



11.30

Anti-aging nel diabete
Salvatore Piro (Catania)



Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Ar **Safety first**

The TAME test is for metformin, which suppresses glucose production by the liver and increases sensitivity to insulin. The drug has been used for more than 60 years and is safe and prolongs healthy life and lifespan in worms³ and in some mouse strains¹. Data also suggest that it could delay heart disease, cancer, cognitive decline and death in people with diabetes⁴. Plans call for the trial to enrol 3,000 people aged 70–80 years at roughly 15 centres around the United States. The trial will take 5–7 years and cost US\$50 million, Barzilai estimates, although it does not yet have funding.

Matt Kaeberlein at the University of Washington, Seattle, who is running a trial of rapamycin in elderly dogs, says that the concept behind Barzilai's trial is sound. Even though other drugs might be more effective at delaying ageing in animal studies, he says, the many years of experience with metformin in people, combined with data suggesting that it impacts the ageing process in people, make it a good candidate for a first clinical trial in the field.

It's a smart way to engage the FDA in a discussion about recognizing ageing as an indication that is appropriate for clinical trials," Kaeberlein says.



Invecchiamento

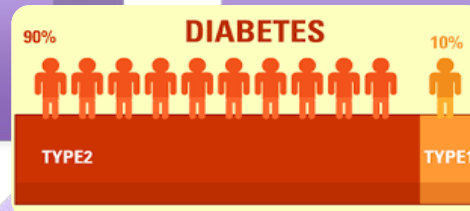
L'invecchiamento è un
processo multidimensionale

Quale
correlazione?

terapia

Invecchiamento agisce su:

- Aumenta I.R.
- Riduzione massa muscolare
- Si riduce il numero delle beta cellule
- Iperglicemia e AGEs



Diabete

Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Campo eterogeneo

Eta'

molecole

pazienti

vie di segnale

studi

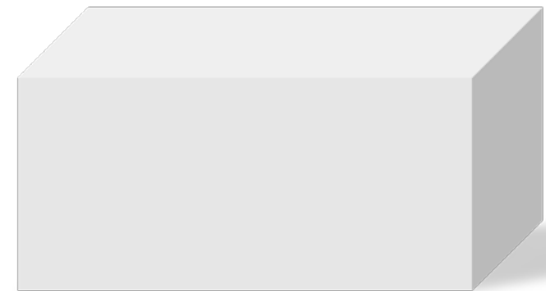
Speculazioni

Speculazione



Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

- Comprendere le basi molecolari
- Rallentare l'insorgenza delle patologie "aging-correlate" quali armi a disposizione



Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

invecchiamento



Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Processo fisiologico, non è una patologia

...piuttosto

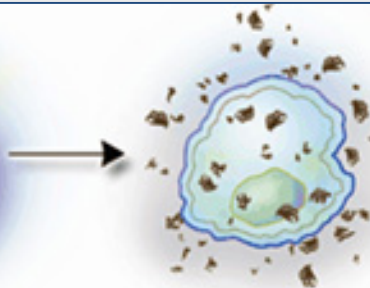
Il vero pericolo: le patologie correlate all'invecchiamento



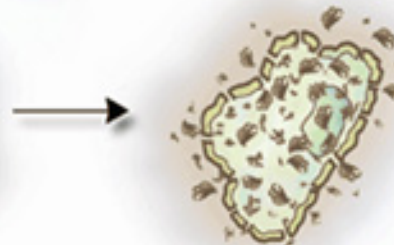
Quali legami?



Normal Cell



Cell Attacked by Free Radicals



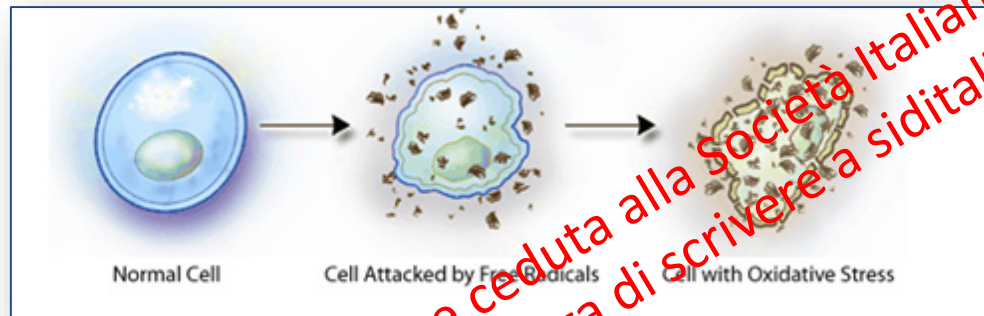
Cell with Oxidative Stress

Diaprositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere siditalia@siditalia.it

invecchiamento e.....

Teoria dei “radicali liberi”

Una cellula metabolicamente attiva produce ROS



Equilibrio tra **azione anti-ossidante** della cellula e **produzione di ROS**

Produzione di ROS dal normale metabolismo cellulare



Potere scavenger delle cellule

Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Contributo dello “stress ossidativo”

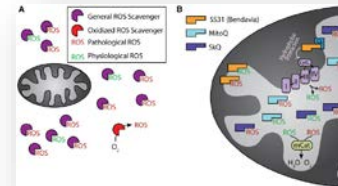
Danno mitocondriale



Alterazione meccanismi autofagia

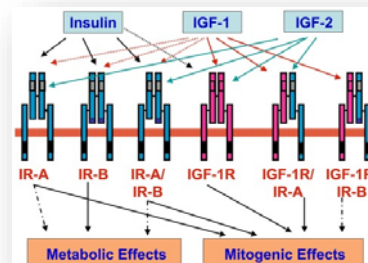


Sistemi scavengers

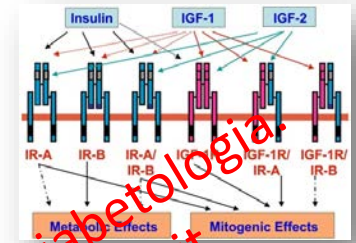
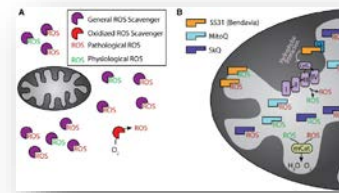
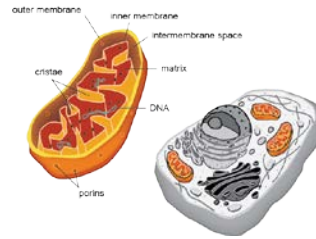


