

3 - Ridimensionare l'Invecchiamento

L'invecchiamento ci ha tenuti in una stretta psicologica da quando ne siamo venuti a conoscenza e questa stretta è rimasta immutata fino ai giorni nostri. Ho discusso nel Capitolo 2 l'effetto che ciò ha sul nostro sforzo a pensare razionalmente che cosa terribile l'invecchiamento sia, e ho spiegato perché questa irrazionalità è stata (ab)usata al fine di avere una plausibile scusa psicologica quando non c'era nessuna speranza di contrastare l'invecchiamento e perché tutto questo è ancora ora un ostacolo difficile da superare.

Inoltre c'è una complicazione. Vi ho detto che abbiamo di recente raggiunto un punto in cui siamo in grado di intervenire razionalmente nello sviluppo di terapie per combattere l'invecchiamento; il resto del libro in gran parte è un resoconto del mio approccio preferito per il raggiungimento di questo scopo. Ma per essere sicuro che possiate affrontare la lettura del suddetto con una mente quanto più aperta possibile, ho bisogno di anticipare un aspetto particolarmente insidioso di quella che definisco la passività pro-invecchiamento: il fatto che la maggior parte delle persone già sa, nel profondo del cuore, che vi è la possibilità che l'invecchiamento un giorno sarà sconfitto.

E perché questo sarebbe un problema? Effettivamente, a prima vista, potreste pensare che questo renderebbe più semplice il mio lavoro poiché vuol dire che questa situazione di passività nei confronti dell'invecchiamento non è radicata così in profondità. Purtroppo, però, le illusioni che siamo noi stessi a creare non funzionano in maniera così semplice. Così com'è razionale essere irrazionali riguardo il *desiderare* di invecchiare per essere in pace con questa condizione, è altresì razionale essere irrazionali riguardo la reale *fattibilità* di sconfiggere l'invecchiamento quando la possibilità di eliminarlo nel breve termine è bassa. Se pensate ci sia anche solo l'1% di possibilità di sconfiggere l'invecchiamento nell'arco della vostra vita (o in quella di una persona che amate), questa piccola speranza vi attanaglierà senza andarsene e renderà la vostra passività nei confronti dell'invecchiamento un qualcosa di spiacevolmente misero, nonostante abbiate lavorato duramente per convincere voi stessi che oggi come oggi l'invecchiamento non è una cosa così negativa dopotutto. Se invece siete realmente convinti che l'invecchiamento è un qualcosa di immutabile allora potete dormire sonni tranquilli.

Il punto chiave in ciò che ho appena detto, naturalmente, è il concetto: “quando la possibilità di eliminarlo nel breve termine è bassa”. Una volta che questa possibilità diventa realizzabile, la cosa migliore che possiate fare è impegnarvi per rendere ciò realtà -non solo con la ricerca scientifica naturalmente, ma anche mobilitando, convincendo, aiutando gli altri (non ultimi coloro che hanno a che fare con i finanziamenti per la ricerca) per svegliarli da questa loro passività riguardo questo problema. Viceversa, se la possibilità di sconfiggere l'invecchiamento rimane comunque piccola indipendentemente da ciò che possiate fare, il rapporto costo-benefici nell'abbandonare il vostro confortevole praticello potrebbe sbilanciarsi nell'altro senso, a favore di applicare la stessa irrazionalità nell'ammettere l'esistenza di una possibilità di questo tipo come potreste fare riguardo i pro e i contro dell'invecchiamento.

Pertanto in questo capitolo andrò a descrivere cos'è in termini pratici l'invecchiamento così da ridimensionarlo per voi. Nel fare ciò ho intenzione di mostrarvi che l'assunto generale che l'invecchiamento è un fenomeno diverso da tutte le altre condizioni di salute, anche indipendentemente dai desiderabili progressi nella medicina, non ha dalla sua nessuna effettiva prova tangibile. Così, entro la fine del capitolo, vi avrò messo nella scomoda posizione di avere ancora *voglia* di credere (per la vostra tranquillità) che l'invecchiamento è immutabile e quindi non vale la pena preoccuparsene, ma *non credendoci* più con la stessa intensità di prima. Da quel momento in poi il mio compito sarà quello relativamente semplice di spiegare perché le nostre possibilità di sconfiggere l'invecchiamento nel prossimo futuro non sono solo maggiori di zero, ma abbastanza alte da giustificare il mio tentativo di eliminare, innanzitutto, la vostra passività nei confronti dell'invecchiamento. E' giustificato perché, una volta che questa passività non ci sarà più, voi -sì, proprio voi- potrete fare la differenza su quanto presto l'invecchiamento sarà sconfitto e la soddisfazione che riceverete da questo sforzo supererà di gran lunga qualsiasi sollievo avreste trovato nella precedente certezza che l'invecchiamento non potesse essere mai sconfitto.

L'Illusorio Confine tra Invecchiamento e Malattia

Si è soliti dire che le persone muoiono di vecchiaia, ma se prestate attenzione a quello che è scritto nei certificati di morte, raramente è la vera causa. La dicitura “per cause naturali” è stata comunemente accettata come motivazione generica quando la morte si verificava in età avanzata e in mancanza di una patologia ben definita. Oggi come oggi tuttavia, questa è considerata un'informazione inadeguata e i medici legali o i loro equivalenti, scendono più nello specifico.¹ Tutti noi però sappiamo che poche persone muoiono effettivamente in questo modo -non per un attacco di cuore, non per una polmonite o un'influenza, non per un cancro, neanche per un ictus, ma in maniera indolore, spesso nel sonno, perché il loro cuore semplicemente si ferma. Queste persone relativamente fortunate muoiono effettivamente di vecchiaia.

Questo mi porta alla prima, delle molte volte in questo libro, in cui devo esercitare la spiacevole attività di mostrare un'abusata distorsione dei fatti perpetrata -spesso involontariamente, me ne rendo conto- da un gran numero di esperti ricercatori nel campo della biogerontologia, lo studio di come agisce l'invecchiamento. Questa distorsione è stata ormai generalmente presa per il terribile errore che è stato, ma le disastrose conseguenze nel relativo campo di ricerca si fanno ancora sentire, e probabilmente ci saranno per molti anni a venire. Tra gli anni 1950, '60 e '70, mentre la gerontologia stava spingendo con forza per essere riconosciuta come una disciplina biologica a tutti gli effetti, si sviluppò l'idea secondo cui i problemi legati all'invecchiamento dovevano essere visti come divisi in due fenomeni distinti: da un lato, i problemi legati alla vecchiaia, dall'altro l'“invecchiamento stesso”. Questa distinzione è stata pubblicamente *difesa* sulla base che tutti invecchiano, mentre nessuna malattia legata all'invecchiamento è universale. La *motivazione* di questa distinzione, d'altronde, era puramente pragmatica: isolando la loro area di competenza a livello scientifico, i gerontologi speravano di circoscriverla anche a livello finanziario.

E la isolarono, in particolare con la creazione (mentre il Presidente Richard Nixon stava prestando poca attenzione alla cosa, così si dice) del National Institute on Aging.² Fin qui tutto bene, ma non era abbastanza. Tutti i gerontologi sanno benissimo che non è un caso che le malattie della vecchiaia sono legate all'età: compaiono in età avanzata perché sono conseguenza dell'invecchiamento o (per dirla in altra maniera) perché l'invecchiamento non è né più né meno della *somma delle prime fasi* delle varie malattie legate all'invecchiamento. I gerontologi sapevano questo anche prima. Allora avrebbero anche dovuto vedere a quel tempo che sbandierando la retorica spicciola che “l'invecchiamento non è una malattia”, stavano costruendo un immenso ostacolo per loro stessi nel lungo periodo: la risposta da parte dei politici fu allora che se non si trattava di una malattia, perché avremmo dovuto spendere soldi per combatterlo? Questo avvenne decenni fa e ancora oggi non mostra segni di scomparire. I gerontologi oggi sottolineano più e più volte che se potessimo posticipare l'invecchiamento anche solo di poco ricaveremmo molti più benefici in termini di salute rispetto a quelli che deriverebbero da scoperte, magari scientificamente anche più rilevanti, relativamente a patologie specifiche, ma i loro finanziatori più e più volte hanno mostrato di non recepire il messaggio.³ Ritengo distruttiva l'inesatta retorica dei gerontologi, risultante dalla loro sbagliata politica nei decenni passati, che ha portato a questa radicata resistenza rispetto ad una semplice, ovvia e (limitatamente al relativo campo) universalmente accettata verità sui benefici potenziali nel ritardare l'invecchiamento.

Vi ho detto poco fa che le malattie legate all'età sono semplicemente conseguenze dell'invecchiamento; ora vi dirò perché ne sono convinto. Nel farlo, vi dirò anche perché l'invecchiamento lavora a intervalli di velocità differenti per arrivare a ciò -all'interno del singolo individuo, tra individui diversi ed anche tra specie diverse.

Perché l'Invecchiamento non ha bisogno di un Orologio

Il fatto che una buona percentuale di persone muore per cause naturali, più che per malattie specifiche, potrebbe a prima vista suggerire che l'invecchiamento è un processo indipendente dalle malattie: un qualcosa che aumenta la *predisposizione* delle persone ad ammalarsi (rendendo così le malattie più probabili tra gli anziani) ma anche un qualcosa che ci uccide se non lo fa prima la malattia. Questo è vero solo a metà. Gli anziani infatti sono più vulnerabili alle malattie infettive, perché un effetto dell'invecchiamento è l'indebolimento del sistema immunitario. Tuttavia, la maggior parte delle malattie della vecchiaia hanno solo una piccola, se presente, componente infettiva: sono per la maggior parte o totalmente intrinseche. Prendete il cancro per esempio. Alcuni tipi di cancro colpiscono i giovani, ma la maggior parte non colpisce mai persone con un'età inferiore ai quarant'anni o giù di lì (eccetto per coloro che hanno rare carenze congenite nella riparazione del DNA). Alcuni tipi di cancro sono causati da infezioni virali -il più noto tra questi è il cancro alla cervice, causato dal virus del papilloma umano. Ma la principale causa scatenante del cancro è semplicemente l'accumulo col passare del tempo di mutazioni nei nostri cromosomi. Le mutazioni sono inevitabili: esse si verificano come un effetto collaterale puramente intrinseco nella nostra biologia. Il periodo in cui si verificano maggiormente è quando il DNA dei nostri cromosomi viene replicato durante il processo di divisione cellulare. L'accumulo di mutazioni è quindi parte del processo di invecchiamento e il cancro è sostanzialmente conseguenza dell'invecchiamento -o, se preferite, parte degli stadi più avanzati del processo di invecchiamento.

