Quaderni d'altri tempi



Il termine *serendipity* (serendipità) fu coniata dallo scrittore e politico inglese Horace Walpole il 28 gennaio 1754 in una lettera indirizzata all'amico Horace Mann.

LA SCIENZA DELL'INATTESO COLPISCE ANCORA

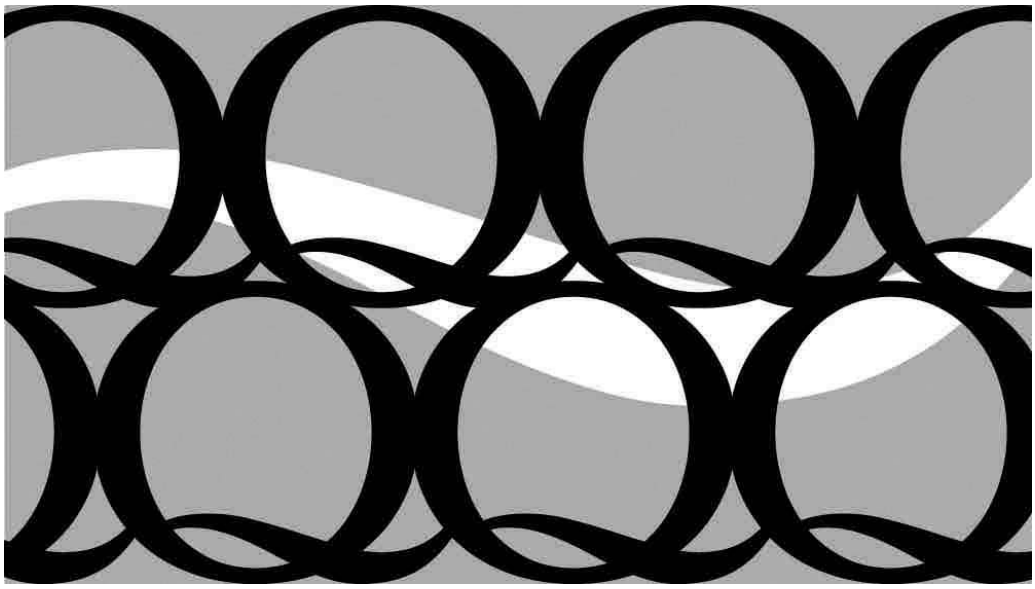
di ***Edoardo Altomare***

Il termine inglese serendipity deriva da Serendippo, l'antico nome dello Sri Lanka, nulla a che vedere col suo attuale significato, che coniuga il caso e il merito nella scoperta scientifica. Venne coniato da uno stravagante scrittore inglese, Horace Walpole, vissuto nel XVIII secolo (1717-1797) e ricordato come l'autore del romanzo *Il castello di Otranto*, antesignano della letteratura gotica. In una lettera del 1754 indirizzata a un amico diplomatico, Walpole aveva esposto la novella a lieto fine dei tre principi di Serendippo, i tre figli maschi del vecchio re Giaffer, che portano a termine un viaggio iniziatico grazie alla loro "arte indiziaria", sostenuta da una rilevante capacità abduttiva.
A Walpole la musicalità e l'esoterismo della parola *serendipity* era piaciuta più di altre (tipo *serendippery*, *serendiption*, *serendipness*). Già negli anni Trenta, a Harvard, il sociologo Robert K. Merton si era avventurato per primo nell'esplorazione del come e perché le azioni sociali intenzionali hanno spesso conseguenze non intenzionali, nel 1945 si era imbattuto nel termine eufonico "serendipity" e dopo lunga gestazione, nel 1992, Merton finì per firmare con Elinor G. Barber un ponderoso volume arrivato in Italia solo nel 2002 (grazie alla casa editrice Il Mulino) con l'eloquente titolo *Viaggi e avventure della Serendipity*. A Serendippo, sempre nel 1992, l'allora direttore della rivista *Tempo Medico* Pietro Dri aveva dedicato un piccolo saggio, spiegando che la serendipità "non pretende di essere un metodo scientifico, ma la capacità di un ricercatore o uno scienziato di ricondurre un dato discordante e inatteso a una possibile e rilevante novità", sulla base di un processo logico, l'abduzione, utilizzato da Sherlock Holmes e dai medici (non tutti) nell'attività clinica quotidiana (Dri, 1992). Due casi di serendipità, recenti ed esemplari, meritano un resoconto esaustivo.

