

## LA <<SINDROME DI ANCHISE>>

E' noto che in atto da alcuni decenni in tutti i Paesi industrializzati un progressivo invecchiamento della popolazione, dovuto sia al prolungamento della vita media, sia alla diminuzione delle nascite. Andamento destinato ad assumere un sempre maggiore rilievo negli anni futuri.

In Italia, uno dei Paesi più longevi, il rapporto tra vecchi e giovani ha assunto proporzioni notevoli: sfiorava nel 2006 quota 142, cioè nel nostro Paese gli anziani sono circa il 42% in più dei giovani.

L'immagine che meglio rappresenta la società futura è quella di Anchise, il vecchio genitore portato sulle spalle da Enea in fuga da Troia in fiamme. E' infatti definita <<sindrome di Anchise>> la preoccupazione che il carico degli anziani sulle spalle dei giovani possa diventare insostenibile.

Carico economico non solo per motivi pensionistici, ma soprattutto per motivi assistenziali.

Già oggi abbiamo il più alto *indice di vecchiaia*, cioè il rapporto tra i soggetti al di sopra dei 64 anni e quelli al di sotto dei 15 anni, che rappresenta il parametro più significativo dell'invecchiamento di una popolazione. La Liguria presenta l'indice di vecchiaia più elevato di tutte le regioni italiane.

A questo è strettamente connesso *l'indice di dipendenza sociale*, che misura il carico economico che grava, e sempre più graverà, sugli individui economicamente attivi per il mantenimento della popolazione inattiva.

Sarebbe socialmente desiderabile delineare nuovi scenari in cui gli anziani validi diventino ancora parte attiva, ancora produttori di ricchezza, in modo da contribuire a <<mantenere>> quella percentuale di anziani, oggettivamente fragili, che hanno bisogno di sostegno. Il loro peso può diventare una risorsa.

**18.3**

## INSEGUENDO L'IMMORTALITA'

### LA VITA : FINO A QUANDO?

Di immortale nell'uomo vi è soltanto il filamento di DNA che, a partire da Adamo ed Eva, continuamente dividendosi nelle cellule sessuali e variamente accoppiandosi ad ogni concepimento, viene trasmesso di generazione in generazione, senza venire mai distrutto.

Il corpo mortale dell'Uomo è un passaggio obbligato, ma transitorio.

Diversamente dalle altre specie animali, gli esseri umani hanno un'acuta consapevolezza della propria caducità e sono quasi sempre terrorizzati dalla morte.

Le <<cellule pensanti>> dell'Uomo, tuttavia, non si sono mai rassegnate a questo effimero destino e da sempre si sono affannate nella ricerca dell'elisir di lunga vita, nella speranza di sconfiggere la vecchiaia, se non proprio la morte, tentandole tutte.

Cinquemila anni fa i cinesi mangiavano i testicoli di belve; nel Medio Evo veniva consigliata carne di vipera; nell'Ottocento ci si impiantava nella coscia i testicoli di gallo; tra il 1920 e il 1940 Voronoff impiantò quasi tremila testicoli di scimpanzé, pare con gran beneficio, ma solo suo. Negli anni Cinquanta del secolo scorso lo svizzero Niehans si guadagnò gran fama iniettando nei glutei cellule embrionarie, mentre negli anni Sessanta spopolò il Gerovital.

Certo, se si considera che alla fine dell'Ottocento l'aspettativa di vita media era intorno ai quarant'anni, mentre in una rilevazione del 2006 in Italia è risultata di circa 78 anni per gli uomini e di circa 84 anni per le donne, al sesto posto nella classifica mondiale (e la tendenza è in continua ascesa: ogni persona guadagna tre mesi di vita all'anno), viene da pensare che già molto sia stato fatto.

Ma è così solo parzialmente. Le cause del fenomeno non sono, infatti, tanto da attribuire ad una seppur parziale vittoria della scienza sulla vecchiaia, ma piuttosto alla sempre più efficace lotta contro le malattie infettive (grazie a vaccini e ad antibiotici) e al netto miglioramento, in un arco di tempo relativamente breve, delle condizioni di vita, una volta pesantissime.