Il tutto suona abbastanza semplice, vero? Eppure c'è una presunzione diffusa -condivisa anche da alcuni biologi- che l'invecchiamento è un qualche tipo di fenomeno misterioso qualitativamente diverso da ogni altra malattia: qualcosa che ha esulato, e quindi esulerebbe sempre, la spiegazione biologica.

Ci sono diverse giustificazioni cardine alla base di questa presunzione e io le descriverò brevemente dicendo quali sono e perché sono sbagliate.

La prima è che l'invecchiamento procede molto più lentamente di qualsiasi specifica malattia. Con tale lentezza, infatti, che difficilmente notiamo il suo progredire, laddove invece ci accorgiamo immediatamente del più veloce progredire di problematiche come il cancro o il diabete. Questa differenza è importante, ma in realtà è semplicemente quello che una persona dovrebbe aspettarsi dato che l'invecchiamento è un spirale che punta verso il basso. Più l'età avanza, più le nostre funzioni di autoriparazione si indeboliscono, in questo modo il nostro corpo è meno pronto a contrastare l'invecchiamento, e quindi invecchiamo sempre più velocemente. Quindi è prevedibile che le ultime fasi del processo di invecchiamento, le malattie, vadano più velocemente che negli stadi precedenti.

Un altro aspetto che lascia perplessa la gente riguardo l'invecchiamento è che esso avanza a velocità molto diverse tra specie differenti ma a tassi simili in tutti i membri di una data specie. Questo porterebbe a pensare l'esistenza di un qualche tipo di orologio interno che guida il processo, settato a velocità differenti in specie diverse. Ciò che si è capito è che questo orologio è in qualche modo immune da un qualsivoglia intervento biomedicale, perché cambiare la sua velocità equivarrebbe a smettere di essere umani. Ma entrambe le assunzioni non sono corrette per due motivi.

Innanzitutto, anche se ci fosse un orologio di questo tipo, potremmo in linea di principio posticipare le fasi più avanzate dell'invecchiamento senza cambiare la velocità dell'orologio stesso -ne parlerò sotto. In secondo luogo, se ci fosse un orologio di questo tipo, perché non dovrebbe essere possibile intervenire con qualche meccanismo biomedicale? Il fatto che organismi della stessa specie tendano ad invecchiare alla stessa velocità è semplicemente una conseguenza del fatto che sono geneticamente molto simili tra loro. Non dice nulla su cosa si possa o meno modificare tramite una qualche tecnologia biomedicale.

Forse il motivo principale per cui si crede che ci sia un "orologio dell'invecchiamento" è il fatto che le varie manifestazioni dell'invecchiamento (incluse le malattie legate all'età) tendono tutte a presentarsi suppergiù alla stessa età nei diversi individui di una data specie. Quindi questo vuol dire che c'è in sicuramente un orologio centrale che regola l'invecchiamento, che ticchetta facendo

comparire queste malattie lungo strada, vero? No -e, di nuovo, per due importanti motivi. Il primo è che questo è esattamente ciò che ci si aspetterebbe se i problemi della vecchiaia fossero solo gli stadi più avanzati di un processo di decadimento dalle mille sfaccettature, a condizione che però il sistema abbia una caratteristica chiave: un ricco livello di *interconnessione* tra i vari legami di causa ed effetto. Se molte cose vanno lentamente rovinandosi durante la vita, ed il loro accumulo ha ripercussioni su esse stesse e sul loro legame *reciproco* accelerandole, allora è normale procederanno tutte suppergiù alla stessa velocità raggiungendo un “livello critico” (con la manifestazione in una malattia clinicamente identificabile) più o meno alla stessa età. E questa interconnessione è, senza ombra di dubbio, presente nel processo di invecchiamento.

In secondo luogo, se pensiamo un momento alla base evolutiva dell'invecchiamento possiamo facilmente vedere che, anche *senza* tutta questa interconnessione tra le catene di eventi che portano alle varie malattie dell'invecchiamento, ci aspetteremmo ancora che queste emergano tutte più o meno alla stessa età. Questo perché se avessimo geni che ci difendessero contro una particolare causa di morte in maniera così efficiente che tutti morirebbero per altre cause prima che per quella specifica, quei geni non sarebbero protetti dalla selezione evolutiva e si accumulerebbero in maniera imprevedibile, con leggere modifiche tra una generazione e la successiva. Durante l'evoluzione, quindi, l'efficacia di quei geni diminuirebbe a tal punto che la malattia per cui ci proteggevano si presenterebbe alla stessa età di tutte le altre legate all'invecchiamento.

Un altro motivo diffuso ma sbagliato per pensare che l'invecchiamento sia qualcosa di speciale è che è “universale” -cioè accade a tutti. Beh, sì: se vivete abbastanza, mostrerete i segni dell'invecchiamento. Ma questo è soltanto un corollario di quanto ho detto prima riguardo la velocità -che l'invecchiamento è veramente lento rispetto alle malattie relative all'età. Dal momento che il periodo che intercorre tra la loro diagnosi e la morte è piuttosto breve, molte persone muoiono di una data malattia prima che ne emergano altre, o al massimo quando queste si trovano ad una fase troppo precoce per essere diagnosticate. Ma se quelle persone non avessero sofferto della malattia che li ha uccisi, sarebbero vissuti abbastanza da morire per tutte le altre. In realtà, *tutte* le malattie legate all'invecchiamento sono universali, nel senso che le avrete sicuramente se non avete qualcos'altro prima.

Pertanto, nel concludere questo paragrafo, spero di avervi convinto che l'invecchiamento non è qualcosa di intrinsecamente misterioso, al di là della nostra immaginazione. Non c'è nessuna bomba ad orologeria -semplicemente un accumulo di danni. L'invecchiamento del corpo, così come nel caso di una macchina o di una casa, è semplicemente un problema di manutenzione. E naturalmente, abbiamo auto vecchie di qualche secolo e (solo in Europa comunque!) edifici di migliaia di anni ancora efficienti come quando furono costruiti -nonostante il fatto che non furono progettati per durare neanche una frazione di questo tempo. Perlomeno, l'esempio delle macchine e degli edifici regala un seppur cauto ottimismo che l'invecchiamento possa essere posposto indefinitamente grazie a interventi accurati e frequenti.

Il Corollario che la Maggior parte degli Esperti Condivide

Tutto ciò che ho cercato di spiegare sopra è ben noto ai biogerontologi, cioè a coloro che studiano l'invecchiamento. Dal modo in cui molti biogerontologi procedono per posporre la vecchiaia, tuttavia, potreste pensare che non lo conoscano affatto. Coloro che combattono specifiche malattie analizzano il modo con cui la malattia progredisce e cercano di trovare interventi per interromperlo. Nella gerontologia, tuttavia, il principale modus operandi di procedere è quello di confrontare organismi che invecchiano a velocità differenti -specie differenti o individui della stessa specie in condizioni diverse- e trovare metodologie per copiare o estrapolare quelle differenze che portano l'invecchiamento a procedere più lentamente. Questa è in realtà una sconfitta a priori, dal momento che non cercano minimamente di scomporre e interrompere il processo ma lo trattano come una

scatola chiusa. E' veramente sorprendente se considerate che i biogerontologi di sicuro lavorano duramente per analizzare il processo di invecchiamento nel tentativo di capirlo -non solo per combatterlo (sfortunatamente questi due obiettivi portano a diversi modi di procedere). Piuttosto, le strade più promettenti per posporre l'invecchiamento sono interrompendo i percorsi alla base, proprio come facciamo per specifiche malattie. Così, dal momento che l'invecchiamento è soltanto un accumulo di danni, dovremmo cercare il modo di limitare tale accumulo. Ritournerò su questo delicato passaggio nel prossimo capitolo e a seguire.

Perché Correggere l'Invecchiamento è più semplice che Riparare allo stesso Modo Macchine Complesse

Passiamo ora ad un altro motivo che le persone spesso adducono per restare ancorati alla convinzione che l'invecchiamento sia intrinsecamente inaccessibile tramite intervento biomedicale. Se l'invecchiamento è solo accumulo di danni, e il corpo è solo una macchina complessa, è ovvio che possiamo applicare gli stessi principi per limitare i danni da invecchiamento come facciamo per limitare il danneggiamento alle macchine. Ma le persone a volte sottolineano che il corpo ha una serie di propri processi di autoriparazione e auto manutenzione, che le macchine semplicemente non hanno, quindi non possiamo essere completamente paragonati a delle macchine.

Così, sostengono, la manutenzione delle macchine non è un paragone appropriato quando si parla di manutenzione del corpo umano. Vi invito allora a riflettere per un momento su quello che sto per dirvi. Abbiamo macchinari di riparazione e manutenzione automatici. Perché mai sarebbe *più difficile* mantenere i nostri corpi in buone condizioni? Chiaramente vale anche il contrario: se i nostri corpi stanno facendo da soli la maggior parte del lavoro, abbiamo *meno* da fare con la tecnologia biomedicale.

Permettetemi di ripetere che non sto dicendo che il lavoro sia semplice. Il corpo umano è un qualcosa di veramente grande e molto più complesso di qualsiasi altra macchina costruita -e per di più non siamo stati noi a progettarlo, quindi dobbiamo prima reingegnerizzarlo per capire bene il suo funzionamento e quindi mantenerlo efficiente. Ma questo non cambia la logica di cui sopra: la naturale capacità di autoriparazione con cui siamo nati è il nostro *alleato* nella crociata contro l'invecchiamento, non il nostro nemico.

Posporre l'Invecchiamento nei Laboratori di Ricerca: non più Solo Teoria

Ormai potrei aver accontentato alcuni lettori che, in effetti, l'invecchiamento non è un fenomeno mistico, al di là della portata di semplici esseri umani mortali. Sono ben consapevole, tuttavia, che molte persone trovano queste argomentazioni solo teoriche non molto convincenti, anche se non sembrano esserci contraddizioni evidenti in queste argomentazioni. Tali persone -voi forse- giungono più facilmente ad una ragionevole conclusione se questa è sostenuta da prove concrete. Sarete lieti di sapere allora che per diversi decenni gli scienziati nei loro laboratori di ricerca non hanno fatto altro che trovare modi per allungare la vita di vari organismi. In particolare, hanno fatto ciò non estendendo il loro periodo di declino nella parte finale della loro vita, né (in linea di massima) lasciandoli in uno stato di non crescita per molto tempo, ma estendendo il periodo di picco di salute e forza che intercorre tra maturità e vecchiaia.

