

La sfida all'orologio biologico e la società del futuro

di Riccardo Campa

Aspettative e analisi del futuro

Il concetto di *eterna giovinezza* evoca in molti l'immagine di una società composta per lo più da ventenni ed, eventualmente, bambini. I bambini sono "eventuali", perché l'eterna giovinezza è spesso associata all'idea di *immortalità terrena*. Si presume che la sconfitta dell'invecchiamento porti con sé anche la sconfitta della morte. Se non si muore più, a meno che non vengano costruite colonie spaziali ove migrare, verrebbe meno non solo la necessità ma anche l'opportunità di riprodursi. L'idea che miliardi di persone giovani e fertili possano riprodursi incessantemente in uno spazio limitato come il pianeta Terra diventa *ipso facto* presagio di un mondo futuro caratterizzato da sovraffollamento, inquinamento, feroce lotta per le risorse. Un destino evitabile, ma a prezzo di uno scenario ancora più cupo: quello di un governo mondiale dispotico che metta in atto un rigido controllo delle nascite, soffocando il più naturale degli istinti, quello procreativo, e il più sincero dei sentimenti, l'amore materno e paterno. Insomma, si parte da un'utopia per sprofondare immediatamente nelle distopie più inquietanti.

Per capire che cosa sta davvero accadendo e che cosa plausibilmente accadrà nei prossimi decenni, bisogna innanzitutto sgomberare il campo da queste speculazioni. Nei laboratori biomedici stanno davvero accadendo cose straordinarie, ma le scoperte di cui rendono conto le riviste scientifiche vengono sistematicamente ingigantite dalla stampa popolare, un po' per sensazionalismo, un po' perché i giornalisti non sono sempre in grado di comprendere e comunicare correttamente le modalità, i risultati e la portata degli esperimenti scientifici di cui scrivono.

Gli studi del futuro hanno sempre inevitabilmente una componente speculativa, ma quelli più accurati sono nondimeno basati su precise metodologie (Bell, 2009). Per elaborare delle estrapolazioni attendibili è necessario fare attenzione da un lato alle fonti da cui si ricavano i dati relativi al presente e dall'altro al contesto sociale in cui viviamo e in cui presumibilmente ancora vivremo tra qualche anno. Detto più chiaramente, se vogliamo farci un'idea del possibile impatto sociale di una nuova tecnologia, dobbiamo fare riferimento alle informazioni che troviamo sulle riviste scientifiche, più che alle notizie propalate da rotocalchi e quotidiani, e dobbiamo mettere sul piatto della bilancia anche conoscenze sociologiche relative ad aspetti della società che presumiamo invariati, o perlomeno stabili, nell'immediato futuro.

Se si entra in quest'ottica, ci si rende conto che una società globale compo-

sta unicamente da ventenni non è uno scenario realistico, nei prossimi decenni, neppure se venisse scoperto oggi stesso l'elisir di eterna giovinezza. Seppur in modo frammentario, in questo articolo vogliamo presentare lo stato dell'arte nel campo della medicina *anti-aging* proponendo qualche riflessione sul rapporto tra scienza e società nel presente e nel futuro prossimo.

Prima di avventurarci in questa direzione, dobbiamo però fare chiarezza sul concetto stesso di medicina *anti-aging*. Le lancette dell'orologio biologico possono essere rallentate, fermate o fatte girare al contrario. Nell'ultimo caso si può parlare propriamente di ringiovanimento. Il ringiovanimento può riguardare un singolo organo, un gruppo di organi o l'intero organismo. Conseguire il ringiovanimento di un intero organismo o la stabilizzazione dell'età biologica non implica – ma questo è piuttosto ovvio – avere conseguito l'immortalità terrena. Si può restare stabilmente giovani per decenni, o magari per secoli, e poi morire in un banale incidente stradale.

Ci sono diversi filoni di ricerca nel campo della lotta all'invecchiamento che appaiono piuttosto incoraggianti. Per quanto riguarda il semplice rallentamento del naturale processo di invecchiamento, sono da tempo in circolazione rimedi più o meno efficaci (Crowley e Lodge, 2013). Ci vengono proposti integratori alimentari, diete mirate, digiuni rigeneranti, cosmetici (es. creme anti-rughe), massaggi, saune, prodotti per l'igiene e la pulizia del corpo, programmi di esercizio fisico, stile di vita non logorante, innesti di protesi dentarie, lozioni o stimolazioni laser contro la caduta dei capelli, trapianti di cuoio capelluto, iniezioni di botulino, chirurgia plastica, ecc. Questi trattamenti danno risultati soprattutto sul piano estetico, ma è evidente che, quando si invoca un concetto come quello di "eterna giovinezza", ci si aspetta qualcosa di più spettacolare di ciò che, già oggi, si può acquistare al supermercato o in farmacia.

Al contrario di ciò che generalmente si pensa, il rallentamento, il blocco e l'inversione dei processi di invecchiamento, di singoli organi come di interi organismi, di cavie animali come di esseri umani, sono risultati che sono già stati presentati nella letteratura scientifica. Perché, allora, riteniamo implausibile lo scenario di una società di soli giovani in tempi stretti? Per capirlo, bisogna andare più a fondo, tanto nelle questioni tecnico-scientifiche, quanto in quelle politico-sociali.

Medicina rigenerativa 2.0

Se si parla di fermare o addirittura invertire il processo di senescenza, un primo filone di ricerca ritenuto molto promettente è quello della medicina rigenerativa. L'idea di base è quella di rigenerare organi e tessuti attraverso l'infusione di cellule staminali riprogrammate. Su questo tema abbiamo già scritto abbondantemente in passato e, per approfondimenti, rimandiamo a quei lavori (Campa, 2017a, 2017b). Qui ci limitiamo ad aggiungere che, dopo l'invenzione

del sistema CRISPR/Cas-9, che consente di riprogrammare il DNA come se fosse un software, si è entrati in una nuova fase della medicina rigenerativa (Li *et al.*, 2018). Per fare un primo esempio, un gruppo di ricercatori guidati da Ergin Beyret (2019) ha dimostrato che la terapia CRISPR/Cas9 può sopprimere l'invecchiamento, migliorare la salute e prolungare la durata della vita nei topi. Più in dettaglio, gli studiosi hanno messo a punto una nuova terapia genica in grado di sopprimere l'invecchiamento accelerato osservato nei topi con sindrome di progeria di Hutchinson-Gilford, una rara malattia genetica che colpisce anche l'uomo. La speranza è di potere utilizzare queste conoscenze per intervenire in futuro sul processo di senescenza degli organismi umani.

Molti progetti della medicina rigenerativa 2.0 sono incentrati sulla rigenerazione di singoli organi e tessuti. Per fare un altro esempio, l'uso combinato delle nuove tecnologie di editing genetico e dell'infusione di cellule staminali riprogrammate è stato applicato con successo alla rigenerazione delle ossa del cranio (Truong *et al.*, 2019). Per quanto riguarda le prospettive, nell'immediato futuro si pensa all'uso delle staminali mesenchimali per la rigenerazione dei denti. Un team di biologi cinesi ha rimarcato che «una serie di ricerche di base, studi preclinici e studi clinici hanno confermato che le cellule staminali dentali migliorano efficacemente la formazione di strutture specialistiche dentali e la guarigione delle malattie paradontali, suggerendo un alto grado di utilizzabilità in prospettiva di questi approcci nella medicina traslazionale della rigenerazione dentale» (Shuai *et al.*, 2018).