Una vaccinazione assai promettente

Da una brumosa regione britannica arriva una prima storia assai promettente per la medicina contemporanea. L'inizio risale al 2013, quando il servizio sanitario pubblico del Galles decise di offrire gratuitamente, ai cittadini di età compresa tra i 70 e i 79 anni, la vaccinazione che previene l'herpes zoster (più noto come "fuoco di Sant'Antonio"). Lo zoster è dovuto alla "riaccensione" del virus della varicella (si chiama appunto così, virus varicella-zoster), e si manifesta soprattutto nei soggetti più anziani ed esposti dal punto di vista immunitario con un'eruzione cutanea che può colpire diversi distretti corporei provocando una violenta sintomatologia dolorosa nevralgica, che può permanere anche per mesi dopo la remissione delle vescicole cutanee. Il vaccino è disponibile anche in Italia da circa vent'anni, e viene iniettato in due dosi, a distanza di un paio di mesi l'una dall'altra. È un prodotto conosciuto e utilizzato da anni, con un profilo di sicurezza ben documentato.

Tornando al Galles, i candidati alla vaccinazione furono divisi all'epoca quasi a random in due grandi gruppi, quelli che avevano già superato le ottanta primavere nelle settimane precedenti l'inizio del programma vaccinale (questi venivano esclusi dall'offerta), e quelli che la boa degli ottant'anni l'avevano raggiunta nelle settimane successive, che venivano per metà sottoposti alla vaccinazione. Ebbene, è successo che, inaspettatamente, lo studio e il monitoraggio dei due gruppi ha dimostrato che col passare del tempo il vaccino anti-zoster, oltre che prevenire la malattia, ha ridotto del 20% il rischio di sviluppare un declino cognitivo nei sette anni successivi all'iniezione.