Sistemi legati all'insulina

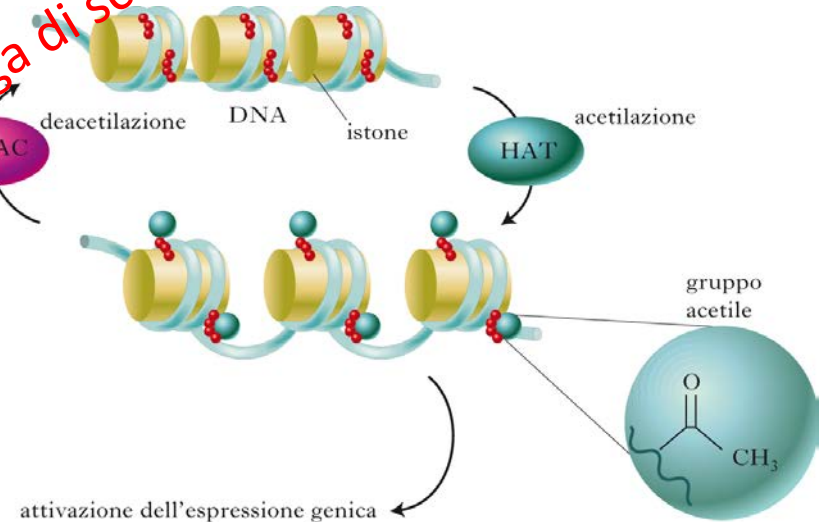
GH/IGFs



Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

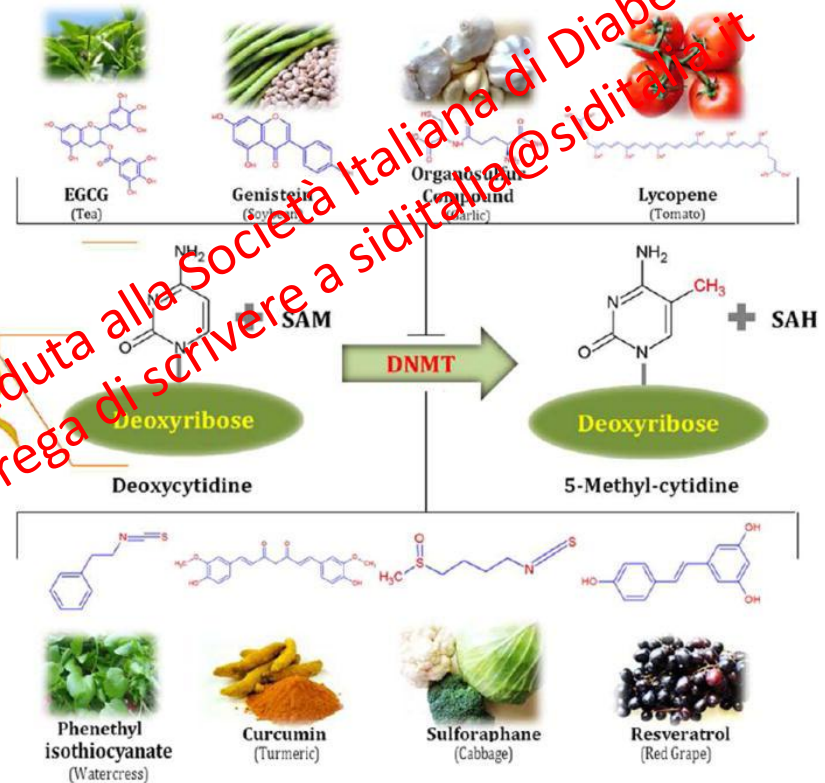


Condizionamento EPIGENETICO



Acetilazione/metilazione/fosforilazione/isomerizzazione/ubiquinazione/sumorilazione

La METILAZIONE: DNA MethylTrasferase



Con l'età' il grado di Metilazione del DNA si riduce



+

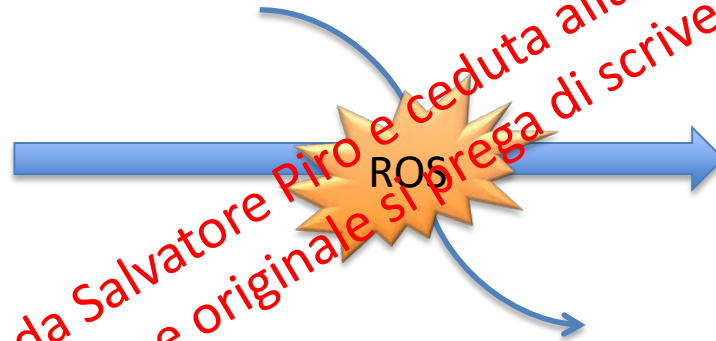


-

Maggiore metilazione= maggiore stabilità'

"Aging epigenome"

aging



instabilità

SIRT1



- Attività
- Livelli proteici

Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

SIRT1: è una ISTONE DEACETILASE

SIRT1

siRNA di SIRT1 e inibizione chimica = induzione senescenza

Ota, H. et al. Oncogene 2006

Ota, H. et al. J.Mol. Cell. Cardiol. 2007

Induzione di SIRT1 o overespressione = previene senescenza

Ota, H. et al. ATVB. 2010



SIRT1 = sensore di energia

Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

METFORMINA → AMPK



Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



[concentrazione dello stato NAD⁺]

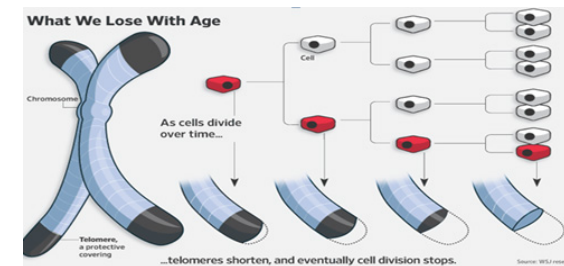
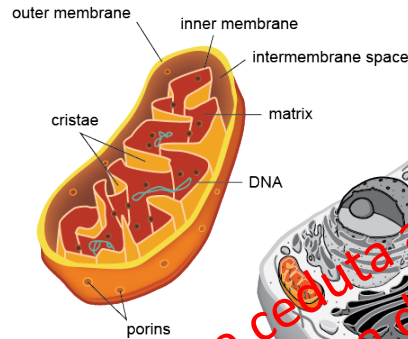
SIRT1 = sensore di energia