Una tecnica molto promettente di estensione della vita è stata scoperta più di venti anni fa da un giovane ricercatore canadese di nome Michael Rose, che ora è professore all'Università della

California, Irvine. Rose è un biologo evolucionista e in quel momento aveva già una conoscenza approfondita dei modi con cui l'evoluzione ottimizza la longevità di una specie per la sua nicchia ecologica. Si rese conto che potrebbe essere possibile *allevare* gli organismi per vivere di più, alla stregua delle famiglie Howard nel racconto di fantascienza di Robert Heinlein: "*Lazarus Long, l'Immortale*", seguendoli per molte generazioni e permettendo solo a quella con una vita più lunga (in realtà coloro che avevano una vita riproduttiva più lunga) di contribuire alla generazione successiva. Sarebbero necessarie molte più generazioni di quelle descritte da Heinlein, ma Rose lavorò con i moscerini della frutta che raggiungono la maturità solo una settimana dopo il loro concepimento. Fece un lavoro spettacolare: Rose fu finalmente in grado di estendere la loro durata media di vita di due volte rispetto alla popolazione iniziale di moscerini.⁴

Questo approccio benché impressionante, aveva un fondamentale e anche abbastanza importante limite -una limitazione che probabilmente non vi è sfuggita. In particolare: non può essere applicata a voi ma solo alle vostre (molto lontane) generazioni. Rose lo sapeva naturalmente e più di recente ha lavorato molto duramente per identificare i fattori genetici, e quindi molecolari, di questa estensione della vita con il fine di trovare eventuali terapie che potrebbero funzionare su coloro di noi che sfortunatamente non rimarranno abbastanza in vita. Ma fino ad ora tutto ciò che ha sono lontani *discendenti longevi* di mosche che inizialmente avevano una vita breve.

Fortunatamente ci sono stati altri successi nei laboratori di ricerca che non hanno questa limitazione. Il primo e meglio conosciuto modo di ritardare l'invecchiamento in laboratorio fu scoperto nel lontano 1930 da un ricercatore di nome Clive McCay, lavorando su topi da laboratorio.⁵ Si chiama restrizione calorica -o a volte restrizione dietetica, restrizione energetica o restrizione alimentare. E' un concetto straordinariamente semplice: se si alimentano i roditori (ma in realtà una gran varietà di altri animali) un po' meno di quanto questi vorrebbero, allora tendono a vivere più a lungo rispetto a quelli che mangiano tutto il cibo che vogliono. Ciò accade non semplicemente perché questi animali tendono a mangiare troppo se gli se ne dà la possibilità diventando quindi obesi: gli animali che "mangiano con parsimonia" e mantengono un peso corporeo costante per la maggior parte della loro vita vivono anche meno di quelli a cui si dà meno cibo.

Il successivo ricercatore (non tenendo conto di Rose) a dare un grande contributo nel ritardare l'invecchiamento fu un genetista mentre lavorava con un terzo, quasi altrettanto ampiamente studiato, modello di organismo: il verme nematode *Caenorhabditis elegans*. Il suo nome è Tom Johnson. Non fu, strettamente parlando, lo scopritore del fenomeno che sto per descrivervi -il cui onore della scoperta va ad uno dei suoi collaboratori- ma ha guidato il lavoro su questa metodologia per molti anni e quindi in genere lo si identifica direttamente con lui, quindi mi concentrerò sulla sua persona per il momento. Ciò che Johnson e i suoi colleghi scoprirono e ricercarono era una mutazione in un singolo, ben identificato, gene *che da solo* -senza nessun'altra soppressione selettiva utilizzata da Rose- aggiungeva almeno il 50 per cento di durata di vita in salute ai suoi vermi.⁶ Questo è stato un immenso passo avanti, perché un singolo gene può essere modificato in provetta e introdotto in un organismo tramite la *terapia genica*: tramite terapia genica germinale, che si applica solo ai discendenti dell'organismo che riceve il trattamento o tramite terapia genica somatica, che coinvolge anche l'organismo che riceve il trattamento. La terapia genica somatica per gli esseri umani è ancora agli albori, ma c'è molta fiducia che alla fine funzionerà senza problemi. La terapia genica germinale umana solleva questioni etiche (anche se ci sono approcci tecnici per ovviarle). Ma come prova in linea di principio, il ritardare l'invecchiamento tramite una singola, ben definita alterazione genetica è molto più vicina all'applicazione clinica di qualsiasi altra metodologia che coinvolga la selezione per molte generazioni e interessi un numero sconosciuto di geni.

Forse proprio per questo, ed anche in parte per altri metodi sperimentali coinvolti, il traguardo di Johnson ha avviato un massiccio aumento di tentativi di identificare alterazioni genetiche negli animali da laboratorio che potrebbero ritardare il loro invecchiamento. Questa impennata in realtà ha richiesto alcuni anni per concretizzarsi, ma quando un secondo laboratorio (quello di Cynthia Kenyon dell'Università della California a San Francisco) identificò una mutazione in un gene

diverso, sempre nei nematodi, che estendeva la loro vita persino più della mutazione individuata da Johnson, questo tema diventò uno dei più seguiti di tutta la biologia.⁷ Kenyon e altri massimi ricercatori nel campo della biogerontologia furono in grado di pubblicare quasi tutti gli scritti del loro rilevante lavoro in riviste molto importanti -riviste in cui scienziati di altri campi possono ritenersi fortunati se riescono a pubblicare un paio di volte in tutta la loro carriera.

Le mutazioni di Johnson e Kenyon riguardavano differenti geni, ma questi geni partecipano in gran parte allo stesso tipo di processi metabolici. In particolare aiutano a mediare una traiettoria di sviluppo alternativa rispetto a quella che normalmente i nematodi senza l'alterazione seguono, chiamata percorso *dauer*. Quando una larva di nematode segue il percorso *dauer*, sospende il suo sviluppo per un periodo che può essere persino molto più lungo dell'intera vita di un nematode che segue il percorso normale, cioè una traiettoria non *dauer*. Cosa, potreste chiedere, innesca questa scelta nello sviluppo? E quale processo “li riavvia” e permette di riprendere il normale percorso di sviluppo di nematodi normali? Beh, si dà il caso che il generico “grilletto” che permette di entrare nel percorso *dauer* è la fame e l'uscita da tale percorso è stimolata dalla presenza di cibo. In altre parole, il percorso *dauer* è né più né meno che la versione estrema nei nematodi della risposta alla restrizione calorica nei roditori.

Dopo le scoperte di Johnson e Kenyon, molte altre mutazioni sono state trovate -non solo nei nematodi ma anche nei moscerini della frutta e nei topi- che estendono significativamente la durata della vita, e quasi tutte queste mutazioni hanno un meccanismo genetico disturbato che media la percezione o il metabolismo dei nutrienti. In generale le mutazioni conferiscono un ritardo dell'invecchiamento al più uguale a quello ottenibile semplicemente limitando l'assunzione di calorie.⁸ Alcune pubblicazioni apparse negli ultimi anni riportano un aumento della durata della vita nei gatti provocata dalla riduzione dello *stress ossidativo*,^{9,10,11} ma io per il momento sono cauto per quanto riguarda la riproducibilità di questi risultati, dato che un numero enorme di tentativi di rinviare l'invecchiamento nel topo di laboratorio in questo modo sono sempre falliti.

A questo punto quindi, posso portare la vostra attenzione su un argomento con un doppio risvolto piuttosto interessante, cioè che l'invecchiamento è un qualcosa che vale la pena affrontare. Da un lato saremmo in grado, *in linea di principio*, di rinviare l'invecchiamento di molto, considerando *già ora* siamo in grado di fare ciò nei laboratori di ricerca. Questo ci offre sicuramente un grande ottimismo che in un futuro non troppo lontano faremo la stessa cosa in una clinica.

Non è vero?

In effetti difficilmente avrei scritto questo libro se questa non fosse la mia conclusione finale.

Tuttavia la parola chiave qui è “finale”. Prima di chiudere questo capitolo, devo spiegare perché la restrizione calorica e la sua riproduzione tramite la genetica non sono, in realtà, i modi più promettenti per combattere l'invecchiamento umano.

Restrizione Calorica e la sua Riproducibilità: un Falso Mito

Conoscete qualche perfezionista?

Io sì -e da sempre dato che mia madre è una di quelli. Sicuramente non sarei dove sono ora senza mia madre, e mi riferisco alla sua influenza su di me così come il suo duro lavoro e la determinazione per darmi il migliore inserimento possibile nella vita. Ma ci sono indubbiamente alcuni aspetti in cui la sua educazione nei miei confronti mi ha mostrato esempi negativi, e il suo perfezionismo è forse quello più evidente. Ho l'impressione che per molti versi questo le ha impedito di raggiungere obiettivi che avrebbe sicuramente raggiunto nella sua vita, quindi non ho mai permesso che mi facesse diventare un perfezionista -e di certo non l'ho mai rimpianto.

Cosa c'è di sbagliato nel perfezionismo? Tutti sappiamo qual'è il problema principale: *Il perfezionismo richiede tempo*. La maggior parte delle persone sono interessate a portare a termine ciò che fanno, e ci molte circostanze in cui un lavoro veloce e superficiale è la strategia migliore,

perché i vantaggi legati alla “velocità” superano gli svantaggi della “superficialità”. Ci sono sicuramente altre circostanze in cui il rapporto d'equilibrio è invertito, anche se -dove è preferibile un approccio più accurato, è anche vero che ci deve essere una buona intuizione e un buon senso nel capire quanta attenzione al dettaglio dare in ogni particolare caso.

Si potrebbe pensare che i due paragrafi precedenti siano una digressione un po' drammatica, ma lasciate che vi sorprenda riportando il mio filo logico a poco prima della restrizione calorica e delle sue limitazioni con una semplice frase. La risposta in termini di estensione della vita dovuta alla privazione di nutrienti non è né più né meno che la manifestazione della reazione geneticamente programmata di un organismo riguardo l'appropriato grado di attenzione al dettaglio che dovrebbe esercitare nei propri confronti giorno dopo giorno per garantire il funzionamento molecolare e cellulare -e dal momento che quello è tutto ciò che abbiamo, non è suscettibile ad un sostanziale miglioramento tramite una immediata tecnologia biomedicale.

Ma procediamo con ordine.

Ho spiegato in precedenza in questo capitolo, che non ci sono geni per l'invecchiamento nella maggior parte delle specie, semplicemente perché i geni sopravvivono solo se portano abbastanza benefici (e con ciò si garantiscono la sopravvivenza tramite selezione evolutiva) rivoluzionari tra il continuo flusso di mutazioni casuali che caratterizzano tutti i geni durante l'evoluzione, e un gene non può portare nessun beneficio se si perde nella media di benefici che sarebbero comunque avvenuti nel processo totale. Le uniche specie in cui l'invecchiamento è attivamente guidato da un meccanismo genetico sono quelle (come il salmone) in cui c'è qualche motivo per l'invecchiamento e la *rapida* morte -qualcosa che non accade normalmente ad una macchina che ha funzionato bene per molto tempo prima. L'invecchiamento lento, del tipo che si vede in quasi tutte le specie, è lo scenario standard, così nessun gene che lo causa può sopravvivere.