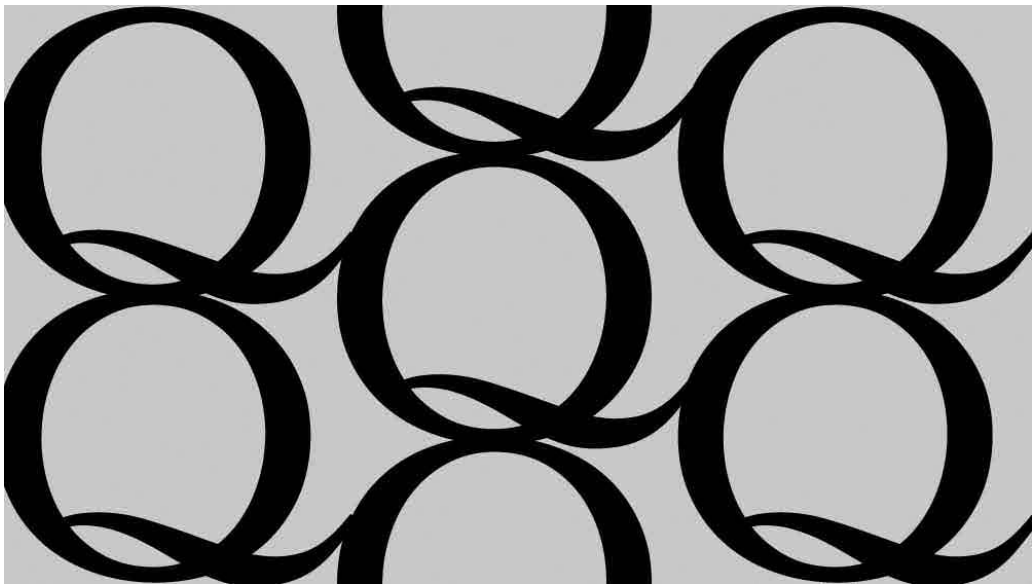


Studi analoghi condotti in Australia e in Canada hanno confermato l'effetto protettivo nei confronti delle varie tipologie di demenza (l'Alzheimer non è l'unica). Un risultato sorprendente che scaturisce da un "esperimento naturale", come è stato definito su *Nature* dall'analista Pascal Geldsetzer della Stanford University, perché dimostra che sia possibile evitare almeno un quinto dei casi di decadimento cognitivo con un intervento su larga scala semplice e poco oneroso dal punto di vista economico (Geldsetzer, 2025).
Due semplici calcoli aiutano a inquadrare la portata di questa scoperta *casuale*: risulta che più di cinquantasette milioni di individui in tutto il mondo vivano già con una forma di demenza e secondo dati dell'OMS ogni anno si contano dieci milioni di nuovi casi. Dunque la vaccinazione anti-zoster potrebbe in pratica proteggere almeno due milioni di potenziali pazienti. Ma i fruitori di un beneficio sulla salute del cervello sarebbero molti di più, visto che in uno studio ancora più recente il vaccino contro lo zoster promette di rallentare la progressione della demenza anche in individui che già ne soffrivano prima dell'iniezione. Se ne mostra entusiasta anche l'immunologo Alberto Beretta, che nel suo recente *Saremo tutti centenari* scrive:

> "Il dato è particolarmente interessante perché suggerisce che un intervento (la vaccinazione anti-herpes, *ndr*) nato per prevenire una riattivazione virale dolorosa possa avere effetti più ampi sulla salute del cervello e sul ritmo dell'invecchiamento" (Beretta, 2026).

Si potrebbe magari sorvolare sui meccanismi alla base di questo effetto protettivo del vaccino, se non fosse che la loro interpretazione aiuta a chiarire il legame che appare

sempre più evidente tra il sistema immunitario e il cervello. È noto da tempo che il virus varicella-zoster, una volta contratto, resta acquattato, come in letargo, nei gangli nervosi. Per tutta la vita. Può però riattivarsi più volte, anche in forma subclinica, generando stimoli infiammatori ripetuti. Ogni riattivazione del virus spinge le cellule del sistema immunitario interno del cervello, una guarnigione di sentinelle chiamata microglia, ad attivarsi a loro volta alimentando uno stato di neuroattivazione che a lungo andare rappresenta un fattore di rischio. In altre parole, se l'attivazione microgliale si protrae nel tempo, anziché svolgere un ruolo difensivo, essa può favorire alterazioni patologiche delle reti sinaptiche. La vaccinazione contro l'herpes zoster può ridurre drasticamente queste riattivazioni e quindi anche il "carico" infiammatorio, modulando e riducendo a lungo termine la cosiddetta *inflammaging*: un termine che unisce in inglese due parole-chiave, infiammazione (inflammation) e invecchiamento (aging) per indicare lo stato di infiammazione cronica di basso grado che provoca l'avvio e lo sviluppo di quasi tutte le malattie della terza età.

