico, compreso l'invecchiamento, è tanto diverso tra le varie specie animali?

I risultati ottenuti da varie ricerche negli ultimi 30 anni sono riassunti in una monografia che elenca anche le contraddizioni tra le varie teorie gerontologiche (3) ed i rapporti di MHA con la ricerca genetica molecolare sono stati ampiamente descritti (11). Comunque è bene enfatizzare i concetti più importanti i per l'applicazione nonché per la ricerca futura riguardanti la possibilità di terapia sostitutiva con sostituzione l'ormone hGH, considerato come un intervento "anti-aging".

3.1. I fondamenti teorici dell'MHA

Nonostante che sia stato sempre ovvio sulla base empirica che la velocità dello sviluppo ontogenetico delle specie è geneticamente determinato, i dettagli sono rimasti largamente sconosciuti. Secondo la definizione di Strehler (12), i possibili meccanismi genetici coinvolti nell'invecchiamento possono essere (a) la perdita del codice; (b) la perdita del "readout device"; (c) la perdita delle condizioni per "readout". Originariamente sembrava ovvio che tutte queste possibilità possono giocare un ruolo nell'invecchiamento, però gli esperimenti sulla possibilità per la perdita del codice, e neanche per la perdita del meccanismo della lettura del codice non hanno potuto trovare conferma, però alcune prove dimostrano il rallentamento dell'espressione genica non solo durante l'invecchiamento, ma anche durante la fase ultima dello sviluppo e della maturazione degli organismi viventi (3). Questi fatti ci hanno condotto alla conclusione che una perdita graduale delle condizioni per la lettura del codice genetico possa essere responsabile del rallentamento dell'espressione genica. Tale logica è stata completamente approvata dagli esperimenti.

Le differenze specie-specifiche nella velocità di maturazione ed invecchiamento non possono essere attribuite soltanto alle caratteristiche delle macromolecole che formano i vari sistemi biologici, come le proteine, acidi nucleici, lipidi e carboidrati, perché la natura fisicochimica di base di tale sostanze sono largamente simili tra le specie. Le differenze riscontrate nelle concentrazioni di comuni minerali, come Na, K, Ca, Mg, etc., non possono spiegare neanche le differenze della longevità di specie. Teoricamente parlando, differenze sostanziali devono esistere nell'organizzazione sopramolecolare dei componenti.

Partendo da queste e numerosi altre rilevanti

consi
cellul
ne ge
decad
tori f
veloc
trazio
ziali
rappre
co co
rime

3.2. I

L'
daneg
contin
l'MH
"free
giusti
effetti
macro
ossira
come
contin

17). A
geron
radica
11, 17
molto
tutte l
memb
un alt
produ
nelle
fenom
22). N
ranza
questo

Le
memb
li cell
elenc
dei lip
re me
dalle
una c
tra la
memb
(23).
memb
capac
la per

La
re, pa
duran
do un
Na⁺ e
ionica
sazion
che ha
babili
perch

considerazioni, un'analisi dei principali parametri cellulari che agiscono sulla velocità dell'espressione genica è stata realizzata durante le ultime 3 decadi. Avevamo considerato principalmente i fattori fisicochimici che riescono ad influenzare la velocità di espressione genica anche se le concentrazioni degli enzimi, substrati ed i cofattori essenziali sono mantenuti nei limiti normali. L'MHA rappresenta un'approccio multidisciplinare biologico come un riassunto di ricerca di gerontologia sperimentale.

3.2. Il contenuto dell'MHA

L'MHA considera come i fattori principali che danneggiano le macromolecole (a) La produzione continua dei radicali liberi $\text{OH}\cdot$ (3). In tal senso l'MHA applica i concetti di base del cosiddetto "free radical theory of aging" (13, 14). Questo è giustificato da numerosi fatti che dimostrano gli effetti danneggianti di tali radicali su tutti i tipi di macromolecole. però, l'MHA enfatizza che gli ossiradicali non possono essere considerati solo come fattori dannosi, perché la loro formazione continua è un attributo essenziale della vita (15, 16, 17). Allo stesso tempo, dal punto di vista della gerontologia sperimentale l'effetto dannoso di tali radicali rimane sempre di importanza essenziale (3, 11, 17, 18). Infatti, è stato ben evidenziato già da molto tempo, che l'emivita più breve appartiene tra tutte le proteine a quelle che sono localizzate nella membrana cellulare (19). (b) Oltre gli ossiradicali, un altro fattore dannoso molto serio è la cosiddetta produzione di calore residuale (20), che è assente nelle strutture intracellulari. Per la natura di tale fenomeno si fa riferimento alla letteratura (20, 21, 22). Nonostante la grande importanza, la maggioranza dei gerontologi non conosce l'esistenza di questo fenomeno.