Si è ottenuto, è vero, un prolungamento della vita media, ma se consideriamo la durata della *vita massima* vediamo che non è stato compiuto nessun progresso rispetto all'uomo di 3.000 anni fa. Anche allora poteva capitare, sia pure eccezionalmente, che un uomo o una donna potessero raggiungere i limiti attuali di vita.

Come già detto, è opinione diffusa fra i gerontologi che il patrimonio genetico umano sia programmato per una vita media molto più lunga di quella finora raggiunta e che i 140 anni sarebbe la prospettiva dell'arco della vita (la *total life span* degli anglosassoni) (1), ma che il decorso naturale di tale disegno biologico è notevolmente condizionato da un'infinità di fattori ambientali esterni (culturali, sociali, economici, abitudini di vita, di salute, di personalità, di lavoro, di stress, di ambiente, di sedentarietà) per cui

---

(1) Arco totale di vita

l'<<espansione>> della durata della vita di ognuno è ancora molto lontana dalla soglia della morte naturale geneticamente programmata.

*L'analisi degli alberi genealogici farebbe pensare che centenari si nasce.* Una recente indagine italiana ha, tuttavia, messo in evidenza che la maggior parte dei centenari ha tenuto uno stile di vita morigerato, bevendo e fumando con molta moderazione, seguendo un'alimentazione varia ed equilibrata, il cui apporto calorico era costantemente adeguato alle proprie necessità, mantenendo una vita attiva e un peso corporeo stabile, tenendosi quindi ben lontana da fattori usuranti interni (radicali liberi) ed esterni (smog, stress,

additivi alimentari, fumo), per cui forse l'affermazione più corretta è che *centenari si nasce, ma si diventa anche*.

Il costante aumento della vita media che interessa quasi tutti i popoli è proprio la dimostrazione che migliorando le condizioni ambientali (benessere diffuso, miglioramento delle condizioni igieniche, progressi nel campo della medicina) le potenzialità genetiche hanno maggiore possibilità di esprimersi. Poichè su questo fronte vi è ancora moltissimo da fare è presumibile che il *trend* continuerà ancora per molto.

Intanto la signora Jeanne-Louise Calment, francese, di recente scomparsa, ha superato il traguardo dei 122 anni e 164 giorni e alcuni giapponesi dell'isola di Kyushu (Okinawa) stanno veleggiando verso i 120 anni. Ovodda, in Sardegna, è il paese con più alta concentrazione al mondo di ultracentenari (7 su 1600 abitanti).

### *ALCUNE IPOTESI, ALCUNE PROSPETTIVE, ALCUNE ILLUSIONI*

L'obiettivo di migliaia di <<dottor Faust>> che attualmente operano in super attrezzati laboratori di biologia molecolare in tutto il mondo è estremamente più ambizioso dei 140 anni geneticamente programmati. Mirano a sollevare qualche lembo del velo che avvolge proprio gli *intimi meccanismi genetici* dell'invecchiamento e della morte cellulare, per incidere su di essi, per prolungare per un tempo indeterminato la sopravvivenza.

Qualcuno parla, udite udite, di 500 anni e oltre.

#### *Esistono diversi filoni di ricerca.*

A Menlo Park, in California, ricercatori del Centro di biologia molecolare della Geron, studiando i meccanismi patogenetici della *progeria*, una rara malattia genetica che rende i bambini precocemente vecchi, hanno notato che in questi soggetti i *telomeri*, la parte terminale e protettiva dei cromosomi, sono notevolmente corti, particolarità che è causa del precocissimo invecchiamento. I telomeri, infatti, agirebbero come una sorta di <<orologio biologico>> della vita della cellula poiché la loro lunghezza si riduce ad ogni duplicazione cellulare, fino al punto che, non essendo più possibili altre duplicazioni, la cellula muore. L'erosione dei telomeri è modulata e protetta dall'enzima *telomerasi* (l'enzima che provvede alla loro composizione), abbondante nelle cellule giovani e sempre più ridotto, fino a scomparire, nelle cellule anziane. Questi ricercatori hanno evidenziato che facendo aumentare con farmaci o con manipolazioni genetiche questo enzima in cellule anziane, queste riacquistano vigore e riprendono a suddividersi ben oltre i limiti fisiologici fino ad allora osservati. Sorge il dubbio, però, che un eventuale terapia possa incentivare l'insorgenza di tumori, per definizione costituiti da *cellule immortali*.

