

pillole di medicina

Da «New England Journal of Medicine»
Scoperto legame tra obesità
e morti per cancro

Una significativa parte delle morti per cancro potrebbe essere collegata al sovrappeso e all'obesità. È questo il risultato di un'indagine dell'American cancer society pubblicata sul «New England Journal of Medicine». Secondo i ricercatori, che hanno esaminato circa un milione di soggetti adulti, il 14% delle morti per cancro negli uomini e il 20% nelle donne potrebbe dipendere dall'eccesso di peso. Gli studiosi hanno calcolato che ogni anno in Usa potrebbero essere evitate 90mila morti per tumore, se solo gli americani fossero più attenti ai chili di troppo. Nello studio, durato oltre 16 anni, Eugenia Calle e colleghi hanno seguito più di 900 mila americani adulti, nessuno malato all'inizio dell'indagine, annotando ogni morte per tumore. Chi era sovrappeso o obeso era, a confronto di chi si manteneva in forma, più a rischio di morte per vari tipi di tumore.

Fao
Una dieta per prevenire
le malattie croniche

Prevenire le malattie croniche attraverso la dieta e la corretta alimentazione. È questo l'obiettivo del rapporto «Diet, Nutrition and the prevention of Chronic Diseases», presentato a Roma dalla Fao, l'organizzazione delle Nazioni Unite per l'alimentazione, e dall'Organizzazione mondiale della Sanità. Il rapporto, scritto da un gruppo di esperti di 30 paesi specifica alcune raccomandazioni sulla dieta che deve essere seguita per limitare gli effetti negativi sulla salute. L'apporto di grassi deve essere limitato al 15-30 per cento del totale. Il cuore del fabbisogno energetico giornaliero deve essere dato dai carboidrati (tra il 55 e il 75 per cento), ma gli zuccheri liberi devono essere al di sotto del dieci per cento. L'introito giornaliero di sale, deve essere meno di 5 grammi al giorno e il sale deve essere iodato. Infine, si devono mangiare almeno 400 grammi di frutta e verdura al giorno.

la
saluteDa «Circulation»
Iniezione di cellule staminali
nel cuore per chi soffre di scompenso

L'iniezione di cellule staminali direttamente nel cuore permette senza particolari rischi di migliorare la funzione cardiaca in chi soffre di scompenso grave: la notizia è stata giudicata talmente importante da meritare la pubblicazione in tempi inusualmente rapidi sul sito internet di «Circulation», la rivista della American Heart Association. L'effetto benefico delle iniezioni di staminali era già noto, ma in questo caso l'importanza dello studio - condotto negli Stati Uniti in collaborazione con l'Hospital Procardiaco e l'Università federale di Rio de Janeiro su 21 pazienti brasiliani in condizioni molto gravi - sta proprio nel numero di partecipanti: «È una delle serie più ampie di pazienti trattati con cellule staminali, e forse la prima a iniettarle direttamente nel cuore» a spiegato James T. Willerson, M.D., presidente dell'Health Science Center dell'Università di Houston.

Oms
Nuove linee guida per la malaria
in occasione della Giornata mondiale

In occasione della Giornata mondiale della malaria che si celebra in tutto il mondo il 25 aprile, l'Organizzazione non governativa Medici Senza Frontiere lancia un appello urgente ai donatori internazionali perché affianchino i Paesi africani nel mettere in pratica le nuove linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms) per il trattamento della malaria. L'Oms raccomanda l'introduzione di nuovi trattamenti combinati a base di derivati dell'artemisia, molto più efficaci di quelle tradizionali a base di cloroquina verso le quali la malattia è diventata resistente. Secondo l'Ong, la nuova terapia è una questione di vita o di morte in Africa, dove la malaria uccide tra 1 e 2 milioni di persone ogni anno ed è la causa del 30-50% delle ammissioni in ospedale. Un flagello che provoca una perdita annua di 12 miliardi di dollari.