Le alterazioni della struttura molecolare della membrana cellulare si manifestano in tutti i modelli cellulari studiati fino ad ora (3, 11, 23). Si può elencare qui (a) un aumento della microviscosità dei lipidi nella membrana; (b) un aumento del valore medio del peso molecolare delle proteine isolate dalle membrane sinaptosomiali; (c) l'esistenza di una correlazione negativa, altamente significativa, tra la diffusione laterale delle proteine e lipidi della membrana cellulare, misurata in vari tipi di cellule (23). Queste alterazioni della fisicochimica della membrana cellulare determinano il livello della capacità funzionale della membrana, inclusa anche la permeabilità ionica monovalente.

La permeabilità passiva della membrana cellulare, particolarmente quella per il K^+ diminuisce durante la maturazione ed invecchiamento, causando un'aumento del contenuto intracellulare del K^+ , Na^+ e Cl^- (3, 11, 21, 24), aumentando così la forza ionica intracellulare. Questo comporta una condensazione (aggregazione) dei colloidali intracellulari, che ha molteplici conseguenze: (a) Aumenta la probabilità di formazione dei "cross-links" in citosol, perché tale processo è fortemente densità-dipen-

dente. (b) I colloidali più condensati presentano una pressione colloidale diminuita, pertanto le cellule perdono acqua (3, 11).

Come si può dedurre dai modelli molecolari della cinetica enzimatica (25, 26), tutte le attività enzimatiche sono inversamente correlati con la densità fisica del sistema colloidale. Tale fenomeno può spiegare tutte le perdite funzionali durante l'invecchiamento, semplicemente perché gli enzimi fanno tutto (3, 11, 27). Di importanza vitale è che tale rallentamento coinvolge anche gli enzimi della sintesi di RNA e le proteine, in accordo con il fatto che l'espressione genica rallenta con l'età. L'accumulo della lipofuscina ("age-pigment") (28) è anche spiegabile con tali fenomeni senza alcuna contraddizione (29).

L'interrelazione tra l'MHA ed i risultati delle genetica molecolare vanno trattati separatamente (11). Dal punto di vista della gerontologia sperimentale ci sono alcuni aspetti molto importanti: (a) I prodotti di quasi tutti i geni conosciuti come regolatori del ciclo cellulare sono localizzati nella membrana cellulare. (b) Tali geni sono rimasti quasi completamente invariati durante l'evoluzione. (c) Teoricamente parlando, oltre i geni uguali, ci devono essere anche altri, che possono determinare le differenze specie-specifiche. Ed è a questo livello che il GH esercita un ruolo fondamentale.

La validità dell'MHA è stata provata tramite numerosi esperimenti farmacologici. Concettualmente l'MHA ha suggerito di usare "scavengers" degli ossiradicali liberi in un modo sito-specifico nella membrana cellulare, come ad esempio la centrofossina (CPH), e suoi analoghi (30). Tali sostanze hanno dimostrato effetti "anti-aging" in esperimenti animali ed anche umani.

4. Conclusioni

Visto che l'hGH ha dimostrato effetti benefici su molti sintomi della sindrome AGHD, anche nelle persone anziane (9), l'interrelazione dell'MHA e dell'azione dell'hGH sulle membrane non si può più ignorare. La specificità del GH per la specie può essere il fattore regolatore che determina le differenze della longevità nelle varie specie. La produzione di GH, molto alta durante le fasi giovani della vita, può spiegare la velocità altissima della crescita, e più tardi, in età avanzata, quando la produzione diminuisce può essere uno dei fattori determinanti il rallentamento funzionale. Su questa base la HRT con GH può diventare un "anti-aging" di grandissima importanza. Sarà un questione di tempo, finché gli specialisti potranno acquisire le giuste conoscenze ed applicare tale metodo terapeutico più ampiamente e con maggior sicurezza. Questo potrà essere favorito dalla recente diminuzione dei costi dei preparati per la terapia sostitutiva, ma si dovranno raccogliere tutti i risultati dei futuri trials, con grande rigore scientifico, pur consapevoli che non vi è più un presupposto a negare in modo dogmatico tale terapia sostitutiva, come sostenuto erroneamente dal JAMA Commentary (1).