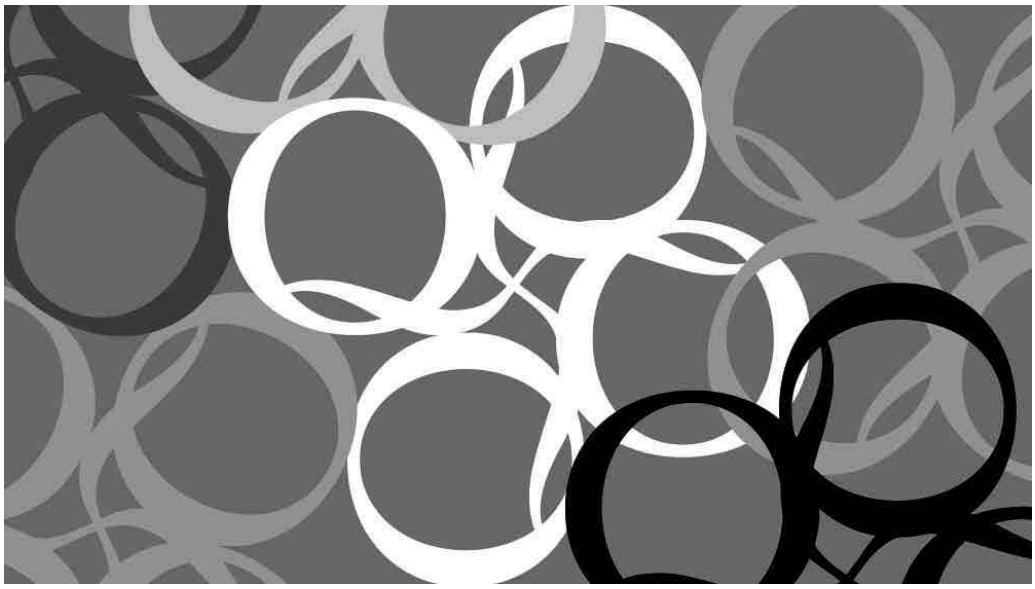


A rafforzare questa conclusione è arrivato uno studio condotto da un team californiano guidato da Eileen Crimmins, che ha messo in relazione la vaccinazione anti-zoster (ma anche quelle contro l'influenza e il pneumococco) con una migliore età biologica: quella che, a differenza dell'età anagrafica, definisce attraverso una serie di parametri lo stato reale dei processi fisiologici dell'organismo negli adulti anziani. Analizzando i dati di oltre 3.800 ultrasettantenni reclutati nel cosiddetto U.S. Health and Retirement Study, l'indagine ha mostrato che gli individui vaccinati presentano livelli più bassi di infiammazione sistemica e segni di invecchiamento biologico più lento rispetto ai coetanei non vaccinati. Una maggiore "giovinezza" cellulare testimoniata dai punteggi più bassi nel calcolo dell'età biologica (Beretta, 2026).

Una vicenda mostruosa

Una seconda storia, potenzialmente in grado di rivoluzionare alcuni paradigmi della medicina contemporanea, inizia invece da un mostro. Più precisamente il *Gila monster*, un lucertolone lungo fino a sessanta centimetri che vive nelle zone desertiche a sud ovest degli Stati Uniti e in Messico. Dalla sua saliva velenosa sono state isolate sostanze assai simili alle incretine, ormoni naturali chiamati GLP-1, che nell'uomo stimolano il rilascio di insulina. Una scoperta che risale al 1984, ricorda Daniel Drucker, pioniere di questo filone di ricerca (lavora presso uno dei principali istituti di ricerca biomedica del mondo a Toronto, Canada), e