Ciò per cui certamente abbiamo geni, al contrario, è per la panoplia di processi di interazione che trasforma ognuno di noi da una singola cellula ad un essere adulto fertile che mantiene la buona salute e la fertilità fino ad un'età in cui (in condizioni di cattività) è molto probabile soccombiamo per mancanza di cibo, in quanto prede e così via.. Ora, cosa ha a che vedere questo con il perfezionismo? Beh, il motivo per cui abbiamo geni che ci sostengono fino a quando molto probabilmente verremmo uccisi è perché maggiore è il nostro periodo fertile, più tempo abbiamo per garantirci una progenie numerosa così abbiamo più possibilità di trasmettere i nostri geni alle generazioni future.

Ma per quanto riguarda l'altra estremità del nostro periodo fertile, cioè l'inizio? Vale la stessa cosa: prima raggiungiamo la maturità sessuale, maggiore possibilità avremo di fare figli prima della nostra morte. Ma c'è un problema: l'inizio e la fine dell'età fertile non sono indipendenti l'uno dall'altro. Lo sviluppo da una singola cellula a un adulto fertile è un processo più complesso di quanto pensiamo e gli sbagli ci sono sempre stati nel mentre. Ora potete probabilmente vedere la luce alla fine del tunnel: l'organismo deve scegliere tra fare un lavoro veloce e superficiale riguardo il suo sviluppo, portando ad una fertilità precoce ma fermando lo sviluppo, oppure fare un lavoro più minuzioso che ritarda la maturità sessuale ma crea alla fine una macchina maggiormente oliata. E un animale realizzato con più superficialità in media vivrà di meno -in parte perché potrebbe essere meno abile a difendersi dai predatori, dalle carestie e cose simili, ma anche perché il danno molecolare e cellulare che si verifica durante il periodo della maturità ha iniziato prima il processo di invecchiamento. C'è un'abbondante documentazione che testimonia che questa non è solo una idea condivisibile ma che ha evidenza in natura: per esempio, quando compariamo specie diverse delle stesse dimensioni, quella che matura dopo tende ad avere un'aspettativa di vita maggiore.

Allora: cosa ha a che fare ciò con la restrizione calorica, i dauers, e le relative manipolazioni genetiche di cui ho parlato precedentemente in questo capitolo? In realtà è molto semplice.

In una carestia, ci sono due grandi problemi che riguardano la trasmissione dei geni. In primo luogo, la gestazione consuma molta energia, che ovviamente viene presa dal cibo. In secondo luogo, qualunque prole avreste durante il periodo di carestia con molta probabilità morirebbe di fame prima di poter avere la propria discendenza, e questa situazione non è migliore per quanto riguarda la sopravvivenza dei vostri geni rispetto a non aver avuto voi stessi un figlio.

Così, il vantaggio (in termini di patrimonio genetico) di maturare rapidamente è minore durante un periodo di carestia che quando il cibo c'è in abbondanza. Ma un attimo: lo svantaggio di maturare rapidamente, cioè l'aumento di rischio di morte che risulta da una costruzione superficiale, rimane inalterato! In realtà, tale rischio potrebbe in alcuni casi essere amplificato: se la durata di una particolare carestia ricopre una parte consistente della durata di vita di una specie, la parte finale della vita di coloro che sono stati ben costruiti, cioè gli animali che invecchiano dopo e che sono gli unici rimasti a procreare sarà l'*unico* periodo in cui possa avvenire con successo la procreazione. In quel caso, il beneficio di essere stati ben costruiti (cioè gli inconvenienti di una realizzazione superficiale) sarà maggiore in una carestia di quella durata rispetto a quando il cibo è in abbondanza per tutta la vita.

Così, la carestia sposta la bussola verso un più scrupoloso processo di sviluppo. E poiché le carestie sono eventi imprevedibili, che avvengono a intervalli irregolari, non è possibile per l'evoluzione determinare a priori il giusto grado di perfezionismo che va bene per una data specie: ogni singolo organismo deve avere l'abilità di rispondere alla relativa situazione. Inoltre, le carestie sono sempre state così, fin da quando gli organismi hanno iniziato a nutrirsi di altri organismi. Non ci deve sorprendere quindi che ovunque guardiamo in natura, troviamo meccanismi genetici che rispondono ad una carestia che avviene in giovane età rallentando o sospendendo la crescita.

Potreste sapere che la privazione di nutrienti in età adulta spesso ha lo stesso effetto anche se in misura più lieve, un fenomeno che non sembra trovare giustificazione in quello che vi ho appena detto. Infatti, non ci dovrebbero essere chiare motivazioni evolutive del perché una restrizione calorica in età adulta non posporrebbe l'invecchiamento completamente. Ma non c'è bisogno che ci siano, perché programmi genetici che esistono per un determinato momento o circostanza spesso sono attivati inutilmente in situazioni simili.

Pensate per esempio a quando qualcosa di improvviso causa una lieve adrenalina, qualcosa che esiste per facilitare la fuga in situazioni in cui la nostra vita è in pericolo. Per ultimo devo spiegare perché il discorso logico che ho delineato implica che il manipolare queste modalità di percezione dei nutrienti non è la strada più promettente per posporre l'invecchiamento umano. Ci sono attualmente tre motivi.

In primo luogo, il grado di estensione della vita che è stato ottenuto finora nelle varie specie porta alla luce un risultato sconcertante: lavora molto meglio nelle specie con una breve aspettativa di vita rispetto a quelle che l'hanno lunga. I nematodi, come ho menzionato prima, possono estendere la loro vita di molto se privati del cibo nel momento giusto del loro sviluppo, così come i moscerini della frutta. Topi e ratti, invece, possono essere spinti fino a vivere circa il 40% in più del normale. Questo modello mi ha spinto, alcuni anni fa, a chiedermi se gli esseri umani potrebbero essere persino meno reattivi di loro, e ho subito capito che c'è infatti un motivo abbastanza semplice legato all'evoluzione che porta ad aspettarsi una cosa di questo tipo.¹² E' una conseguenza del fatto che la durata di una carestia è determinata dall'ambiente ed è indipendente dal naturale tasso di invecchiamento delle specie che vi sono all'interno.

In secondo luogo, la regolazione del metabolismo che gli organismi subiscono quando c'è mancanza di cibo provoca solo un rallentamento dell'accumulo di danno molecolare e cellulare, non una riparazione del danno che è già avvenuto. Ho già detto che il "momento Eureka" nel mio sviluppo del SENS è stato quando mi sono reso conto che la riparazione dei danni legati all'invecchiamento (prima che questi progrediscono diventando in malattia) potrebbe essere più semplice del prevenire che essi avvengano -ma anche mettendo da parte la parte realizzativa, la riparazione è destinata ad essere una strada preferibile, anche se qualsiasi terapia realizzabile (sia nel riparare danni che nel prevenirli) sarà solo un qualcosa di *parziale*. O meglio, le terapie di riparazione ripareranno alcuni ma non tutti i danni e quelle di prevenzione rallenteranno ma non fermeranno l'accumulo di danni. Perché allora la riparazione è preferibile? La risposta è abbastanza semplice. In linea di massima, se si prende una persona di mezz'età e di dimezza il tasso della sua vecchiaia, si potrebbe raddoppiare la sua aspettativa di vita, ma il tutto si concretizzerebbe nell'aggiungere semplicemente un 20% *in più*. Al contrario, se si prende la stessa persona alla stessa età e si applica ad essa una terapia che dimezza il danno *accumulato*, e si applica la stessa terapia periodicamente per il resto della sua vita,

si riuscirebbe a raddoppiare la durata *totale* (perché in questo caso il danno che si è accumulato consisterà soltanto nei tipi che la terapia non è in grado di riparare), il che si traduce in un aumento della durata *restate* della sua vita (dal momento in cui è stata applicata per la prima volta la terapia) di un fattore che potrebbe essere persino 4 o 5 volte quello normale! Quindi gli approcci orientati alla prevenzione semplicemente non puntano abbastanza in alto.

Ma c'è una terza ragione per cui non credo che la gestione dei nutrienti sia il più promettente mezzo per un intervento biomedicale legato all'invecchiamento, e aggiungerei la più palese. La ragione per cui è stato così incredibilmente semplice estendere la durata della vita di molti organismi con questo trucco è perché quella è una risposta che si è evoluta in base alle condizioni ambientali. Il meccanismo che media tale risposta è straordinariamente complesso e poco conosciuto, come il resto della nostra biologia, ma possiamo facilmente manipolarlo a dispetto di tale complessità, perché il suo primo passo -il rilevamento della disponibilità di sostanze nutritive- è semplice. Così come non c'è bisogno di conoscere quali meccanismi intervengono quando si accende e spegne un computer, allo stesso modo non c'è bisogno di conoscere i processi di come la privazione di sostanze nutritive si traduce poi nella regolazione della formazione dei percorsi di interazione metabolica che portano ad attivare e disattivare tale processo. Ma il problema sta proprio qui. Potreste non avere necessità di capire come il computer funzioni per accenderlo e spegnerlo, ma per fargli fare cose non contemplate dall'hardware e dal software che ha dovute per forza saperne molto. E se la funzionalità da implementare richiede un software che non è stato ancora scritto o che non può essere installato, dovreste saperne tremendamente di più, abbastanza da essere capaci di realizzarlo da voi stessi. Il corpo umano è, in questo senso, come un computer in cui il nuovo software non può essere installato -è comunque molto versatile, ma la versatilità non può essere aumentata con gli stessi metodi con cui oggi semplicemente la si sollecita. Quindi possiamo essere abbastanza sicuri che c'è un livello fissato di estensione della vita che può essere raggiunto agendo con la metodologia della rilevazione delle sostanze nutritive -se non tramite la stessa restrizione calorica (CR)-, o tramite farmaci che possono far credere al corpo di essere in una situazione di mancanza di cibo, o tramite modifiche genetiche che possono attivare lo stesso interruttore. Come ho spiegato un paio di paragrafi fa, penso che il traguardo che si può raggiungere in questo modo è molto modesto, un aumento al massimo di due o tre anni; alcuni tra i miei colleghi pensano che si potrebbe arrivare anche fino a venti o trent'anni, ma è sempre un aumento limitato. Non saremo mai in grado di superare questo limite fisso tramite queste metodologie, per quanto possiamo provarci.