SIRT1 e AMPk = sensori di energia



mitocondrio



Dispositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

C.R. ristrettezza calorica



GHRH/GHR



mTOR

Catalasi

GH

S6K1

NAD⁺

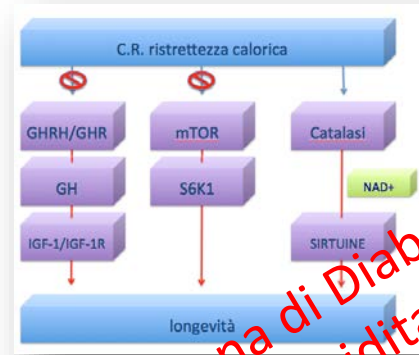
IGF-1/IGF-1R

SIRTUINE

longevità

Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Comprendere le basi molecolari



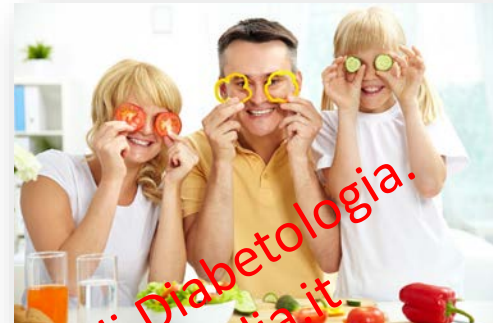
Rallentare l'insorgenza delle patologie "aging-correlate"



- Neoplasie
- Diabete mellito
- Aterosclerosi
- Malattie neurodegenerative
- M. di Alzheimer
-



Stile di vita



**Non disponiamo
di farmaci per
L'eterna giovinezza**

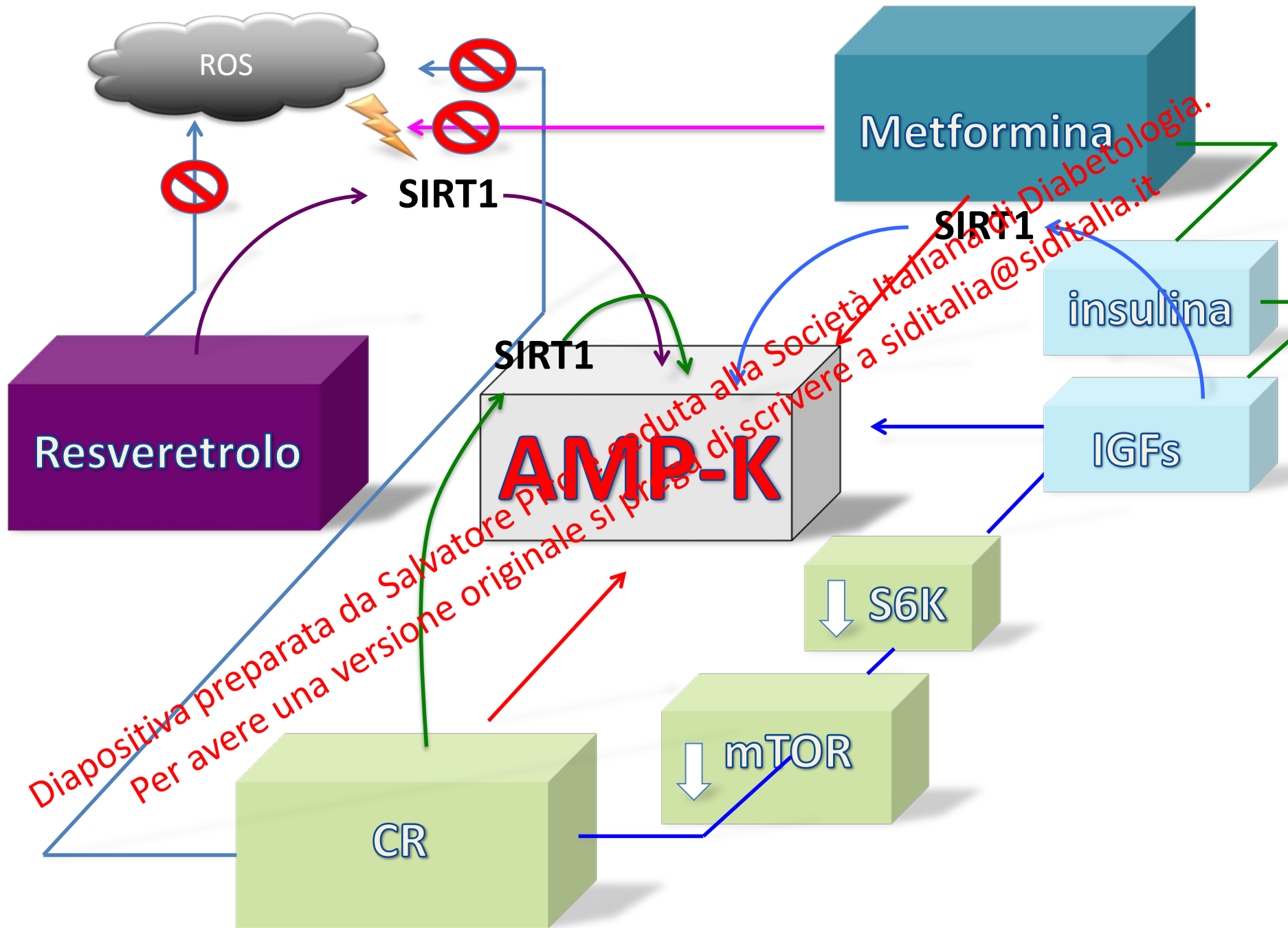
- Neoplasie
- Diabete mellito
- Aterosclerosi
- Malattie neurodegenerative
- M. di Alzheimer
-

AMP-K

**Possediamo armi contro
Queste patologie**



Diapositiva preparata da Salvatore Pinna, ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



Il primo pensiero va' alla METFORMINA

www.impactjournals.com/oncotarget/

Oncotarget, Vol. 6, No. 37

Metformin for cancer and aging prevention: is it a time to make the long story short?

