

## Sistema immunitario. Ha

vinto il Nobel per aver identificato come ci difende. E cambiato la storia. A partire da una passione per gli insetti

# Il senso di Julius per le cavallette

AGNESE CODIGNOLA

**E**SISTE UN'ERA pre e una post Hoffman (e Beutler e Steinman). Perché prima dei loro studi, l'idea che si aveva del sistema immunitario era monodimensionale, in un certo senso piatta. Poi sono arrivate le loro scoperte, e la visione si è fatta sferica: di sistemi immunitari ce ne sono almeno due, con origini e funzioni diverse, ciascuna indispensabile, complementare e in comunicazione con l'altra (come spieghiamo nel riquadro a destra). A Bologna per il Festival della medicina (previsto dal 20 al 23 aprile, [www.bolognamedicina.it](http://www.bolognamedicina.it)) Julius Hoffman ci racconta cosa lo ha portato dalle cavallette ai recettori Toll-like.

**Il suo destino sembrava quello di seguire le orme di suo padre entomologo.**

«Il mondo degli insetti mi affascinava e mi affascina: ho iniziato il mio dottorato sulle cavallette, ma un'affermazione del mio

docente di allora mi ha fatto cambiare rotta. Ciò che mi ha sempre lasciato perplesso - mi aveva detto - è che le cavallette, così come agli altri insetti, sembrano del tutto insensibili alle infezioni da batteri, funghi e virus. Perché non provi a capirci qualcosa? Detto fatto, mi ci sono buttato».

**Li ha chiamati recettori Toll-like: "toll" in tedesco significa formidabile. Sono innati e ci fanno reagire contro le infezioni**

**Come è andata?**

«All'inizio - erano gli anni d'oro della biochimica - abbiamo identificato alcuni peptidi che avevano un'attività antimicrobica, senza però capire quale stimolo scatenasse la loro sintesi e il loro rilascio degli antimicrobici. Siamo riusciti ad attivare volontariamente la risposta e, in seguito, a identifi-

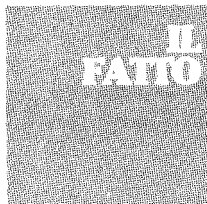
tempo da dedicare alla ricerca: ho tenuto centinaia di lecture e incontrato persone spesso influenti. Ma ritengo importante spiegare perché è fondamentale compiere studi di base, fossero anche ricerche di nicchia sulla fisiologia delle cavallette».

immunitario più nuovo, dal punto di vista evolutivo, chiamato indotto, specializzato e altamente differenziato (che comprende, per esempio, i linfociti), già noto, ne esiste infatti un altro: quello innato. Un tipo di immunità più primitiva (probabilmente è nata con la prima cellula sviluppatasi, più antica, programmata come prima linea di difesa verso gli organismi estranei, meno selettiva (agisce anche contro alcune proteine dell'organismo, se in eccesso), ma molto rapida ed efficace.



### Scienziato

Alla scoperta del sistema immunitario innato Julius Hoffman (classe 1941), ha dato un contributo fondamentale che gli è valso il Nobel per la medicina nel 2011 insieme a Bruce A. Beutler e a Richard Steinman. Della vita dopo il Nobel, dice: «La mia motivazione non è cambiata, così come non è cambiato il mio modo di pensare o di vivere. Ho meno



### La scoperta

Secondo il quadro scaturito dagli studi di Hoffman e Beutler oltre al sistema

care il gene responsabile. Procedendo con le verifiche, con lo studio dei geni, con i confronti nelle diverse specie, siamo alla fine giunti a identificare il recettore Toll-like, che svolge una funzione simile nei mammiferi. Il sistema immunitario innato, mai descritto, iniziava a prendere forma. E ciò che avevamo scoperto spiegava molti dati venuti fuori in quegli anni da altri gruppi e alla fine, come un mosaico, è stato possibile comporre un quadro molto più coerente e meravigliosamente semplice: i recettori Toll-like riconoscono un migliaio almeno di proteine diverse, estranee e quasi sempre indispensabili alla vita degli invasori che le esprimono, attivando le prime reazioni difensive già nel giro di poche ore; inoltre modulano anche alcune reazioni contro proteine self».

**Quali ricadute concrete ha la scoperta del sistema immunitario innato?**

«Numerose. Intanto per le grandi protagoniste degli ultimi anni, le malattie autoimmuni, sulle quali oggi sappiamo molto di più rispetto anche solo a una trentina di anni fa. I diversi difetti che spingono l'organismo ad attaccare se stesso sono nel sistema innato, e si sta studiando come correggerli, perché si determinano e ogni possibile aspetto. Inoltre il recettore Toll-like è parte attiva nelle infiammazioni, e anche in questo caso la conoscenza dei dettagli molecolari e biologici porterà presto a conseguenze terapeutiche. Infine, per quanto riguarda i cosiddetti adiuvanti dei vaccini e di altri farmaci: quelli di oggi agiscono sul sistema indotto, ma se riuscissimo ad averne altri efficaci su quello innato avremmo probabilmente dei prodotti molto più potenti. Lo stesso vale per gli immunoterapici oncologici: i farmaci che agiscono sui Toll-like potrebbero diventare adiuvanti ideali per risvegliare la risposta del sistema immunitario contro le cellule tumorali. Al momento, sono decine le molecole in studio, alcune delle quali in fase avanzata di sperimentazione clinica».

© RIPRODUZIONE RISERVATA