Altri ricercatori hanno focalizzato la loro attenzione sull'*apoptosi*, tentando di rallentarla. Con questo termine, come già accennato, si intende la cosiddetta *morte cellulare programmata*. Le cellule, una volta svolto il proprio compito biologico, attivano un *programma di suicidio geneticamente determinato*: si frantumano in vescicole che vengono rapidamente fagocitate dai macrofagi (le cellule <<spazzino>> che eliminano i corpi estranei) o dalle cellule vicine, scomparendo senza lasciare traccia di sé. E' stato

individuato il gene (*p53*, situato sul cromosoma 11) che innesca gli eventi che portano alla fisiologica morte cellulare, e si studia la possibilità di agire su tale gene per frenare i meccanismi suicidi, aumentando la vita delle cellule.

Altro campo di ricerca è quello sui **radicali liberi**, ritenuti, come già visto, fra i maggiori responsabili dell'invecchiamento e della morte precoce delle cellule. I radicali liberi sono molecole instabili che si formano fisiologicamente nell'organismo durante i molteplici processi metabolici, le quali pur di riacquistare una loro stabilità aggrediscono altre molecole, causando danni a strutture vitali della cellula (quali le membrane, il DNA nucleare e mitocondriale) e producendo un accumulo intracellulare di lipofusina, un pigmento scuro, segno inequivocabile di invecchiamento (evidente sulla pelle). L'organismo tenta di difendersi producendo enzimi ad azione antiossidante. Si sta studiando di far produrre, attraverso manipolazioni genetiche, una maggiore quantità di enzimi antiossidanti, come è già riuscito con la benemerita *Drosophila* (un moscerino della frutta), in cui la superproduzione dell'enzima **superossido-dismutasi** ha determinato un prolungamento della vita del 30%.

La ricerca è anche molto impegnata a scoprire i misteri biologici della maggiore **longevità femminile** rispetto a quella maschile. Scoprirlo potrebbe significare estendere anche ai maschi tale privilegio (obiettivo, fra l'altro, non estremamente ambizioso). L'attenzione dei ricercatori è rivolta alla diversità genetica dei due sessi, in particolare alla coppia di cromosomi sessuali: **XX** per la donna, **XY** per l'uomo. Proprio in quel pezzetto di DNA in più che le donne hanno sarebbero localizzati geni preposti alla programmazione della difesa immunologica e alla sintesi di un enzima (la *glucosio-6-fosfato-deidrogenasi*) che protegge i mitocondri dall'azione nefasta dei radicali liberi.

Su animali che hanno una vita breve, dal moscerino della frutta ai roditori (esperimenti su animali più longevi pongono problemi di fattibilità), è stato osservato che una **restrizione dietetica** determina un prolungamento della durata della vita. Questa procedura ha esteso la longevità massima dei topi da 39 a 56 mesi, che in termini umani corrisponderebbero a 158 anni. Studi osservazionali hanno fatto supporre che anche nell'uomo una netta riduzione dell'introduzione alimentare possa produrre un effetto analogo. Una spiegazione è che in questo modo si abbia una ridotta formazione di radicali liberi per il ridotto metabolismo energetico che ne consegue.