Vladimir N. Anisimov¹

¹ Department of Carcinogenesis and Oncogerontology, N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St.Petersburg, Russian Federation

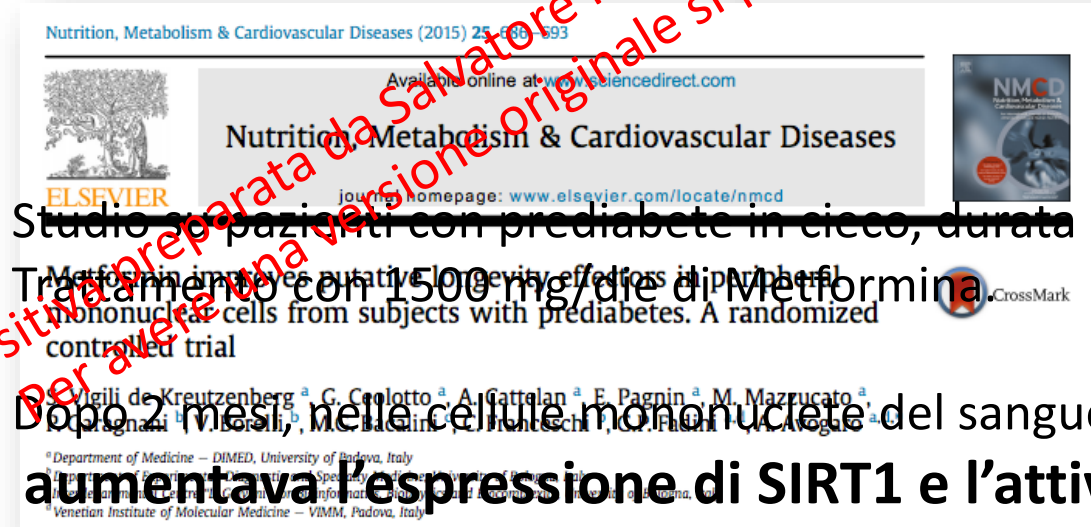
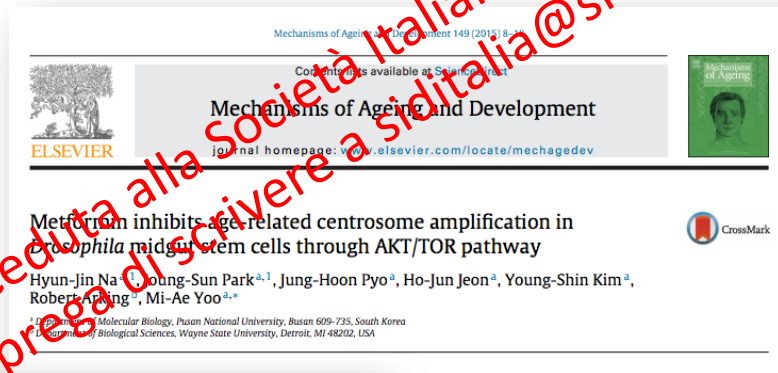
Correspondence to: Vladimir N. Anisimov, email: aging@mail.ru

Keywords: metformin, antidiabetic biguanides, cancer prevention, aging, rodents

Received: October 06, 2015

Accepted: November 17, 2015

Published: November 18, 2015



Studio su pazienti con prediabete in cieco, durata 2 mesi;

Trattamento con 1500 mg/die di Metformina

Mononuclear cells from subjects with prediabetes. A randomized controlled trial

Dopo 2 mesi, nelle cellule mononucleate del sangue (PBMC)

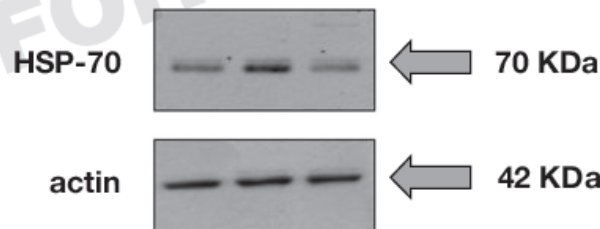
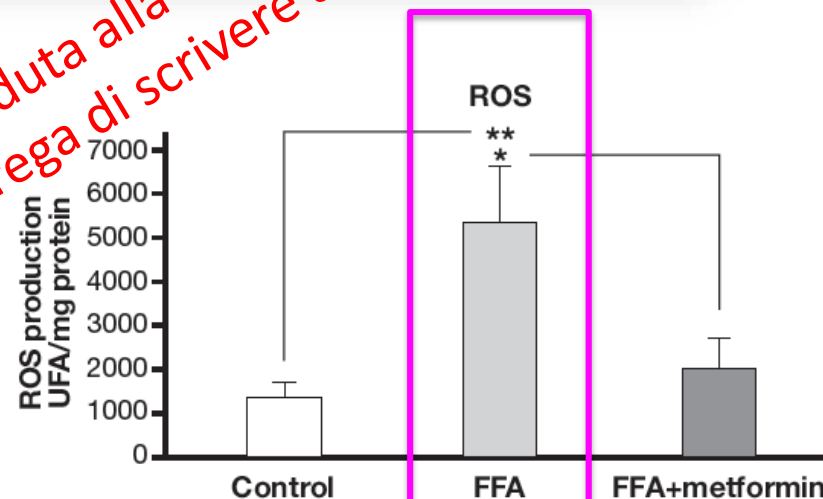
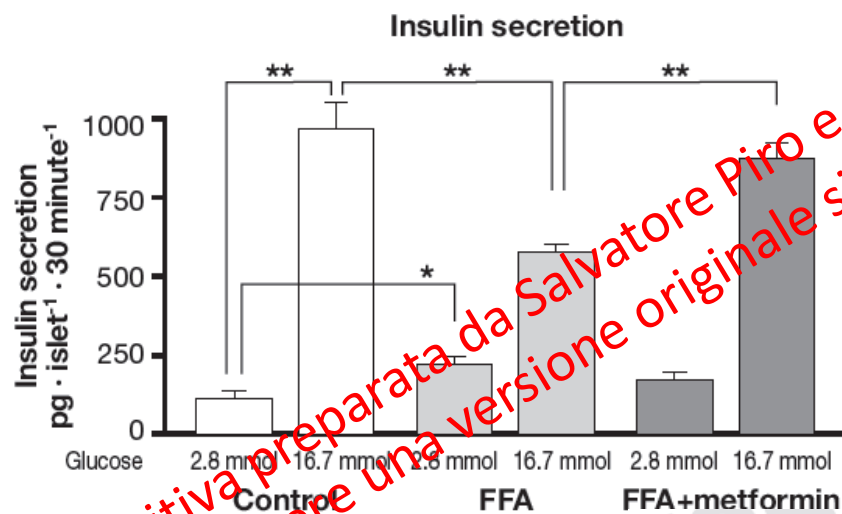
aumentava l'espressione di SIRT1 e l'attivazione di AMPK.

Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia. Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Effects of metformin on oxidative stress, adenine nucleotides balance, and glucose-induced insulin release impaired by chronic free fatty acids exposure in rat pancreatic islets

S. Piro¹, A.M. Rabuazzo¹, M. Renis², and F. Purrello¹

¹Department of Clinical and Molecular Biomedicine, Laboratory of Molecular Medicine, University of Catania, Garibaldi-Mesima Hospital; ²Department of Biological Chemistry, Medical Chemistry and Molecular Biology, University of Catania, Catania, Italy

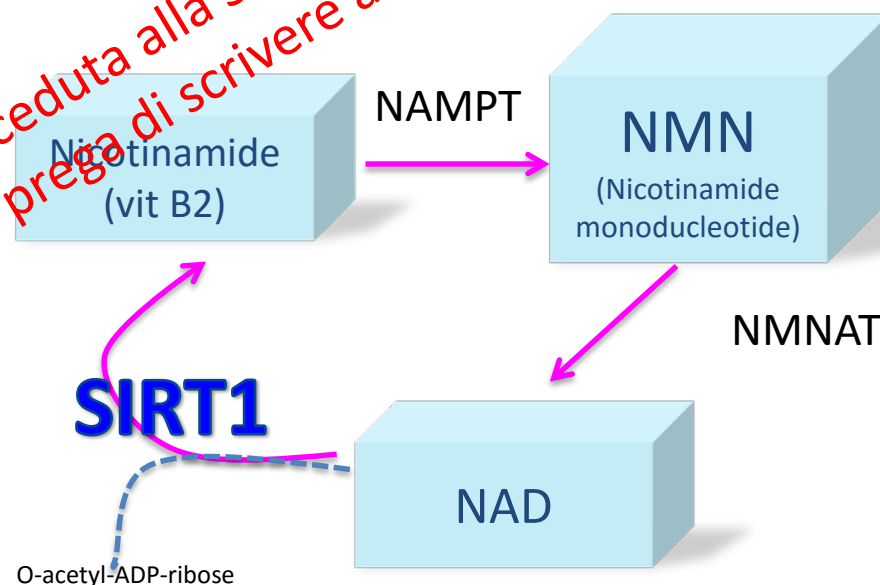
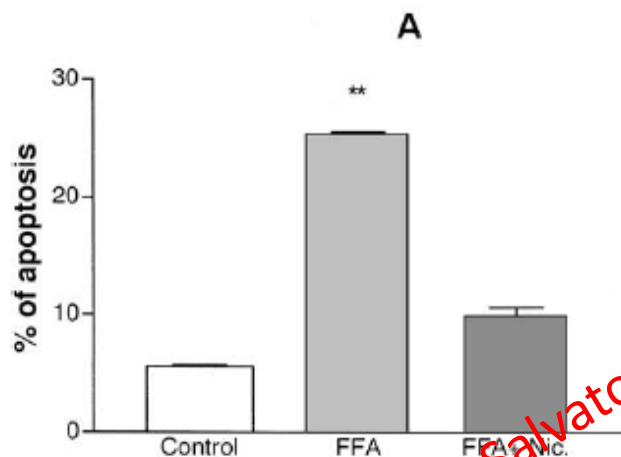


Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Chronic Exposure to Free Fatty Acids or High Glucose Induces Apoptosis in Rat Pancreatic Islets: Possible Role of Oxidative Stress

Salvatore Piro, Marcello Anello, Cinzia Di Pietro, Maria Natalia Lizzio, Giovanni Patanè, Agata Maria Rabuazzo, Riccardo Vigneri, Michele Purrello, and Francesco Purrello

