

UNA MOLECOLA DA NOBEL

La Repubblica

- AGNESE CODIGNOLA

L'INTERVISTA R SALUTE/ Bruce Beutler. Col TNF alfa ha aperto la strada delle immunoterapie. Oggi le sue intuizioni sono al centro della cura di cancro, allergie, psoriasi, lupus, Chron, artrite reumatoide. E per il futuro vede rosa

È una macchina misteriosa Ma quel che scorgiamo ha già dato farmaci efficaci

SE OGGI MILIONI DI MALATI in tutto il mondo possono contare su terapie quali l'etanercept e l'adalimumab per l'artrite reumatoide o l'infliximab e il certolizumab per il morbo di Crohn, cioè su farmaci e anticorpi che agiscono su una molecola coinvolta nelle infiammazioni di origine autoimmune, lo devono a Bruce Beutler. Premio Nobel per la medicina nel 2011, l'immunologo per primo ha scoperto quella molecola, il fattore di necrosi tumorale alfa o TNF alfa, capendone il ruolo fondamentale e lavorando alla prima delle nuove molecole, l'etanercept; e poi ha identificato un'altra chiave delle risposte immunitarie, che sta cambiando la terapia delle infezioni: i recettori chiamati Toll-like, in particolare di tipo 4, o TLR4. Così Beutler ha aperto un cammino tutto nuovo alla medicina e ha messo un mattone portante alla rivoluzione che spazza ospedali e laboratori: le immunoterapie. Ospite al Festival della medicina di Bologna, Beutler, oggi all'Università del Texas dopo anni passati in alcuni dei più prestigiosi centri di ricerca statunitensi, ci spiega com'è cambiata la scena.

Che cos'è il TNF alfa e perché è cruciale in tante malattie autoimmuni? «È una citochina, cioè una delle molecole infiammatorie che il sistema immunitario produce per agevolare le proprie funzioni, ed è presente in moltissime malattie autoimmuni in grandi quantità. Perché? Qual è lo stimolo che ne scatena una produzione così massiccia, attraverso quali circuiti agisce? Pur conoscendo molti passaggi, non abbiamo una risposta chiara. Tuttavia sappiamo che la modulazione del TNF alfa è parte della soluzione. E ci ha permesso di fornire una prima risposta terapeutica a malattie un tempo curate in modo tanto aspecifico quanto insoddisfacente».

C'è poi il TLR4 che potrebbe invece modificare profondamente l'idea di lotta alle infezioni. Perché? «Il TLR4 e gli altri membri della famiglia agiscono di fatto da sensori della presenza di un batterio sulle cellule immunitarie. Capire che esistono queste proteine ci ha fatto pensare di poter agire su di esse - e non, come si fa con gli antibiotici, sui batteri - per rinforzare la risposta. Al momento sono in studio farmaci che inibiscono o attivano i TLR sia come terapie sia come adiuvanti dei vaccini, e si sta verificando la possibilità di usarli come agenti attivi nelle malattie autoimmuni e in quelle infiammatorie, perché lo scopo è sempre lo stesso: modulare meglio le reazioni immuni».

Che ruolo hanno i geni nel determinare la capacità dell'organismo di difendersi? «I geni codificano per le proteine, e queste sono gli elementi fondamentali di quella macchina che chiamiamo "sistema immunitario". Identificando tutti gli elementi, potremo finalmente capire nel dettaglio come funziona quella macchina così straordinariamente complessa ed efficiente, e trovare soluzioni nuove alle malattie autoimmuni che sono oggi molto diffuse. C'è moltissimo lavoro da fare, dopo il quale - è la speranza - sapremo finalmente che cosa succede, e come porre rimedio».

Anche le allergie sono in grande espansione. I geni ci aiuteranno? «Lo stanno già facendo, per esempio dandoci modo di realizzare modelli animali molto realistici. Di fatto, negli allergici il sistema immunitario riconosce come antigene gli allergeni (per esempio delle piante), e lo fa a causa dei suoi geni; partendo da questo dato stiamo cercando di capire come intervenire più efficacemente».

Anche per i tumori l'immunoterapia è grande promessa. Siamo a una svolta? «Certamente.

Ma ci sono molte questioni aperte. Per esempio, non sappiamo ancora perché non tutti rispondono, così come non capiamo perché in alcuni pazienti la reazione a queste terapie è incerta, o temporanea. Dobbiamo comprendere meglio questi aspetti e molti altri, anche attraverso la lettura dei geni coinvolti, ma alla fine riusciremo ad avere una visione chiara di che cosa succede e a reclutare in maniera più netta il nostro sistema immunitario in chiave antitumorale».

I recettori I TLR4 sono dei sensori che avvertono la presenza di batteri sulle cellule del sistema immunitario

La sostanza Il TNF alfa identificato da Beutler è origine delle infiammazioni autoimmuni causa di molte malattie

In Italia Beutler e altri premi Nobel saranno a Bologna per il Festival della Medicina, dal 19 al 22 maggio

A Stoccolma Beutler nel 2011 ha vinto il Premio Nobel per la medicina con Jules Hoffmann e Ralph M. Steinman

LE DATE

A Bologna

Una persona, dieci età e quindi dieci vite (almeno). È dedicata alle diverse fasi della vita (prenatale, neonatale, infanzia, fanciullezza, gioventù, pubertà, adolescenza, vita adulta, vecchiaia, senescenza) la seconda edizione del **Festival della scienza medica** previsto a Bologna dal 19 al 22 maggio.

Appuntamenti sui più diversi temi della medicina, dalla prevenzione alla cura, dallo stile di vita alla storia, dalle politiche sanitarie alle connessioni tra scienza medica e arti, in un ventaglio di proposte offerto dalla città, con visite e open day in ospedali, hospice, laboratori e musei, sale aperte al pubblico, incontri, seminari e lezioni. Il tutto arricchito dalla presenza di diversi premi Nobel: Aaron Ciechanover, Bruce Beutler, Tim Hunt ed Eric Kandel. Info: www.bolognamedicina.it.

A Roma

Le scoperte che giungono dalla ricerca di base devono trovare una collocazione teorica e poi, se possibile, trasformarsi in informazioni utili a comprendere le malattie e a identificare nuove strategie di cura. Non sempre succede, e anche per favorire il trasferimento di saperi l'Istituto di biologia e patologia molecolare del CNR di Roma organizza, il 9 giugno, un incontro intitolato From Basic Research to Technology Transfer.

Il meeting è suddiviso in diverse sezioni: trasformazioni cellulari, terapie antitumorali, infiammazione e modelli di sistema. La giornata è patrocinata CNR e AIRC, Università di Roma Tor Vergata e La Sapienza e dell'Aquila, MIUR e Fondazione Balsano.

Info: segreteria.ibpm@cnr.it. www.utsouthwestern.edu www.nobelprize.org **PER SAPERNE DI PIÙ**