Dna, il successo arriva a cinquant'anni

Il 25 aprile 1953 uscì l'articolo di Watson e Crick. Dieci giorni fa è stato completato il genoma umano

Barbara Paltrinieri

Se cinquant'anni fa qualcuno avesse sussurrato a un orecchio di James Watson e Francis Crick che quelle due paginette comparse su «Nature» il 25 aprile del 1953 avrebbero portato la biologia molecolare sul palcoscenico mondiale e il genoma umano a diventare una impresa da «big science», probabilmente sarebbe stato considerato un visionario. E invece oggi, che il Dna è nell'occhio del ciclone sia in campo medico-terapeutico che sul fronte del business miliardario attorno al biotech, nessuno ha più dubbi.

Eppure cinquant'anni fa, il debutto della struttura a doppia elica ha ricevuto un'accoglienza piuttosto tiepida dal mondo scientifico. Solo quando è stato chiaro il ruolo chiave nella sintesi e nella produzione delle proteine, il Dna ha iniziato a raccogliere qualche interesse. Col tempo, poi, l'avvento di tecniche nuove per lo studio e la manipolazione dei geni, ha permesso alla doppia elica di prendere il volo fino a divenire, dagli anni Novanta in poi, una vera e propria icona scientifica, un po' come una «Monna Lisa da laboratorio».

Uno dei momenti chiave per comprendere la fama che accompagna oggi la ricerca genetica è da cercare in gran parte nel Progetto genoma umano, avviato proprio nel 1990. «Questo ha portato la scoperta di Watson e Crick al centro dell'attenzione, come mai lo era stata prima», ha spiegato Bruno Stras-ser, dell'Istituto di storia della medicina all'Università di Ginevra. L'unione di sforzi internazionali messi in campo per descrivere le

quasi 3 milioni di basi azotate, di quei tasselli cioè che compongono tutto il patrimonio genetico umano, ha fatto per la prima volta di un esperimento di genetica una sorta di *big science*. Il progetto scientifico per il sequenziamento del genoma umano, infatti, ha coinvolto finanziamenti e un gran numero di ricercatori, come fino ad allora era successo solo in fisica con i grandi acceleratori internazionali per lo studio delle particelle, o in astronomia, con i satelliti e i giganteschi telescopi.

Ma il genoma umano è stato molto di più: la competizione fra la Celera Genomics guidata da Craig Venter e il Consorzio pubblico, ha tenuto l'attenzione fissa sull'argomento, fino al clamore raggiunto nel 2001 con la doppia pubblicazione su «Nature» e «Science» della prima bozza completa dei 30-40 mila geni umani. Un successo confermato lo scorso 14 aprile con la pubblicazione della mappa completa del Dna umano.

Contemporaneamente il Dna ha aperto anche la strada a una nuova tecnica per trattamenti farmacologici (per esempio, l'insulina oggi è frutto di tecnologia biotech) o alla terapia genica per le malattie ereditarie.

E tanto la genetica si è imposta in ambito medico, che anche per contrastare l'epidemia di Sars, la polmonite killer che ha già fatto oltre 250 morti, gli esperti si sono rivolti prontamente proprio alla caratterizzazione genetica dell'agente patogeno.

Ma la doppia elica è entrata anche nel campo del business. Basti pensare che, per esempio, ha aperto la strada ai prodotti Ogm, le varietà vegetali geneticamente modifi-



James Watson (a sinistra) e Francis Crick nella storica foto attorno al modello della molecola del Dna

cate per le coltivazioni: secondo Strasser, in senso più ampio, l'industria biotecnologica ha largamente

attinto dalla scoperta del 1953. E si potrebbe dire che il padre intellettuale dell'industria biotecnologia

celebra il suo compleanno nell'aprile del 2003, il cinquantenario della struttura del Dna.