Metabolism 2002

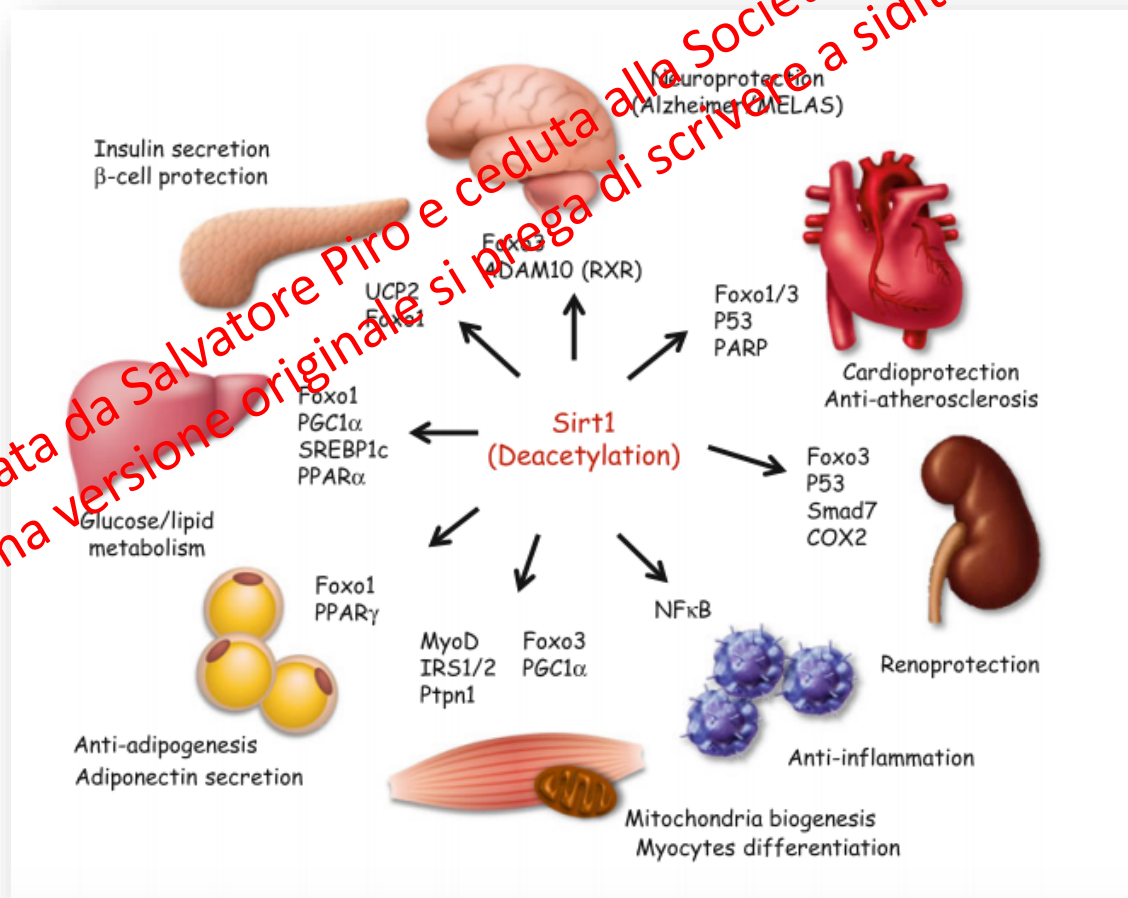


Via biochimica conservata nel corso dell'evoluzione fino ai mammiferi

REVIEW

Anti-aging molecule, Sirt1: a novel therapeutic target for diabetic nephropathy

Shinji Kume · Munehiro Kitada · Keizo Kanasaki ·
Hiroshi Maegawa · Daisuke Koya





NIH Public Access

Author Manuscript

Science. Author manuscript; available in PMC 2014 April 14.

Published in final edited form as:

Science. 2010 August 27; 329(5995): 1012–1014. doi:10.1126/science.329.5995.1012.

Dietary Restriction: Standing Up for Sirtuins

Nutraceutica

Farmaceutica

SIRTUINE



Blocco aspetti fisiologici della senescenza
(declino funzione cellulare)

Blocco farmacologico

Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Published in final edited form as:

Trends Pharmacol Sci. 2014 March ; 35(3): 146–154. doi:10.1016/j.tips.2013.12.004.

Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases

Basil P. Hubbard^{1,2} and David A. Sinclair^{1,3}

A First generation STACs (2003) B Second generation STACs (2007) C Third Generation STACs (2013)

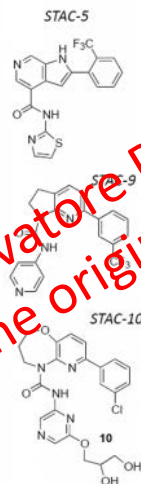
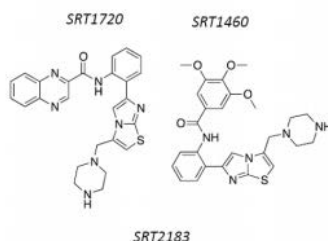
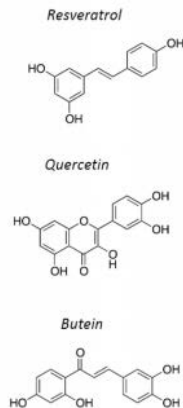
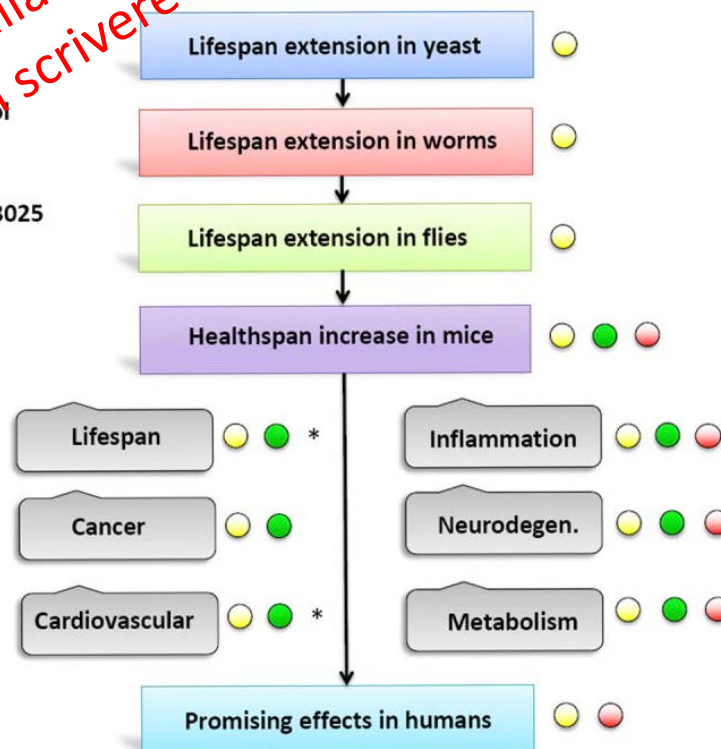


Figure 1. Sirtuin activating compounds (STACs) that extend lifespan and/or healthspan

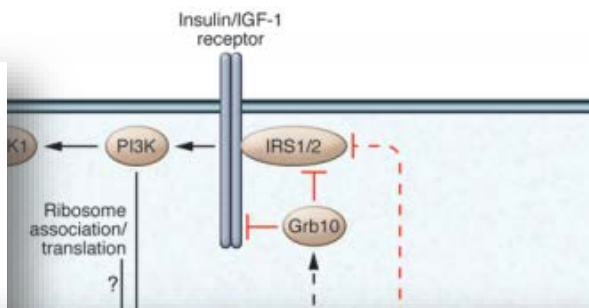
Physiological Effects of STACs





Baur³

Massachusetts, USA,
Department of Physiology,



Genetic evidence of TOR in longevity

Species Genetic manipulation Residual change in life span

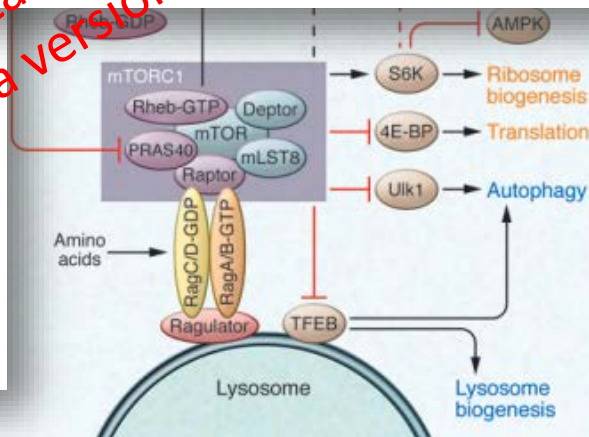
Review series

Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics

Dudley W. Lamming,^{1,2} Lan Ye,³ David M. Sabatini,^{1,2} and Joseph A. Baur³

¹Whitehead Institute for Biomedical Research, Department of Biology, Howard Hughes Medical Institute, and The David H. Koch Institute for Integrative Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, USA.

²Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts, USA. ³Institute for Diabetes, Obesity, and Metabolism, and Department of Physiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.



M. musculus
dS6K constitutive active
dTOR mutant (hypomorph)
d4E-BP null
d4E-BP overexpression
d4E-BP weak activated
d4E-BP strong activated
dS6K constitutive active
d4E-BP null
Loss of S6K1

Mtor^{-/-} Mlstr^{-/-} genotype

Decrease in mean life span (34%; males)
Increase in median life span (20%)
Decrease in mean life span (males, 30%; females, 17%;
No effect on life span (males or females)
No effect (males) and increase in mean life span (female)
Increase in mean life span (males, 11%; females, 22%)
Slight, significant decrease in mean life span (females)
Decrease in mean life span (39%; females)
Increases in mean, median, and maximum life spans
(20%, 18%, and 10%, respectively; females only)
Increases in mean, median, and maximum life spans
(14%, 13%, and 18%, respectively; females only)

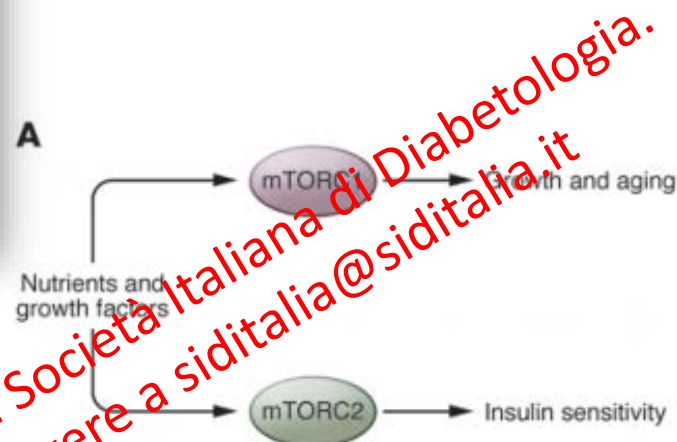


Rapalogs and mTOR inhibitors as anti-aging therapeutics

Dudley W. Lamming,^{1,2} Lan Ye,³ David M. Sabatini,^{1,2} and Joseph A. Baur³

¹Whitehead Institute for Biomedical Research, Department of Biology, Howard Hughes Medical Institute, and The David H. Koch Institute for Integrative Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts, USA.
²Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts, USA. ³Institute for Diabetes, Obesity, and Metabolism, and Department of Physiology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.

JCI 2016



Examples of mTOR inhibitors

Type	Drug	IC ₅₀ mTORC1	IC ₅₀ PI3K
Rapalog	Rapamycin/sirolimus	0.4–0.9 nM	N/A
	Everolimus	1.8–2.6 nM	N/A
mTOR kinase inhibitors	Torin 1	8–29 nM	250 nM
	Torin 2	2.1 nM	4.68 nM
	PP30	80 nM	3 μM
	PP242	8 nM	1.96 μM
	OSI-027	22 nM	1.3 μM
	AZD8055	0.8 nM	3,590 nM
	KU-0063794	10 nM	>10 μM
	WYE-125132	0.19 nM	1,179 nM
	NVP-BE2235	20.7 nM	4 nM
Dual mTOR/PI3K	NVP-BBD130	7.7 nM	72 nM
	XL765	157 nM	39 nM
	Wortmannin	~200 nM	~1 nM

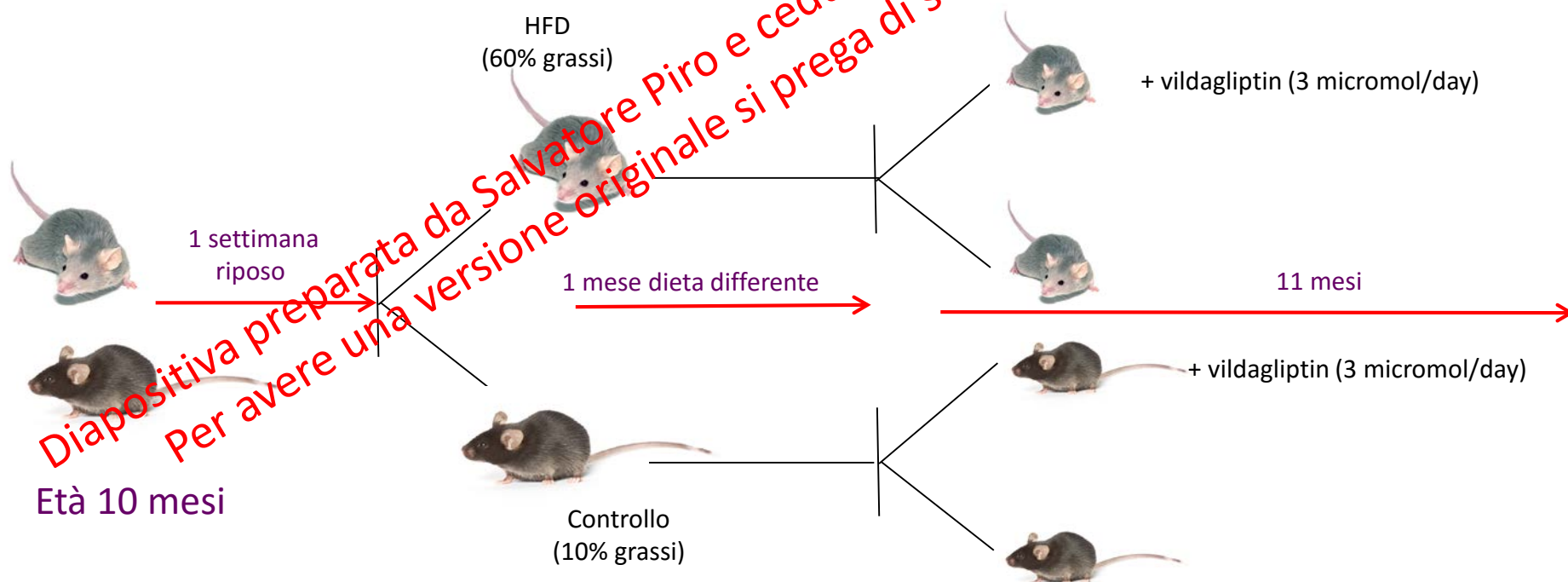
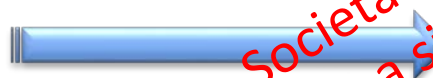
Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Vie molecolari meno note e prospettive future



