



> 9 giugno 2026 alle ore 0:00

Salute 24

L'intervista

«Cellule, la misura della senescenza»

Francesca Cerati — a pag. 30

L'intervista. Weixu Wang. Parla il ricercatore autore del lavoro sul metodo computazionale che per la prima volta è in grado di misurare in modo continuo il grado di senescenza a livello della singola cellula

«Ecco il termometro che misura come invecchiano le cellule»

Francesca Cerati

Weixu Wang è PhD researcher presso l'Helmholtz Zentrum München. Il suo lavoro si concentra sulla senescenza cellulare, il processo con cui le cellule smettono di dividersi senza morire, accumulandosi nei tessuti e innescando quell'infiammazione cronica che accelera l'invecchiamento. Wang è tra gli autori di hUSI (human Universal Senescence Index), un metodo computazionale che per la prima volta misura in modo continuo il grado di senescenza a livello di singola cellula. Ha presentato il suo lavoro al Milan Longevity Summit, che quest'anno si è legato al concetto di One Health, una prospettiva integrata che mette in relazione salute umana, ambientale ed economica per ridisegnare il futuro della longevità.

La senescenza cellulare è spesso descritta come un'arma a doppio taglio. Come la definirebbe?

Le cellule senescenti smettono di dividersi ma non muoiono: rimangono attive e secernono molecole note come Sasp. Sul versante protettivo, bloccano la

proliferazione di cellule a rischio di diventare cancerose e coordinano la riparazione dei tessuti. Ma quando si accumulano - come accade con l'età, quando i meccanismi di eliminazione si indeboliscono - il Sasp alimenta un'infiammazione cronica di basso grado, l'"inflammaging", riconosciuta come motore delle principali malattie dell'età, dalle cardiovascolari alla neurodegenerazione. Il punto critico è la quantità: un'ondata transitoria è utile, un accumulo persistente è dannoso.

Perché i metodi esistenti non bastavano e cosa cambia con hUSI?

I marcatori tradizionali come p16 o p21 producono troppi falsi positivi quando applicati a dataset con centinaia di migliaia di singole cellule. I modelli di apprendimento automatico precedenti erano classificatori binari - senescente sì o no - e richiedevano di definire anche la classe negativa, cioè "che cosa non è senescenza". Questa definizione è arbitraria: cellule quiescenti o in differenziazione condividono molte caratteristiche con quelle senescenti, e ogni laboratorio usava controlli



> 9 giugno 2026 alle ore 0:00

diversi, rendendo i modelli non trasferibili tra studi diversi.

Con hUSI abbiamo adottato un modello a classe singola, che impara solo come appare una cellula senescente. Lo abbiamo addestrato sul dataset più ampio mai assemblato: 73 studi indipendenti, 34 tipi cellulari, 13 modalità di induzione della senescenza. Il risultato è un punteggio continuo - un termometro, non un allarme - calcolabile rapidamente anche su milioni di cellule.

Perché misurare gradi di senescenza anziché limitarsi a un sì o no?

Perché la senescenza esiste su uno spettro: le cellule possono essere in fase iniziale, pienamente senescenti, o in stati intermedi con profili secretori molto diversi. E anche tra cellule completamente senescenti, l'intensità del Sasp varia in base al tipo cellulare, allo stimolo e al microambiente. Questa sfumatura conta clinicamente: i senolitici sono appropriati per punteggi elevati, i senomorfici - che sopprimono il Sasp senza uccidere le cellule - per stati intermedi. Un termometro, non un semplice allarme, è ciò che serve per calibrare la terapia.

Nel Covid-19 e nel melanoma avete trovato risultati che sembrano contraddittori. Cosa vi hanno insegnato?

Nel Covid-19, analizzando oltre 116.000 nuclei da polmoni di pazienti, abbiamo trovato un carico di senescenza significativamente più alto rispetto ai donatori sani in quasi tutti i sottotipi cellulari esaminati - cellule epiteliali, endoteliali, fibroblasti, cellule mieloidi. Nei casi gravi questo aumento era ancora più esteso. L'ipotesi è che la senescenza indotta dal virus contribuisca alla tempesta di citochine e all'iperinfiammazione, aprendo la strada all'uso di farmaci senolitici come strategia terapeutica.