Nei laboratori di fisica della città inglese già alla fine del diciottesimo secolo si preparavano le basi per l'intuizione dei due scienziati e per quella di Max Perutz

La fucina di Cambridge dove nacque la grande scoperta

Hugh Huxley*

Cinquant'anni fa, il 25 aprile 1953, James Watson e Francis Crick pubblicarono una breve lettera sulla rivista scientifica «Nature». Descriveva la straordinaria struttura elica a doppia catena del Dna - il materiale genetico degli organismi viventi. Il loro modello a doppia elica fornì la chiave per comprendere in che modo le cellule viventi possono produrre due esatte copie di se stesse e in che modo il materiale genetico immagazzina tutte le informazioni per sintetizzare le proteine necessarie a costruire un organismo vivente.

Un secondo grosso passo in avanti si ebbe qualche mese dopo quando Max Perutz scoprì una tecnica per determinare le strutture delle grandi molecole come la mioglobina e l'emoglobina. Da allora l'analisi strutturale ai raggi X delle molecole proteiche ci ha aiutato a capire la chimica delle reazioni biologiche. Entrambe le scoperte - la struttura del Dna e la struttura della proteina - sono state fatte nel Cavendish Laboratory dell'Università di Cambridge. Per quale ragione queste due fondamentali pietre miliari della rivoluzione in campo biologico e medico che hanno dominato la

scienza nella seconda metà del 20° secolo, sono state scoperte in un laboratorio di fisica britannico?

Le grandi svolte del 1953 poggiavano sulle solide basi della fisica sperimentale a Cambridge, già fiorente verso la fine del 19° secolo. Questo patrimonio contribuì a dare vita all'ambiente intellettuale nel quale si formarono William Bragg e suo figlio Lawrence e nel quale Lawrence Bragg - prima come studente poi come ricercatore - sviluppò nel 1912 le idee che portarono all'analisi strutturale ai raggi X. Sebbene Max von Laue, Walter Friedrich e Paul Knipping avessero scoperto la diffrazione dei raggi X ad opera dei cristalli, fu Lawrence Bragg a capire come la si poteva sfruttare scientificamente. La riflessione dei «piani di Bragg» - strati di atomi che possono diffrangere i raggi X ad angoli specifici determinati dalla separazione tra gli strati - consentì ai Bragg di calcolare l'esatta disposizione degli atomi di sodio e cloruro in un cristallo di sale. William Bragg si laureò in matematica a Cambridge nel 1884 e divenne professore di fisica ad Adelaide in Australia. Nel 1909 fece ritorno in Gran Bretagna dove prese possesso della cattedra a Leeds continuando il suo lavoro sulla natura dei raggi X. Divenne direttore del Royal Institution a Londra nel 1923 e lì attirò alcuni giovani scienziati interessa-

ti agli studi sui raggi X. Tra loro due recenti laureati a Cambridge, William Astbury e John Desmond Bernal, che si interessarono al problema della struttura della proteina - Astbury a seguito del fatto che Bragg gli aveva chiesto dei diagrammi a raggi X del legno e della seta. Nel 1927 Bernal fece ritorno a Cambridge come professore di cristallografia strutturale e nel 1931 fu promosso vice-direttore della ricerca nel campo della cristallografia che era divenuto un sotto-dipartimento del Cavendish Laboratory. Il principale interesse scientifico di Bernal era inizialmente la struttura atomica dei cristalli, dei metalli e dei minerali, poi degli ormoni e degli steroidi e di alcuni amminoacidi, i mattoni delle proteine.

Astbury nel frattempo si trasferì a Leeds nel 1928 e anch'egli cominciò a lavorare sugli amminoacidi e sulle proteine. Descrivendo i suoi falliti tentativi di ottenere modelli di diffrazione a raggi X ben ordinati dai cristalli della pepsina, si chiese se Bernal poteva aiutarlo a procurarsi cristalli di altre proteine. Un amico di Bernal, di nome Glenn Millikan, aveva visitato un laboratorio a Uppsala, in Svezia, dove erano stati ottenuti grossi cristalli di pepsina e portò alcuni dei cristalli a Cambridge nella loro acqua madre.

