



UN FUTURO DI LONGEVITÀ: MISURA E REVERSIBILITÀ DELL'INVECCHIAMENTO

di Claudio Franceschi*

Potrei sintetizzare i risultati dei miei studi sull'invecchiamento con queste tre affermazioni:

- 1) non tutte le persone invecchiano allo stesso modo e con la stessa velocità;
- 2) l'invecchiamento *non* è un 'semplice' declino di tutte le funzioni;
- 3) l'invecchiamento è malleabile.

L'invecchiamento è un processo estremamente complesso, in particolare in *H. sapiens*, nella stragrande maggioranza delle persone correlato all'insorgenza di tutta una serie di patologie a livello dei vari organi ed apparati del corpo.

Menzionerò brevemente di seguito i punti che portano a questa conclusione.

L'invecchiamento è un fenomeno storicamente e geograficamente determinato, nel senso che la fondamentale interazione tra genetica e ambiente sulla quale si basa è anch'essa altrettanto storicamente e geograficamente determinata.

In uno studio in collaborazione con il prof. Salinari, demografo dell'Università di Sassari, abbiamo dimostrato che in Sardegna, in modo emblematico, ma anche nel resto dell'Italia, l'aspettativa di vita delle donne, 150-200 anni fa pari se non di poco minore di quella degli uomini, si è progressivamente allungata, superando nettamente quella degli uomini, in modo strettamente

correlato con la diminuzione del numero di figli per donna, sceso dagli 8-10 del passato ai poco più di 1 attuali [1].

Il risultato finale di questo *trend* demografico è che attualmente in Italia al 1° gennaio 2024 oltre l'80% dei 22.552 centenari (100+) residenti e quasi il 90% dei 677 semi-supercentenari (105+) è di genere femminile. I supercentenari (110+) ancora in vita al 1° gennaio 2024 sono 21, di cui soltanto 1 di sesso maschile, e sono più che raddoppiati rispetto al 2009, quando se ne contavano 10. Nell'arco temporale 2009-2024, ben 8.521 individui hanno superato i 105 anni di età, di cui oltre 7.500 donne. In effetti i più recenti dati demografici dimostrano che in tutte le nazioni del pianeta, nessuna esclusa, l'aspettativa di vita delle donne è superiore a quella degli uomini. In uno studio pubblicato nel 2019 su «Nature Medicine», di cui sono co-autore, abbiamo dimostrato, misurando 2925 proteine in 4331 persone dai 18 ai 95 anni, che il proteoma plasmatico non solo cambia profondamente con l'età ma è anche largamente diverso tra maschi e femmine [2]. Infatti, molte delle proteine che cambiano significativamente con l'età (n. 1379) cambiano anche col sesso (n. 895), suggerendo in modo inequivocabile che l'invecchiamento è profondamente diverso tra uomini e donne ed altamente sesso/genere specifico. Vedremo in seguito come questa differenza tra generi sia parte di una ancora più vasta

differenza che riguarda tutti gli esseri umani, dove ciascuno invecchia in modo 'personalizzato'.

Nel corso dei miei studi sono stato attratto fin dall'inizio dalla biologia dei centenari, ovvero dai meccanismi biologici responsabili del fatto che alcune, poche, persone riescono a raggiungere gli estremi limiti della vita umana avendo evitato o comunque postposto di parecchi decenni le diverse malattie età-correlate. A questo proposito ho condotto una serie di studi genetici e fenotipici che cercherò di riassumere nel modo seguente:

- abbiamo osservato che il genotipo dei centenari presenta significative differenze riguardo a varianti di geni quali APOE, IL-6, IGF1 e alle regioni cromosomiche 9p21 e 5q33.3 [3];
- abbiamo studiato il genoma completo di 81 semi-supercentenari e supercentenari – età media 106.6 anni – e di 36 soggetti sani di controllo – età media 68.0 anni – sequenziati ad una grande profondità (90x, ovvero ogni genoma sequenziato 90 volte). I risultati, replicati in 333 centenari e 358 controlli più giovani, hanno mostrato che i 105+ e 110+ sono caratterizzati da un peculiare *background* genetico associato a efficienti meccanismi di riparazione del DNA e da una ridotta emopoiesi clonale (fattore di rischio per cardiopatie e tumori) [4];
- studiando DLX5 e DLX6, due fattori trascrizionali strettamente correlati presenti nei neuroni GABAergici ed evolutivamente coinvolti nello sviluppo del cervello e del linguaggio, abbiamo identificato un aplotipo ereditato dal Neanderthal (DLX5/6-N-Haplotype) presente nel 12.6% degli europei che è risultato

