

Proposto un forum per la difesa del Mediterraneo

La creazione di un forum dei paesi che si affacciano al Mediterraneo, comprendente tutti i paesi arabi, europei e mediorientali, è stato proposto ieri dal ministro degli esteri egiziano Amr Moussa.

Migliorano in Cina tre malati di Aids curati anche con le erbe

Secondo quanto riferisce l'agenzia ufficiale «Nuova Cina», l'efficacia immunitaria di tre malati di Aids in Cina hanno registrato un miglioramento dal 1985 a oggi in seguito ad una cura che combina medicina occidentale e tradizionale cinese.

Il succo di mirtillo aiuta contro le infezioni urinarie

Per anni la medicina popolare ha creduto nei benefici del succo di mirtillo per curare le infezioni dell'apparato urinario. Ora alcuni ricercatori israeliani avvalorano questa credenza.

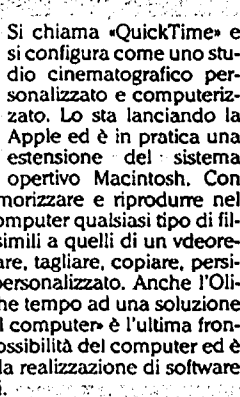
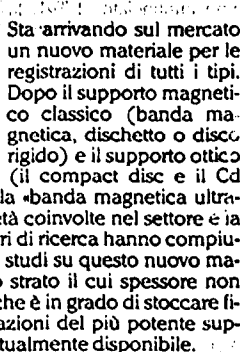
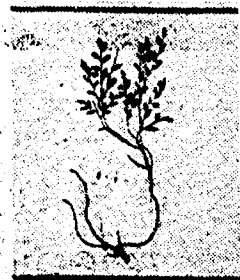
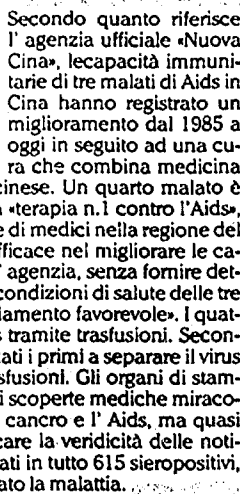
Un nuovo materiale per la registrazione magnetica

Sta arrivando sul mercato un nuovo materiale per le registrazioni di tutti i tipi. Dopo il supporto magnetico classico (banda magnetica, dischetto o disco rigido) e il supporto ottico (il compact disc e il Cd Rom), ecco arrivare infatti la «banda magnetica ultrasottile».

Arriva il film archiviabile nel computer

QuickTime è possibile memorizzare e riprodurre nel piccolissimo schermo del computer qualsiasi tipo di filmato. Attraverso strumenti simili a quelli di un videoregistratore sarà possibile arrestare, tagliare, copiare, persino creare un proprio film personalizzato.

MARIO PETRONCINI



I fattori di rischio genetico individuale legati ad un difettoso funzionamento delle risposte immunitarie: tre studi sugli antigeni di istocompatibilità

Il documento biologico

C'è un rapporto tra certi geni, detti antigeni di istocompatibilità, e la resistenza o la predisposizione verso certe malattie? Tre studi pubblicati sulle più prestigiose riviste scientifiche, Nature e The England Journal of Medicine, dimostrano che questo rapporto, non meccanicamente predeterminabile ma soggetto all'influenza di diversi fattori, esiste. Un documento d'identità biologico?

GILBERTO CORBELLINI

Negli ultimi trent'anni lo studio del sistema genetico dell'istocompatibilità ne ha evidenziato il ruolo essenziale non solo per il controllo delle risposte immunitarie, ma anche nel determinare una predisposizione individuale a certe malattie degenerative. Il modo in cui certi profili genotipici si configurano come fattori di rischio genetico individuale solleva importanti e nuovi quesiti teorici.

Fra la metà di agosto e quella di settembre, due fra i più importanti settimanali scientifici, Nature e The New England Journal of Medicine, hanno pubblicato tre studi che evidenziano un'associazione fra la presenza di alcuni geni che codificano per delle proteine delle membrane cellulari dette antigeni di istocompatibilità e la resistenza o la predisposizione individuale a determinate malattie.

Il più interessante era senz'altro quello che dimostrava, nelle popolazioni delle zone africane in cui è molto diffusa la malaria, che gli individui che possiedono certi antigeni di istocompatibilità sono protetti dalla forma più grave di malaria, quella causata dal micidiale Plasmodium falciparum.