Non Bene Abbastanza -Ma Meglio di Niente

Voglio però concludere questo capitolo con una nota positiva. Anche se la regolazione dei nutrienti può estendere la vita fino ad un ben fissato limite massimo, e anche se questa quantità potrebbe essere piuttosto piccola, è sempre meglio di niente. Inoltre, c'è il comun denominatore abbastanza diffuso negli esperimenti nei laboratori di ricerca sull'estensione della vita che gli animali con qualche tipo di problema genetico che abbrevia di poco la vita hanno maggiori benefici da una terapia o da un regime che li porta in maniera congenita a vivere di più. E' molto probabile che si applicherà la restrizione calorica (CR) anche agli umani -il che significa che applicare la CR (o anche prendendo farmaci che simulano con sicurezza la CR, come quando si verifica spontaneamente) potrebbe essere una buona polizza assicurativa contro problemi congeniti di cui non si ha conoscenza. Per queste ragioni, supporto con fermezza il lavoro che molti miei colleghi biogerontologi stanno facendo nello sfruttare al massimo ciò che possiamo ricavare da questo modo di estensione della vita.

Per concludere, voglio riportarvi con decisione al tema centrale di questo capitolo. Tempo fa l'invecchiamento era un fenomeno veramente misterioso, ma quel tempo ormai è finito. Possiamo

trattare ora l'invecchiamento del corpo umano nello stesso modo, e con la stessa praticità, con cui trattiamo l'invecchiamento e l'usura di semplici macchine. Sappiamo perché organismi diversi invecchiano a velocità diverse, sia per via di geni differenti sia per differenti condizioni ambientali. Sappiamo che i geni sono i nostri alleati nella personale guerra contro l'invecchiamento, non nostri nemici -e che agiscono per ritardarlo, non per causarlo, e che invecchiamo solo perché non ci sono completamente conosciute le modalità genetiche con cui cercano di preservare la vita. Ora -potete ancora dire a voi stessi, guardandovi negli occhi, che l'invecchiamento è un qualcosa di troppo misterioso da affrontare? Potreste avere solo un flebile motivo per continuare ad essere attaccati a voler perpetuare quello stato di passività nella guerra contro l'invecchiamento: potreste dire a voi stessi che il vero problema è quando si scende nei dettagli, dettagli che non sono ancora stati forniti. Eliminerò questo nel capitolo 4.

4 - L'Ingegneria del Ringiovanimento

Passiamo velocemente in rassegna quello che ho detto finora riguardo l'invecchiamento. In poche parole le seguenti cose:

- L'invecchiamento per noi è veramente un male, per quanto ci sforziamo di non pensarci
- L'invecchiamento non è un qualcosa di misterioso, e possiamo già ora rimandarlo di molto
- Tuttavia le tecniche che hanno avuto successo in laboratorio non sembrano essere promettenti per gli essere umani.

In questo capitolo andrò ad ampliare il concetto del “momento Eureka” di cui ho parlato nel Paragrafo 1.1 analizzando -ancora superficialmente, ma qualche volta in modo più dettagliato- ogni tipo di danno che avviene a livello molecolare e/o cellulare, ed anche a grandi linee come penso possiamo affrontarli.

Un Avvertimento: Perché la Prevenzione è Spesso Meglio di una Cura in Laboratorio

Nel paragrafo 3.1 ho detto due cose incoraggianti su come combattere l'invecchiamento: come prima cosa che non è in linea di principio diverso del combattere l'usura delle macchine artificiali come le automobili, in secondo luogo che nei laboratori di ricerca abbiamo già capito come posporre l'invecchiamento di un ampio fattore temporale. Tuttavia, ho poi spiegato che il secondo concetto ha attualmente un'utilità biomedicale molto ridotta. Bene, preparatevi, perché sto per spiegarvi perché neanche il primo concetto è così semplice da attuare come sembrava.

Comincerò con una considerazione sulle automobili che fa riflettere un po' di più. Perché solo *poche* di esse hanno resistito per un periodo molto superiore rispetto a quello per cui sono state progettate, nonostante tutti sappiamo che ci si può riuscire?

Ci sono due risposte, una sicuramente inapplicabile all'analogia con l'invecchiamento umano ma l'altra invece sì. La risposta non applicabile è: perché i proprietari di quelle auto hanno la possibilità di comprarne altre nuove. Questo ci dice che la possibilità di sforzarsi e spendere denaro per mantenere in buono stato una macchina vecchia e usurata dipende da quanto si è affezionati ad essa. Potreste in linea di principio scegliere di rottamare la vostra auto quando questa inizia a non funzionare bene perché non siete affatto attaccati ad essa, ma se vostra madre inizia a “non funzionare bene” e ciò sicuramente avverrà (anche ad un pesante prezzo) “ripararla” sarebbe una cosa un po' diversa.

L'altra risposta al problema è che molte persone decidono di attuare una seria manutenzione della loro auto quando ormai è troppo tardi. E' ovvio che più la macchina è danneggiata, più lavoro è necessario poi per riparare tutti i danni, ma cosa più importante è necessaria una tecnologia riparativa molto più sofisticata. Quando una macchina è veramente in uno stato pietoso, riportarla ad un funzionamento completo richiede grande impegno -sostituendo molte delle sue parti ad esempio. E a differenza del pensiero di cui sopra su quanto ci preoccupiamo, in questo caso la situazione è assolutamente la stessa per il corpo umano. Le persone che conoscono al meglio questo concetto sono coloro che lavorano non sulla *biologia* dell'invecchiamento ma sulla *medicina* dell'invecchiamento: i geriatri. Questi cercano di aiutare le persone la cui età ha raggiunto il punto dove le funzioni fisiche e mentali sono seriamente compromesse. Fanno il possibile per applicare le tecnologie mediche esistenti per posporre il continuo declino dello stato del paziente e possibilmente la morte. Ma, come loro sanno e anche voi sapete, è una battaglia persa in partenza. Il danno a quel punto è fuori controllo: si autoalimenta facendo comparire sempre più velocemente ulteriori danni, e la varietà di danni che si presenta diventa sempre più numerosa e varia. Tutti i geriatri possono sperare di offrire un modesto miglioramento della qualità della vita del paziente nei

suoi ultimi anni, e forse di donargli alcuni mesi di vita in più. E' la solita regola: Prevenire è meglio che curare.

Ma solo in genere...

Ma non lasciamo a metà il pensiero. C'è una cosa nella geriatria che è oltre la gerontologia, e ne ho accennato sopra: i geriatri usano la tecnologia medica *esistente*. Perché fanno questo, quando i gerontologi non possono?

La risposta, se ci pensate, è semplice: per risolvere un problema che già esiste, non è sempre necessario sapere come si è presentato. Un meccanico di automobili sostituisce un componente senza sapere che tipo di agente corrosivo ha rovinato il pezzo o di che grandezza era la pietra che ha colpito il parabrezza; allo stesso modo, i geriatri non hanno bisogno di sapere niente sulla chimica dei radicali liberi o sul metabolismo del colesterolo, per trattare una malattia cardiovascolare o il diabete. Al contrario, il *prevenire* la corrosione o la frantumazione del parabrezza richiede un'attenta analisi degli effetti negativi del percorrere certe strade o del non pulire i ciottoli nelle autostrade; allo stesso modo i gerontologi devono conoscere molto bene cosa c'è dietro un problema e la difficile catena di eventi che ha portato a quella situazione per applicare il concetto de "la prevenzione è meglio della cura".

Allora, abbiamo due approcci alternativi per posporre l'invecchiamento, uno preventivo e l'altro curativo. Ho mostrato un problema che rende entrambi gli approcci delle strade poco promettenti da percorrere, e finalmente ho capito che il problema che un approccio ha *non è condiviso dall'altro* -prevenire l'invecchiamento è fattibile subito ma è molto complesso, curare i problemi legati all'età è abbastanza semplice ma è un intervento troppo tardivo.

Ora, che cosa possiamo allora dire su una possibile linea d'azione?

Il Peggio dei Due Mondi, o il Meglio?

Beh, vi dirò cosa è stato detto a me, una mattina presto in California.

Una discussione durata tutto il giorno con sessioni attorno ad una tavola rotonda si è concentrata sulle varie teorie legate all'invecchiamento, e i modi per provarle o confutarle. Questo per lo più si è concretizzato nel districarsi attraverso i vari percorsi metabolici che potrebbero contribuire allo sviluppo dei danni legati all'invecchiamento. Ho presentato il problema che la produzione di radicali liberi dai *mitocondri* -la minuscola "centrale elettrica" che estrae l'energia dal cibo e la converte in ATP, una forma di energia spendibile direttamente dalle cellule- è alla radice di gran parte dei processi legati all'invecchiamento. Questo è un qualcosa che molti dei miei colleghi sospettavano, ma recentemente l'ho inserito in un nuovo modello capace di conciliare alcuni inspiegabili risultati nel relativo campo di interesse. Ho avuto fiducia nel mio modello, che fu a quel tempo il mio principale settore di specializzazione nella gerontologia: un metodo di trattamento¹ della lunghezza di un libro che mi ha fatto guadagnare il Dottorato di Ricerca (Ph. D.). Ma cosa più importante per me ha suggerito una soluzione biomedicale a ciò che ero convinto fosse una delle cause principali della comparsa dei danni legati all'invecchiamento: con un po' di complessa ma realizzabile terapia genica, la connessione tra radicali liberi nei mitocondri e la patologia potrebbe essere eliminata, *senza* la necessità di interferire con la normale attività di produzione di energia dei mitocondri. (Ne parlerò più approfonditamente tra poco, e poi nel Capitolo 6).

Ero arrivato alla conclusione che, nel caso migliore, la mia terapia genica mitocondriale proposta

avrebbe potuto (a sottolineo *avrebbe potuto*) anche rallentare la velocità di invecchiamento negli esseri umani legata a circa il 50% della comparsa di molte *altre* cause. Sarebbe stato un enorme passo avanti, in quanto porterebbe ad una buona estensione del periodo sano della vita, al pari della più severa restrizione calorica (tale anche per chi è ottimista nei confronti della CR), ma senza i suoi effetti collaterali. Ma ero lontano dal delineare una stima certa e nelle prime ore di quella mattina, da solo in una stanza d'hotel, ne ero ancora meno sicuro del solito, perché avevo speso tutto il giorno precedente a pensare a quante cose vanno male in un corpo che invecchia. Molti di questi problemi potrebbero essere almeno in parte riassunti come gli effetti dell'insidioso aumento, legato all'età, dello *stress ossidativo* -lo squilibrio tra quelle sostanze nel corpo che si prendono cura del "bisogno" degli elettroni a livello chimico e le sostanze che sempre a livello chimico si "vogliono" donare. Credevo che la terapia genica mitocondriale che avevo proposto avrebbe potuto quasi eliminare questo aumento legato all'età, ma non potevo essere sicuro di quanto la parte restante del processo di invecchiamento avrebbe proseguito senza terapie aggiuntive e mirate -né quali potevano essere quelle terapie.