significativamente sottorappresentato nei semi-supercentenari, suggerendo un coinvolgimento di DLX5 e DLX6 nella coevoluzione di longevità, sociabilità e linguaggio [5];

- complessivamente i dati suggeriscono che le strategie per arrivare ad una lunga sopravvivenza come nei centenari sono molteplici, risultando da interazioni molto complesse tra genoma ed ambiente, e che queste ultime devono comunque essere analizzate e valutate in una prospettiva evolutiva ed ecologica, dove il concetto di «allele di rischio» diventa altamente contesto-dipendente, potendo cambiare a seconda di variabili spaziali e temporali [3];
- abbiamo dimostrato che i centenari sono in genere molto abitudinari e precisi nel senso degli orari dei pasti (sempre alla stessa ora) ed inoltre e soprattutto che mangiano di tutto ma con porzioni relativamente piccole. In effetti abbiamo dimostrato che il fenotipo dei centenari è straordinariamente simile a quello di soggetti che si sottopongono a restrizione calorica (tolleranza al glucosio e sensibilità all'insulina, bassi livelli di IGF-1 e ormoni tiroidei, e tutta una serie di altri parametri...) [6]. Questo modo di alimentarsi ha inoltre profondi effetti positivi sulla composizione del microbioma intestinale ed il mantenimento di ritmi circadiani quali in primo luogo il sonno. A questo riguardo siamo stati i primi a dimostrare in soggetti dai 20 ai 109 anni la continua evoluzione in funzione dell'età del microbioma intestinale ed a riportare che i centenari mostrano peculiari caratteristiche favorevoli, riguardo alla sua composizione e funzione, verosimilmente collegate alla loro alimentazione

ed al loro peculiare stato immunologico [7]. Per valutare adeguatamente l'importanza di queste osservazioni ci piace ricordare che: 1) i batteri complessivamente presenti nel microbioma intestinale costituiscono una straordinaria 'macchina genetica' poiché il numero complessivo dei loro geni è circa 50-100 volte quello del genoma umano; 2) qualunque cambiamento nella composizione del microbioma intestinale, come ad esempio quelli conseguenza di una particolare dieta o di particolari abitudini alimentari, è in effetti un cambiamento 'genetico'; 3) i cambiamenti del microbioma età-correlati costituiscono in effetti un orologio biologico molto informativo riguardo allo stato di salute di una persona tenendo presente che il microbioma intestinale scambia continuamente informazioni molecolari con praticamente tutti gli altri organi del corpo stabilendo assi intestino-cervello, intestino-rene, intestino-muscolo e così via. È infine particolarmente importante ai fini dell'invecchiamento e della longevità sottolineare che ogni persona ha il proprio individuale GM (abbreviazione dall'inglese *Gut Microbiota*), diverso da tutti gli altri e che persone della stessa famiglia o che comunque si frequentano ed hanno frequenti contatti tra loro, condividono almeno in parte lo stesso microbioma [8]. Tale condivisione può spiegare almeno in parte il fatto che la longevità 'scorre' e 'si trasmette' tra i membri di una stessa famiglia.