Nel melanoma, invece, abbiamo osservato che un'alta proporzione di cellule tumorali senescenti è

associata a una prognosi migliore e a una risposta più forte agli inibitori dei checkpoint immunitari. Il paradosso si risolve capendo che questo effetto benefico dipende interamente dal sistema immunitario: le cellule senescenti segnalano la propria presenza ai macrofagi e ai linfociti T, che le eliminano. Ma se la sorveglianza immunitaria è assente o soppressa, le stesse cellule senescenti diventano dannose, alimentando un microambiente pro-tumorale. La lezione clinica è chiara: indurre senescenza in un tumore ha senso solo in combinazione con una immunoterapia funzionale.

Quali applicazioni concrete apre hUSI per le terapie anti-invecchiamento?

Ne vedo tre principali. La prima è la scoperta di bersagli: accoppiando hUSI a screen Crispr genomici si identificano in parallelo i geni che regolano causalmente la senescenza, un lavoro che prima richiedeva anni. La seconda è la stratificazione dei pazienti: i senolitici beneficiano solo chi ha abbastanza cellule senescenti da eliminare, e hUSI sulle biopsie permette di selezionare i candidati giusti. La terza è il monitoraggio longitudinale: tracciare nel tempo come il carico di senescenza cambia con il trattamento o con interventi sullo stile di vita è la premessa di una medicina anti-invecchiamento davvero personalizzata.

Come vede il campo tra 10 anni?

Gli approcci spaziali e a singola cellula diventeranno standard: non solo quali cellule sono senescenti, ma dove risiedono nel tessuto e come interagiscono con i vicini. Mi aspetto progressi in neuroscienze, dove le cellule gliali e gli astrociti sembrano poter entrare in stati simil-senescenti con possibili implicazioni per la neurodegenerazione. Sul fronte clinico, i primi trial senolitici hanno dato risultati misti: l'obiettivo realistico è usare la profilazione della senescenza per stratificare meglio i



> 9 giugno 2026 alle ore 0:00

pazienti, non ancora per trattarli su larga scala. La direzione più promettente resta imparare a modulare sottopopolazioni specifiche anziché eliminare la senescenza indiscriminatamente, perché, nel contesto giusto, è ancora un alleato.

© RIPRODUZIONE RISERVATA

LE TERAPIE

Le due categorie

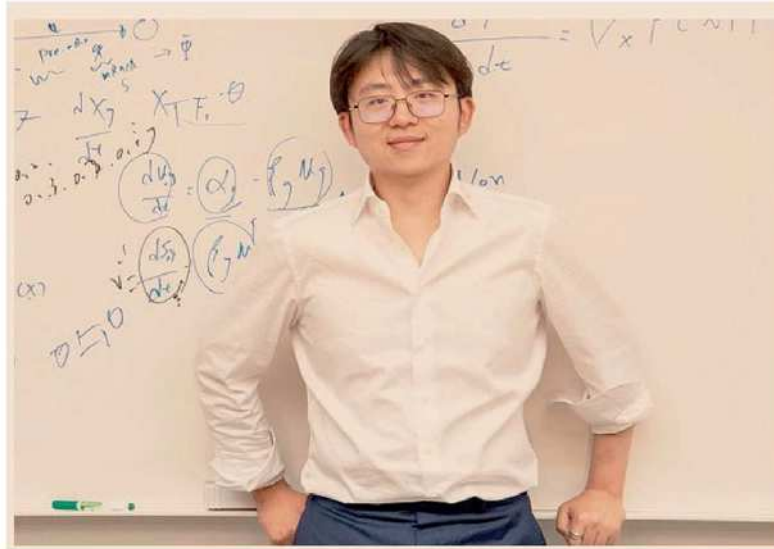
Le terapie anti-senescenza si dividono in due categorie. I senolitici che eliminano selettivamente le cellule senescenti, riducendo il loro accumulo nei tessuti; sono in sperimentazione per malattie come la fibrosi polmonare, l'artrosi e alcune forme di invecchiamento accelerato. I senomorfici invece sono terapie che non uccidono le cellule, ma sopprimono il Sasp, attenuando l'infiammazione cronica che produce. La scelta tra i due approcci dipende dal carico e dallo stadio di senescenza del paziente: è esattamente la distinzione che uno strumento come hUSI, con il suo punteggio continuo, permette finalmente di fare in modo preciso.



Sul fronte delle terapie si possono scoprire i bersagli e cioè i geni che regolano in modo causale la senescenza



> 9 giugno 2026 alle ore 0:00



Il ricercatore. Weixu Wang lavora presso l'Helmholtz Zentrum München. Il suo lavoro si concentra sulla senescenza cellulare