BIBLIOGRAFIA

1. Perls T.T., Reisman R.R., Olshansky S.J.: Provision or distribution of growth hormone for "antiaging": Clinical and legal issues. (JAMA Commentary). *J. Am. Med. Assoc.* 294, 2086-2090, 2005.
2. American academy of anti-aging medicine (A4M), Official Response to the JAMA Commentary on growth hormone. November 14, 2005. Available at: www.worldhealth.net
3. Zs.-Nagy I.: The Membrane Hypothesis of Aging. p. 207, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 1994.
4. Lindholm J., Growth hormone: Historical notes. *Pituitary* 9, 5-10, 2006.
5. Matthews L.S., Norstedt G., Palmiter R.D.: Regulation of insulin-like growth factor I gene expression by growth hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, 9343-9347, 1986.
6. Moller J., Jorgensen J.O.L., Lauersen T., Frystyk J., Naeraa R.W., Orskov H., Christi-Ansen J.S.: Growth hormone dose regimens in adult GH deficiency: effects on biochemical growth markers and metabolic parameters. *Clin. Endocrinol.* 39, 403-408, 1993.
7. Gibney J., Wallace J.D., Spinks T., Schnorr L., Ranicar A., Cuneo R.C., Lockhart S., Burnand K.G., Salomon F., Sonksen P.H., Russell-Jones D.: The effects of 10 years of recombinant human growth hormone (GH) in adult GH-deficient patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 2596-2602, 1999.
8. Iranmanesh A., Lizarralde G., Veldhuis J.D.: Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73, 1081-1088, 1991.
9. Juul A., Jorgensen J.O.G. (Eds.), *Growth Hormone in Adults. Physiological and Clinical Aspects. Second Edition.* Cambridge University Press, Cambridge, UK, p. 498, 2000.
10. Strehler B.L.: Origin and comparison of the effects of time and high energy radiations on living systems. *Quart. Rev. Biol.* 34, 117-142, 1959.
11. Zs.-nagy I.: The membrane hypothesis of aging: its relevance to recent progress in genetic research. *J. Mol. Med.* 75, 703-714, 1997.
12. Strehler B.L.: *Time, Cells and Aging.* First Edition, Academic Press, New York-London, 1962.
13. Harman D.: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Gerontol.* 11, 298-300, 1956.
14. Harman D.: The aging process. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 7124-7128, 1981.
15. Zs.-Nagy I.: A proposal for reconsideration of the role of oxygen free radicals in cell differentiation and aging. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 673, 142-148, 1992.
16. Zs.-Nagy I.: Semiconduction of proteins as an attribute of the living state: The ideas of Albert Szent-Györgyi revisited in the light of the recent knowledge regarding oxygen free radicals. *Exp. Gerontol.* 30, 327-335, 1995.
17. Zs.-Nagy I.: On the true role of oxygen free radicals in the living state, aging and degenerative disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 928, 187-199, 2001b.
18. Zs.-Nagy I.: Functional consequences of free radical damage to cell membranes. In: J. Miquel, A.T. Quintanilha, H. Weber (Eds.): *CRC Handbook of Free Radicals and Anti-oxidants in Biomedicine, Vol. I.*, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, pp. 199-207, 1989.
19. Tauber R., Reutter W.: Turnover of plasma membrane proteins and glycoproteins in normal and regenerating liver and Morris hepatoma 7777. *Eur. J. Cell Biol.* 26, 35-42, 1981.
20. Ritchie J.M.: Energetic aspects of nerve conduction: the relationships between heat production, electrical activity and metabolism. *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 26, 149-187, 1973.
21. Zs.-Nagy, I.: The role of membrane structure and function in cellular aging: a review. *Mech. Ageing Dev.* 9, 237-246, 1979.
22. De Loof A.: The electrical dimension of cells as a miniature electrophoresis chamber. *Internatl. Rev. Cytol.* 104, 251-352, 1986.
23. Zs.-Nagy I., Tanaka S., And Kitani, K., Age-dependence of the lateral diffusion coefficient of Concanavalin-A receptors in the plasma membrane of ex vivo prepared brain cortical nerve cells of BN/BiRijHsd rats. *Exp. Brain Res.* 124, 233-240, 1999.
24. Zs.-Nagy I.: A membrane hypothesis of aging. *J. theor. Biol.* 75, 189-195, 1978.
25. Damjanovich S., Somogyi B.: A molecular enzyme model based on oriented energy transfer. *J. theor. Biol.* 41, 567-569, 1973.
26. Somogyi B., Damjanovich S.: Relationship between the lifetime of an ES-complex and the properties of molecular environment. *J. theor. Biol.* 51, 393-401, 1975.
27. Damjanovich S., Zs.-Nagy I., Somogyi B.: Application of a molecular enzyme kinetic model for aging cells and tissues. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 8, 37-45, 1989.
28. Porta E.A.: Advances in age pigment research. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 12, 303-320, 1991.
29. Zs.-Nagy I.: The biological waste product formation in the light of the membrane hypothesis of aging. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 34, 329-341, 2002a.
30. Zs.-Nagy I.: Pharmacological interventions against aging through the cell plasma membrane: a review of the experimental results obtained in animals and humans. *Annal. N.Y. Acad. Sci.* 959, 308-320, 2002b.

CO
UN

Cris

Speci

L

chiar

geron

anch

geron

neolo

di ge

M

piutt

si più

ra, qu

ne in

Anton

Ne

corris

dall'a

zione

figura

to ann

cola

to ha

qualc

fici, s

una ri

Pe

intenc

base

anzian

si dim

la ger

già il

modo

neo al

virebb

"nuov

In

d'inve

dramm

modo

arriva

parte

che i

zione

che si

recitar

ragion

cose c

re cos

po' di

a sopp