

Scienze MEDICINA

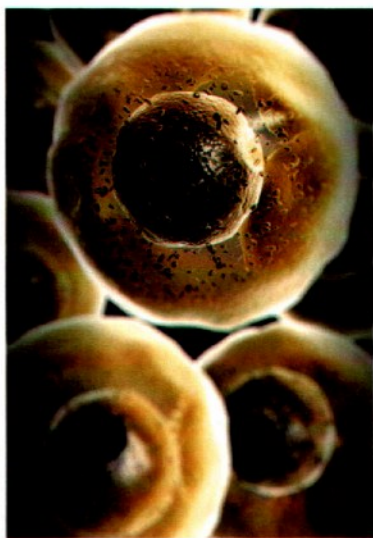
Un naturalista appassionato di microbi. Che ha scoperto come il sistema immunitario ci difende dai loro attacchi. Così ha vinto il Nobel 2011. E oggi in esclusiva ci spiega che dai germi si aspetta ancora molto

COLLOQUIO CON BRUCE BEUTLER
DI DANIELA CONDORELLI

Svegliato nel cuore della notte da un messaggio del telefonino: hai vinto il premio Nobel. Lo scorso 3 ottobre questo è successo a Bruce Beutler, classe 1957, dal 2000 professore di genetica

e immunologia presso The Scripps Research Institute di La Jolla in California. Con Jules Hoffmann dell'Università di Strasburgo e il canadese Ralph Steinman, Beutler ha vinto il premio Nobel per la medicina e la fisiologia, grazie alla scoperta dei meccanismi di attivazione dell'immunità innata, prima linea di risposta del nostro sistema immunitario alle aggressioni del mondo esterno che causano ogni genere di malattia. In particolare, Beutler ha studiato i geni usati dal sistema immunitario dei mammiferi per combattere i patogeni. Ha identificato le molecole chiave che informano il corpo quando è presente un'infezione, le stesse che danno il via al processo infiammatorio e allo shock settico quando l'infezione si diffonde.

Ricercatore, camminatore instancabile, che si entri in casa sua o si salga sulla sua macchina c'è sempre una sonata di Bach nell'aria. Ma soprattutto Beutler è un naturalista convinto. «Ero ancora un



CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO.
A DESTRA, BRUCE BEUTLER VINCE IL
PRESTIGIOSO SHAW PRICE NEL SETTEMBRE
DEL 2011, ANTICIPAZIONE DI STOCCOLMA

Kruif, la storia della scoperta dei germi e del loro ruolo nelle malattie attraverso protagonisti come Koch e Pasteur», racconta: «Una passione che non mi ha più abbandonato». Alimentata dalla scoperta, da studente, delle tragedie causate dalle infezioni e del terrificante potere distruttivo dei microbi. Da questo parte il lavoro del neo Nobel, e per parlargliene lo abbiamo raggiunto nei laboratori del



bambino quando lessi «I cacciatori di microbi» del batteriologo Paul de

UT Southwestern Medical Centre di Dallas, in Texas, dove si sta trasferendo.

Professore, perché le hanno dato il Premio Nobel?

«L'obiettivo del mio lavoro era quello di capire in che modo scopriamo di essere malati. E nello specifico lavoravo su una molecola che chiamiamo "lipopolisaccaride Lps", quando, nel 1998, mi accorsi che i topi resistenti a questa che è endotossina batterica presentavano una mutazione nel gene Tlr, un gene molto simile al Toll del moscerino della frutta, che è un gene molto importante per l'im-

L'uomo che sussurrava ai BATTERI



munità innata, come ha scoperto nel 1996 Jules Hoffmann. Questo fatto significa che, quando incontrano un nemico, mammiferi e moscerini della frutta usano molecole simili per attivare l'immunità innata. Quando abbiamo un'infezione dovuta a un batterio gram-negativo il gene simil-Toll si lega all'Lps attivando l'infiammazione, fino ad arrivare allo shock settico quando le dosi dell'endotossina sono eccessive».

E questo cosa comporta?

«Significa che l'attivazione del gene Toll è necessaria per innescare la difesa con-

tro l'invasione dei microbi. Ricordo che continuavo a tornare a guardare la mutazione che avevo individuato nella porzione di genoma che stavamo studiando. In parte per il piacere di vederla e in parte perché mi sembrava un sogno. Ora conosciamo il ruolo dei Tlr e sappiamo che ci proteggono agendo da sensori chiave dell'infezione e attivando la risposta infiammatoria. Sono una sorta di portieri dell'immunità che cominciano a segnalare la presenza dell'infezione un secondo dopo la sua comparsa».

Il premio Nobel viene conferito a persone

che «hanno portato il maggior beneficio all'umanità»: qual è il valore della sua scoperta?