Gli altri due studi riguardavano la suscettibilità individuale a due forme tumorali, il carcinoma delle cellule squamose della cervicale dell'utero e il cancro della pelle. Tali suscettibilità o predisposizioni risulterebbero associate in modo statisticamente significativo alla presenza di altri antigeni di istocompatibilità. E poiché il carcinoma della cervice sembra avere un'origine virale, mentre il cancro della pelle viene innescato da fattori esterni, come l'esposizione eccessiva ai raggi ultravioletti, il tipo di determinazione genetico-

ca della suscettibilità a queste malattie dovuto al sistema dei geni di istocompatibilità rappresenta un modello molto interessante per riflettere su un nuovo modo di intendere il concetto di controllo genetico di particolari disposizioni individuali verso particolari patologie.

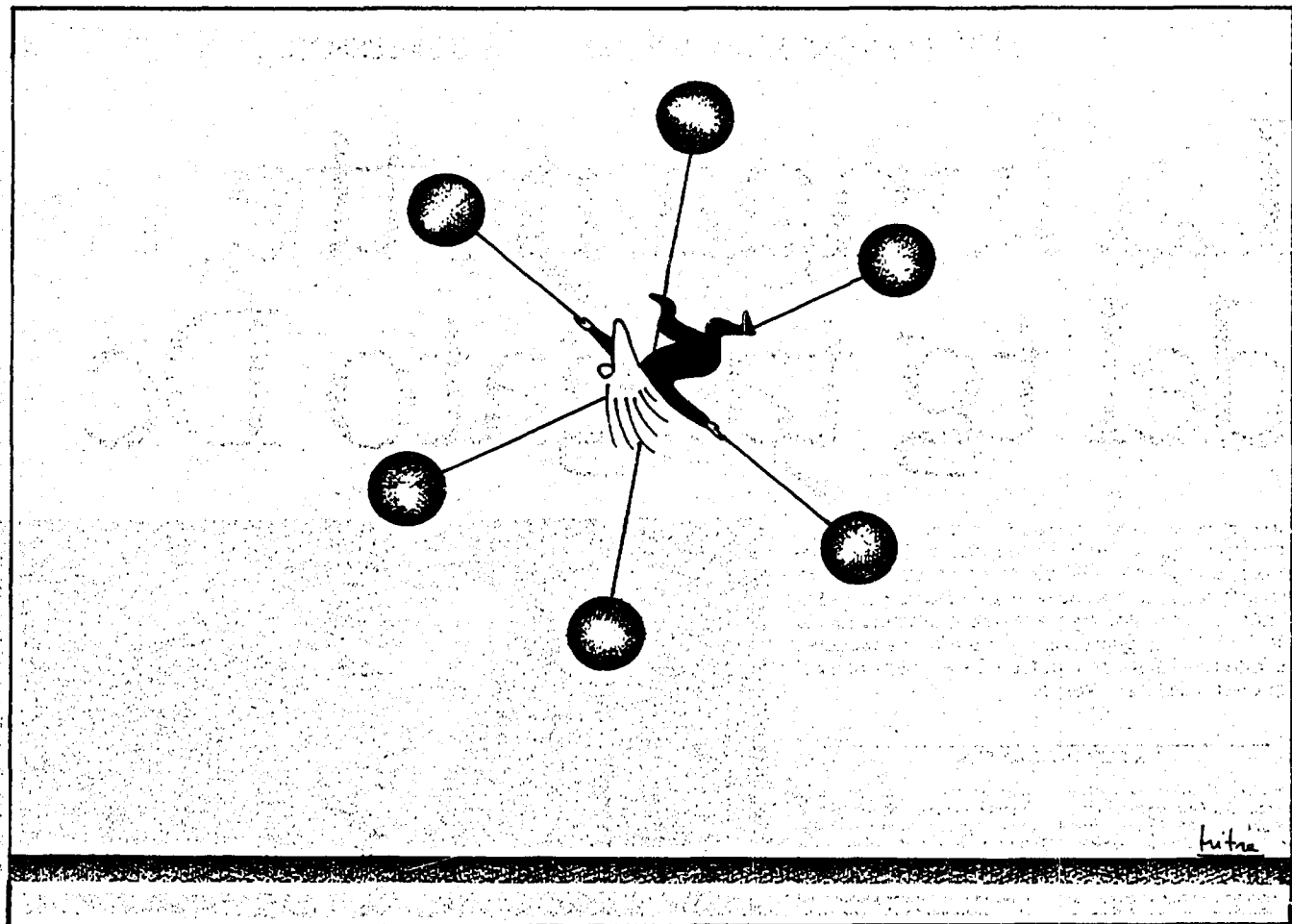
Gli antigeni di istocompatibilità o molecole Hla (Human Leukocyte Antigens) sono strutture molecolari distribuite sulle membrane delle cellule dell'organismo e sono così chiamate per il fatto che sono state descritte con tecniche sierologiche nel contesto delle ricerche sui meccanismi di rigetto dei trapianti. Sono cioè gli antigeni che innescano le risposte immunitarie contro i tessuti trapiantati.