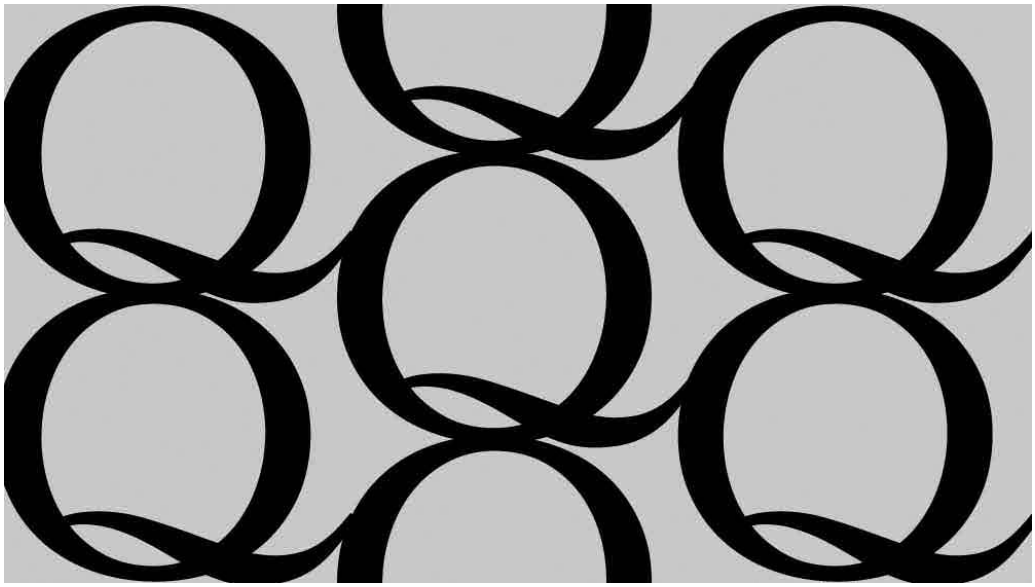
che conduceva alla sintesi di una nuova classe di farmaci, definiti agonisti del GLP-1R. Si chiamano così perché imitano l'azione dell'ormone intestinale naturale, il GLP-1, e si legano al suo recettore (GLP-1R, appunto).
L'ormone viene rilasciato dall'intestino dopo i pasti, e comunica al pancreas di produrre l'insulina al bisogno, ma rallenta anche lo svuotamento gastrico e aumenta il senso di sazietà. Mentre però il GLP-1 prodotto nel nostro organismo ha una vita breve, di pochi minuti, quello della saliva del mostro di Gila è molto più resistente. Ed è diventato la base di un farmaco, approvato nel 2005 dalla Food and Drug Administration per trattare il diabete di tipo 2. Dai primi esperimenti al farmaco sono passati circa vent'anni. La storia degli agonisti GLP-1R ha poi rapidamente cambiato direzione quando si è osservato che le persone trattate con questi farmaci, oltre a un migliore controllo del diabete, perdevano peso in modo significativo, dato che il GLP-1 agisce sulle aree cerebrali che elaborano il senso di fame e quello di sazietà. E non solo: il calo ponderale contribuisce alla diminuzione della pressione del sangue e dei livelli di lipidi, riduce il contenuto di grasso nel fegato e il rischio di sviluppare malattie cardiache e renali. In altre parole, col tempo si è scoperto che il farmaco, oltre che regolare i livelli di glucosio nel sangue, riduce l'appetito, aumenta il senso di sazietà e promuove una perdita di peso progressiva. Quanto basta per iniziare a usarlo nel trattamento dell'obesità, innescando una diffusione esponenziale della popolarità e delle prescrizioni a partire dal 2019.



L'obesità è una malattia progressiva e recidivante che causa gravi complicanze e che riguarda attualmente, secondo dati dell'OMS, circa un miliardo di persone nel mondo. Una platea enorme, che ha scatenato l'appetito (è il caso di dirlo) delle più grandi multinazionali farmaceutiche che sfornano oggi sempre nuove molecole di agonisti GLP-1, più conosciute coi loro fantasiosi nomi commerciali (da *Ozempic* o *Wegovy* per la semaglutide, a *Mounjaro* per la tirzepatide), soggetti a prescrizione medica in tutta l'Unione Europea, ma largamente venduti per un uso *off-label* (ossia fuori indicazione) tramite siti web e canali non autorizzati. E sono in arrivo le formulazioni orali degli analoghi del GLP-1, fino ad ora utilizzati per la perdita di peso solo attraverso costose iniezioni sottocutanee.
Gli agonisti del GLP-1R sono considerati oggi farmaci efficaci sull'obesità e al momento privi di controindicazioni assolute, se si esclude qualche lieve effetto collaterale. Ma attenzione, avverte il noto farmacologo Silvio Garattini dall'alto dei suoi novantotto anni:

> "Non esistono farmaci innocui, tutti prima o poi possono dare origine a effetti tossici" (Garattini, 2025).

Anche secondo il neuroscienziato Tamàs Horvath (Yale University) gli effetti indesiderati provocati da questi farmaci nel tempo sono imprevedibili. Ciò nonostante la *gold rush* procede spedita, la sperimentazione su larghissima scala tuttora in corso va avanti, e nel frattempo appaiono nuove possibili e clamorose indicazioni per gli analoghi GLP-1. Un'altra inopinata (e serendipica) scoperta degli ultimi dieci anni è quella che riguarda i loro possibili effetti sulle dipendenze. Oggi sappiamo che questi farmaci agiscono nei centri cerebrali della ricompensa, dove nascono il piacere generato dall'assunzione di cibo, alcol e nicotina, e il cosiddetto *craving*, il desiderio irresistibile di queste sostanze.