«Se si pensa che immunità innata è sinonimo di risposta infiammatoria si capisce l'importanza di aver compreso questi meccanismi. Pensiamo a tutte le malattie che coinvolgono un'infezione ai danni immensi che causano. Fino a questi studi non c'erano ancora gli strumenti per comprendere come l'immunità innata rilevi l'infezione. Credo che il nostro contributo sia stato proprio questo. In seguito sono state fatte numerose altre sco- ►

Scienze

Così scattano le difese

Per difenderci dagli assalti continui di microrganismi patogeni come batteri, funghi, virus e parassiti, il nostro organismo ha due linee di difesa. La prima è la cosiddetta immunità innata: il nostro corpo scatena un'inflammatione in grado di bloccare l'assalto dei microrganismi estranei.

Se questi riescono a superare la prima barriera difensiva, viene chiamata in causa l'immunità adattativa e le cellule T e B cominciano a produrre anticorpi, cellule-killer e citotossiche che distruggono quelle infette. Dopo aver vinto, il nostro sistema immunitario tiene in memoria le informazioni che gli consentiranno una mobilitazione più rapida nel momento in cui lo stesso microrganismo dovesse attaccare. La comprensione degli anticorpi e di come le cellule T riconoscano il nemico è valsa il Nobel già in passato. Nel 1986 il riconoscimento è stata attribuito a Rolf Zinkernagel e Peter Doherty per avere scoperto in che modo il sistema immunitario riconosce le cellule infettate da virus. Ma il meccanismo che scatenava l'attivazione dell'immunità innata era un enigma. Svelato grazie alle ricerche dei tre Nobel 2011: Bruce Beutler, Jules Hoffmann e Ralph Steinman.

perle riguardo ai recettori simil-Toll nell'uomo e nei topi, ognuno dei quali riconosce particolari batteri. Le mutazioni di ognuno di questi recettori possono aumentare il rischio di infezioni o di malattie infiammatorie croniche. Malattie autoimmuni come il Lupus, il morbo di Crohn, la sclerosi multipla o l'artrite reumatoide dipendono molto dal sistema dei Tlr, ma anche infezioni come la meningite. Imparare a bloccarlo significa avere a disposizione un nuovo approccio terapeutico per queste malattie. È così che è stato messo a punto il farmaco etanercept per l'artrite reumatoide».

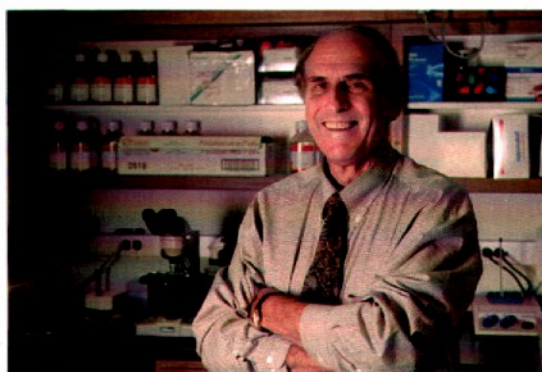
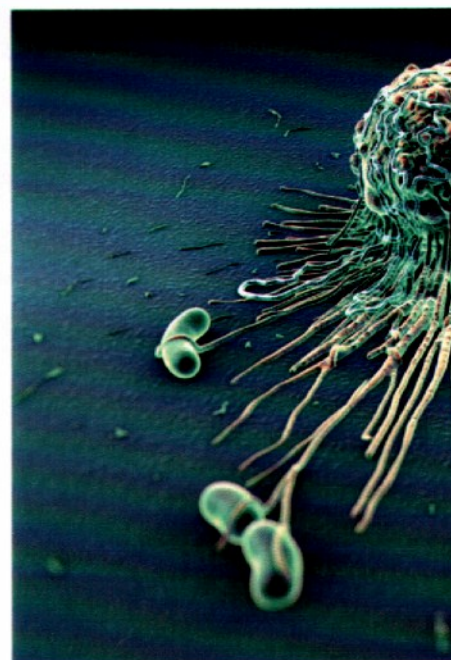
L'abbiamo trovata in Texas. Cosa sta facendo?

«Trasferirmi a Dallas è un ritorno a casa: qui ho studiato e individuato il recettore Lps. Ho una bella opportunità di creare un nuovo centro di genetica che raccolga menti brillanti che lavorino su diversi organismi ospite e su diversi modelli di infezione. Per capire sempre meglio i meccanismi dell'immunità usando la genetica. È da quando, agli inizi degli anni '90, ho riscoperto l'impiego della genetica nei miei studi che sono stato in grado di comprendere meglio la resistenza alle infezioni. È grazie alla genetica che il mio lavoro

ha subito una svolta: se non avessi intrapreso questa strada oggi non andrei a Stoccolma».

Nel dettaglio, quali ricerche ha in ballo per i nuovi laboratori?