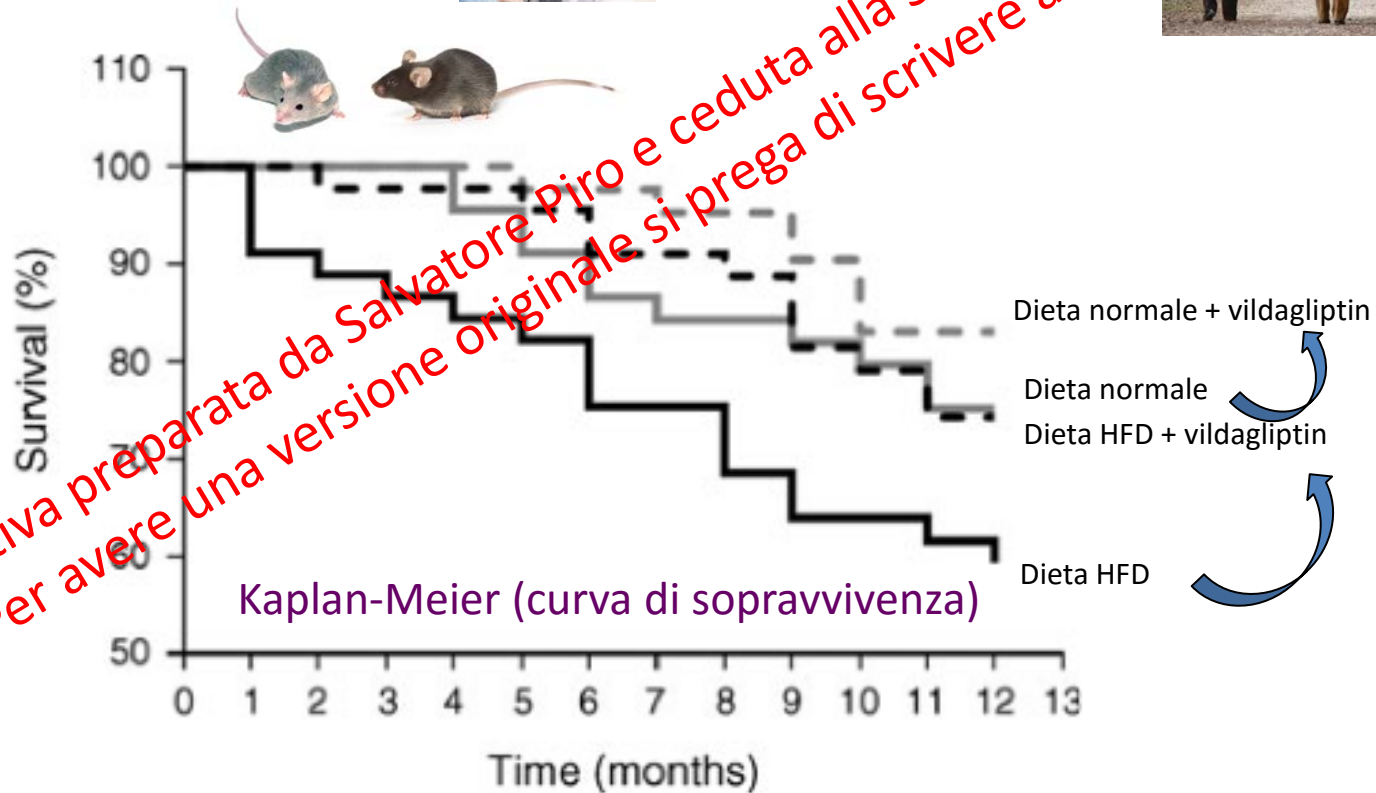
Enhanced beta cell function and anti-inflammatory effect after chronic treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in an advanced-aged diet-induced obesity mouse model

Questi esperimenti mimano l'intera durata di vita di un organismo



Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Enhanced beta cell function and anti-inflammatory effect after chronic treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in an advanced-aged diet-induced obesity mouse model



Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

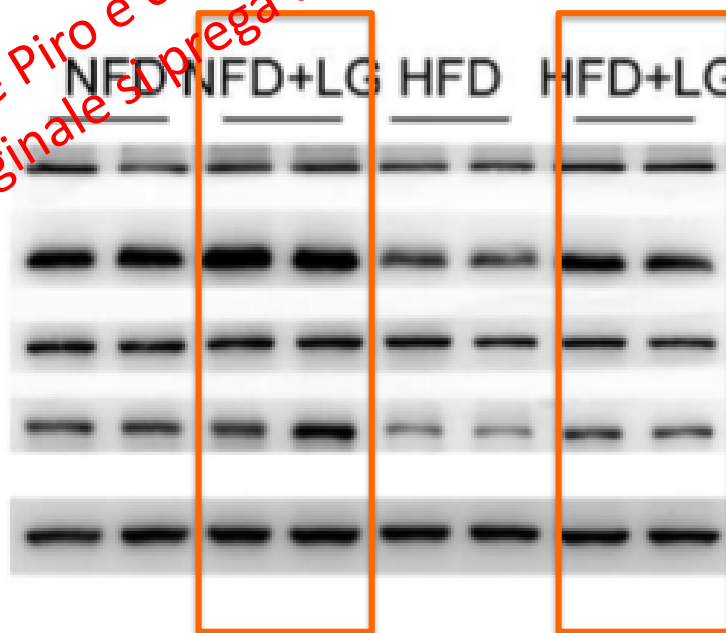


Original Article

Liraglutide ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by enhancing mitochondrial architecture and promoting autophagy through the SIRT1/SIRT3–FOXO3a pathway

Wenxin Tong,¹ Liping Ju,¹ Miaoyan Qiu,¹ Qihai Xie,² Ying Chen,¹ Weili Shen,² Weihong Sun,³ Weiqing Wang¹ and Jingyan Tian¹

SIRT1
SIRT3
FOXO3a
p-FOXO3a
ACTIN



Diapositiva preparata da Salvatore Piro e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per avere una versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it



INVESTIRE DURANTE LA GIOVINEZZA

Buon lavoro



Francesco Purrello
Agata M. Rabuazzo



Francesca Urbani



Agnese
Filippello



Alessandra
Scamporrino



Stefania
Di Mauro



Antoinette
Di Pino



Università degli Studi di Catania