Rigenerare l'intero organismo, quand'anche pezzo a pezzo, è l'obiettivo su cui convergono gli sforzi di migliaia di ricercatori in tutto il mondo. I progressi in questo campo diverranno evidenti quando la medicina rigenerativa verrà applicata con successo alla riparazione delle parti visibili del corpo, in particolare denti, capelli, pelle e muscoli. Un ottuagenario con gli organi interni ed esterni del corpo completamente rigenerati, sul piano funzionale ed estetico, sarebbe *de facto* un giovane. Nuove tecniche di rigenerazione della pelle vengono studiate da anni, al fine di sostituire i tradizionali interventi di chirurgia plastica. Il libro *Skin Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, di Mohammad Z. Albanna e James H. Holmes IV (2016), presenta lo stato dell'arte in questo campo di ricerca. Essendo stato pubblicato nel 2016, il volume non include le novità degli ultimi anni e, in un settore in fermento come quello della medicina rigenerativa, quattro anni sono davvero tanti. Tuttavia, in questo contesto ci interessa l'idea di fondo. Gli autori partono dal principio che la pelle è il più grande sistema di organi umani e che «la perdita di integrità della pelle a causa di lesioni o malattie provoca uno squilibrio fisiologico sostanziale e, infine, una grave disabilità o la morte». Si pensi alle vittime di ustioni o di gravi lesioni. L'ingegneria dei tessuti della pelle e la medicina rigenerativa nascono, dunque, con uno scopo terapeutico. Sono pensate per affrontare patologie, malattie, disabilità. Gli autori chiariscono che «l'ingegneria del tessuto cutaneo e la medicina rigenerativa forniscono un collegamento traslazionale per i ricercatori

biomedici in tutti i campi per comprendere gli approcci interdisciplinari che hanno ampliato le terapie disponibili per i pazienti e una collaborazione di ricerca aggiuntiva» e ancora sottolineano che il loro lavoro «espande la letteratura primaria sullo stato dell'arte delle terapie cellulari e dei biomateriali per rivedere le terapie chirurgiche più utilizzate per gli specifici scenari clinici».

Tuttavia, non è difficile comprendere che questi trattamenti, una volta perfezionati, non resterebbero confinati al campo clinico e terapeutico. In linea di principio, possono infatti essere utilizzati per combattere la senescenza dei tessuti epiteliali, ovvero per rigenerare la cute e l'epidermide di individui anziani. Del resto, la stessa senescenza può essere vista come una malattia, ma su questo torneremo più avanti.

La frontiera della parabiosi

Un secondo filone promettente nel campo delle terapie anti-invecchiamento è quello della parabiosi eterocronica. Si tratta di un campo di studi che ha una storia antica, che ha avuto un momento tipico nella seconda metà del XX secolo e che è poi passato di moda, per tornare infine a essere di nuovo esplorato ai nostri giorni. Diciamo subito che il motivo della discontinuità della ricerca può anche essere legato agli aspetti sinistri dell'idea di fondo e della metodica sperimentale. Per venire subito al punto: se si inietta il sangue di un individuo giovane in un individuo anziano, quest'ultimo ringiovanisce. Gli esperimenti che lo dimostrano, eseguiti su topi di laboratorio, appariranno senz'altro raccapriccianti agli animalisti (e non solo). Una certa porzione di pelle situata sul dorso laterale di due ratti, uno giovane e uno anziano, viene collegata attraverso un intervento chirurgico. Da quel momento i due animali formano un corpo unico, devono camminare insieme, mangiare insieme, dormire insieme. Anche i capillari della pelle vengono collegati, sicché il sangue dei due animali si mescola continuamente. Dopo un periodo di vita simbiotica, i ratti vengono scollegati e i parametri biologici rimisurati. Ebbene, dopo il "trattamento", l'individuo anziano risulta notevolmente ringiovanito. Come spiega un team di ricercatori italiani, «la trasfusione (o l'assunzione per via orale) di sangue o dei suoi componenti è stata pensata come un metodo di ringiovanimento fin dai tempi antichi. La parabiosi, la procedura di unione di due animali in modo che condividano reciprocamente la circolazione sanguigna, ha rivitalizzato il concetto di sangue come farmaco putativo» (Conese *et al.*, 2016).

Dal 2005, numerosi articoli hanno confermato l'effetto anti-invecchiamento della parabiosi eterocronica, che unisce un topo invecchiato a un giovane partner. La capacità dell'organismo di rigenerare la gran parte dei tessuti raggiunge il suo momento apicale in gioventù. Una delle ragioni per cui si invecchia è il graduale venir meno di questa capacità. Il declino può essere parzialmente ricondotto alla compromissione della funzione delle cellule staminali e proge-

nitrici. Come sottolineano gli stessi studiosi, negli esperimenti di parabiosi è stato convincentemente dimostrato che i fattori derivati dal parabionte giovane «sono in grado di attivare percorsi di segnalazione molecolare nelle cellule staminali epatiche, muscolari o neurali del parabionte anziano portando a un aumento della rigenerazione dei tessuti».

Se funziona con i ratti, potrebbe o dovrebbe funzionare anche con gli esseri umani. È evidente che gli esperimenti possono difficilmente essere eseguiti sull'uomo con le stesse modalità, ma poiché non si tratta di somministrare farmaci ma di operare trasfusioni, qualsiasi clinica privata può mettere in pratica l'idea, una volta che trova i volontari giovani che si fanno estrarre il sangue e quelli anziani che se lo fanno iniettare. Sulla stampa popolare, abbiamo sovente letto che divi dello spettacolo si sono fatti “cambiare il sangue” per superare tossicodipendenze o alcolismo. Ora, la stampa d'informazione ci fa sapere che i ricchi manager della Silicon Valley non hanno per nulla intenzione di attendere la fine delle sperimentazioni sulla parabiosi e, già oggi, si procurano a caro prezzo trasfusioni di sangue giovane, per riattivare la rigenerazione dei tessuti (Proietti, 2017).

La letteratura complottista già parla di vampirismo di classe. Possiamo senz'altro convenire che ben poco nobile appare un mondo in cui tutto è in vendita, incluso il sangue, ma non bisogna scordare che parallelamente a queste ricerche vi sono studi avanzati nel campo della creazione di sangue artificiale. Nel 2017, un gruppo di ricercatori di Bristol ha pubblicato su *Nature Communication* un articolo che mostra come si possa produrre sangue artificiale in grande quantità (Trakarnsanga *et al.*, 2017). Nell'incipit dell'articolo, gli studiosi rilevano che la carenza di sangue è un problema sanitario importante a livello globale che rischia di diventare ancora più problematico in futuro, perché a fronte dell'estensione della vita media delle persone si registra una diminuzione del numero dei donatori di sangue. Diventa perciò vitale trovare un metodo alternativo per reperire globuli rossi. «I globuli rossi coltivati forniscono tale alternativa e presentano potenziali vantaggi rispetto al sangue del donatore, come un ridotto rischio di trasmissione di malattie infettive e poiché le cellule sono tutte nascenti, il volume e il numero di trasfusioni somministrate a pazienti che richiedono trasfusioni regolari (anemia falciforme, talassemia, mielodisplasia, alcuni tumori) potrebbero essere ridotti, migliorando le conseguenze del danno d'organo causato dal sovraccarico di ferro».

Anche in questo campo, molti team di ricercatori sono attivi e in cerca della procedura più efficace e sicura. Non bisogna infatti scordare che qualsiasi interferenza con un equilibrio delicato come quello dell'organismo umano può produrre effetti collaterali indesiderati. Lo stesso team britannico ricorda che «le cellule staminali pluripotenti (PSC) forniscono una fonte progenitrice potenzialmente illimitata; tuttavia, ci sono ostacoli sostanziali da superare prima che queste cellule possano essere prese in considerazione per la produzione

di globuli rossi, non ultimo il piccolo numero di progenitori eritroidi generati finora e l'enucleazione gravemente compromessa delle cellule eritroidi risultanti». Il metodo presentato su *Nature Communications* pare però in grado di superare questi problemi. La strategia consiste nel «generare linee cellulari progenitrici eritroide adulte immortalizzate. Tali linee sono in grado di fornire una fornitura illimitata di globuli rossi e necessitano solo di una coltura minima per generare il prodotto finale».