«Voglio approfondire le conoscenze dell'immunità innata gene per gene. L'obiettivo è scattare una fotografia dettagliata di come funziona la macchina del sistema immunitario. Un obiettivo ambizioso: la ricerca di tutte le proteine che proteggono i mammiferi dalle infezioni. Alcune proteine che usiamo per combattere le infezioni ci rendono resistenti a virus, batteri e funghi, persino se questi sono diver-



UN PREMIO PER TRE

Jules Hoffmann (a destra) e Ralph Steinman (a sinistra): sono questi i nomi degli altri due ricercatori che hanno vinto il premio Nobel per la fisiologia e la medicina. Hoffmann divide il premio con Beutler per aver identificato, nel

1996, il sensore capace di riconoscere la presenza di microrganismi patogeni e attivare la risposta immunitaria innata. Hoffmann ha studiato questo meccanismo nel moscerino della frutta scoprendo che il merito era tutto di un recettore, chiamato Toll (in tedesco favoloso, splendido, ma anche

pazzesco), dalla sua scopritrice, Christiane Nusslein-Volhard.

Ralph Steinman, biologo e chimico canadese, docente di immunologia alla Rockefeller University di New York, ha meritato il Nobel per aver individuato, nel 1973, un nuovo tipo di cellula, che chiamò dendritica, che allerta il sistema immunitario della presenza di microrganismi estranei. Il grande valore di questa cellula consiste nel comunicare ai linfociti T il pericolo in corso. Lo studioso è deceduto solo tre giorni prima di ricevere il premio. Per regolamento i Nobel non possono essere dati postumi, ma considerato che l'informazione del decesso è giunta a Stoccolma una manciata di ore dopo l'assegnazione del premio, la scelta è stata confermata dall'assemblea del Karolinska Institute.

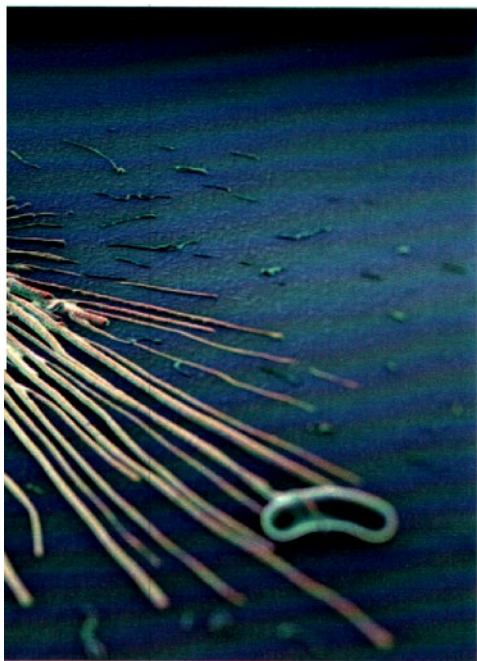


IMMAGINE DI UNA CELLULA DEL SISTEMA IMMUNITARIO ATTACCATA DA BATTERI. IN BASSO, DA DESTRA: JULES HOFFMANN E RALPH STEINMAN, COVINCIATORI DEL NOBEL 2011

LA COMPrensIONE DEI MECCANISMI CON CUI IL CORPO REAGISCE ALLE AGGRESSIONI ESTERNE È LA CHIAVE DELLA MEDICINA: DAL CANCRO ALLE MALATTIE AUTOIMMUNI

si l'uno dall'altro. È una strada lunga, ma le mutazioni che stiamo identificando oggi potrebbero portare a terapie di domani. È un po' come giocare d'azzardo: ci sono giorni in cui puoi non trovare nulla, ma ogni mattina speri di vedere un'altra fantastica mutazione che ti riveli come funziona la resistenza ai patogeni».

La sua passione infantile per la natura e il microcosmo è scivolata nella grande complessità della scienza contemporanea. Le manca qualcosa?

«Se non fossi diventato uno scienziato sarei forse un biologo, un naturalista, magari uno scrittore. Ma il mio lavoro è il più eccitante che si possa immaginare. Significa essere un esploratore e vedere cose che nessuno ha mai visto prima. È sorprendente, diverso giorno dopo giorno. Ogni volta potrebbe essere quella buona. Ogni mattina ti rechi in laboratorio e sai che può accadere qualcosa: puoi osservare un'eccezione alla regola, scoprire la mutazione che la causa. E fare la differenza».

Come utilizzerà i soldi del premio Nobel, oltre un milione di euro da dividere con Jules Hoffmann?

«Ad essere sincero non lo so ancora. La mia ricerca è finanziata per la maggior parte dal governo e sarà ancora così. Sicuramente li utilizzerò poco alla volta». ■

Foto: Gettyimages, C. Barria - Reuters / Contrasto, Ho New - Reuters / Contrasto, A. Scattolon - Contrasto