

31. Maggio TTTT

La gravidanza porta avanti le lancette dell'orologio biologico, anche se...

*Nessuno stato è così simile alla pazzia da un lato,
e al divino dall'altro, quanto l'essere incinta.
La madre è raddoppiata, poi divisa a metà e mai più sarà intera.*
Erica Jong

La gravidanza è lo *stress test* definitivo. Nutrire un feto in crescita richiede una serie di profondi cambiamenti fisici, ormonali e chimici che possono ricollegare tutti gli organi principali del corpo e possono causare gravi complicazioni di salute come *ipertensione e preeclampsia*.

Ma essere incinta toglie davvero anni alla tua vita?

Secondo i risultati di un nuovo studio, potrebbe proprio essere così. Oggi, in ***Cell Metabolism***, i ricercatori del *Yale Child Study Center, Yale School of Medicine, New Haven* nel report

Pham H et al
**The effects of pregnancy, its progression,
and its cessation on human (maternal) biological aging.**
Cell Metab. 2024 Mar 19:S1550-4131(24)00079-2.

Riferiscono che lo *stress della gravidanza* può causare un aumento dell'età biologica di una persona fino a 2 anni, una tendenza che potrebbe invertirsi nei mesi successivi. In alcuni casi, scrivono gli autori, coloro che allattano i propri figli dopo il parto possono risultare biologicamente "più giovani" rispetto alle prime fasi della gravidanza.

La scoperta rappresenta un'altra prova "convincente" del fatto che gli eventi durante e dopo la gravidanza possono avere conseguenze di vasta portata sulla salute. Lo scorso anno sono emersi segnali intriganti di invecchiamento accelerato durante la gravidanza



ricercatori della ***Harvard Medical School***, guidati da **Vadim Gladyshev**, hanno raccolto campioni di sangue da individui in gravidanza e hanno esaminato i campioni per individuare sottili cambiamenti noti come modificazioni epigenetiche, che influenzano il modo in cui funzionano i geni senza alterare direttamente la sequenza sottostante del DNA. I loro risultati, pubblicati anche su *Cell Metabolism*

Poganik JR et al
Biological age is increased by stress and restored upon recovery.
Cell Metab. 2023 May 2;35(5):807-820.e5.

suggeriscono che le cellule potrebbero “invecchiare” più velocemente del solito durante la gravidanza

L’invecchiamento è classicamente concettualizzato come una **traiettoria sempre crescente** di accumulo di danni e perdita di funzionalità, che porta ad aumenti di morbilità e mortalità.

Tuttavia, recenti studi in vitro hanno sollevato la possibilità di un’inversione dell’età.

A livello epigenetico, trascrittomico e metabolomico, i ricercatori Harvard hanno utilizzando un modello murino dimostrato che l'età biologica dei topi giovani è aumentata dalla **parabiosi eterocronica** e ripristinata dopo il distacco chirurgico.

Vengono inoltre riportati cambiamenti transitori nell’età biologica durante interventi chirurgici importanti, gravidanza e COVID-19 grave negli esseri umani e/o nei topi.

Insieme, questi dati mostrano che *l’età biologica* subisce un rapido aumento in risposta a diverse forme di stress, che tuttavia **si inverte dopo il recupero dallo stress.**

Lo studio scopre un nuovo livello di dinamiche dell’invecchiamento che dovrebbero essere prese in considerazione lo stress può essere un obiettivo quantificabile e attuabile per interventi futuri.

Fattori come la genetica, lo stress e la dieta possono tutti influenzare la cosiddetta età biologica di diversi organi, cellule e tessuti



Tale età, che può essere calcolata utilizzando algoritmi matematici noti come “**orologi epigenetici**”, potrebbe essere diversa da quella cronologica di una persona. Quando un organo viene classificato come sostanzialmente “più vecchio” rispetto all'età effettiva di una persona, di solito significa che ha accumulato danni a un ritmo più rapido aumentando spesso il rischio di morte e malattie.

Poiché la gravidanza è così stressante per il corpo, non è stato troppo scioccante apprendere che potrebbe anche causare un invecchiamento precoce.

Ma **Gladyshev e il suo team** suoi colleghi hanno anche trovato prove che questo effetto si inverte parzialmente nei giorni successivi al parto, quando il corpo inizia a riprendersi.



La scoperta che l'invecchiamento biologico non è necessariamente un processo lineare “è stata una vera sorpresa”, afferma **Kieran O'Donnell**, **ricercatore perinatale presso la Yale School of Medicine**.

Più o meno nello stesso periodo in cui il **team di Harvard** pubblicava i suoi risultati, stava lavorando con un altro gruppo di scienziati per condurre le proprie indagini sul legame tra gravidanza ed età biologica.

Mentre i membri del **laboratorio di Gladyshev** avevano esaminato un gruppo relativamente piccolo di persone, **O'Donnell e il suo team** avevano raccolto campioni di sangue da 119 persone in momenti diversi durante e dopo la gravidanza, offrendo loro un'occasione d'oro per replicare, e potenzialmente espandere, il metodo testato a **Harvard**

Proprio come aveva fatto il **team di Gladyshev**, **O'Donnell** e i suoi collaboratori si sono sforzati di individuare segni di modificazione epigenetica nelle cellule delle donne incinte. In particolare, si sono concentrati sulla **metilazione del DNA**, in cui **gruppi metilici** vengono aggiunti a diversi geni, spesso modificando il modo in cui vengono espressi.