I candidati erano molti:

- Enzimi legati all'infiammazione, essenziali per il sistema immunitario potrebbero anche ossidare il colesterolo, in particolare quando ce ne sono molti attorno, contribuendo alla formazione di placche aterosclerotiche.
- La dipendenza dei nostri corpi dai carboidrati come fonte di combustibile ci espone ai processi chimici di reazione del glucosio, provocando la "caramellizzazione" (glicazione) delle proteine cellulari.
- Il Beta-amiloide, una proteina di aggregazione, costituisce la base delle "placche senili" nel cervello dei malati di Alzheimer. Questo è il risultato di uno sminuzzamento superiore al normale di una proteina standard precursore nel cervello.
- I processi di divisione cellulare lentamente riducono in ogni generazione di divisione la lunghezza dei *telomeri* -i cappucci protettivi della doppia elica del DNA che hanno la stessa funzione dei pezzetti di plastica alle estremità dei lacci delle vostre scarpe, cioè a prevenire lo "sfilacciamento" del cromosoma (vedasi Capitoli 10 e 12 per ulteriori informazioni).
- Mutazioni nel database genetico della cellula avvengono quando nel processo di creazione sono necessarie copie del "libretto di istruzioni" del DNA per la nuova cellula e il meccanismo nel corpo di replicazione del DNA fa degli "errori di trascrizione".
- L'attingere alle riserve di *cellule staminali* (le iniziali, non specializzate cellule che il corpo tiene come riserva e capaci di svilupparsi in particolari tipi di cellule con lo scopo di sostituirle alle cellule perse per un infortunio o una malattia) gradualmente impoverisce ciò che è, nel corso della vita, una fonte limitata di risorse per il rinforzo.

Il problema mi attanagliava -e non era soltanto una passatempo di quando non si riesce a prendere sonno. Mentre molti dei miei colleghi vedevano la biogerontologia come un fenomeno da studiare per il gusto di conoscerlo, io vedevo l'invecchiamento come quella crisi dell'umanità che effettivamente è, il bilancio di decine di migliaia di morti di cui sento parlare ogni giorno. Dopo aver abbandonato il mio precedente lavoro nel campo della ricerca nel campo dell'intelligenza artificiale, ho dedicato la mia vita non solo ad alleviare il lato più duro degli stati patologici e delle questioni morali legati alla vecchiaia, ma a porre fine a questo teatro degli orrori. Ho dedicato tutto me stesso all'"ingegneria della senescenza trascurabile", come avevo definito l'obiettivo nella mia tesi di dottorato -fino alla fine della vecchiaia.

Ma la questione di quella mattina mi stava frustrando e gettando anche un po' nello sconforto. Chiaramente, se si richiedeva un reale controllo medico dell'invecchiamento che correggesse *tutti* quei processi metabolici potenzialmente dannosi singolarmente, un tangibile progresso nella medicina anti-invecchiamento sarebbe stato come combattere contro l'Hydra: indipendentemente dal numero di teste che si riescono a tagliare, ne nascerebbero al loro posto di più e di più forti. Il normale metabolismo è un qualcosa di così intricato, una rete di reazioni così finemente

equilibrata che una piccola perturbazione potrebbe inviare cambiamenti a tutta la rete, di solito creando nuovi problemi o annullando l'effetto dell'intervento controbilanciandolo con una risposta metabolica. Per esempio, l'infiammazione cronica è fonte di danno cellulare. Ma se si interferisce con l'infiammazione, si potrebbe mettere in pericolo il sistema immunitario da un attacco di agenti patogeni. Allo stesso modo, i radicali liberi -un sottoprodotto del vostro metabolismo- causano nel tempo stress e danno ossidativo. Ma alzare il livello degli antiossidanti per difendersi dai radicali liberi, potrebbe aiutare le cellule tumorali a proteggersi contro farmaci chemioterapici.

Il processo di adattamento dinamico del metabolismo lo possiamo esplicitamente vedere nel processo di invecchiamento. C'è un certo numero di cambiamenti legati all'invecchiamento che, mentre potrebbero avere alcune conseguenze patologiche, non sono essi stessi cause dirette di danni. Detto in altro modo: in realtà non si accumulano nelle cellule e nei tessuti del corpo; anzi, rappresentano un cambiamento nell'equilibrio tra la creazione e la distruzione delle molecole coinvolte. Mi sembrava plausibile che tali cambiamenti, comunque dannosi per il corretto funzionamento del corpo, erano aspetti secondari rispetto ad altri. Questo significava che identificare e correggere "gli altri" avrebbe potuto automaticamente correggere i cambiamenti di disadattamento secondari, rendendo irrilevante la questione sul loro contributo al processo di invecchiamento. Per esempio, la capacità delle cellule di reagire a molti ormoni e ad altre molecole di segnalazione tende a diminuire con l'età. Ma come abbiamo visto nel Capitolo 3, la logica dell'evoluzione sembra dirci che questo declino non è un qualcosa di programmato nel corpo. Deve quindi essere un aspetto secondario relativo a qualche forma di danno. Forse le membrane delle cellule perdono la loro fluidità, pregiudicando la capacità delle molecole recettrici di cambiare la loro forma per trasmettere un segnale. Forse il meccanismo che generano queste molecole recettrici si compromette. Qualunque cosa sia, identificando il danno si restringe il campo dei motivi che direttamente causano tali problemi secondari e che quindi si trovano alla radice dell'invecchiamento.

E, a pensarci, mi sembrava ci fossero molti meno tipi di danni rispetto ai processi che questi danni li causano -abbiamo una moltitudine di differenti agenti mutageni e di cambiamenti "pre-mutageni" al DNA, per esempio, ma solo due tipi di mutazioni: cromosomiche e mitocondriali.

Beh, pensai a questa cosa -quanti tipi di danni legati alla vecchiaia ci sono? E ci sono allo stesso modo correzioni promettenti?

Ci sono mutazioni nei nostri cromosomi, come ho appena detto; questo tipo di danni provoca il cancro. Non avevo (a quel tempo, ma si veda il Capitolo 12) nessun asso nella manica per questo; stavo facendo affidamento (per quel momento, almeno) sulle idee di altre persone. Ma c'era comunque carenza di idee: la ricerca contro il Cancro è tra i campi più importanti nella biomedicina.

Quali *altri* problemi potrebbero derivare da mutazioni del nucleo? Era opinione diffusa che queste mutazioni del nucleo sono una delle principali cause di disfunzione cellulare legata all'invecchiamento, ma un pensiero martellò per un po' di tempo la mia mente -un argomento che mi ha reso abbastanza sicuro che le mutazioni non rilevati per il cancro fossero irrilevanti per l'invecchiamento all'interno della normale durata della vita. Certamente, una mutazione non cancerogena in una singola cellula potrebbe portare ad una cellula non funzionante, ma potrebbe questo impattare seriamente sul tessuto nel suo complesso? Chiaramente, se ogni cellula di un tessuto presentava un comportamento anomalo, una persona sarebbe potuta essere in difficoltà -ma non poteva essere quello il caso. Perché no? Beh, se fosse così semplice per una comune cellula subire una mutazione, allora tutti dovrebbero essere uccisi dal cancro nel momento in cui diventano adulti, perché vuole dire che basta una sola cellula cancerogena per ritrovarsi con un tumore mortale. Ciò ci suggeriva che quasi tutte le cellule sono mantenute inalterate a livello genetico oltre i quarant'anni di una persona, e che la stragrande maggioranza delle cellule continuano ad esserlo per tutta la "normale" durata della vita. In altre parole, al fine di evitare che moriamo di cancro prima della pubertà, il nostro meccanismo di manutenzione del DNA deve funzionare così bene che le mutazioni non rilevanti per il cancro semplicemente non accadono abbastanza spesso per essere qualcosa di importante. Meglio ancora, la stessa identica logica sembrava funzionare per ciò che il

biogerontologo Robin Holliday ha memorabilmente definito “epimutazioni” -cambiamenti non alla sequenza di DNA, ma alla struttura delle singole basi o delle proteine attorno a cui la doppia elica è normalmente avvolta. Le epimutazioni possono fare danni abbastanza importanti, perché cambiano la velocità con cui i geni vengono decodificati in proteine, ma le epimutazioni possono provocare anche il cancro o altri problemi, così come le mutazioni in bona fide, così il pensiero che “il cancro è in assoluto uno dei più grandi problemi che abbiamo” si applica anche a loro. Parlerò più approfonditamente di questa linea di pensiero nel Capitolo 12.

Oltre alle mutazioni dei cromosomi, ci sono le mutazioni mitocondriali, che potrebbero essere una parte importante del problema causato dai radicali liberi. (I mitocondri sono solo dei componenti della cellulare che contengono il loro DNA indipendentemente dai nostri cromosomi). *Per fortuna*, ho pensato, *credo già di sapere una soluzione concreta per le mutazioni mitocondriali*. La mia soluzione era totalmente diversa rispetto a quelle proposte dagli altri ricercatori, e avevo il sentore che fosse molto più potente. Essa non si basava sull'ingannare le difese degli antiossidanti, un'idea che era ancora perseguita non solo dai venditori di vitamine ma anche da alcune aziende biotecnologiche. (Questo nonostante il fatto che gli specialisti nella gerontologia convenissero sul fatto che gli antiossidanti fossero ad un punto morto dopo aver fallito, più e più volte, nell'influenzare l'invecchiamento.² Una palese dimostrazione che la nostra ambivalenza nei confronti dell'invecchiamento è solo una spessa corazza difficile da scalfire). I radicali liberi sono semplicemente troppo reattivi per essere efficacemente scartavetrati con le vitamine, né con i teorici spazzini dei radicali che uscivano dai laboratori farmaceutici in quel periodo (con nomi come MnTBAP e EUK-134, versioni sintetiche dell'enzima antiossidante superossido dismutasi). Oppure in quanto troppo reattivi, potrebbero essere semplicemente troppo *necessari* -era recentemente diventato chiaro che la pulizia di troppi radicali liberi avrebbe potuto causare nuovi acciacchi per il corpo. Dopo millenni di esposizione alla loro chimica di reazione, l'evoluzione ha capito come sfruttare i radicali liberi come molecole di segnalazione,³ così uno smorzamento veramente pesante dell'esposizione della cellula ad essi potrebbe effettivamente danneggiare il metabolismo cellulare, non aiutarlo. Il corpo potrebbe anche reagire agli integratori antiossidanti imbrigliandosi nelle sue naturali difese dagli ossidanti come compensazione.