Tutti i vertebrati superiori presentano una regione genetica denominata Complesso principale di istocompatibilità (Mhc, dall'inglese Major Histocompatibility Complex), che raggruppa i geni che codificano per queste molecole. Nell'uomo tale regione è situata sul cromosoma 6. Le molecole di istocompatibilità sono di fondamentale importanza per lo sviluppo e l'organizzazione delle risposte immunitarie, in quanto sono il riferimento utilizzato dal sistema immunitario per distinguere fra i componenti propri dell'organismo (il cosiddetto self immunologico) e quelli estranei (il non self), contro cui devono essere attivate le risposte immunitarie.

Vale a dire che il sistema immunitario tara le sue risposte contro le sostanze estranee sulle caratteristiche strutturali di queste molecole. Infatti, i linfociti T, le cellule che innescano e controllano le risposte immunitarie contro gli agenti patogeni, vedono l'antigene estero solo se questo può interagire con le molecole del self (gli antigeni di istocompatibilità). Insomma, queste molecole sono la carta d'identità biologica dell'organismo individuale.

Ma se questi antigeni sono implicati nel riconoscimento dei materiali estranei all'organismo individuale, perché la loro presenza dovrebbe risultare associata alla resistenza o alla predisposizione verso determinate malattie? Una risposta precisa a questa domanda ancora non esiste. Tuttavia si possono azzardare alcune ipotesi abbastanza plausibili.

Intanto, è evidente che se la risposta immunitaria a un agente patogeno dipende dall'interazione fra gli antigeni di quest'ultimo e le molecole di istocompatibilità, un organismo portatore di geni che non



Disegno di Mitra Divshar

codificano per degli antigeni di istocompatibilità capaci di interagire con l'agente patogeno esterno non riuscirà a neutralizzare gli effetti dannosi. D'altra parte la capacità di queste molecole di interagire con i componenti di microbi e virus è sottoposta alla selezione naturale, per cui in certe zone è prevedibile che alcune mutazioni genetiche in grado di favorire la resistenza immunitaria alle malattie infettive endemiche siano favorite e quindi si presentino l'associazione descritta nel caso della malaria.

Si possono poi immaginare diversi meccanismi per cui, durante la vita di un individuo, i linfociti potrebbero perdere la capacità di riconoscere il self come tale, cioè di riconoscere certi componenti dell'organismo come propri. Questo ha come conseguenza le cosiddette risposte autoimmuni. Vale a dire che il sistema immunitario produce anticorpi che attaccano e provocano la distruzione di costituenti essenziali al buon funzionamento dell'organismo.

Negli ultimi due decenni è progressivamente cresciuto l'interesse della patologia e della clinica medica per i rapporti tra l'Hla, cioè il sistema degli antigeni di istocompatibilità nell'uomo (Human Leu-

cyte Antigens), e la «predisposizione» o, meglio, il rischio relativo di contrarre determinate malattie. Secondo Roberto Burgio, immunologo pediatrico di fama internazionale e direttore della Clinica pediatrica del Policlinico di Pavia fino al 1989, queste scoperte hanno riconfigurato i «fondamenti stessi dell'indagine sulle cause e lo sviluppo delle malattie. Se guardiamo per esempio al complesso capitolo delle cosiddette malattie del tessuto connettivo (per esempio, l'artrite reumatoide, il lupus eritematoso sistemico, la sclerodermia) - in cui un meccanismo di tipo autoimmune provoca la degenerazione in diverse sedi di questo fondamentale tessuto di sostegno, connessione e protezione dei visceri e degli altri organi - non è risultato di poco conto attribuire qualche significato a determinati geni Hla nella patogenesi di non poche infiammazioni diffuse di questo tessuto. Che, ad esempio, l'antigene di istocompatibilità siglato Hla-B27 si trovi nell'8% della popolazione generale e nel 92% dei malati di spondilite anchilosante, una patologia infiammatoria localizzata prevalentemente alle articolazioni tra colonna vertebrale e bacino, non può ritenersi casuale. D'altra parte, non è meno vero che solo una modesta percentuale di