L'Italia si caratterizza dunque per un marcato invecchiamento della popolazione e per un numero di centenari tra i più alti al mondo. Poiché quest'ultimo parametro può essere assunto come *proxy* delle

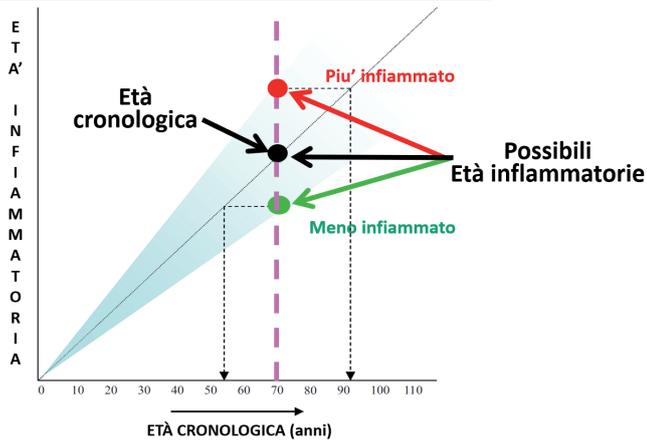
condizioni di vita generali di una popolazione, esso suggerisce due considerazioni: una positiva, che sottolinea quanto favorevoli siano state le condizioni di vita complessive in Italia, consentendo ad un grande numero di cittadini di raggiungere età estremamente avanzate, ed una più negativa che fa intravedere per i decenni futuri grandi problemi di sostenibilità economico-sociale e medica (diminuzione dei soggetti in età lavorativa, aumento della comorbilità e della non autosufficienza fisica e cognitiva).

Lo straordinario aumento della longevità umana negli ultimi 150 anni circa analizzato in una prospettiva integrata ecologico-evolutiva, sottolinea come si tratti di un processo molto complesso, storicamente e geograficamente determinato e dinamico, risultato di una serie di fattori continuamente interagenti tra loro, sia biologici, quali le tre genetiche (nucleare, mitocondriale e del microbioma soprattutto intestinale), che non biologici (famiglia, struttura sociale, stato socio-economico, livello educativo), entrambi puntualmente diversi non solo negli uomini e nelle donne ma infine in ciascuna persona.

A questo riguardo i miei collaboratori ed io abbiamo proposto ed argomentato i concetti/termini di *immunobiografia* [9] e *biografia tiroidea* [10] quali esempi della maggiore caratteristica dell'invecchiamento e della longevità umana, ovvero la grandissima *variabilità* ed *eterogeneità* dei fenotipi e di tutti i parametri che si possono misurare nelle persone di età avanzata. Il concetto biomedico di immunobiografia è in accordo con il più generale concetto filosofico e psicologico del *principium individuationis*, secondo il quale più diventiamo

OROLOGIO INFLAMMATORIO

Età infiammatoria *versus* età cronologica



Orologio infiammatorio. È necessario sviluppare orologi infiammatori per quantificare il rapporto tra età cronologica ed età infiammatoria.

vecchi più diventiamo *unic*, ed altamente differenti da tutti gli altri esseri umani, come argomentato da Carl Gustav Jung, ma anche Avicenna, Duns Scoto, Leibniz, Locke, Schopenhauer, Nietzsche ... tra gli altri [11].

L'invecchiamento si accompagna dunque ad un profondo *rimodellamento* di pressoché tutti gli organi e sistemi [12]. Il fenotipo delle persone vecchie è il risultato della capacità del corpo di rispondere ed adattarsi a tutta una serie di stimoli/insulti/danni ai quali si è esposti per tutta la vita. La maggior parte di questi danni vengono riparati da diversi meccanismi molecolari e cellulari che però perdono di efficienza con l'avanzare dell'età [13]. Ciò comporta il progressivo accumulo di danni cellulari e di 'spazzatura' molecolare in tutti i tessuti ed organi del corpo e la conseguente attivazione di una serie di meccanismi molecolari e cellulari di riparo e protezione, compresa l'attivazione del sistema immunitario, ed in particolare di quello innato. L'integrità e l'efficienza di questi meccanismi sono particolarmente importanti nel cervello caratterizzato da un metabolismo molto elevato. Durante il

sono si attiva infatti uno specifico meccanismo di 'pulizia' delle scorie metaboliche potenzialmente infiammatorie attraverso l'attivazione del sistema gлимfatico [14]. La ridotta efficienza con l'età di questi meccanismi di pulizia delle scorie infiammatorie, che abbiamo suggerito di chiamare *garbaging* [13], è verosimilmente uno dei meccanismi più importanti di invecchiamento a livello di organi quali il cervello e di altri organi del corpo.