Non solo cibo, dunque: negli individui trattati per la cura dell'obesità, si riduce anche il piacere associato al consumo di alcol, sigarette e droghe, e qualcuno preconizza la possibilità di un intervento efficace sulla dipendenza da varie sostanze (polidipendenza). Dal 2024, per esempio, più di cinquecento pazienti con dipendenza da oppioidi sono stati già reclutati a Wernersville in Pennsylvania, in un rinomato centro per la cura delle dipendenze, in uno studio che cerca di stabilire il dosaggio più idoneo dei GPL-1-like per quella specifica indicazione.

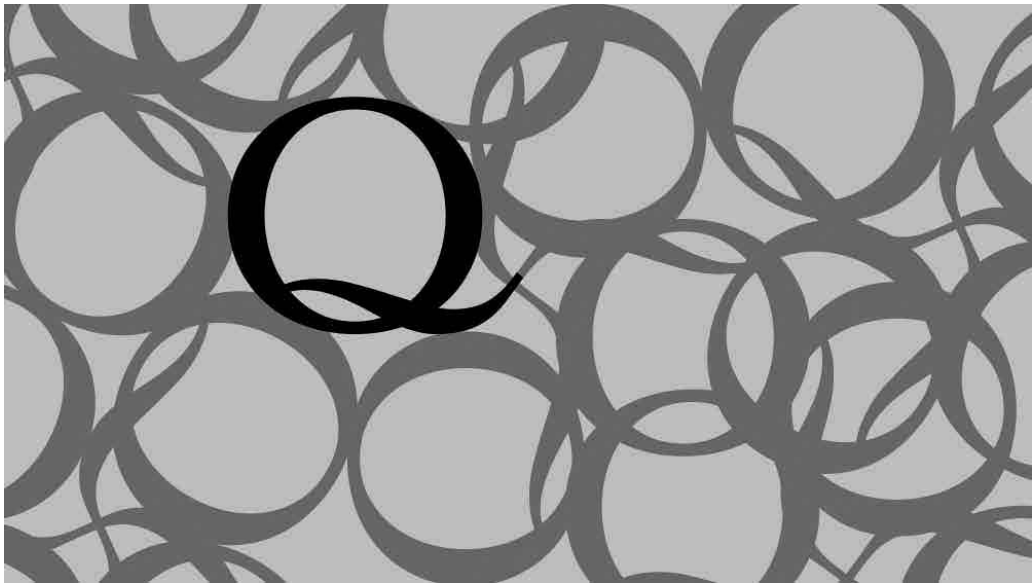
La fortuna arride agli studiosi preparati

Ricapitoliamo. Inevitabilmente all'inizio si è pensato di utilizzare gli agonisti del GLP-1 per migliorare la glicemia nei diabetici (di tipo 2), e questi farmaci sono entrati nella categoria degli antidiabetici. Ma i GLP-1-like sono diventati in breve tempo protagonisti dell'obesità, della medicina cardiovascolare, delle funzioni immunitarie e, forse, lo saranno in futuro della medicina delle dipendenze, ma anche della scienza della longevità in salute. Gli agonisti GLP-1R non agiscono infatti solo sul pancreas e non sono semplici "farmaci dimagranti". Influenzando diversi fattori di rischio legati all'età potrebbero essere il primo vero esempio contemporaneo di farmaci "multisistema" anti-aging. Questi farmaci incarnano perfettamente, per esempio nel caso del paradigma della medicina della longevità (detta "geroscienza"), un ulteriore modello di serendipità: non sono stati progettati per rallentare l'invecchiamento, ma finiscono per influenzarne i meccanismi chiave (cfr. Beretta, 2026).

Una considerazione conclusiva sulle due storie su esposte. Quella sugli effetti imprevisti del vaccino anti-zoster è una scoperta occasionale? E il travolgente sviluppo delle molecole GLP-1 è solo l'effetto di una serie di eventi fortuiti? La risposta è no, perché "queste scoperte casuali sono chiamate 'accidentali', ma non hanno nulla di fortuito", osserva Telmo Pievani, filosofo e biologo che al tema dell'inatteso nella storia della scienza ha dedicato un saggio (Pievani, 2026). È ciò che s'intende per serendipità. Pievani distingue una serendipità "debole", il giungere per buona sorte a scoprire ciò che si stava cercando, da una "forte", autentica, ossia lo scoprire qualcosa che proprio non si stava cercando.

La formula delle 3 G

L'antica e celebre "formula delle 3 G" del mondo accademico, applicata alla ricerca scientifica, elencava i tre requisiti ritenuti necessari per una grande scoperta: Geld (denaro/fondi), Geduld (pazienza), Glück (fortuna/serendipità), ai quali qualcuno ha opportunamente aggiunto un quarto, Geschick/Geist (destrezza/intuito). Sì, perché tutte le scoperte serendipiche (o serendipitose) non sono apparizioni miracolose, ma sono dovute alla perspicacia di ricercatori abituati a programmare le loro ricerche, nel corso delle quali un evento del tutto casuale, ma che viene intelligentemente interpretato, può portare a risultati tanto inattesi quanto importanti. "La serendipità in senso forte ha sempre bisogno di una miscela di casualità e sagacia", conferma il biologo evoluzionista, riferendosi al motto attribuito a Pasteur, secondo il quale la fortuna arride agli audaci e soprattutto favorisce le menti preparate. Nel senso che solo lo studio, la curiosità, l'esercizio, la preparazione permanente rendono più probabile, al momento giusto, la scoperta serendipitosa.



Alla serendipità si devono alcune delle scoperte più rilevanti della medicina, dalla penicillina di Alexander Fleming all'isolamento dell'insulina da parte di Frederick Banting, Charles Best e John Macleod, fino al Viagra, a proposito del quale, si racconta che il la pillola blu fosse stata inizialmente testata dalla *Pfizer* come potenziale vasodilatatore per la cura dell'angina pectoris, ma con risultati deludenti. Quando però i ricercatori chiesero ai pazienti coinvolti nella sperimentazione di restituire le pillole inutilizzate, ottennero un netto diniego. Ne avevano apprezzato il vigoroso effetto collaterale. L'elenco è lungo e largamente incompleto. Oltre alle scienze mediche, il chimico texano Royston Roberts aveva già fornito quasi quarant'anni fa una lista di "accidental discoveries" in un volume dal taglio divulgativo (cfr. Roberts, 1989). Tutto vero, ma, avverte Pievani, la serendipità non è solo una somma

di aneddoti. Chissà quanti resoconti serendipici sono stati minimizzati o rimossi dalle riviste scientifiche, commenta il biologo:

> "La serendipità è irruzione di imprevedibilità, scompagina, disorienta", sembra ridurre i meriti dello scienziato o del ricercatore, e tutto ciò lascia pensare che la sua vera incidenza sia sottostimata
> (Pievani, 2026).

In ogni caso, bentornata. La scoperta casuale, imprevedibile e sagace, in altre parole serendipica, è sempre dietro l'angolo, e la scienza dell'inatteso ci sta probabilmente conducendo, una volta ancora, su nuovi e sorprendenti percorsi.

letture

- Alberto Beretta, *Saremo tutti centenari. La rivoluzione della longevità in salute*, La nave di Teseo, Milano, 2026.
- Pietro Dri, *Serendippo. Come nasce una scoperta: la fortuna nella scienza*, Editori Riuniti, Roma, 1994.
- Markus Eyting, Min Xie, Felix Michalik, Simon Heß, Seunghun Chung & Pascal Geldsetzer, *A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia*, in *Nature*, vol. 641, 2025.
- Silvio Garattini, *Farmaci. Luci e ombre*, Il Mulino, Bologna, 2025.
- Jung Ki Kim, PhD, Eileen M Crimmins, *Association between shingles vaccination and slower biological aging: evidence from a US population-based cohort study*, in *The Journals of Gerontology*, vol. 81, n. 3, marzo 2026.
- Robert K. Merton, Elinor G. Barber, *Viaggi e avventure della Serendipity*, il Mulino, Bologna, 2002.
- Telmo Pievani, *Serendipità. L'inatteso nella scienza*, Raffaello Cortina, Milano, 2026.
- Royston M. Roberts, *Serendipity, Accidental Discoveries in Science*, John Wiley, New York, 1989.

20 Novembre 2026