sogetti con l'antigene Hla B-27 sviluppa una spondilite anchilosante. Infatti, se volessimo, per assurda ipotesi, ammettere una connessione assoluta fra la presenza di questo antigene e l'insorgenza della malattia, cioè se tutti gli individui portatori dell'Hla B-27 sviluppassero la malattia, dovremmo trovare un malato di spondilite ogni 12-13 persone. Dunque, sembra del tutto logico e agevole ritenere che la presenza del B-27 costituisca una «condizione favorente» (il verificarsi di una spondilite anchilosante; forse addirittura, ma con qualche riserva, una «condizione permissiva»). La riserva consiste nell'8% circa dei malati che non possiede questo antigene.

«Altre malattie non sono meno suggestive. Si pensi alla celiachia, con la tipica intolleranza al glutine, e di cui si ammalano soprattutto bambini positivi per gli antigeni siglati Hla-B8, Dw3, Dw7, DQw2. Mentre nell'insorgenza del diabete giovanile si ammette ormai con certezza una concomitanza di positività per gli antigeni Hla-B8, B15, Dr3, Dr4, con aggressioni virali come fattori scatenanti».

Anche se decine di malattie, prevalentemente croniche, di cui ancora non si conoscono le cause, ma alla base della cui

insorgenza si sospettano delle reazioni autoimmuni, sono state caratterizzate per un rapporto statisticamente significativo con i geni del Complesso principale di istocompatibilità, alcune riflessioni di genetica molecolare sull'organizzazione dei geni del Complesso principale di istocompatibilità hanno portato a criticare la tendenza a correlare singoli geni con una particolare malattia. In altri termini, si osserva che la valutazione del rischio relativo di ammalarsi per una persona portatrice di un gene che si ritiene predisponga alla malattia è influenzata da fattori statistici, cioè dalle interazioni fra i geni, che nulla hanno a che fare con la suscettibilità alla malattia.

Per Burgio queste valutazioni invitano sostanzialmente ad esplorare la biologia del Complesso principale di istocompatibilità, tenendo conto non solo delle caratteristiche strutturali delle molecole, ma altresì dei processi di interazione fra i geni, che concorrono alla costituzione della variabilità individuale. Insomma, i lunghi dati sottovalutati associazioni significative fra Hla e malattie, ormai in larga misura accertate, si tratta ancora di non sottovalutare un complesso di osservazioni che valorizza anche per una medesima malattia as-

soziazioni differenti e associazioni con le differenti forme secondo cui un gene può manifestarsi, in funzione di fattori etnici o di fenomeni di interazione con altri geni, lo penso che questa prospettiva se giustificata, da una parte, la critica che alle «associazioni» viene mossa da coloro che parlano di «semplificazioni» e che ammettono generiche responsabilità di determinati geni, dall'altra giustificati o addirittura stimolati una più fine ricerca analitica di fattori, o cofattori interni all'organismo e una approfondita verifica di fattori esogeni.

Di fronte alla pregnanza teorica di questo dibattito, ricco di implicazioni pratiche - basti pensare alle possibilità di diagnosi precoci - che saranno discusse a parte, fa un po' sorridere e insieme preoccupa la concezione limitata e limante che negli ambienti umanistici e anche in molti ambiti psichiatrici si continua ad avere circa i meccanismi biologici che controllano il funzionamento normale e patologico dell'organismo. Il problema delle basi biologiche individuali delle malattie è destinato ad assumere una rilevanza sempre maggiore nella riflessione medica e potrebbe risultare pericoloso ostinarsi, per motivi ideologici, a ignorarne i contenuti e le potenzialità.