Si ipotizza da parte di alcuni ricercatori che i fenomeni dell'invecchiamento siano in parte causati dal declino della produzione di alcuni ormoni e che **una restaurazione ormonale** ai livelli giovanili possa far regredire molti di tali fenomeni, determinando un potenziamento muscolare e della struttura ossea, una diminuzione dei depositi adiposi, un migliore trofismo della pelle, una più efficace risposta immunitaria, una riattivazione della memoria, dell'umore e della libido. Ecco allora la proposta di una terapia sostitutiva col **testosterone** (analogamente a quanto si fa già da molti anni con estrogeni nelle donne); col **somatotropo**, un ormone ipofisario indispensabile per il normale accrescimento dell'organismo e per tale motivo denominato anche **ormone della crescita** o **GH** (*Growth*

*Hormone*), la cui azione trofica va tuttavia ben oltre il periodo della crescita; col *DHEA* (*dehydroepiandrosterone*), un androgeno di origine surrenalica che raggiunge la sua massima produzione verso i 20-25 anni, per poi decrescere progressivamente fino agli 80 anni, quando la sua concentrazione si stabilizza intorno al 20% del suo valore massimo.

Altro ormone che decresce con l'età è la *melatonina*, prodotto dalla ghiandola pineale (o epifisi) a cui si attribuisce la capacità di sincronizzare i ritmi biologici, di stimolare il sistema immunitario, e di esplicare una potente attività antiossidante e, attraverso questa, di esercitare un effetto antitumorale. Si sta anche tentando di agevolare la produzione di alcuni ormoni e di altre sostanze presenti in gioventù e carenti in età avanzata somministrando *endofarmaci*, cioè integratori alimentari precursori di tali sostanze, quali per esempio l'*arginina* per stimolare la produzione del somatotropo o il *triptofano* per la produzione di melatonina.

I pionieri dell'*approccio genetico* hanno scelto come protagonisti delle loro ricerche ancora il moscerino della frutta (*Drosophila melanogaster*) e un vermetto (*Caenorhabditis elegans*) nei quali sono stati scoperti i cosiddetti *gerontogeni*, monopolizzando i quali è stato ottenuto di prolungare del 50% la durata della loro esistenza. Poiché questi geni sono presenti anche nell'uomo, la speranza dei ricercatori è di riuscire, manipolandoli, a creare stuoli di centenari.

E' stato anche ottenuto un significativo aumento della sopravvivenza della *Drosophila* e di topi, inserendo nel loro genoma un gene che codifica per la produzione di *elonging-factor 1-alfa* (ef-1-alfa), un enzima coinvolto nella sintesi proteica.

Scoprendo i sistemi informatici della nostra biologia si stanno creando i mezzi necessari ad acquistarne la padronanza per sconfiggere antichissime malattie e invecchiamento, attraverso interventi sull'espressione metabolica dei geni, di blocco o modifica dell'espressione del gene, di terapia somatica del gene. Conoscendo il nostro patrimonio genetico personale possiamo mirare le nostre scelte per quanto riguarda il nostro stile di vita per evitare le malattie a cui siamo geneticamente predisposti, e per introdurre nuovi geni che rallentano o invertano il processo dell'invecchiamento.

Sembra, insomma, vicino il giorno in cui si potrà controllare l'espressione dei geni e modificare i geni stessi. Già ora con i metodi del *DNA ricombinante*, nel genoma di organismi che vanno dai batteri agli animali da cortile sono stati introdotti geni in grado di produrre nuovi farmaci.

La *tecnica di ingegneria tessutale* apre nuovi orizzonti alla medicina rigenerativa attraverso le cui ricerche si pensa di generare nuovi tessuti e organi partendo dalle proprie *cellule staminali*, in modo da superare il problema del rigetto (è recentissimo il trapianto di trachea eseguito a Barcellona).

La rivoluzione della *nanotecnologia molecolare* ci prospetta di riprogettare e di ricostruire, molecola per molecola, i nostri corpi e i nostri cervelli. Esistono già progetti di alternative robotiche ai globuli rossi (i *respirocytes*), molto più efficienti nel trasporto dell'ossigeno.

Tutte ricerche estremamente suggestive, di cui tuttavia non si intravede neanche lontanamente una qualche applicazione nel genere umano. E' perlomeno azzardato pensare di trasferire *tout court* i risultati ottenuti sulla drosophila o sul topo alla specie umana.

Si otterranno sicuramente strabilianti risultati per la cura di molte singole patologie mono- o pauci-fattoriali, degenerative e tumorali, ma l'estrema complessità del processo d'invecchiamento dell'essere umano invita alla cautela.