Come immunologo ho dimostrato [15] che l'invecchiamento del sistema immunitario è dicotomico, nel senso che quello evolutivamente più recente (clonotipico), che vede come cellule fondamentali i linfociti, si deteriora di più e più precocemente, mentre quello evolutivamente più ancestrale, basato su cellule quali i macrofagi, si deteriora di meno e va addirittura incontro ad un fenomeno di attivazione che in un lavoro del 2000 ho chiamato *inflammaging* [16]. In questo lavoro ho suggerito/ipotizzato che una infiammazione *cronica, sterile, di basso grado*, rappresenti non solo un aspetto fondamentale del processo di immunosenescenza ma anche un fenomeno coinvolto nella patogenesi dell'invecchiamento di pressoché tutti gli organi ed apparati e nell'insorgenza delle relative patologie età-correlate [17, 18,19].

La teoria generale dell'*inflammaging* si basa su due osservazioni/dati fondamentali:

a) con l'avanzare dell'età, e forse iniziando fin dal periodo di vita intrauterino, per continuare in età pediatrica e adulta, si ha una progressiva accelerazione dell'*inflammaging*, dimostrato dall'aumento di molecole infiammatorie nel sangue ed in altri organi e tessuti del corpo.

b) tutte le malattie età-associate hanno una componente patogenetica infiammatoria che può precedere anche di molto tempo (diverse decadi) lo sviluppo di queste patologie [18,19, 20,22,23,24].

Periodi temporali delle malattie età-associate



Periodi temporali delle malattie età-associate. Le malattie età-associate sono precedute da un lungo periodo prodromico di *inflammaging* latente.

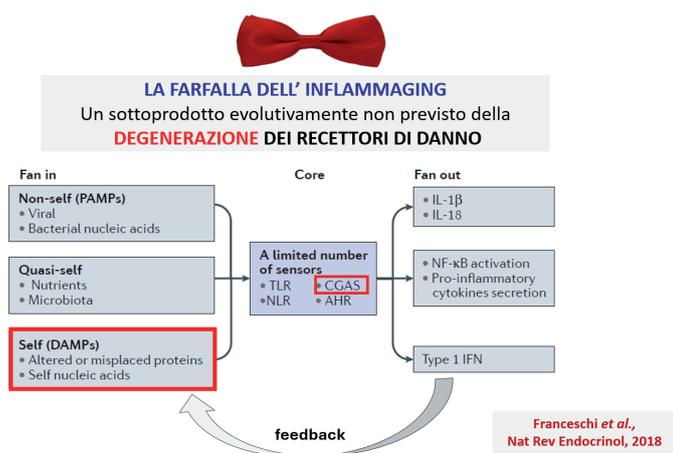
Dall'anno 2000 ad oggi sono stati pubblicati oltre 1800 lavori scientifici che hanno studiato l'*inflammaging* [25]. Conseguentemente il numero di molecole e fattori infiammatori descritti, così come il numero di meccanismi coinvolti, sono aumentati suggerendo il concetto fondamentale che l'*inflammaging* è molto più complesso di quello che avevamo pensato inizialmente, e che il numero di fattori e meccanismi interessati sia ancora largamente sconosciuto e da scoprire.

La *Teoria dell'Inflammaging* parte dalla considerazione che l'invecchiamento è il maggiore fattore di rischio per le malattie età-associate che condividono tutte un numero limitato di meccanismi o 'pilastri' patogenetici (adattamento allo stress, epigenetica, danno macromolecolare, metabolismo, proteostasi, cellule staminali/rigenerazione e infiammazione) [18]. È importante notare che con l'avanzare dell'età e particolarmente nel periodo post-riproduttivo, largamente non previsto dall'evoluzione, il deterioramento funzionale di questi pilastri converge sull'infiammazione che diventa quindi un attore determinante del processo di