La mucca transgenica è perfino un po' umana

In Olanda infuria la polemica sull'esperimento che ha prodotto due vitelli che posseggono un pezzetto di gene dell'uomo. L'obiettivo: produrre più latte

SYLVIECOYAUD

Lui si chiama Herman e lei Innecke: hanno provocato una crisi ministeriale in Olanda dove la loro vicenda appassionò l'opinione pubblica. Sono la coppia dell'anno: due vitelli pezzati bianchi e neri, lui di undici mesi, lei di sei.

za nel latte di una proteina, la caseina hLF o lattofarina, che le combatte. E la produzione di lattofarina è determinata da un particolare gene, già identificato in vari mammiferi. A questo punto l'idea del professor de Boer - che si chiama Herman anche lui, guarda caso - direttore dell'unità di embriologia e di biologia molecolare della Gene Pharming e codirettore dell'Istituto di ricerca per la produzione di animali, è semplice. Fabbrichiamo un gene «gonfiato», un superproduttore di lattofarina, e dotiamone le mucche. Se l'esperimento riesce, nasce una mucca transgenica capace di autorcurarsi e quindi di dar latte a pieni TIR senza risentire. Per di più la lattofarina addizionale non dovrebbe alterare la qualità o il sapore del prodotto. Se tutto procede come sperato, Gene Pharming e gli altri elaboreranno geni di caseine diverse; delle «mucche-farmacie» daranno in abbondanza

Il risultato. Alcune uova ce l'hanno fatta a crescere e diventare blastule (embrioni) che sono stati trasferiti negli uteri di madri surrogate, mandate in calore grazie ad estrogeni. Dalle 99 mucche così fecondate, alcune con embrioni gemelli, 21 sono rimaste gravide. Due hanno abortito dopo parecchi mesi, e per farla brevemente sono nati 19 vitelli: uno di questi, con una malformazione non dovuta al gene aggiunto, è stato sottoposto ad «eutanasia», 16 stanno bene, ma potevano anche nascere con il sistema tradizionale: non recano traccia del transgene. Herman è transgenico del tutto, solo che essendo maschio non supererà mai la prova del 9; non darà latte e nemmeno lattofarina da misurare. Innecke è transgenica «a mosaico» come dicono i biologi: le sue cellule sono portatrici del gene una sì e una no, e i ricercatori

dovranno ora decidere se tentare o meno di fabbricarla una discendenza. I politici. Quando è nato Herman (il vitello), dall'Università di Leida è trapelata la notizia che nell'esperimento era stata usata una parte del gene umano. Avendo il ministro della ricerca - affermato - che «mai avrebbe tollerato esperimenti con geni umani, l'opposizione ne ha approfittato per farlo traballare, insieme al governo. Non se l'è presa invece con la commissione di esperti, incaricata di vagliare le proposte di esperimenti analoghi, che aveva avallato il protocollo di de Boer. La gente. Dissente. Ci sono state e ci sono tuttora proteste di associazioni ecologiste, bioetiche, di consumatori, e anche da parte di singoli cittadini. E scienziati come René Custers al quale dobbiamo molte di queste informazioni, un giovane biologo molecolare olandese che sta preparan-

do un dottorato in filosofia perché nella sua disciplina «succedono troppe cose troppo in fretta e non abbiamo strumenti per pensarle». «Nel nostro paese ci sono più mucche che abitanti e sappiamo che quello che si riesce a fare con le mucche, prima o poi si riesce a fare anche con l'uomo. Questa volta l'esperimento è arrivato un po' troppo vicino a noi. Non è possibile mantenere il distacco che aveva accolto i topi transgenici. Il dibattito politico si è concentrato su quello che io considero un dettaglio, cioè l'uso del gene umano. Invece va messo in discussione lo scopo di queste ricerche». Il dettaglio. Custers considera un «dettaglio» il frammento di gene umano presente in Herman e Innecke. È un punto di vista diffuso tra i biologi: sulla loro microscala, tutti gli esseri viventi condividono lo stesso DNA. Siamo noi «laici» a cullarci in fantasie di integrità e di specificità umana. A prova-

- matturo a vitelli transgenico: 1. Occiti 2.470 - 2. maturati 2.297 93% 3. fertilitizzati 1.358 85% 4. innietti 1.154 85% 5. sopravvivenza 981 85% 6. segmentazione 687 70% 7. trapiantati 129 19% 8. gravidanza 21 21% 9. integrazione del gene 2 10%. Nell'articolo de Boer riprende i tassi di 21% per la gravidanza e di 10% per i casi in cui il gene è davvero attecchito e si congenita: sono le stesse percentuali di successo raggiunte dai trapianti genici sui topi. I conti tornano soltanto perché ad ogni riga la statistica sorge ex novo, come se nella fase precedente non fosse accaduto nulla. Se parliamo degli ovociti, i vitelli transgenici precipitano sotto il 2 per mille. A voler essere generosi e considerare i soli trapianti riusciti, si riducono all'1,5% per calare ulteriormente quando ci ricordiamo che Innecke è transgenica a metà.