Non entriamo nei dettagli della tecnica, essendo questione che esula dalle nostre competenze. Ciò che principalmente ci preme sottolineare è che l'idea del sangue come fonte di eterna giovinezza deve essere pensata nel quadro di una disponibilità pressoché illimitata di sangue artificiale. Non ci illudiamo sul fatto che non vengano sollevate polemiche anche in questa prospettiva. Tale è la dissonanza assiologica all'interno della società occidentale, specialmente in campo bioetico, che non c'è ormai idea che non susciti controversie. C'è chi nutre dubbi sull'idea stessa di eterna giovinezza e, perciò, solleva problemi etici in relazione a qualunque tecnica o metodica. Per fare un esempio, in un articolo apparso nel 2018 sulla rivista *Transfusion Medicine and Emotherapy*, Bjørn Hofmann si affretta ad affermare che, «anche se le sostanze ringiovanenti dal sangue possono essere prodotte artificialmente e a buon mercato ed equamente distribuite, sorgono problemi: la sopravvivenza potrebbe dover essere bilanciata contro la riproduzione, con l'aumentare dell'età riproduttiva». Lo studioso ammette che «la giovinezza eterna e la felicità infinita sono sempre stati sogni umani vitali» e che «la parabiosi possa avvicinarci più che mai alla fonte della giovinezza», ma sottolinea nel contempo che «è ancora troppo presto per fornire valutazioni a pieno titolo delle sue implicazioni o per prevedere come cambierà la salute, l'invecchiamento, la medicina e la società». Perciò, invita a discutere i possibili scenari dischiusi da questa scoperta.

L'osservazione è sensata, ma è anche vero che un approccio pragmatico vuole che si dia priorità alla soluzione di un problema reale presente, piuttosto che a ipotetici problemi futuri. Se la parabiosi intesa come vampirismo di classe suscita giustamente un sentimento di ripulsa, una volta che sarà possibile produrre in laboratorio sangue giovane in quantità illimitate possiamo prevedere che il trattamento resterà eticamente problematico soltanto per una frangia marginale della popolazione. Del resto, esiste già oggi una percentuale di persone che, per ragioni religiose, rifiuta anche le trasfusioni di sangue a scopo terapeutico. Ognuno farà le proprie scelte.

L'ormone della crescita, ovvero il Sacro Graal

L'ormone della crescita, o somatotropina, è conosciuto da più di mezzo secolo come un potenziale elisir di lunga vita. È noto infatti che questo pep-

tide prodotto dalla ghiandola pituitaria, o ipofisi, stimola la crescita staturale durante l'adolescenza. La somatotropina continua la sua azione anche durante l'età adulta, favorendo l'ossidazione delle scorte lipidiche e regolando diversi processi metabolici. In parole semplici, contribuisce a mantenere l'organismo forte, magro, sano, giovane. Il problema è che la quantità di ormone secreta dalla ghiandola diminuisce col tempo. Durante l'infanzia, la secrezione di somatotropina cresce e, non sorprendentemente, durante l'età puberale raggiunge il suo massimo, per mantenersi costante durante la giovane età. Superato il trentesimo anno di età, l'organismo comincia invece a ridurre la secrezione dell'ormone della crescita. In un individuo della specie umana di cinquant'anni, la secrezione è dimezzata rispetto a vent'anni prima, mentre nell'individuo che ha compiuto i settant'anni d'età la secrezione di somatotropina si è ormai ridotta a un terzo rispetto a quella che si registrava quando era un giovane adulto. Il calo di produzione è drammatico, con tutte le conseguenze che ognuno di noi può appurare.

Si è scoperto che questo processo non è ineluttabile. Lo stile di vita influisce enormemente sulla secrezione di ormone della crescita. Per esempio, le diete proteiche e gli esercizi fisici ad alto sforzo inducono la ghiandola pituitaria a secernere una maggiore quantità di somatotropina, contrastando il calo fisiologico e l'invecchiamento del corpo. Tuttavia, l'aumento di secrezione è maggiore nei soggetti non allenati, rispetto a quelli allenati, perché si attiva in presenza di uno sforzo notevole e doloroso, capace di stimolare la produzione di acido lattico. In altri termini, raggiunto un certo grado di tonicità fisica, allenarsi non produce più sensibili effetti ringiovanenti. Perciò, si cercano da sempre soluzioni alternative alla produzione endogena, come l'assunzione di sostanze anabolizzanti capaci di stimolare la secrezione dell'ormone, oppure l'iniezione direttamente in vena dell'ormone. Anche questa soluzione presenta, però, difficoltà.

Per mostrare quali siano i problemi, ripercorriamo brevemente la storia della scoperta. Negli anni Cinquanta del secolo scorso, a Montreal, John C. Beck e alcuni collaboratori svolgono studi clinici sull'ormone della crescita di un esemplare maschio di tredici anni della specie *Macaca mulatta*, o *macaco rhesus*. In un'epoca in cui i protocolli sperimentali e gli esami dei comitati etici sono meno rigidi e rigorosi di quelli odierni, il passo dalla sperimentazione animale alla sperimentazione umana è relativamente breve. Un primo studio, pubblicato su *Science* nel 1957, evidenzia che la somministrazione dell'ormone della crescita umano e di scimmia porta a un significativo miglioramento della conservazione dell'azoto, a una ritenzione di potassio, fosforo, calcio e sodio, a un aumento del peso corporeo e, infine, a un aumento significativo dell'escrezione urinaria di aldosterone. Gli effetti risultano più marcati, se viene somministrato l'ormone della crescita umano (Beck *et al.*, 1957). Nel 1958, sugli *Annals of Internal Medicine*, lo stesso team di ricerca pubblica uno studio analogo condotto su sei persone: un maschio di diciotto anni con ritardo staturale

e sessuale e un'età scheletrica compresa tra i tredici e i quattordici anni; una femmina di quindici anni con ipopituitarismo ben documentato secondario a craniofaringioma; una donna di cinquantatré anni con carcinoma mammario e metastasi scheletriche diffuse; una donna di sessantotto anni con osteoporosi postmenopausale avanzata; e uno studente di medicina di ventiquattro anni in buona salute senza alcuna evidenza clinica o di laboratorio di malattia sistemica. Di nuovo, viene provata la capacità della sostanza di incidere visibilmente sui processi metabolici (Beck *et al.*, 1958).

Essendo falliti i primi tentativi di sintetizzare in laboratorio l'ormone della crescita, esso viene inizialmente estratto dalle ghiandole pituitarie dei cadaveri. La difficoltà di reperimento del peptide obbliga a un suo limitato utilizzo a scopo terapeutico. Per esempio, viene somministrato ai pazienti affetti da bassa statura idiopatica. Tuttavia, nel 1985 si scopre che i soggetti che avevano ricevuto l'ormone della crescita estratto da cadaveri dieci o quindici anni prima sono spesso incorsi in patologie impreviste. Vengono infatti riscontrati casi insoliti di malattia di Creutzfeldt-Jakob, meglio conosciuta come "morbo della mucca pazza". L'ormone della crescita derivato da cadavere viene perciò rimosso dal mercato. L'ipotesi è che i prioni infettivi che causano la malattia possano essere trasferiti insieme alla somatotropina estratta dalla ghiandola. Questa macabra scoperta non frena però l'utilizzo della sostanza, perché proprio in quegli anni viene ideata la procedura per produrre ormoni della crescita biosintetici attraverso la tecnica del DNA ricombinante. La scoperta si deve a un biochimico cinese emigrato negli Stati Uniti d'America: Choh Hao Li. Nel 1966, lo scienziato cinese scopre che la somatotropina è composta da una catena di amminoacidi. Oggi sappiamo che sono 191, per l'esattezza. Nel decennio successivo, Choh Hao Li riesce a identificare, purificare e sintetizzare l'ormone (Cole, 1996).