Bernal e Dorothy Crowfoot (in seguito

Hodgkin) ottennero dei modelli dei cristalli asciutti, come aveva già fatto Astbury, con risultati altrettanto deludenti. Ma quando Bernal osservò i cristalli al microscopio notò che quando evaporava la grande quantità di acqua del lattice del cristallo, i cristalli diventavano disordinati. Ripeterono l'esperimento ai raggi X ma questa volta con il cristallo circondato dalla sua acqua madre e chiuso in un capillare di vetro ottenendo modelli con un gran numero di riflessioni cristalline.

I risultati di questo primo decisivo passo della cristallografia delle proteine furono pubblicati con una lettera indirizzata a «Nature» nel 1934. Avendo dedotto la presenza di catene di polipeptidi, Astbury proseguì i suoi studi pionieristici sulle configurazioni delle proteine fibrose.

Ottenne anche i primi modelli a raggi X di campioni di Dna parzialmente orientati. Max Perutz, laureato in chimica a Vienna, arrivò a Cambridge nel 1935 per lavorare con Bernal. L'anno seguente gli furono forniti degli eccellenti cristalli di emoglobina e produsse immediatamente i migliori modelli di diffrazione ai raggi X finora in nostro possesso. Ma il modello di diffrazione osservabile - le intensità e le posizioni delle singole riflessioni - rappresenta solo metà dei da-

ti necessari per dedurre la struttura dell'oggetto che subisce il processo di diffrazione. In termini matematici fornisce la sua ampiezza ma non le fasi - cioè a dire gli stadi del movimento di oscillazione - senza le quali le posizioni atomiche non possono essere determinate. Con strutture più semplici costituite da un minor numero di atomi, la chimica può fornire utili indicazioni riguardo alle disposizioni atomiche e di conseguenza si può spesso trovare una soluzione andando per tentativi. Ma le proteine, che contengono migliaia di atomi, erano troppo complicate per questo lavoro.

Per cui, malgrado l'enorme quantità di dati eccellenti raccolti, la soluzione rimaneva fuori portata. Rimase tuttavia la convinzione che si potevano ottenere dettagliate informazioni sulla struttura delle proteine dai modelli di raggi X. Fu solo una logica conseguenza che là dove la chimica aveva fallito, la fisica - e il suo principale laboratorio - indicasse la strada da seguire, una strada imboccata con successo da Watson e Crick nell'epica scoperta che celebriamo questo mese.

*Ex vice-direttore del Medical Research Council Laboratory of Biology Molecular di Cambridge

© Project Syndicate Traduzione di Carlo Antonio Biscotto

il commento

CARO CODICE GENETICO
FORSE TI ABBIAMO
CHIESTO TROPPO?

Charles Arthur

Oggi è il cinquantenario dell'articolo di Watson e Crick sulla rivista «Nature» di una piccola nota, intitolata «Una lettera da Francis Crick e James Watson», in cui gli autori espongono la loro idea su come il Dna riuscisse a stipare così tante informazioni in uno spazio minuscolo.

Da quel momento, ci si è sempre chiesti: «Sì, ma il Dna cosa ha fatto per noi?» Cinquant'anni dopo, c'è un sentimento vago d'impazienza. Sapere che la differenza di un singolo gene causa l'emofilia, o determina il colore degli occhi o una predisposizione per il cancro al seno in determinate famiglie, ha portato all'idea che una volta stabilita la sequenza del Dna di un organismo in combinazioni che suonano come un mantra del tipo ATGGTTCCTA-TG..., la si può controllare.