Cercare di ridurre la *produzione* di radicali liberi era un lavoro che molti dei miei colleghi consideravano la migliore strada per rallentare il danno da invecchiamento, ma (per il motivo sopra esposto), in realtà applicarlo senza seriamente inficiare la capacità dell'organismo di contrastare le molte problematiche della vita sarebbe estremamente difficile. Non solo, molti radicali liberi sono prodotti nei mitocondri durante il processo di creazione di ATP dall'energia derivante dal cibo, e cercare di giocare con quel processo centrale del metabolismo è sicuramente destinato a creare effetti collaterali.

Come ho accennato qualche paragrafo fa, avevo già proposto di evitare questi approcci problematici con una strategia che spiegherò nel dettaglio nel Capitolo 6. In breve, l'idea è di lasciare procedere il metabolismo come farebbe normalmente -accettando che alcuni radicali liberi siano generati e alcune biomolecole danneggiate- ma di spezzare il legame tra radicali liberi e stress ossidativo alla radice. Nella mia tesi di dottorato, avevo sostenuto che (contrariamente all'opinione maggiormente diffusa a quel tempo) i radicali liberi mitocondriali non portassero un sistematico aumento dello stress ossidativo con l'età danneggiando *direttamente* il resto della cellula. Al contrario, il danno che causano al DNA mitocondriale spingerebbe i mitocondri ad entrare in uno stato di disadattamento che diffonde lo stress ossidativo *al di là* della cellula. Questo, avevo discusso, significava che gli scienziati avrebbero potuto risolvere il problema delle mutazioni mitocondriali copiando il DNA mitocondriale dal punto in cui era vulnerabile al “punto zero” all'interno del radicale libero generando mitocondri, nel rifugio a prova di bomba del nucleo della cellula, dove i danni al DNA avvengono molto meno di frequente. Le proteine che codificano dovrebbero essere costruite in modo tale da indurre la cellula a trasportarli nei mitocondri, ma la procedura per realizzare ciò è stata capita solo dopo qualche tempo. In questo scenario, le copie dei nuclei avrebbero agito come un “backup” per il DNA mitocondriale: i mitocondri potrebbero funzionare normalmente anche se il loro DNA fosse stato danneggiato, così non avrebbero causato danni nel lungo termine

all'organismo nel suo complesso. I mitocondri avrebbero ancora subito danni, ma non sarebbero entrati nello stato di disadattamento che ho menzionato, così non avrebbero causato la scivolosa, distruttiva caduta nella condizione di stress ossidativo nel resto del corpo.

Okay, due affondati (le mutazioni cromosomiche e mitocondriali); cos'altro c'è? C'è la *glicazione*, la deformazione delle proteine ad opera del glucosio. Bene, questo sembrava relativamente semplice, perché era un qualcosa di ben noto nel settore che una startup biotecnologica dal nome di Alteon stava già conducendo dei trials usando un composto chiamato ALT-711, che sembrava invertire il cross-linking della proteina che questo processo causava. Anche se l'effetto era debole, era comunque significativo: il composto aveva una limitata capacità di riparare nel cuore e nei vasi sanguigni parte della flessibilità persa con l'età per via della glicazione; e mostrava anche di essere promettente per i danni renali nei diabetici. Fu la prova definitiva che senza interferire con il metabolismo del glucosio, avreste potuto consentire la *formazione* di proteine cross-links evitando i risultati patologici tipici dello *smontare* i danni dopo che siano avvenuti (questo è un tema importante e molto diffuso, come vedrete -che non interferisce con il processo, ma piuttosto ripara o pulisce i danni che si sono accumulati). Vedasi il Capitolo 9 per approfondimenti più dettagliati sul problema della glicazione.

Che altro? Ci sono vari tipi di scarti che si accumulano all'esterno della cellula: il beta-amiloide, la meno conosciuta transtiretina, ed eventualmente altre sostanze dello stesso tipo. Anche in questo caso, recenti studi nel settore privato -questa volta ad opera di una compagnia Californiana, l'Elan- ha dimostrato che potreste attivamente *eliminare* il problema, in questo caso vaccinando topi contro la placca amiloide e lasciando che le loro cellule immunitarie ingurgitino la roba. Il concetto ha mostrato un così rapido successo nei laboratori che era già vicino alla sperimentazione clinica. Vi dirò maggiori cose su questo più tardi nel libro? Ci potete scommettere -vedete il Capitolo 8.

Dobbiamo anche affrontare una malsana sostanza appiccicosa che si accumula all'*interno* della cellula, la lipofuscina. Ho iniziato ad essere piuttosto eccitato a questo punto, perché solo un anno prima, a Dresda nel Giugno del 1999, intervenni con una nuova proposta di eliminare tale materiale, tramite identificazione e progettazione di enzimi dai batteri del terreno (questo era un classico caso di qualcuno non immerso nel proprio lavoro sperimentale in grado di riunire insieme idee provenienti da campi molto distanti tra loro per dar vita ad un nuovo approccio ad un problema esistente -un aspetto critico del moderno progresso scientifico, che è stato purtroppo trascurato in molte aree della medicina e della biologia). L'espedito di usare batteri del suolo per decomporre il materiale organico vecchio esisteva da decenni, ma non nella gerontologia, né in nessun altro campo biomedicale. Piuttosto, era un pilastro nel campo della decontaminazione degli ambienti, dov'è conosciuto come "Biorisanamento". Nessuno nella gerontologia ne aveva mai sentito parlare, così sono stato il solo ad aver visto il suo potenziale biomedicale. Se siete incuriositi, beh, dovete solo attendere il Capitolo 7.

Un altro elemento che deve essere aggiunto a questa lista è la *senescenza* cellulare, l'"invecchiamento" delle singole cellule. La senescenza, in senso letterale, è un blocco della crescita in cui la cellula produce segnali chimici dannosi per le cellule vicine. In teoria, almeno, ci sono tutti i tipi di mezzi per affrontare il problema della senescenza cellulare, anche se non ero sicuro quale di essi l'avrebbe definitivamente stroncata. Le cellule senescenti mostrano marker proteici distintivi, che dovrebbero consentire di essere individuate per una distruzione selettiva. In alternativa, una volta che i ricercatori risolveranno i danni o i cambiamenti dell'espressione genica che lasciano le cellule bloccate in questo anormale, immutabile stato, potrebbe essere possibile ripristinare le cellule senescenti alla loro normale funzionalità. Tutto ciò era ancora qualcosa di speculativo, certo, ma Judy Campisi a Berkley e altri erano già pronti. Il Capitolo 11 chiarirà tutto.

C'è anche la *deplezione* delle cellule -di cellule indivisibili come i neuroni o le cellule cardiache, che non sono naturalmente rimpiazzate quando muoiono, ed anche la deplezione più paradossale delle riserve di cellule staminali essenziali per la guarigione e la manutenzione dei tessuti. Chiunque avesse letto un giornale di qualche anno prima sapeva che gli scienziati stavano attivamente perseguendo un modo per affrontare la diminuzione delle cellule relativa all'età, comprese le cellule staminali: più cellule staminali coltivate in laboratorio e consegnate come terapia cellulare

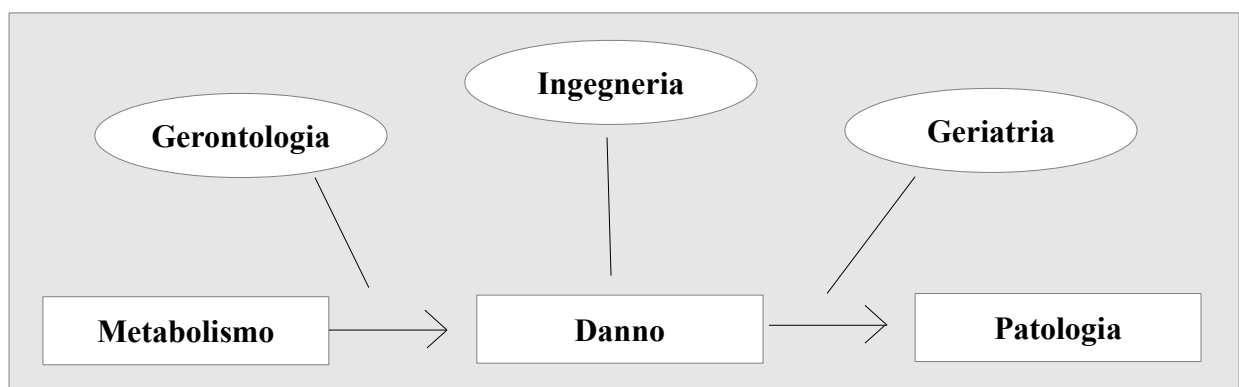
ringiovanente. C'erano diversi approcci attuabili per questo, diversi in quanto probabilmente adatti a differenti condizioni. Uno consisteva nell'estrarre cellule staminali già adulte nel paziente, farne crescere di più e rinfonderle poi nello stesso. Un altro consisteva nel raccogliere alcune delle cellule staminali embrionali maggiormente versatili che erano state già coltivate, in attesa di essere gettate via come rifiuti medicali, nelle cliniche di fertilità in tutto il mondo. Il più complesso era il "trasferimento nucleare", in cui in una persona anziana, le cellule specializzate potrebbero essere trasformate in cellule giovani, versatili, nuove tramite l'utilizzo di ovuli femminili e una rapida scarica elettrica. I ricercatori stavano già mostrando in modelli animali che queste cellule potevano essere usate per curare le malattie legate all'età e i traumi, e c'era anche motivo di aspettarsi che le stesse tecniche, una volta perfezionate, sarebbero potute essere usate per sostituire le cellule perse per vita del decadimento legato all'età.

Cos'altro? Er . . .

Non riesco a pensare ad altre categorie di danno! Per quanto mi sforzassi, veramente non riesco. C'erano un paio di altri esempi di cambiamenti molecolari che si accumulano per tutta la vita, ma avevo motivo di ritenere che essi fossero nella stessa categoria delle mutazioni cromosomiche che non portano al cancro: potrebbero essere dannose se vivessimo centinaia di anni, ma molto probabilmente non lo sono in una durata di vita normale. A parte questo, tutto ciò che avevo imparato durante i miei cinque anni di studio e vagando per una conferenza e l'altra sembrava essere compreso.⁴

Ho fatto per un attimo un passetto indietro e ho ripercorso la logica che avevo sviluppato nelle ultime poche ore. Alla radice, mi ero posto una semplice domanda: se la geriatria fallisce perché la prevenzione è meglio della cura, e la gerontologia fallisce perché la nostra comprensione del metabolismo è così limitata, allora una via di mezzo potrebbe essere il meglio dei due mondi? Potrebbe essere possibile riparare i danni dopo che sono stati individuati (quindi evitando di capire i dettagli di come si sono formati) ma prima che entrino in una spirale senza controllo (quindi anche evitando la battaglia persa in partenza che è la geriatria)? Vedete **Disegno 1**.