L'industria farmaceutica annusa subito l'affare. Ad aprire la strada al primo uso dell'ormone della crescita umano ricombinante a fini terapeutici è l'azienda californiana Genentech. Nel 1981, Robert A. Swanson, Presidente e *Chief Executive Officer* dell'azienda, comunica che tre prodotti – insulina umana, ormone della crescita umano e interferone – tutti prodotti da microbi sviluppati presso Genentech, sono sottoposti a studi clinici sull'uomo. Di lì a poco viene messo sul mercato il Nutropin. Diverse aziende si muovono nella scia della Genentech. A partire dal 2005, previa approvazione della *Food & Drug Administration*, altri ormoni della crescita a DNA ricombinante vengono sintetizzati. La Humatrope mette in vendita Lilly, la Pfizer il Genotropin, la Novo il Norditropin, la Merck Serono il Saizen e la Sandoz l'Omnitrope. Uno dei problemi pratici legati a questo trattamento è la necessità di somministrare la sostanza attraverso iniezioni. La somministrazione per via orale sarebbe inefficace, perché la sostanza verrebbe semplicemente digerita. Iniettarla quotidianamente richiede però una continua rotazione delle zone in cui inserire l'ago, o in alternativa l'inserimento di una cannula sottocutanea fissata con cerotto

che possa essere utilizzata più volte. In ogni caso, l'operazione può provocare disagi. Nel 1999 viene approvato dalla *Food & Drug Administration* il Nutropin Depot, brevettato da Genentech e Alkermes, che prevede il rilascio prolungato della sostanza. Questo prodotto prevede un'iniezione ogni due settimane, se non ogni mese, in luogo del trattamento giornaliero. Il prodotto non ha però successo e nel 2004 la sua vendita viene sospesa. Il problema è il costo di produzione troppo alto e il prezzo non competitivo rispetto ad altri prodotti sul mercato.

Oltre ai trattamenti terapeutici, si è subito intravvisto il potenziale uso della sostanza a fini di doping sportivo. L'ormone peptidico è ora più facile da reperire rispetto a quando veniva estratto da cadaveri e la sostanza naturalmente prodotta dall'adenoipofisi è difficilmente distinguibile da quella surrettiziamente introdotta nell'organismo. Anche se resta un trattamento costoso, il mondo dello sport è in grado di sostenere la spesa ed è costantemente esposto alla tentazione del doping, essendo un'industria ad altissimo fatturato dipendente dalle prestazioni degli atleti. Così come è avvenuto per il testosterone e gli steroidi anabolizzanti, la questione è costantemente al vaglio della letteratura scientifica e nuove strategie vengono continuamente studiate per evitare gli abusi (Holt, 2011; Baumann, 2012). Tuttavia, abusi possono avvenire anche al di fuori del mondo sportivo. Poiché è noto che l'ormone agisce contro l'invecchiamento dell'organismo, chi dispone delle necessarie risorse finanziarie cerca di ottenerlo da medici compiacenti o da pazienti dotati di prescrizione medica disposti a rivenderlo, con tutti i rischi del caso, essendo i test clinici ancora in corso. L'idea delle case farmaceutiche è quella di arrivare infine a un prodotto sicuro che possa essere venduto legalmente anche a individui "sani". È però necessario convincere il mondo politico e l'opinione pubblica che l'invecchiamento è a tutti gli effetti una patologia e che i divieti non fanno altro che consentire l'accesso al prodotto soltanto ai ricchi.

Questa strada sta portando a risultati sorprendenti. Nel 2019 un gruppo di ricercatori californiani è riuscito non solo a fermare l'invecchiamento in individui adulti della specie umana, ma addirittura a invertire il naturale processo di senescenza, ovvero a ringiovanire i soggetti dell'esperimento (Fahy *et al.*, 2019). La notizia è rapidamente rimbalzata da *Aging Cell*, il giornale scientifico in cui è apparsa, ai media tradizionali, per poi diventare virale sui social network. Pare insomma possibile fare girare al contrario le lancette dell'orologio biologico. Il trattamento era già stato testato con risultati incoraggianti su animali da laboratorio, ma ancora non si sapeva se fosse possibile ridurre l'età biologica di organismi umani adulti in condizioni di sicurezza. Più in dettaglio, quello pubblicato da *Aging Cell* è uno studio sulla rigenerazione del timo, l'immunoricostruzione e la mitigazione dell'insulina (TRIIM), testato su nove individui maschi, di etnia caucasica e di età compresa tra cinquantuno e sessantacinque anni. L'esperimento è stato ideato e guidato dall'immunologo Gregory Fahy, direttore scientifico e co-fondatore di *Intervene Immune*, un'azienda privata

operante nel campo delle biotecnologie e dei servizi sanitari con sede nella zona di Los Angeles, ed è stato condotto presso lo Stanford Medical Center di Palo Alto in California. Per un anno, nove volontari sani hanno assunto un cocktail di tre farmaci comuni: l'ormone della crescita e due farmaci contro il diabete. Al termine dell'esperimento, l'età biologica dei pazienti è stata misurata analizzando i segni sui rispettivi genomi. Ebbene, in media, i volontari sono ringiovaniti di due anni e mezzo. Anche il loro sistema immunitario ha beneficiato della terapia, mostrando segni di ringiovanimento.

Naturalmente, la cautela a riguardo dello studio è d'obbligo. Da decenni sentiamo ripetere che siamo sulla soglia del paradiso perduto, ovvero a un passo dal conseguire l'eterna giovinezza, la fine dell'invecchiamento, la vita illimitata. Notizie sui risultati strabilianti di nuove terapie *anti-aging* circolano in continuazione, anche se, purtroppo, non pochi dei trattamenti in circolazione sono vere e proprie truffe. Ma la cautela è d'obbligo anche quando si è di fronte a una ricerca seria, come pare essere quella della *Intervene Immune*. Gli stessi ricercatori californiani hanno avvertito che quelli da loro conseguiti sono risultati preliminari, ottenuti con esperimenti su un piccolo campione di volontari. Saranno dunque necessari studi effettuati su campioni più rappresentativi, per esempio includenti soggetti di diverse fasce d'età, sesso e gruppo etnico. Soprattutto, serviranno studi di controllo e ulteriori ricerche effettuate da ricercatori indipendenti. Le aziende private sono infatti interessate a brevettare i trattamenti, per trarne profitto. Potrebbero, dunque, tendere a enfatizzare i risultati positivi e minimizzare quelli negativi, al fine di attirare investimenti o ottenere l'approvazione delle agenzie del farmaco.

In questo caso, un cauto ottimismo pare giustificato. Il progetto ha passato il vaglio dei comitati etici. L'esperimento è stato approvato, già nel 2015, dalla *Food & Drug Administration*. Lo studio ha superato il processo di valutazione a doppio cieco ed è stato pubblicato su una rivista prestigiosa. Sono dunque state poste le basi per ulteriori sperimentazioni. La notizia è stata ripresa anche da *Nature*, dove Alison Abbott (2019) ha così riassunto i principi e i risultati dell'esperimento: «L'ultimo studio è stato progettato principalmente per testare se l'ormone della crescita potesse essere usato in sicurezza nell'uomo per ripristinare i tessuti nella ghiandola del timo. La ghiandola, che si trova nel torace tra i polmoni e lo sterno, è cruciale per un'efficace funzione immunitaria». La rivista ricorda, infatti, che «i globuli bianchi vengono prodotti nel midollo osseo e poi maturano all'interno del timo, dove diventano cellule T specializzate che aiutano l'organismo a combattere le infezioni e i tumori. Ma la ghiandola inizia a ridursi dopo la pubertà e diventa sempre più ostruita dal grasso». L'articolo di *Nature* aggiunge che gli studi sugli animali e sull'uomo «mostrano che l'ormone della crescita stimola la rigenerazione del timo. Ma questo ormone può anche causare il diabete, quindi lo studio ha incluso due farmaci antidiabetici ampiamente usati, il deidroepiandrosterone (DHEA) e la metformina, nel cocktail di trattamento».

I risultati sono stati una sorpresa per gli stessi ricercatori coinvolti nella sperimentazione. L'analisi epigenetica è stata condotta dal genetista Steve Horvath dell'Università della California, a Los Angeles, che ha sviluppato un predittore multi-tessuto dell'età che consente di stimare l'età della metilazione del DNA della maggior parte dei tessuti e dei tipi di cellule (2013). La sua dichiarazione, sempre riportata da *Nature*, accende più di una speranza sull'efficacia di questa terapia: «Mi aspettavo di vedere un rallentamento del tempo, ma non un'inversione». E ha concluso: «Sembrava un po' futuristico» (Abbott, 2019).

Imperativo: allungare i telomeri

Nella comunità scientifica forte è la convinzione che invecchiamo perché le cellule che compongono il nostro organismo, col tempo, perdono la capacità di dividersi. Uno dei meccanismi individuati alla base di questo fenomeno è l'accorciamento dei telomeri, che sono cappucci protettivi alle estremità dei cromosomi. I telomeri si accorciano con ogni divisione cellulare e arriva il momento in cui sono così brevi da danneggiare gli stessi geni che proteggono. A quel punto la cellula smette di dividersi. Questo meccanismo funziona a velocità diverse nei diversi individui, non solo per ragioni genetiche, ma anche in conseguenza dello stile di vita o del livello di stress psicologico. Perciò si distingue l'età anagrafica, o cronologica, di una persona dalla sua età biologica. La lunghezza dei telomeri è considerata un marcatore dell'età biologica. Una persona può avere la stessa età anagrafica di un'altra ed essere in realtà più giovane. Avendo i telomeri più lunghi ha una aspettativa di vita maggiore e corre minori rischi di sviluppare malattie legate all'età, come il morbo di Alzheimer, il Parkinson o il cancro. Da queste considerazioni è nata l'idea che il rebus dell'eterna giovinezza possa essere risolto trovando il modo per rallentare o fermare l'accorciamento dei telomeri, se non addirittura provocarne l'allungamento.

Ora sappiamo che i telomeri possono cambiare lunghezza più velocemente di quanto si pensasse in precedenza. Questo risultato può essere conseguito anche attraverso uno specifico allenamento mentale o fisico ed è visibile già dopo alcuni mesi di trattamento. Un team di ricercatori ha infatti scoperto che il cambiamento di lunghezza dei telomeri è associato a cambiamenti strutturali nel cervello (Puhlmann *et al.*, 2019). L'esperimento è stato effettuato su 298 adulti sani, sollecitati attraverso attività mentali e costantemente monitorati. Quando i telomeri si allungano, con un certo grado di probabilità, si ispessisce anche la corteccia cerebrale, mentre l'accorciamento dei telomeri è associato a una riduzione della materia grigia. Come spiegano i ricercatori, lo studio «fornisce le prime prove ad oggi dell'esistenza di un'associazione tra cambiamenti a breve termine nella lunghezza dei telomeri dei leucociti e nella struttura del cervello, suggerendo che questi processi possono essere meccanicamente collegati». D'altro canto, gli ideatori dell'esperimento volevano anche verifi-

care se l'associazione naturale tra i fenomeni potesse essere innescata da un allenamento mentale basato sulla crescita della consapevolezza e sull'empatia, per una durata di nove mesi. Come spiega il Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences (2019), «i dati precedenti del Progetto ReSource, che era supportato dal Consiglio europeo della ricerca (CER), avevano già dimostrato che alcune regioni della corteccia potevano essere ispessite attraverso l'allenamento, a seconda dei rispettivi contenuti di allenamento mentale di tre moduli distinti, ciascuno della durata di tre mesi». Tuttavia, i ricercatori hanno ammesso che l'allenamento mentale utilizzato non ha influenzato la lunghezza dei telomeri dei leucociti negli adulti sani e di mezza età e che pertanto altri studi saranno necessari per comprendere il meccanismo ed eventualmente controllarlo.

Ma la via dell'allenamento mentale non è l'unica che viene percorsa. Si pensa anche a un possibile intervento per via farmacologica. Diversi studi hanno infatti dimostrato che c'è una correlazione tra assunzione di litio e longevità, anche se i meccanismi alla base di questo fenomeno non sono ancora stati compresi perfettamente. Il litio si trova naturalmente, in diverse concentrazioni, nell'acqua che beviamo e nei cibi che mangiamo, in particolare nei vegetali e negli alimenti derivati. La concentrazione di litio nell'acqua potabile varia in diverse regioni del pianeta. Nel 2011, un gruppo di ricercatori giapponesi ha utilizzato «un'analisi di regressione ponderata per identificare gli effetti putativi dell'assorbimento del litio derivato dall'acqua del rubinetto sulla mortalità generale» (Zarse *et al.*, 2011). Indipendentemente, lo stesso team di scienziati ha esposto a concentrazioni comparabili di litio alcuni esemplari di *Caenorhabditis elegans*, un piccolo nematode comunemente usato per studi anti-invecchiamento, quantificandone la mortalità. I risultati sono apparsi subito incoraggianti. Per quanto riguarda l'uomo, è stata individuata «una correlazione inversa tra le concentrazioni di litio nell'acqua potabile e la mortalità per qualsiasi causa in 18 comunità giapponesi interessate con un totale di 1.206.174 individui ($\beta = -0,661$, $p = 0,003$)». Coerentemente, si è scoperto «che l'esposizione a una concentrazione relativamente bassa di cloruro di litio prolunga la durata della vita di *C. elegans* ($p = 0,047$)».

Sulla scia di questo e di altri studi analoghi è nata l'idea di verificare se esista un legame tra assunzione di litio e allungamento dei telomeri. Un team di ricercatori guidato da Fiona Coutts (2019) ha chiarito che «la lunghezza dei telomeri rappresenta sia un biomarcatore per l'età cellulare, sia un potenziale bersaglio di farmaci anti-invecchiamento» e ha mostrato che il litio può «conferire i suoi effetti anti-invecchiamento moderando l'espressione dei geni responsabili della normale regolazione della lunghezza dei telomeri». Per comprendere lo studio, bisogna premettere che l'analisi di arricchimento genico ha identificato tredici geni associati alla lunghezza dei telomeri. Inoltre, l'associazione tra litio e longevità può essere misurata non solo su soggetti sani che assumono quantità moderate di litio, attraverso l'acqua del rubinetto, la frutta o la verdura, ma an-

che su soggetti esposti a quantità notevoli di questa sostanza, come gli individui soggetti a disturbo bipolare. La depressione che insorge nel corso del disturbo bipolare viene infatti spesso trattata con il litio. In questa tipologia di pazienti, gli antidepressivi possono provocare l'insorgere di episodi maniacali, mentre la risposta ai trattamenti a base di litio è nella più parte dei casi positiva. I ricercatori hanno confermato che, riguardo al litio, «l'uso cronico in un campione di 384 pazienti con disturbo bipolare è associato a telomeri più lunghi ($p = 0,03$)». Come prova complementare, gli autori dell'articolo hanno studiato «tre ortologhi dei regolatori di lunghezza dei telomeri in un modello di *Caenorhabditis elegans* di longevità estesa indotta dal litio» e hanno scoperto che «tutte le trascrizioni sono interessate dopo il trattamento ($p < 0,05$)».

La domanda che sorge spontanea è se, a questo punto, non si possa intervenire direttamente sulla conformazione degli individui, per esempio con le nuove tecniche di editing genetico. È stato infatti provato che la lunghezza dei telomeri è anche legata a caratteristiche ereditarie e non solo allo stile di vita o all'alimentazione. Per esempio, è noto che gli organismi dei bambini di sesso o etnia diversa mostrano comportamenti diversi sotto questo profilo (Ly *et al.*, 2019). A parte tutte le questioni etiche che possono essere sollevate a riguardo di una modificazione della specie umana con i mezzi offerti dall'ingegneria genetica, ci si è pure chiesti se il gioco valga la candela. I telomeri si accorciano al punto che la cellula non riesce più a dividersi, ma al contempo le cellule accumulano nel tempo mutazioni e anomalie. Se si creassero telomeri geneticamente modificati che non si accorciano, le cellule potrebbero moltiplicarsi all'infinito anche quando sono mutate o malate. In altre parole, potremmo non invecchiare, ma essere maggiormente soggetti a tumori o altre patologie. La “data di scadenza” che pende su tutti noi potrebbe servire a evitare questo scenario. E il discorso vale un po' per tutte le terapie *anti-aging*.

A questa obiezione, la letteratura scientifica ha già dato risposte. Uno studio recente sui ratti pubblicato in *Nature Communications* dimostra che una iper-estensione dei telomeri non comporta alcun effetto collaterale indesiderato (Muñoz-Lorente, Cano-Martin & Blasco, 2019). Così i ricercatori raccontano l'esperimento: «Abbiamo generato cellule embrionali di topo (ES) con telomeri più lunghi del normale (telomeri iper-lunghi) in assenza di manipolazione genetica, che hanno contribuito a tutti i tessuti del topo. Per stabilire se i telomeri iper-lunghi hanno effetti deleteri, abbiamo generato topi in cui il 100% delle loro cellule è derivato da cellule ES telomere iper-lunghe». I risultati non presentano ambiguità di sorta. È stato infatti osservato che «questi topi hanno telomeri più lunghi e meno danni al DNA con l'invecchiamento. I topi con telomeri iper-lunghi sono magri e mostrano bassi livelli di colesterolo e LDL, oltre a una migliore tolleranza al glucosio e all'insulina», inoltre «hanno anche meno incidenza di cancro e maggiore longevità». In altri termini, lo studio dimostra che avere telomeri molto più lunghi del normale, oltre a rallentare l'invecchiamento, non solo non aumenta la probabilità di contrarre tumori, ma

al contrario rende meno probabile l'insorgere della patologia. Perlomeno, nei topi.

Quand'anche questi risultati scientifici venissero messi in dubbio da nuovi studi, l'idea che una data di scadenza dell'organismo sia necessaria si presta anche a una critica filosofica. È evidente che, dal punto di vista della specie, del suo mantenimento e della sua evoluzione, gli individui servono fintanto che sono fertili e possono accudire la prole. Dopodiché divengono inutili. Se dovessimo decidere di assecondare la natura, presumendola saggia, dovremmo mettere in dubbio tutta la medicina e l'idea stessa dei servizi sanitari e previdenziali. Non si capisce, insomma, perché gli antibiotici o le ingessature vadano bene, mentre i telomeri non dovrebbero essere toccati. Tanto più che chi critica le novità in campo biomedico è poi spesso il primo ad avvalersene, quando la salute lo abbandona. Si ritorna sempre al principio pragmatico: prima si risolvono i problemi acclarati, poi si affrontano quelli ipotetici. Per chi accetta questo paradigma, la priorità è sconfiggere le malattie e allontanare la morte. Se poi altre patologie dovessero insorgere, nel tempo guadagnato alla vita, si farà il possibile per trovare un rimedio. Non esiste una soluzione efficace *una volta per tutte*. Quella in cui siamo immersi è una lotta continua per la sopravvivenza che pare iscritta nell'istinto degli esseri viventi. Certamente non di tutti, ma della più parte, altrimenti non saremmo qui a parlare.

I possibili scenari

Quelli che abbiamo appena presentato sono soltanto alcuni dei filoni di ricerca nel campo della medicina *anti-aging*. Se si cerca in *Google Scholar* la parola chiave “anti-aging” si ottengono 185.000 lavori scientifici che la contengono. Se si restringe la ricerca agli ultimi dieci anni, si trovano circa 50.000 tra libri e articoli sull'argomento. Altri 28.600 lavori scientifici emergono, se si imposta la ricerca sull'espressione leggermente diversa “anti-ageing”, ovvero il *British spelling* del termine. Il termine “rejuvenation” offre circa 300.000 risultati, ma è evidente che questo termine può essere utilizzato in contesti assai diversi. Si parla anche di ringiovanimento del personale di un'azienda, che viene però ottenuto con mezzi ben diversi. Se si restringe la ricerca alla combinazione del termine “rejuvenation” con “medicine”, gli articoli scientifici che vengono trovati sono comunque tanti: 91.500, per l'esattezza. E parliamo solo dei lavori in inglese. Se si restringe la ricerca alle riviste di classe A (quelle indicizzate in Scopus o Web of Science per intenderci) o alle riviste specializzate (quelle indicizzate in MEDLINE e accessibili con PubMed, per esempio), il numero di articoli cala decisamente, ma resta comunque notevole. Per farla breve, non possiamo qui passare in rassegna *tutta la letteratura sull'argomento*. Quella che abbiamo brevemente discusso serve al nostro scopo. Crediamo di essere riusciti a chiarire che, quando si parla di eterna giovinezza, non si parla del rigurgito

del sogno alchemico di pochi visionari, ma di una enorme macchina scientifica e industriale che si è messa in moto negli ultimi decenni e che sta sfornando studi e scoperte senza sosta. Tutto questo sforzo di risorse economiche e di intelligenze da qualche parte dovrà portare.

Resta però sul campo una domanda alla quale i tanti studi pubblicati sulle riviste di medicina non rispondono: sulla base dello stato dell'arte della medicina anti-invecchiamento, dobbiamo aspettarci a breve una società di soli ventenni? Ebbene, riteniamo che questo scenario sia poco plausibile, perché sono in gioco molti altri fattori che solo una prospettiva sociologica può evidenziare a dovere.

Supponiamo che un elisir di eterna giovinezza efficace e sicuro riesca a superare tutti i controlli scientifici e venga infine approvato per la vendita. Altri ostacoli potrebbero comunque impedirne un uso generalizzato. Una lobby bioetica potrebbe infatti convincere le agenzie governative a restringere l'uso del rimedio a soli scopi terapeutici. Avremmo dunque uno scenario in cui le persone interessate a fermare l'invecchiamento o ringiovanire dovrebbero prima ottenere una prescrizione medica. Poiché tutti invecchiamo, è evidente che si dovrebbe stabilire *in abstracto* il discrimine tra tasso di invecchiamento "normale" e "patologico". Qualsiasi decisione avrebbe un grado di arbitrarietà e forse anche di assurdità. Tuttavia, non è la prima volta che i parlamenti legiferano in modo tale che a una parte della popolazione pare assurdo. D'altro canto, una riflessione su questo scenario pare più che mai opportuna, perché i recenti dibattiti bioetici in relazione alle tecnologie di *human enhancement* vertono proprio sul discrimine tra intervento terapeutico e non terapeutico.

Se un paese dovesse scegliere di percorrere questa strada, è prevedibile la nascita di un turismo medico, come quello innescato dalle leggi restrittive nel campo della procreazione assistita. Proprio l'esempio della fecondazione artificiale dimostra che gli ostacoli legali che paiono ingiustificati possono venire col tempo superati. In Italia, la magistratura ha letteralmente demolito la Legge 40/2004, in ragione dell'incostituzionalità di alcune norme in essa contenute. Analogamente possono essere superati gli ostacoli bioetici relativi alla medicina *anti-aging*. Per esempio, si può arrivare a catalogare l'invecchiamento come una malattia endemica, ma di lieve entità, che il cittadino ha diritto di curare autonomamente, senza bisogno di prescrizioni mediche, come accade per l'emicrania o la rinite. Se non passa l'idea di considerare l'invecchiamento una malattia, volendo tener fermo il principio che la patologia è un'eccezione rispetto alla norma e non ha senso affermare che siamo tutti malati, può comunque passare l'idea che si tratti di un trattamento cosmetico. Anche in questo caso, i trattamenti possono essere liberamente acquistati in farmacia, oppure richiedere il parere o l'intervento di un medico (si pensi alla chirurgia plastica o ad alcuni trattamenti estetici particolarmente delicati). Tuttavia, in genere, il rifiuto viene opposto dallo specialista soltanto quando si ritiene che l'intervento possa causare complicazioni e patologie peggiori, restando dunque

limitato a pochi casi. Una terza possibilità è che gli interventi *anti-aging* vengano inquadrati nella prevenzione medica, come l'assunzione di integratori alimentari, l'esercizio fisico o le diete mirate. Molte malattie, in particolare quelle degenerative, come l'Alzheimer e il Parkinson, si palesano in età avanzata perché sono *parte* del processo di invecchiamento. In quest'ottica, fermare l'invecchiamento non significherebbe soltanto preservare la "bellezza", ma anche la "salute" di un corpo e la "lucidità" di una mente. I senescenti non sarebbero considerati malati, ma si può vietare loro di fare prevenzione in relazione alle malattie degenerative?