Si guardi alle aspettative sollevate dagli scienziati canadesi: i ricercatori, dopo aver lavorato per sei giorni consecutivi, ventiquattrore su ventiquattro, hanno sequenziato il virus della Sars. Che tutto ciò sia stato possibile solo un mese dopo che il team di lavoro avesse iniziato a investigare è un omaggio al potere dei nostri sistemi di sequenziamento. Ma i ricercatori usciti fuori dai loro laboratori sono stati estremamente cauti nel chiamarlo «il primo passo» per lo sviluppo di un vaccino - specialmente perché altri tentativi di sequenziamento hanno dimostrato che la Sars al momento sta mutando (fatto assolutamente prevedibile per un organismo in fase di sviluppo). Sviluppare un vaccino significherebbe colpire un bersaglio mobile. Cosa è stato delle altre «promesse» fatte dal Dna? La terapia genica, ad esempio, mediante la quale i nostri geni danneggiati sarebbero stati sostituiti da altri perfettamente sani? O l'idea che avremmo potuto leggere il nostro Dna così da vedere le malattie a cui eravamo predisposti per proteggerci contro di esse? Ci sono casi di persone che sono state aiutate dalla terapia genica, ma finora di questa terapia non ha beneficiato nessuno che non potesse essere aiutato ugualmente da trapianti standard di midollo osseo. Solo quando sono mancati donatori disponibili, la terapia genica si è rivelata l'unica maniera per progredire. Il Dna, dopo cinquant'anni dalla sua scoperta, ci ha deluso. Ma in realtà il semplice fatto di aver scoperto la sua struttura non serve a comprendere il suo funzionamento, né più né meno di quanto conoscere l'alfabeto aiuti a leggere un libro. Il problema è che noi ci aspettiamo troppo dal Dna, o meglio, ci aspettiamo troppo dalla nostra comprensione limitata del Dna, e

che sia limitata si deduce dalle metafore usate per esso. Il Dna, ad esemio, è spesso chiamato «progetto di vita» ma, come indicò lo scrittore Douglas Adams, sarebbe meglio chiamarlo «ricetta».

Immaginate di provare a descrivere come si fa la torta alla frutta scrivendo un «progetto»: uvetta, circondata da una certa dose di miscela di torta piena d'aria, e poi ancora uvetta. Sarebbe tremendo. Dunque, come si preparano le torte alla frutta? Non con dei progetti. Si usano ricette: miscelare queste cose insieme, cuocere a una particolare temperatura per una certa durata, e voilà. Con gli ingredienti giusti, l'uva passa sarà distribuita in maniera uniforme. Il Dna è qualcosa del genere.

Nel giugno 2000, prima che il genoma umano venisse sequenziato in «brutta copia», c'era la speranza che l'essere umano sarebbe risultato avere più di 100.000 geni. Con sorpresa di molti, è saltato fuori un numero più piccolo: intorno ai 45.000 geni individuali. Per coloro abituati a pensare al Dna come a un progetto, sembrerebbero troppo pochi. Come si può costruire qualcosa di tanto complesso come l'essere umano avendo a disposizione così pochi geni? Questo è il genere di falsi problemi che vengono fuori quando si procede per metafore. Nel settore della diagnostica le promesse del Dna sono state mantenute. Il riconoscimento attraverso il Dna è entrato a far parte del linguaggio comune, sia per questioni criminali che di paternità. Test medici di indagine basata sul Dna per l'impiego di agenti patogeni che possano integrare la più piccola parte di un dato pezzo di acido nucleico. Ma nel settore terapeutico, c'è ancora molta strada da fare.

Ciò però non significa che la percorreremo.

Tra cinquant'anni forse guarderemo alle nostre speranze attuali come sfasate rispetto le nostre capacità. Forse, come è successo per i viaggi nello spazio, penseremo che le nostre aspettative erano troppo alte rispetto a ciò di cui avevamo bisogno. La decodificazione del genoma umano è stata comparata alla spedizione dell'uomo sulla Luna avvenuta 34 anni fa.

Da allora non ci siamo mai più tornati, ma abbiamo fatto di meglio mandando satelliti e missili in orbita per vedere più da vicino noi stessi e il nostro pianeta. Essere capaci di leggere il Dna potrebbe risultare un passo simile per l'umanità, quello che verrà dopo sarà più piccolo, ma in definitiva di maggior utilità.

Copyright: the Independent Traduzione di Chiara Nano