Allo stato attuale, la possibilità di intervenire per prolungare la sopravvivenza *oltre il periodo geneticamente programmato* lascia perplessa e scettica buona parte della comunità scientifica, che si domanda se è plausibile che alcuni interventi settoriali esterni, sofisticati finché si vuole, possano riequilibrare l'incredibile complessità della vita; se è immaginabile che attraverso la manipolazione di alcuni geni si possa invertire il processo di invecchiamento naturale che probabilmente coinvolge migliaia di altri geni; se non è più probabile che interventi esterni alterino in senso peggiorativo i delicati equilibri biologici interni, continuamente e misteriosamente ristabiliti; se non è più plausibile che non sia il declino degli ormoni a determinare la vecchiaia, ma che, al contrario, sia questa, per il graduale esaurirsi del programma genetico, a determinare il declinare della produzione ormonale, così come di ogni altra funzione dell'organismo.

Di una cosa si può essere sicuri: le ricerche continueranno per i secoli futuri, in modo incessante. Le <<cellule pensanti>> dell'uomo, sospinte da una perenne ansia esistenziale, non si rassegneranno mai a un'esistenza caduca, di cui non riescono a cogliere il significato più profondo.

Fa parte della natura umana l'anelito a sfuggire al ciclo deterministico naturale, per decidere della propria sopravvivenza.

Tuttavia, se non si pensa di utilizzare la <<sospensione crionica>>, cioè la pratica (che sta prendendo piede negli Stati Uniti) di farsi congelare in punto di morte, fino a raggiungere la temperatura - 197 nell'azoto liquido, per poi farsi scongelare e riportare in vita quando la scienza medica avrà raggiunto un livello tale da poter porre riparo a qualsiasi danno del corpo umano, *è consigliabile che nel frattempo ognuno di noi pensi seriamente a se stesso*, cercando di trarre il massimo vantaggio da quello che la scienza può darci già oggi, attraverso i più avanzati sistemi diagnostici e terapeutici, ma soprattutto attraverso le più comprovate strategie preventive, *per assecondare il nostro organismo a realizzare il massimo delle sue potenzialità genetiche*, in modo da avvicinarsi il più possibile ai limiti per i quali siamo stati programmati.

Come abbiamo tentato di dire, già oggi è possibile controllare molti fattori ambientali per prevenire patologie erroneamente ritenute inevitabile retaggio della vecchiaia o colpa di uno sfortunato destino. Non ha senso cercare la fonte della giovinezza in fantascientifiche ricerche, quando già a essa possiamo abbeverarci, come dimostra il fatto che negli ultimi cent'anni la durata della vita media è pressoché raddoppiata?.

Dobbiamo convincerci che l'elisir di lunga vita non va ricercato fuori di noi, ma dentro di noi. In noi abbiamo le potenzialità, queste sì reali, che la navicella della nostra esistenza possa veleggiare nei mari ancora inesplorati ben oltre le colonne d'Ercole ( o forse il Capo di Buona Speranza ?) del secolo, fino al porto naturale segnato nella mappa genica di ognuno.

Ma affinché lo scafo e le vele (il corpo e la mente) possano fare con successo la traversata tran-secolare è necessario che il nocchiero (noi stessi o <<chi per noi>>) sia molto abile nell'evitare, fin dal momento del varo, le molte insidie che una lunga navigazione non orientata da mappe sicure comporta.

Fuor di metafora, non è saggio illudersi di ottenere una buona e lunga vita, attraverso la scorciatoia di alcune pillole magiche o di alcuni interventi fantascientifici. Una buona vita dal punto di vista della salute, la migliore, più lunga e più larga vita possibile, secondo il programma genetico di ognuno, si conquista solo seguendo un percorso, che inizia ancor prima del concepimento, guidato dall'intelligenza nostra, o di <<chi per noi>>, e che abbia come traccia costante la consapevolezza, acquisita attraverso la conoscenza, di che cosa è bene per il nostro corpo e per la nostra mente.