Tutto fa pensare che una di queste tre linee interpretative prevarrà. Il fatto che siano stati approvati dalla *Food & Drug Administration* esperimenti su individui "sani" dimostra che sta facendo breccia l'idea che l'invecchiamento non deve essere serenamente accettato come un fatto naturale, o come un accidente del destino, ma deve essere visto come un male da eradicare il più presto possibile. Epperò, come nel caso della procreazione assistita, potrebbero passare anni prima di arrivare alla liberalizzazione. Nel frattempo, a molti cittadini verrebbe impedito l'accesso ai trattamenti. Il che equivarrebbe a una condanna a morte.

Quand'anche un trattamento prodigioso uscisse dai laboratori scientifici e raggiungesse la società più ampia in tempi ragionevoli, non bisogna scordare che quest'ultima è ormai strutturata come un enorme mercato. Viviamo in un'economia capitalistica e chi ha investito ingenti quantità di denaro nella ricerca dell'elisir di eterna giovinezza vorrà poi trarne il maggior profitto possibile. Ciò significa che i trattamenti anti-invecchiamento potrebbero essere messi in vendita a prezzi che non tutti potranno permettersi. Le terapie ormonali, i trattamenti a base di cellule staminali, le trasfusioni di sangue artificiale e una certa classe di farmaci promettono di essere molto costosi, a maggior ragione se passerà la linea che le infusioni possono essere effettuate solo in cliniche autorizzate da personale medico o paramedico.

Naturalmente, possiamo immaginare che, una volta appurato che i trattamenti sono efficaci e sicuri, l'opinione pubblica eserciterà la necessaria pressione sul mondo politico affinché snellisca le procedure, allarghi maglie del mercato, o intervenga con il sistema sanitario nazionale per garantire un accesso generalizzato alle terapie. Se ci sarà ancora democrazia, possiamo prevedere che gli esclusi non accetteranno a cuor leggero di vedere i ricchi perennemente giovani, mentre i più sono condannati a invecchiare e morire. È anche possibile che, dopo aspri dibattiti, la senescenza, la lenta e inesorabile degenerazione degli organi e dei tessuti, con tutte le spiacevoli conseguenze sulle funzioni corporee e sull'estetica del corpo, venga infine classificata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità tra le malattie gravemente invalidanti. Il che si risolverebbe in una pressione sui governi e i parlamenti a non lasciare la soluzione del problema ai soli meccanismi del mercato. Ma prima che questo scenario si inveri passerà tempo. Ci vorranno anni affinché la gente prenda coscienza di quanto sta accadendo e riesca a ottenere ciò che desidera.

Anche quando la gente, guardandosi intorno, avrà preso coscienza della pos-

sibilità di fermare il proprio invecchiamento e i prezzi dei trattamenti saranno diventati accessibili a tutti o quasi, la risposta non sarà immediata e unanime. Per fare un paragone, dal momento in cui è stato inventato il *World Wide Web* al momento in cui mezzo pianeta si è connesso a Internet sono passati più di vent'anni. E mezzo pianeta non è ancora connesso. I cosiddetti *early users*, i pionieri del consumo, appena hanno saputo della novità, si sono recati in un negozio di computer, ne hanno acquistato uno a caro prezzo e lo hanno collegato alla rete telefonica attraverso un modem. Non tutti i cittadini hanno visto subito l'utilità del computer e la necessità della connessione, o hanno considerato giustificato il prezzo. Molti hanno continuato a guardare la televisione. E ancora molti continuano tutt'oggi a preferire questo mezzo d'informazione. Si consideri, inoltre, che molti di quelli che hanno oggi una connessione non hanno mai acquistato un computer. Se la sono trovata bella e pronta nello *smartphone*. Per dire che è stato necessario un cambiamento della tecnica per accelerare l'accesso alla rete.

Si può prevedere che la lentezza della penetrazione delle terapie *anti-aging* nella vita quotidiana sarà ancora più accentuata, perché i trattamenti più efficaci sono piuttosto invasivi. Non si parla di mettere un nuovo oggetto sulla scrivania, come nel caso del computer, ma di agire costantemente sul proprio corpo. Non si tratta nemmeno di prendere una o due pillole al giorno. Se le terapie più efficaci si riveleranno essere quelle legate all'ormone della crescita, alle cellule staminali o alla parabiosi con sangue artificiale, sarà necessario farsi quotidianamente delle iniezioni o delle infiltrazioni. Anche ammesso che molti cittadini impareranno a farsi da soli le iniezioni, nonostante la delicatezza dell'operazione, ci saranno molti cittadini che non vorranno quotidianamente bucarsi o farsi bucare la pelle in zone diverse del corpo, oppure girare con una cannula inserita sottopelle. Ci vorrà tempo perché la gente si abitui a questo stato di cose e non tutti si abitueranno. Certamente, se un numero crescente di persone si avvierà su questa strada, altre saranno indotte a seguire. Chi non lo facesse si porrebbe in una situazione svantaggiosa, soprattutto in un mondo in cui regna la competizione, come quello capitalistico. Un figlio refrattario alle nuove tecnologie potrebbe ritrovarsi genitori biologicamente più giovani di lui. Due coniugi difficilmente potrebbero restare insieme fino a che morte non li separi, se uno decidesse di restare perennemente giovane mentre l'altro si lasciasse invecchiare. Epperò, questo meccanismo trova un limite nella difficoltà stessa della tecnica. Perciò, a meno che non intervenga un cambiamento nella tecnica, è ragionevole prevedere che servirà molto tempo, affinché l'intera società – o la gran parte di essa – si avvii sulla strada dell'eterna giovinezza.

Anche ammesso che un giorno tutti avranno accesso alle terapie anti-invecchiamento, a basso prezzo e magari attraverso trattamenti non eccessivamente invasivi, comunque difficilmente vedremo una società di soli ventenni. La ragione di questa previsione è che una cosa ha maggior valore se è rara. Per spiegare i meccanismi fondamentali dell'economia, in un testo divulgativo, Sergio Ricossa (2001) ha messo giustamente l'accento sul concetto di *scarsità*. Per

dirla con un'iperbole, se acquistiamo una limonata a Milano paghiamo i limoni, mentre se acquistiamo la stessa bevanda in Sicilia paghiamo l'acqua, essendo un bene più scarso degli stessi agrumi. Naturalmente, questo è un discorso che vale fino a un certo punto. Sono più rare le persone che hanno una sola gamba, rispetto a quelle che le hanno entrambe, ma questa non è una buona ragione per farsene amputare una. È nell'ambito delle opzioni positive, soddisfacenti, gratificanti che, in caso di abbondanza, si può attivare un meccanismo di *differenziazione* che affianca quello di *omologazione*. Oggi la giovinezza è cosa rara. Fugge via rapidamente, lasciando solo rimpianti. È dunque ipotizzabile che, se verrà superata la scarsità (o l'assenza) di trattamenti di ringiovanimento, la prima tentazione sarà quella di ringiovanire il più possibile, attivando quindi un meccanismo di omologazione. È lo stesso meccanismo che induce le persone a seguire certe mode nel campo dei *gadget* tecnologici e dell'abbigliamento.

Tuttavia, nelle società umane, e in particolare in una società dominata dall'individualismo come quella capitalistica, c'è anche una marcata tendenza alla *differenziazione*. Il processo è ambivalente. Da un lato, gli individui non vogliono essere esclusi dalle tendenze sociali, dai trend culturali, dalle mode, ma d'altro canto vogliono anche distinguersi per quanto possibile dagli altri. Si osserva, allora, la continua ricerca di un equilibrio tra l'affermazione della propria personalità, anche attraverso il comportamento esteriore o il mero apparire, e l'istinto di socialità, di appartenenza a un gruppo. Questi due meccanismi combinati, nel contesto di un processo economico imperniato sulla transizione dalla scarsità all'abbondanza, dovrebbero indurre gli individui a differenziare in certa misura le scelte. Per dirla in parole semplici, ci sarà senz'altro chi vorrà fermare la propria età biologica a vent'anni, ma non pochi decideranno di apparire (ed essere) trentenni, quarantenni o cinquantenni. Qualche ruga o qualche capello imbiancato potrebbero diventare segni di bellezza, quando saranno scarsi. I segni dell'età potranno essere utilizzati per comunicare – in modo non necessariamente autentico – spirito di avventura, esperienza di vita, o saggezza acquisita col tempo. Qualcuno vorrà persino apparire molto vecchio, per assumere l'aspetto di un guru o un profeta. Dobbiamo aspettarci le scelte più improbabili, a maggior ragione se esse saranno reversibili. Del resto, anche oggi, in assenza di reversibilità delle scelte, vediamo individui che per distinguersi dai simili si sottopongono a interventi chirurgici e tatuaggi i cui risultati estetici lasciano molte altre persone perplesse. Evidentemente, i gusti sono diversi e non c'è ragione per credere che la situazione cambierà in futuro.

L'analisi di scenario che abbiamo appena proposto ha senso, naturalmente, se resteranno invariati certi tratti della nostra società, a partire dall'assetto economico capitalistico. Se dovessimo entrare in una fase nuova, in una società caratterizzata da un diverso sistema politico ed economico, molti altri scenari potrebbero diventare plausibili. Queste speculazioni ci porterebbero però troppo lontano. Preferiamo fermarci qui, lasciando altri ipotetici scenari all'immaginazione del lettore.

Bibliografia

- Abbott A., *First hint that body's 'biological age' can be reversed. In a small trial, drugs seemed to rejuvenate the body's 'epigenetic clock', which tracks a person's biological age*, «Nature», vol. 573 n. 173, 2019.
- Albanna M.Z., Holmes J.H. IV, *Skin Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, Academic Press, Cambridge MA, 2016.
- Baumann G.P., *Growth hormone doping in sports: a critical review of use and detection strategies*, «Endocrine Reviews», vol. 33 n. 2, aprile 2012.
- Beck J.C., McGarry E.E., Dyrenfurth I., Venning E.H., *Metabolic effects of human and monkey growth hormone in man*, «Science», vol. 125 n. 3253, maggio 1957.
- Beck J.C., McGarry E.E., Dyrenfurth I., Venning E.H., *The metabolic effects of human and monkey growth hormone in man*, «Annals of Internal Medicine», vol. 49 n. 5, novembre 1958.
- Bell W., *Foundations of Future Studies. History, Purposes, and Knowledge*, Transaction Publishers, New Brunswick – Londra, 2009.
- Beyret E., H-K. Liao, Yamamoto M., Hernandez-Benitez R., Fu Y., Erikson G., Reddy P., Izpisua J.C. Belmonte, *Single-dose CRISPR–Cas9 therapy extends lifespan of mice with Hutchinson–Gilford progeria syndrome*, «Nature Medicine», vol. 25, 2019.
- Campa R., *Aubrey de Grey e l'eterna giovinezza. La medicina rigenerativa come questione politica*, «Futuri», n. 8, gennaio 2017.
- Campa R., *La medicina rigenerativa. Tra prospettive utopiche e dilemmi etici*, «Futuri», n. 8, gennaio 2017.
- Cole R. D., *Choh Hao Li: April 21, 1913 – November 28, 1987*, «Biographical Memoirs of the National Academy of Sciences», vol. 70, 1996.
- Conese M., A. Carbone, E. Beccia, A. Angiolillo, *The Fountain of Youth: A Tale of Parabiosis, Stem Cells, and Rejuvenation*, «Open Medicine», vol. 12, ottobre 2017.
- Coutts F., Palmos A. B., Duarte R. R. et al., *The polygenic nature of telomere length and the anti-ageing properties of lithium*, «Neuropsychopharmacology», vol. 44, 2019.
- Crowley C., Lodge H.S., *Da domani ringiovanisco. Come invertire l'orologio biologico maschile*, Vallardi, Milano, 2013.
- Fahy G. M., Brooke R.T., Watson J.P., Good Z., Vasanawala S.S., Maecker H., Leipold M.D., Lin D.T.S., Kobor M.S., Horvath S., *Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans*, «Aging Cell», settembre 2019.
- Hofmann B., *Young Blood Rejuvenates Old Bodies: A Call for Reflection when Moving from Mice to Men*, «Transfusion Medicine and Emotherapy», vol. 45 n. 1, gennaio 2018.
- Holt R.I., *Detecting growth hormone abuse in athletes*, «Analytical and Bioanalytical Chemistry», vol. 401 n. 2, Agosto 2011.
- Horvath S., *DNA methylation age of human tissues and cell types*, «Genome Biology», vol. 14 n. 10, 2013.
- Li X.L., Li G.H., Fu J. et al., *Highly efficient genome editing via CRISPR–Cas9 in human pluripotent stem cells is achieved by transient BCL-XL overexpression*, «Nucleic Acids Research», vol. 46 n. 19, novembre 2018.

- Ly K., Walker C., Berry S. *et al.*, *Telomere length in early childhood is associated with sex and ethnicity*, «Scientific Reports», vol. 9, 2019.
- Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences, *Cellular aging is linked to structural changes in the brain: Telomeres on human chromosomes change together with brain structure*, «ScienceDaily», 27 settembre 2019.
- Muñoz-Lorente M.A., Cano-Martin A.C., Blasco M.A., *Mice with hyper-long telomeres show less metabolic aging and longer lifespans*, «Nature Communications», vol. 10, 2019.
- Proietti M., *Le trasfusioni di sangue anti-età: l'esperimento fa discutere*, «Il Giornale», 5 settembre 2017.
- Puhlmann L.M.C., Valk S.L., Engert V., Bernhardt B.C., Lin J., Epel E.S., Vrticka P., Singer T., *Association of Short-term Change in Leukocyte Telomere Length With Cortical Thickness and Outcomes of Mental Training Among Healthy Adults*, «JAMA Network Open», vol. 2 n. 9, 2019.
- Ricossa S., *Impariamo l'economia*, Rizzoli, Milano, 2001.
- Shuai Y., Ma Y., Guo T., Zhang L., Yang R., Qi M., Liu W., Jin Y., *Dental Stem Cells and Tooth Regeneration*, «Advances in experimental medicine and biology», n. 1107, 2018.
- Trakarnsanga K., Griffiths R., Wilson M. *et al.*, *An immortalized adult human erythroid line facilitates sustainable and scalable generation of functional red cells*, «Nature Communications», vol. 8, 2017.
- Truong V.A., M.-N. Hsu, N.T.K. Nguyen, M.-W. Lin, C.-C. Shen, C.-Y. Lin, Y.-C. Hu, *CRISPRai for simultaneous gene activation and inhibition to promote stem cell chondrogenesis and calvarial bone regeneration*, «Nucleic Acids Research», vol. 47 n. 13, luglio 2019.
- Zarse K., Terao T., Tian J. *et al.*, *Low-dose lithium uptake promotes longevity in humans and metazoans*, «European Journal of Nutrition», vol. 50 n. 5, agosto 2011.