Potrei rispondere a questa domanda in modo affermativo solo facendo una specifica ed estremamente audace affermazione: che questi intermedi, questi approssimati effetti collaterali del metabolismo che si accumulano nel corpo per tutta la vita,



Disegno 1: L'"Approccio Ingegneristico" che ho concepito nel Giugno del 2000, come quello intermedio, l'alternativa migliore di entrambi i mondi alla gerontologia e alla geriatria come strategia per combattere l'invecchiamento

potrebbero essere *tutti* o (a) esclusi dal rilevamento nella patologia della tarda età (come sentivo che potevo fare per le mutazioni che non causano il cancro) o (b) riparati o resi innocui da terapie di prevenzione. Se alcuni potevano essere riparati e altri erano assolutamente innocui o comunque resi tali, ma altri ancora fossero caduti al di fuori delle due categorie, l'idea sarebbe fallita. Come ogni macchina, il corpo è semplicemente robusto tanto quanto il suo anello più debole, così una

manutenzione parziale avrà solo un piccolo o inesistente effetto sulla longevità.

Ma sono andato oltre il mio elenco più e più volte, e mentre lo facevo sono diventato sempre più certo che non ci fosse nessuna chiara eccezione. La combinazione della mia personale idea per eliminare i rifiuti intracellulari, l'idea che avevo difeso per alcuni anni per rendere le mutazioni mitocondriali innocue, e le altre varie terapie su cui si stava lavorando in tutto il mondo per contrastare la glicazione, l'accumulo di amiloide, la diminuzione delle cellule, le cellule senescenti, e il cancro ... era una lista veramente e realmente esaustiva. La Tabella 1 mostra il mio elenco dei problemi e delle soluzioni che costituiscono il piano del SENS (Strategie per l'ingegnerizzazione di una senescenza trascurabile) così com'è oggi.

Come ho già detto, ci potrebbero essere altri problemi che emergeranno se avremo successo nel risolverli tutti e quindi vivere una grande quantità di tempo in più. Sentivo, però, che la mia lista poteva benissimo essere esaustiva abbastanza da dare un paio di decenni di durata aggiuntiva alle persone che sono già di mezz'età prima di iniziare i trattamenti. E questo era sicuramente il primo e più promettente passo rispetto a qualsiasi altro proposto dai miei colleghi il giorno prima o nei numerosi convegni e conferenze che avevo divorato nei precedenti anni.

Il sole stava sorgendo in California, e con esso le mie energie. Era chiaro che

Danno	Potrebbe essere risolto o reso innocuo da	Per maggiori dettagli vedere il Capitolo
Impoverimento cellulare, atrofia cellulare	Terapia cellulare, principalmente	11
Rifiuti extracellulari	Fagocitosi immunomediata	8
Legami reciproci extracellulari tra proteine	Rottura molecolare di AGE	9
Cellule dannose	Suicidio dei geni, stimolazione del sistema immunitario	10
Mutazione dei mitocondri	Espressione allotopica di 13 proteine	5.6
Rifiuti intracellulari	Idrolasi microbica	7
Mutazioni del nucleo [epi] (solo relativamente al cancro)	Cancellazione del gene Telomerasi/ALT con periodica reintroduzione di cellule staminali	12

Tabella 1: Le sette parti del SENS

gli ostacoli tecnici scoraggianti dovevano essere superati se le terapie che avevo previsto avessero cominciato a salvare vite nel mondo reale. Ma anche così, ho riconosciuto che la linea di pensiero che seguivo avesse la potenzialità di tracciare le grandi linee di una rivoluzione nella biogerontologia -e si spera, naturalmente, nel futuro della vita umana. Riparare (o, nel caso delle mutazioni mitocondriali, ovviare) l'accumulo di danni è stato un autentico punto di mezzo del meglio dei due mondi, la gerontologia tradizionale e gli approcci geriatrici. Ci si è concentrati su un anello debole nella catena di eventi che portano dal metabolismo alla patologia: si trovava abbastanza all'inizio nella catena per evitare la spirale discendente che aveva condannato la geriatria ad essere continuamente una battaglia persa, ma già abbastanza dopo nella stessa catena per evitare gli effetti del metabolismo che avevano condannato l'approccio gerontologico dell'"oltre la prevenzione".

L'idea alla base potrebbe essere facilmente compresa dai miei ex colleghi nel campo dell'informatica, o anche dalla maggior parte degli ingegneri. Nel campo ingegneristico, è roba da *tutti i giorni* progettare tecnologie prima di una piena comprensione teorica della fisica che ne è alla base. Gli ingegneri avevano fatto un uso funzionale dell'elettricità, dei magneti superconduttori, ed anche dell'energia nucleare (sotto forma di armi) molto prima che avessero una spiegazione teorica coerente delle forze che stavano manipolando. Anche nella medicina, l'efficace uso di alcuni trattamenti spesso nella storia ha ampiamente preceduto la nostra comprensione dei loro meccanismi. I salicilati ricavati dalla corteccia dei salici sono stati utilizzati per secoli come trattamenti antinfiammatori, e il chimico Felix Hoffmann della Bayer era anche capace di modificare questi composti naturali per renderli più appetibili e meno forti per lo stomaco, tuttavia la base molecolare dell'azione del nuovo farmaco miracoloso (aspirina) non fu compreso per sette decenni. Naturalmente anche farmaci più efficaci possono spesso essere realizzati dal basso verso l'alto una volta che gli enzimi chiave e i geni su cui dovrebbero agire sono stati sequenziati -ma quel livello di dettaglio *non* era necessario *per iniziare* a progettare medicine efficaci.

Realizzare questa nuova impostazione era un qualcosa di sconvolgente -ma una volta che l'avete accettata, mi sono reso conto, l'intero progetto diventerà improvvisamente comprensibile e la strada da seguire chiara. Potreste smettere di pensare all'invecchiamento come un *teorico* ed irrimediabilmente complesso problema da risolvere e scagliarvi contro attaccandolo a testa alta, trattandolo come una *sfida ingegneristica* che dev'essere superata. "Senescenza trascurabile ingegnerizzata", una frase che ho precedentemente usato con disinvoltura, improvvisamente si è mostrata come la più precisa descrizione possibile del compito da svolgere.⁵

In realtà, ho capito, il problema potrebbe anche essere pensato in termini del modo con cui preveniamo "l'invecchiamento" di altre strutture fisiche, come le case o le automobili. Come ho discusso nel Capitolo 2, le priorità evolutive per quasi tutti gli organismi li fermano dal vivere indefinitamente senza invecchiare: le mutazioni nei geni coinvolti non sarebbero state rimosse dalla selezione naturale se un organismo senza età fosse stato mangiato da predatori o comunque dovuto soccombere in una sola piccola frazione del "per sempre". Questo è molto simile a ciò che avviene con le macchine, che sono progettate per soddisfare priorità anche opposte quali la durabilità e il basso prezzo a un punto tale da essere accettabili per il consumatore. Così i nostri corpi -così come gli altri nostri veicoli, sono stati progettati per resistere per un "periodo di garanzia" biologico: sono stati realizzati con abbastanza robustezza e capacità di auto-riparazione per funzionare al massimo delle prestazioni più a lungo di quanto ci si potrebbe ragionevolmente aspettare in una situazione di cattività naturale, ma non di più.

Ma, naturalmente, singoli utilizzatori di macchine o di corpi potrebbero avere priorità molto diverse da quelli di Detroit o dei nostri "egoistici geni". Se desiderate che una macchina duri molto più a lungo di quanto i costruttori di macchine a basso costo tipicamente vorrebbero, avete due opzioni. Una in primo luogo è quella di prendere un modello migliore: comprarsi una Volvo invece di una Chevy Cavalier. Questa è una buona e giusta cosa per le macchine, ma non è un'opzione possibile per coloro di noi che hanno solo i geni con cui sono nati. E, naturalmente, anche le Volvo alla fine si romperanno, solo qualche anno dopo rispetto ad un prodotto più economico.

E' per questo che quando vogliamo mantenere una macchina funzionante su strada per un tempo eccezionalmente lungo in realtà dobbiamo scegliere l'altra opzione: *ripariamo il danno quando si verifica*. Che si tratti di un povero operaio che mantiene operativa la sua vecchia Volkswagen Bug perché è l'unica macchina che ha possibilità di permettersi, o di un ricco collezionista che mantiene una vecchia MG per il semplice amore verso di essa, tutti sappiamo che una macchina può continuare ad andare più o meno per un tempo indeterminato con una sufficiente manutenzione. Non c'è bisogno di parcheggiare le macchine in garage termo controllati, e neanche di basarsi sull'ultimo additivo per il gasolio: semplicemente ripariamo le parti logorate quando iniziano a rovinarsi. Come ho visto a quel tempo, e come descriverò nei capitoli seguenti, l'analogia con l'uomo (a livello di cellula, tessuto e organo) è sorprendentemente azzeccata.

Il Diavolo è nei Dettagli

Alla fine del Capitolo 3, ho spiegato che lo scopo di questo capitolo vorrebbe essere quello di eliminare l'ultima speranza delle persone di mantenere la loro passività a favore dell'invecchiamento: la convinzione che il mio affanno riguardo il recente cambiamento dell'invecchiamento da misterioso a manipolabile potrebbe essere tutto chiacchiere e niente sostanza. Spero di esserci riuscito -ma ho affrontato il problema della passività pro-invecchiamento abbastanza spesso per sapere che a volte è molto difficile da eliminare.

Ecco perché, per buona parte del resto di questo libro, andrò a esaminare in profondità il raffinato dettaglio scientifico delle sette categorie del SENS e i relativi rimedi. So che la maggior parte dei lettori di questo libro non sono scienziati, quindi questo potrebbe scoraggiare. Ma Michael Rae e io abbiamo lavorato duramente nella Parte 2 per presentare la scienza d'avanguardia in modo comprensibile a qualsiasi curioso profano che è disposto a spendere del tempo per leggerlo attentamente. Vi invito allora a tuffarvi ed imparare nel dettaglio i tipi di danno che caratterizzano l'invecchiamento e le realizzabili tecnologie che, sono certo, ci consentiranno di riparare o prevenire tali danni in maniera abbastanza accurata da evitare indefinitamente il declino fisico e mentale legato all'età.