Poiché la **metilazione** e altri **cambiamenti epigenetici** si accumulano nelle cellule come parte del normale invecchiamento, spiega **O'Donnell**, le variazioni possono indicare se alcuni tessuti stanno invecchiando a un ritmo relativamente veloce o lento.

Di sicuro, quando **O'Donnell e il suo team** hanno analizzato i cambiamenti nei campioni di sangue prelevati durante l'inizio, la metà e la fine della gravidanza, hanno trovato quantità insolitamente elevate di **usura chimica**. Ciò includeva i livelli di **metilazione del DNA** che ci si aspetterebbe di vedere in persone di 1 o 2 anni più vecchie di quanto lo fossero effettivamente i partecipanti allo studio.

In altre parole, lo stress della gravidanza potrebbe aver fatto sì che la loro età biologica aumentasse più velocemente della loro età cronologica.

Questi risultati hanno senso, osserva **Gladyshev**, perché anche il rischio di malattie, che sottopongono a ulteriore stress le cellule, tende ad aumentare durante la gravidanza e alla fine raggiunge il picco nel terzo trimestre.

Ma i campioni di sangue di 68 partecipanti, raccolti 3 mesi dopo il parto, hanno rivelato un drammatico dietrofront.

Sebbene la gravidanza avesse inizialmente invecchiato le loro cellule tra 1 e 2 anni, dice *O'Donnell*, la loro età biologica ora sembrava essere da **3 a 8 anni più giovane rispetto all'inizio della gravidanza**, con diversi algoritmi di orologi epigenetici che fornivano stime leggermente più grandi o più piccole.

L'effetto sembrava essere leggermente attenuato nelle persone che avevano un **peso corporeo più elevato prima della gravidanza**, mentre era maggiore nelle donne che riferivano di allattare esclusivamente al seno.

O'Donnell avverte che non è del tutto chiaro se questa inversione rappresenti un vero "*effetto di ringiovanimento*", in cui le cellule invecchiano al contrario e finiscono per diventare biologicamente "più giovani" dopo la gravidanza rispetto a prima. Non è inoltre chiaro quale effetto, se presente, abbia la diminuzione osservata dell'età biologica sui futuri risultati di salute o sulla durata della vita.



Gli *orologi epigenetici* possono essere strumenti utili, afferma *Andres Cardenas*, un epidemiologo dell'Università di Stanford che non è stato coinvolto nella nuova ricerca, **ma non sono una misura della salute completamente affidabile.**

Lo stile di vita, la dieta e l'ambiente di una persona, osserva, possono esercitare una notevole *influenza sull'epigenetica*, rendendo difficile determinare ciò che costituisce un livello "normale" di invecchiamento biologico.

In futuro, *O'Donnell* spera di ripetere lo studio del suo team con campioni provenienti da un gruppo di persone più ampio e diversificato, poiché questo gruppo era troppo piccolo per eseguire analisi su diversi gruppi razziali. Ulteriori dati, dice, potrebbero rivelare tendenze più ampie a livello di popolazione, incluso se l'impatto dell'invecchiamento biologico durante la gravidanza è maggiore per le persone che già sperimentano alti livelli di stress cronico a causa del razzismo e della discriminazione.

O'Donnell spera anche di scoprire se l'invecchiamento precoce a livello cellulare aumenta effettivamente la probabilità di sviluppare problemi di salute in futuro: informazioni che potrebbero aiutare le donne incinte a rimanere in buona salute, sia prima che dopo il parto.

Anche se c'è qualche controversia su quanto sia alto il tasso di mortalità materna negli Stati Uniti, la maggior parte concorda sul fatto che sia inaccettabilmente elevato, soprattutto tra i neri e i nativi americani.

Come dice O'Donnell, "è impossibile ignorare le sconvolgenti disparità".

Egli avverte che il nuovo studio non dovrebbe essere utilizzato per colpevolizzare le persone incinte, come quelle con un peso corporeo più elevato, che hanno una maggiore probabilità di invecchiamento precoce. Inoltre, le persone non dovrebbero sentirsi obbligate a intraprendere determinate azioni, come l'allattamento esclusivo al seno, nella speranza di invertire l'invecchiamento.

Dopotutto, ci sono numerose ragioni personali ed economiche per cui una persona potrebbe non essere in grado, o scegliere di non farlo, di modificare la propria dieta o allattare al seno. *"Non dobbiamo dare tanta enfasi all'individuo", sostiene O'Donnell, e invece sostenere cambiamenti strutturali e politici che includano – ma non si limitino a – maggiori finanziamenti per la ricerca sulla salute materna. L'obiettivo finale, dice, dovrebbe essere quello di sostenere i genitori prima, durante e dopo la gravidanza e "migliorare la salute e il benessere della prossima generazione".*