invecchiamento e delle conseguenti malattie età-correlate [20]. L'infiammazione è un meccanismo biologico fondamentale per la sopravvivenza e 'benefico', indotto da una numerosissima serie di stimoli a cui siamo sottoposti per tutta la vita, che impattano su un numero limitato di sensori evolutivamente conservati e promiscui, ovvero «degenerati» (nel senso che un singolo recettore può legare molti ligandi), che a loro volta stimolano soprattutto l'immunità innata ma anche quella adattativa, inducendo un grande numero di prodotti e cellule infiammatori [20]. Questo fenomeno viene appunto indicato con il termine di «degenerazione» e sta ad indicare una fondamentale caratteristica dei sistemi biologici, dove un recettore può appunto legare diversi ligandi e dove diversi ligandi possono legarsi allo stesso recettore [21]. Con l'aumentare dell'età questo fondamentale meccanismo di sopravvivenza si deteriora e da benefico può diventare 'malefico' ovvero eccessivo, non controllato e quindi patologico [20]. Gli stimoli infiammatori includono batteri, virus, parassiti e loro prodotti (non-*self*), prodotti relativi a ciò che mangiamo e prodotti dei batteri del microbioma (quasi-*self*), ed infine tutta una larga serie di prodotti del metabolismo, ovvero spazzatura molecolare costituita da cellule morte o danneggiate e da molecole alterate o che cambiano di posto – ad esempio che passano dal nucleo al citoplasma della cellula o che fuoriescono dalla cellula – (*self*) [20].

Questa apparente dicotomia di *inflammaging* può essere meglio compresa tenendo conto che gli stimoli infiammatori, che possiamo collettivamente indicare con il termine di *stressori*, possono indurre sia risposte benefiche che dannose a seconda della dose

e dell'intensità, in accordo alla teoria generale dell'ormesi [26].



La farfalla di inflammaging. Nei sistemi biologici si riscontrano strutture a farfalla caratterizzate da un Fan in (entrata di molte informazioni), un Knot o Core composto da un numero limitato di elementi evolutivamente conservati deputato alla ricezione ed elaborazione delle informazioni, e da un Fan out costituito da un gran numero di prodotti finemente elaborati.

Questa straordinaria complessità ci ha comunque spinto a cercare di quantificare l'inflammaging. A questo proposito abbiamo messo a punto due orologi infiammatori per descrivere l'inflammaging quanto più accuratamente possibile. Un primo lavoro, pubblicato nel 2021 [27] in «Nature Aging», partendo da una cinquantina di molecole infiammatorie ne ha individuate le 15 più informative che hanno costituito un orologio infiammatorio dell'invecchiamento (iAge) che correlava significativamente con la multimorbilità, l'immunosenescenza, la fragilità e l'invecchiamento cardiovascolare, e che si dimostrava essere *straordinariamente meno elevato nei centenari*. Un secondo lavoro, pubblicato nel 2023 in «Frontiers in Immunology» [28], partendo da una cinquantina di molecole infiammatorie largamente diverse da quelle del primo orologio, ha individuato, utilizzando tecniche avanzate di intelligenza artificiale

explainable, un secondo orologio infiammatorio costituito dalle 10 molecole più informative ed ha permesso: a) di stabilire in ciascun soggetto la sua età infiammatoria rispetto alla sua età cronologica; b) di evidenziare la peculiare/personale combinazione di molecole infiammatorie di ciascuna persona stratificandole per importanza.

In effetti nel corpo sembrano esistere tutta una serie di orologi biologici, diversi in ciascun organo ed apparato. In un lavoro pubblicato nel 2022 [29] abbiamo misurato un totale di più di 400 marcatori (parametri multi-omici di biochimica clinica e metabolica, immunologici, del microbiota intestinale, immagini facciali, e fitness fisica) in ciascuno dei 4066 soggetti giovani adulti (20-45 anni di età) arruolati. Lo studio ha dimostrato per la prima volta che nel sistema-corpo di ciascuna persona ci sono 'orologi multipli', specifici nei diversi organi ed apparati. Abbiamo quindi dimostrato non solo che gli organi ed i sistemi invecchiano con velocità diverse nella stessa persona e che ogni organo e sistema ha una propria età biologica ed una peculiare velocità di invecchiamento, ma che questo fenomeno è diverso da persona a persona. Inoltre, abbiamo dimostrato che in ogni persona giovane-adulta c'è sempre un organo/apparato più vecchio degli altri che, 10-20 anni più tardi, ha un'alta probabilità di andare incontro ad una patologia. Sulla base di questi risultati, calcolando il rischio poligenico utilizzando dati della Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey, abbiamo dimostrato che questo approccio può inoltre prevedere la possibilità di diventare centenari. Questi risultati sono stati recentemente confermati da altri studi di grandi dimensioni.

