

Festival di Salute

La gente, perlopiù, ammette che l'unica cosa di cui non è possibile fare a meno a lungo è l'ossigeno (se la pensate diversamente, provate a trattenere il fiato). Il mio laboratorio ha lavorato 30 anni per comprendere come reagisce il corpo quando percepisce i cambiamenti della quantità di ossigeno.

Lo racconterò al Festival di Salute: abbiamo iniziato studiando in che modo il corpo controlli la produzione dei globuli rossi, che intercettano l'ossigeno nei polmoni e lo recapitano a ciascuna cellula tra i tanti trilioni. Il vostro midollo osseo produce oltre due milioni di globuli rossi al secondo e quindi, se il vostro datore di lavoro o il vostro coniuge vi accusano di non essere produttivi, ora potete smentirli e mettere le cose in chiaro.

Quando si verifica una grave emorragia, il numero dei globuli rossi che trasportano l'ossigeno diminuisce e diminuisce la quantità di ossigeno a disposizione dell'organismo. Alcune cellule renali specializzate rilevano il calo e intervengono, producendo un ormone denominato eritropoietina (l'Epo), che impartisce al midollo osseo l'ordine di lavorare di più e di produrre un numero maggiore di globuli rossi. Così facendo, il numero dei globuli rossi torna alla normalità, l'apporto di ossigeno torna alla normalità, i livelli di Epo tornano alla normalità. Ma che cosa induce quelle cellule renali a produrre più Epo in reazione alla minore quantità di ossigeno?

Abbiamo scoperto che le cellule private di ossigeno avevano livelli superiori di una proteina che abbiamo chiamato Fattore 1 indotto dall'ipossia («hypoxia-inducible factor 1», noto come Hif-1). Traduco per voi partendo dal fondo: un fattore è una sostanza di cui non sappiamo molto; indotto significa prodotto in reazione a uno stimolo; ipossia significa bassi livelli di ossigeno. Pertanto, Hif-1 è una sostanza che viene prodotta in conseguenza di bassi livelli di ossigeno.

Per capire di più su questo fattore, abbiamo depurato l'Hif-1 da migliaia di altre proteine e determinato che è costituito da due proteine, che abbiamo denominato Hif-1alfa e Hif-1beta (perché gli scienziati amano l'alfabeto greco tanto quanto amano le abbreviazioni). Abbiamo scoperto che l'Hif-1beta era poco interessante. Al contrario, l'Hif-1alfa era molto interessante: era difficile trovarla nelle cellule dotate di alti livelli di ossigeno ma, non appena questi scendevano, i livelli di Hif-1alfa nelle cellule aumentavano.

A questo punto, tre laboratori hanno fatto una bella scoperta. Quando l'ossigeno è in abbondanza, un'altra proteina denominata Phd introduce un atomo di ossigeno nell'Hif-1alfa, segnalando così all'organismo di distruggere l'Hif-1alfa, affinché non si verifichi un accumulo eccessivo della proteina nelle cellule che hanno livelli normali di ossigeno. Quando i livelli di ossigeno diminuiscono, tuttavia, il ritmo con cui gli atomi di ossigeno sono introdotti nell'Hif-1alfa diminuisce anch'esso. Quanto più calano i livelli di ossigeno, tanta più Hif-1alfa sfugge alla distruzione, trova il suo partner Hif-1beta e insieme creano un meraviglioso Epo. Non solo: si è scoperto che l'Hif-1 è una sorta di direttore d'orchestra che dirige una sinfonia di migliaia di geni in ogni cellula. La Natura avrebbe potuto essere più abile di così?

Forse, l'eleganza di questo sistema non vi colpisce. Potreste chiedervi: a che serve usare tutte queste abbreviazioni e lettere? Beh, tra le malattie più comuni negli Usa e in Italia ci sono le malattie renali croniche. In questo tipo di patologie la capacità dei reni di filtrare le tossine dal sangue poco alla volta si deteriora e, alla fine, per rimuovere le tossine è indispensabile ricorrere alla dialisi. Dal canto loro, anche i reni perdono la capacità di produrre Epo e questo porta all'anemia. Prima del 1986, si poteva sopperire all'anemia solo con trasfusioni di sangue, ma, nel 1986, la scoperta del gene dell'Epo ha reso possibile la sua produzione in laboratorio.

Quando lo si somministrava, l'Epo ottenuto in laboratorio sostituiva quello non più prodotta dai reni e stimolava il midollo osseo a produrre di nuovo i globuli rossi. Di conseguenza, l'Epo è stato uno dei più grandi successi delle biotecnologie. Purtroppo, però, non tutti reagiscono all'Epo, perché per produrre i globuli rossi il midollo osseo necessita anche di ferro e, in alcuni pazienti, la capacità di portare ferro al midollo osseo è anch'essa compromessa.

Nel frattempo, i ricercatori hanno trovato che l'Hif-2 (avreste fatto bene a sospettare che ci fosse un motivo preciso per assegnare l'1 all'Hif-1) aveva un ruolo importante nell'assorbimento del ferro da parte dell'intestino e nel recapitarlo al midollo osseo. Altri ricercatori hanno messo a punto sostanze che hanno aumentato la produzione di Epo, sospendendo la capacità della proteina Phd di inserire un atomo di ossigeno nell'Hif. Queste sostanze miglioravano anche l'assorbimento del ferro e, a differenza dell'Epo che deve essere iniettato, si possono assumere per via orale. In alcuni Paesi sono state approvate una o più di queste molecole.

Intanto, la comunità scientifica ha compreso che le cellule che si dividono rapidamente possono consumare l'ossigeno disponibile nei tumori. L'Hif accende i geni che aiutano le cellule cancerose a invadere i tessuti. A un certo punto, si è avuta l'impressione che le sostanze che bloccavano l'Hif, impedendole di agire, potessero essere utili per trattare il tumore. La prima sostanza approvata blocca l'azione dell'Hif-2 ed è una svolta per i pazienti che hanno un tumore renale ereditario. Una volta propagatosi al di fuori dei reni, non esisteva una cura efficace per questo cancro. Adesso c'è.

In conclusione, la scoperta dell'Hif ha portato allo sviluppo di molecole che impediscono all'Hif stessa di essere distrutta per correggere l'anemia e a mettere a punto come terapia tumorale una sostanza che blocca l'Hif-2. Nel mio laboratorio stiamo perfezionando altre molecole che possono distruggere sia l'Hif-1 sia l'Hif-2 in molti tipi di tumore. Queste sostanze sembrano sicure ed efficaci, ma devono essere testate nelle sperimentazioni cliniche. L'essenza della ricerca biomedica è questa: una comprensione migliore del grande Piano della Natura porta a curare meglio le malattie e questo a sua volta porta a una qualità migliore della vita. Per questo facciamo quello che facciamo. —

Traduzione di Anna Bissanti © RIPRODUZIONE RISERVATA