In conclusione, l'invecchiamento e la longevità umana risultano essere enormemente complessi ed eterogenei, differenti nel tempo e nello spazio, e significativamente diversi negli uomini e nelle donne e nelle singole persone. Centrale sembra essere comunque il concetto di invecchiamento come progressivo adattamento [30]. Con la messa a punto di tutta una serie di orologi, capaci di quantificare l'età biologica di una persona e dei suoi organi ed apparati anche in persone giovani ancora apparentemente sane, si aprono straordinari orizzonti di medicina preventiva per le malattie dell'invecchiamento. Poiché è noto che le malattie età-associate hanno un lungo periodo di incubazione, spesso di decine di anni, si potrebbe infatti immaginare di concentrare attenzione e fondi nella caratterizzazione dell'età biologica organo-specifica di soggetti giovani/adulti ancora apparentemente sani per iniziare precocemente approcci/terapie di prevenzione mirata. Abbiamo infine riassunto questi concetti e le implicazioni per le malattie età-correlate in tre recenti reviews [31,32,33].

Queste considerazioni valgono anche riguardo agli orologi infiammatori capaci di misurare quantità e qualità di *inflammaging* a livello della singola persona. Si può prevedere che nuovi e più efficaci/precisi e poco costosi orologi infiammatori verranno messi a punto in futuro per monitorare l'*inflammaging* e la sua evoluzione temporale anche a livello dei singoli organi ed apparati, non solo a letto del malato ma anche lungo tutto l'arco della vita, possibilmente a livello di massa, a partire da soggetti giovani, per prevenire questo stato infiammatorio cronico che sembra essere uno dei maggiori attori dell'invecchiamento con malattia. Ci attende ancora un grande lavoro di ricerca.

Bibliografia

1. SALINARI G. et al. 2022, *Fertility decline and the emergence of excess female survival in post-reproductive ages in Italy*, «Genus», 78, 19.
2. LEHALLIER B. et al. 2019, *Undulating changes in human plasma proteome profiles across the lifespan*, «Nat. Med.», 25, pp. 1843–1850.
3. FRANCESCHI C. et al. 2020, *The Contextualized Genetics of Human Longevity: JACC Focus Seminar*, «J. Am. Coll. Cardiol.», Mar 3; 75(8), pp. 968-979.
4. GARAGNANI P. et al. 2021, *Whole-genome sequencing analysis of semi-supercentenarians*, «eLife», May 4; 10:e57849.
5. LEVI G. et al. 2021, *DLX5/6 GABAergic Expression Affects Social Vocalization: Implications for Human Evolution*, «Mol. Biol. Evol.», Oct 27; 38(11); pp. 4748-4764.
6. FRANCESCHI C., OSPAN R. e SANTORO A. 2018, *Nutrition and Inflammation: Are Centenarians Similar to Individuals on Calorie-Restricted Diets?*, «Annu. Rev. Nutr.», Aug 21; 38, pp. 329-356.
7. BIAGI E. et al. 2016, *Gut Microbiota and Extreme Longevity*, «Curr. Biol.», Jun 6; 26(11), pp. 1480-1485.
8. SARKAR A. et al. 2024, *Microbial transmission in the social microbiome and host health and disease*, «Cell.», Jan 4; 187(1), pp. 17-43.
9. FRANCESCHI C. et al. 2017, *Immunobiography and the Heterogeneity of Immune Responses in the Elderly: A Focus on Inflammaging and Trained Immunity*, «Front. Immunol.», Aug 15; 8:982.
10. FRANCESCHI C. et al. 2019, *The Aging Thyroid: A Reappraisal Within the Geroscience*

Integrated Perspective, «Endocr. Rev.», Oct 1; 40(5), pp. 1250-1270.

11. JUNG C.G. 1935, *Coscienza, Inconscio e Individuazione*.

12. FRANCESCHI C. et al. 2000, *The network and the remodeling theories of aging: historical background and new perspectives*, «Exp. Gerontol.» Sep; 35(6-7), pp. 879-896.

13. FRANCESCHI C. et al. 2017, *Inflammaging and 'Garb-aging'*, «Trends Endocrinol. Metab.», Mar 28(3), pp. 199-212.

14. GORDLEEVA S. et al. 2020, *Brain aging and garbage cleaning: Modelling the role of sleep, glymphatic system, and microglia senescence in the propagation of inflammaging*, «Semin. Immunopathol.», Oct; 42(5), pp. 647-665.

15. FRANCESCHI C. et al. 2000, *Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space*, «Vaccine», Feb 25; 18(16), pp. 1717-20.

16. FRANCESCHI C. et al. 2000, *Inflammaging: An Evolutionary Perspective on Immunosenescence*, «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 908, pp. 244-254.

17. FRANCESCHI C., Santoro A. e Capri M. 2020, *The complex relationship between Immunosenescence and Inflammaging: Special issue on the New Biomedical Perspectives*, «Semin. Immunopathol.», Oct; 42(5), pp. 517 -520.

18. KENNEDY B.K. et al. 2014, *Geroscience: linking aging to chronic disease*, «Cell.», 159, pp. 709-713.

19. FRANCESCHI C. e CAMPISI J. 2000, *Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-related diseases*, «J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.», 69 (S1):S4-S9.

20. FRANCESCHI C. et al. 2018, *Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related disease*, «Nat. Rev. Endocrinol.», 14, pp. 576-590.

21. TIERI P. et al. 2010, *Network, degeneracy and bow tie. Integrating paradigms and architectures to grasp the complexity of the immune system*, «Theor. Biol. Med. Model.», Aug 11; 7:32.

22. FULOP T. et al. 2018, *Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes?*, «Front. Immunol.», Jan 10; 8:1960.

23. FURMAN D. et al. 2019, *Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span*. «Nat. Med. », 25, pp. 1822-1832.

24. FULOP T. et al. 2021, *Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging*, «Clin. Rev. Allergy Immunol.», 64, pp. 109-122.

25. JIANG B. 2025, *Global research trends in inflammaging from 2005 to 2024: a bibliometric analysis*, «Front. Aging», 6:1554186.

26. SANTORO A. et al. 2020, *Inflammaging, hormesis and the rationale for anti-aging strategies*, «Ageing Res. Rev.», Dec; 64: 101142.

27. SAYED N. et al. 2021, *An inflammatory aging clock (iAge) based on deep learning tracks multimorbidity, immunosenescence, frailty and cardiovascular aging*, «Nat. Aging», pp. 598-615.

28. KALYAKULINA A. et al. 2023, *Small immunological clocks identified by deep learning and gradient boosting*, «Front. Immunol.», Aug 25; 14:1177611.

29. NIE C. et al. 2022, *Distinct biological ages of organs and systems identified from*

a multi-omics study, «Cell. Rep.», Mar 8; 38(10):110459.

30. FRANCESCHI C. 2021, *Aging, Inflammaging and Adaptation: Comment on "Dynamic and thermodynamic models of adaptation" by A.N. Gorban et al.* «Phys. Life Rev.», Sep; 38, pp. 107-110.

31. GIALLUISI A. et al. 2021, *Epidemiological and genetic overlap among biological aging clocks: New challenges in biogerontology*, «Ageing Res. Rev.», Dec; 72:101502.

32. PRATTICHIZZO F. 2024, *Organ-specific biological clocks: Ageotyping for personalized anti-aging medicine*, «Ageing Res. Rev.», Mar 4; 96:102253.

33. FRANCESCHI C. et al. 2018, *The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates*, «Front. Med.», Mar 12; 5:61.

*Claudio Franceschi è professore emerito di Immunologia dell'Università di Bologna, responsabile del Laboratory Systems Medicine and Healthy Aging della Lobachevsky University di Nizhniy Novgorod e socio corrispondente dell'Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti