

AUTOIMMUNITÀ, TRANSGLUTAMINASI TISSUTALE E MALATTIA CELIACA

Nella malattia celiaca attiva, oltre agli anticorpi anti-gliadina, sono presenti altri anticorpi specifici per diversi tessuti. Da tempo conosciamo i loro nomi (anticorpi anti-reticolina, anti-endomisio, anti-cordone ombelicale umano, anti-digiuno intestinale) e da oggi sappiamo che sono autoanticorpi diretti contro proteine della matrice extracellulare. Questi autoanticorpi riconoscono un antigene presente nei tessuti dei roditori e dei primati, e la loro produzione dipende dall'assunzione del glutine, mentre una dieta priva di glutine ne causa la scomparsa. La positività degli anticorpi anti-endomisio è quasi sempre associata alle tipiche lesioni della mucosa intestinale della malattia celiaca: mucosa piatta, aumentata profondità delle cripte, ricco infiltrato linfocitario. Molto raramente, la presenza degli anti-endomisio non si correla al danno intestinale, che si produrrà comunque più tardivamente in circa 1-2 anni dalla prima biopsia (celiachia latente).

Recentemente la dottoressa Dieterich e i suoi collaboratori¹ hanno dimostrato che la transglutaminasi tissutale (tTG) è il bersaglio antigenico degli anticorpi anti-endomisio. La tTG è un enzima presente in tutti gli organi umani, dove svolge un ruolo fondamentale nella produzione della matrice extracellulare e nel controllo dei meccanismi che regolano la proliferazione e la morte cellulare (apoptosi). Per il ricco contenuto in glutamina, la gliadina è un ottimo substrato non solo per l'attività enzimatica della tTG ma anche per la formazione di complessi stabili gliadina-tTG. Quest'ultimo dato può ora spiegare alcune passate osservazioni, che localizzavano sulle fibre connettivali dei tessuti di mammiferi il sito di legame della gliadina². Attualmente non conosciamo i meccanismi immunologici coinvolti nella produzione degli anti-endomisio o anti-tTG. Possiamo prendere in considerazione quattro ipotesi, in grado di spiegare l'innescò della risposta autoimmune: 1. una somiglianza nella struttura molecolare (cross-reattività) tra la gliadina e la proteina-tTG; 2. lo smascheramento di autoantigeni mai esposti al sistema immune; 3. la formazione di un nuovo complesso antigenico gliadina-tTG; 4. la produzione di anti-tTG da parte di B-linfociti stimolati da T-linfociti gliadina-specifici, in presenza del complesso gliadina-tTG^{3,4}.

Non va dimenticato il ruolo delle citochine che nell'intestino infiammato, a seguito della risposta contro il glutine, possono determinare alterazioni della conformazione spaziale della tTG e trasformarla da proteina-self in un autoantigene con proprietà immunogene.

Vari gruppi di lavoro hanno scelto più ipotesi per comprendere il puzzle patogenetico della malattia celiaca. Per il mio gruppo, l'ipotesi prevalente è che la malattia celiaca sia una malattia autoimmune. Ci sembra estremamente interessante poter conoscere per questa malattia l'agente esterno scatenante, la gliadina o suoi frammenti digeriti, capace di mantenere il meccanismo autoimmune in soggetti predisposti portatori di HLA di classe seconda, DR3-DQ2, DR5/7-DQ2 o DR4-DQ8. Come già ricordato precedentemente, il glutine controlla la produzione degli anti-endomisio che potrebbero giocare un ruolo attivo nel determinare le lesioni intestinali. Recentemente

abbiamo osservato, mediante un modello sperimentale in vitro, che le IgA anti-endomisio sono in grado di alterare l'interazione tra fibroblasti e cellule epiteliali, con la conseguenza d'inibire la costruzione ordinata di un villo intestinale in vitro. Non escludiamo che un simile risultato possa accadere in vivo nel momento in cui gli anti-endomisio formassero degli immunocomplessi con l'autoantigene.

A questo punto dobbiamo chiederci se il danno intestinale sia la conseguenza di una reazione immunologica localizzata o diffusa o se dipenda dall'attivazione di una popolazione di T-linfociti tTG-specifici. Alla pari di altre malattie autoimmuni, la malattia celiaca è irreversibile e si automantiene fintanto che è presente nella dieta la gliadina, capace di esporre continuamente l'autoantigene al sistema immunologico. Al contrario della malattia celiaca, nelle altre patologie autoimmuni non si conosce l'agente scatenante, che per questo non può essere rimosso. Esiste peraltro più di qualche evidenza di come in soggetti geneticamente predisposti il glutine possa scatenare manifestazioni di tipo autoimmune anche diverse dall'enteropatia. Questo fatto potrebbe spiegare la frequente associazione tra malattie autoimmuni e celiachia. La celiachia, vista come una patologia autoimmune indotta dalla gliadina, è molto simile alle forme di epatite autoimmune sperimentale indotte da farmaci, in cui dopo l'esclusione del farmaco si ottiene la guarigione del fegato.

Markku Maki

Dipartimento di Pediatria

Ospedale dell'Università di Tampere, Finlandia

Bibliografia

1. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M et al: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Nat Med* 3, 797, 1997.
2. Maki M: Tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. *Gut* 41, 565, 1997.
3. Maki M: Coeliac disease and autoimmunity due to unmasking of cryptic epitopes? *Lancet* 348,1046, 1996.
4. Sollid L, Molberg O, McAdam S, Lundin K: Autoantibodies in coeliac disease: tissue transglutaminase-guilt by association? *Gut* 41, 851, 1997.

SERENDIPITY

Come tutti gli italiani che lasciano il nostro Bel Paese, ho cominciato solo all'estero ad apprezzare ed essere fiero delle cose di casa nostra. La lingua italiana è certamente tra le cose a cui adesso sono più attaccato e, di conseguenza, è per me motivo di grande disappunto veder crescere il numero di inglesismi che continuamente si aggiungono a quella che è certamente tra le lingue più nobili e versatili per ricchezza di termini. C'è però un termine inglese che è tra i miei preferiti, e che non mi riesce di tradurre in italiano: "serendipity" è una parola che racchiude in sé l'idea di flessibilità, tranquillità interiore, mancanza di aggressività nei confronti di se stessi e del prossimo,

bontà di cuore e di intenti. Applicato al campo scientifico, serendipity porta con sé l'idea di fatalità, di caso, e descrive un atteggiamento scientifico di apertura di fronte a rivelazioni ... e morali, finalizzato a soddisfare il bisogno di sapere anziché di produrre opere cartacee da utilizzare per fini carrieristici.

È quasi un paradosso che un notevole numero di grosse scoperte scientifiche siano accadute per caso, premiando ricercatori che hanno fatto della serendipity la loro filosofia di vita. La scoperta della penicillina rappresenta un tipico esempio di come l'avanzamento scientifico spesso combini la serendipity con il duro lavoro, in linea con quanto Louis Pasteur affermava: «La fortuna aiuta le menti preparate».

All'inizio dell'estate del 1928 Alexander Fleming lascia il suo laboratorio all'Ospedale St. Mary di Londra per le sue vacanze estive. Accidentalmente una spora arrivata chi sa da dove atterra su una delle sue piastre di Petri, che contenevano colture lattiginose di stafilococchi. Tornando dalle sue vacanze dopo due mesi (nota bene: al giorno d'oggi la scoperta della penicillina sarebbe difficilmente avvenuta, visto che solo pochi fortunati si possono permettere due mesi di vacanze!), Fleming nota la contaminazione nella piastra e reagisce come di solito fanno i microbiologi quando hanno a che fare con contaminazioni delle loro colture: si lamenta della sua dannata sfortuna. Un'altra coltura rovinata, un'altra coltura da buttar via. In quel momento di irritazione, dà una seconda occhiata alla coltura e realizza che qualcosa di importante è successo. Fleming scrive nei suoi appunti: «È incredibile che tutt'intorno alla muffa le colture di stafilococchi siano andate incontro a lisi. Laddove vi erano colonie batteriche ben sviluppate, ora c'è solo una minima ombra di se stesse». Fleming chiamò la muffa penicillina, ma non fu mai capace di isolarla. Esperimenti successivi finalizzati a riprodurre la formazione della penicillina hanno chiarito come l'intero processo fosse la conseguenza di una catena di eventi enormemente fortuiti.

Pochi mesi fa ho avuto il privilegio di trascorrere una paio d'ore con il Prof. Hamilton Smith, vincitore del Premio Nobel per la Medicina 1978. Durante la nostra amabilissima conversazione, il Prof. Smith mi ha spiegato come un'altra serie incredibile di eventi verificatisi al momento giusto e con le persone giuste lo abbiano portato a scoprire gli enzimi di restrizione, molecole prodotte da batteri che tagliano il DNA in quel gioco di "taglia e cuci" che conferisce loro quella plasticità e adattabilità genetica propria dei microrganismi.

Per anni il prof. Smith aveva lavorato sul fago della salmonella, ma aveva deciso di abbandonare il progetto (per la grossa competizione con altri gruppi) e di dedicarsi ai meccanismi generali di ricombinazione del DNA. Un giorno, uno dei suoi studenti era pronto per un esperimento di trasformazione nel quale avrebbe usato *Haemophilus influenzae* quale microrganismo recipiente, e il DNA da *Haemophilus influenzae* quale materiale genetico da introdurre nel batterio.

Nell'aprire il frigorifero, lo studente trova il DNA fagico di salmonella che Smith aveva preparato anni addietro e decide di utilizzare anche tale DNA per il suo esperimento. Ecco come il Prof. Smith mi descrisse i risultati: «Sembrò incredibile, ma non fummo capaci di riestrarre il DNA fagico dai batteri. Sparito, volatilizzato nel nulla, mentre fummo capaci di riestrarre il

DNA di *Haemophilus influenzae* senza problemi».

Poche settimane prima dell'esperimento, Smith aveva casualmente letto un articolo che lo aiutò a capire che quello che era accaduto durante l'esperimento era dovuto all'azione di enzimi di restrizione dell'*Haemophilus*, che avevano tagliato il DNA estraneo al fago mentre avevano risparmiato il DNA omologo di *Haemophilus*.

Anch'io, nel mio piccolo, quando mi sono trasferito negli Stati Uniti, ho avuto la mia avventura di serendipity. Nell'estate del 1987 bussai alla porta dell'ufficio di Stefano Guandalini, mio maestro e amico, e per l'ennesima volta gli chiesi di mandarmi all'estero per imparare qualcosa sui batteri. Durante i 10 anni e più che avevamo trascorso insieme, Stefano mi aveva insegnato moltissimo su cosa succede all'intestino in corso di diarrea, usando un marchingegno dall'aspetto "alchimistico" (alla Mago Merlin) e alquanto complicato, chiamato camera di Ussing. Il mio desiderio di andare all'estero nasceva dalla convinzione di conoscere ormai tutto lo scibile possibile sul funzionamento dell'intestino, e che fosse giunto per me il momento di esplorare l'"altra faccia della luna", di studiare i meccanismi di patogenicità dei batteri.

Non vi dico il disappunto quando Mike Levine, direttore del Center for Vaccine Development (CVD) in visita ai nostri laboratori, rimase così colpito dalla camera di Ussing che mi chiese di esportarne la tecnica a Baltimora: non avevo nessuna intenzione di andare negli Stati Uniti a "perdere tempo" con cose che erano state il mio pane quotidiano per più di 10 anni. Una volta a Baltimora (avevo appena cominciato il mio training in microbiologia), un giorno Mike mi chiama nel suo ufficio e mi dice: «Abbiamo un problema. Abbiamo costruito quello che credevamo essere un vaccino ideale per il colera inattivando il vibrione mediante la eliminazione del gene che codifica per la tossina colerica. Quando abbiamo somministrato il vaccino (vibrione non tossigenico) a volontari, la maggioranza di questi ha avuto una diarrea così protratta da rendere questo vaccino inaccettabile per la prevenzione della malattia. Non abbiamo la più pallida idea di cosa sia successo, e contiamo sulla tua esperienza di gastroenterologo per capirne di più».

Mi sembrò ovvio ipotizzare che il vibrione producesse qualcosa di più, oltre alla classica tossina colerica, e che questo qualcosa di più avesse causato questa diarrea inattesa. Con l'aiuto della camera di Ussing, che con tanta riluttanza mi ero portato dietro, nel giro di pochi mesi scoprii che il vibrione elabora un'altra tossina che chiamai Zot (*Zonula occludens toxin*), capace di rendere l'intestino più permeabile. Da quel momento in poi una catena di eventi fortuiti troppo lunga per essere qui elencata mi ha portato a scoprire altre sei tossine elaborate da diversi patogeni enterici. E fu allora che cominciai ad apprezzare l'"intelligenza" sottile e acuta dei microrganismi, e a convincermi che essi rappresentano una sorta di civiltà antica e saggia, che abbiamo storicamente sottovalutato, se non del tutto negletto. Ma questa è un'altra storia, che vi racconterò un'altra volta.

Alessio Fasano

Università del Maryland, USA

IL DEBITO NON PAGATO

L'Italia viaggia, un passo indietro, due passi avanti, verso l'Europa. Così almeno dicono tutti (quasi tutti) i giornali. Probabilmente (di niente al mondo c'è vera certezza) questo è un bene, oltre che un risultato sorprendente.

Nel giro di un anno gli italiani sono riusciti a tirar fuori abbastanza soldi per permettere a Ciampi l'incredibile impresa di invertire la direzione di marcia delle finanze del nostro Paese, di azzerare l'inflazione, di ridurre la spesa pubblica, di ridurre il rapporto tra debito e PIL. Nessuno di noi, che non capiamo quasi niente, riesce effettivamente a capire cosa sia successo e come sia successo; così, una strizzata d'occhio ai sindacati, una finanziaria appena un poco più robusta delle altre, qualche paletto neanche tanto insuperabile all'andata in pensione troppo facile, ed ecco che gli anni dello sperpero sembrano cancellati: anzi sembrano quasi essere stati utili a porre le basi di questo incredibile rilancio.

Ma c'è un debito che non è stato pagato; e che forse non saremo mai in grado di pagare: la mancanza di investimenti. In tutti questi anni l'Italia è vissuta alla giornata, arrangiandosi. Con i Bot, con le pensioni, con le false invalidità, coi finanziamenti CEE, coi doppi lavori, col lavoro minorile, con l'inflazione, con l'evasione, con l'impresa familiare, con l'esplosione del Nordest, con un po' di droga, con un po' di camorra, con un po' di tangenti, con un po' di giapponesi, con un po' di Mondiali, un po' di reti a strascico, con un po' di deresponsabilizzazione. Ma non ha investito; anzi: proprio per questo non ha investito.

Come tutti quei poveracci che non hanno altro che il loro presente, l'Italia non ha mai sentito il bisogno di guardare al futuro. Anzi, si è chiusa gli occhi e si ingrassata del presente, si è drogata del presente, sotto la pressione dell'ideologia dell'attimo fuggente. E lo hanno fatto tutti, uno per uno, famiglia per famiglia, istituzione per istituzione, ivi compreso lo Stato che è l'istituzione delle istituzioni.

Chi lo ha detto che sono morte le ideologie?

Questa ideologia, quella del tutto e subito, del tempo libero, della settimana corta, della vacanza a tutti i costi, del sabato sera, delle Seichelles, del guadagno senza guardare per il sottile, tutto questo "sentimento dell'effimero" ha mosso la nostra società nel micro, nel medio, nel macro e nel mega; e forse l'ha tenuta in vita.

"Non ha investito" vuol dire alcune cose molto semplici: l'Italia ha un sistema formativo (dalla scuola all'Università) che è pieno di problemi ma che non riesce a riformarsi; l'Italia non ha una ricerca industriale, non ha una ricerca farmaceutica, non ha una ricerca di base. "Non ha investito" vuol dire che non ci ha messo soldi (ce ne mette meno della metà di ogni altro Paese industriale), che non ci ha messo passione, che non ci ha messo speranza.

In tutto questo, in tutto questo immenso sforzo che ci aspetta perché l'Italia entri in Europa con dignità e peso specifico, e non solo come il Paese delle Vacanze e della Pizza, il risanamento dell'Università (c'è ancora spazio per la speranza?) sembra uno dei punti strategici.

L'Italia ha una Università che è nello stesso tempo fiacca e

ipertrofica, non selettiva e non produttiva.

L'Università italiana nel suo complesso produce pochi laureati (rispetto agli altri Paesi industriali) e, malgrado la bassa numerosità, destinati alla disoccupazione, sia perché laurea non corrisponde più a sapere, sia perché le lauree riguardano in troppo larga prevalenza materie non "moderne", sia perché dopo la laurea non c'è spazio, in Italia, per un lavoro realmente qualificato; che per essere tale non può non girare attorno alla ricerca, essere ricerca, venire dalla ricerca o produrne.

L'involutione dell'Università, divenuta istituzione che serve solo ad automantenersi, è probabilmente il fenomeno centrale di questo grande giro vizioso. Una Università senza valori morali non forma insegnanti che formino (quindi anche la formazione di primo livello sarà scadente, e se non lo sarà completamente sarà solo grazie alla buona volontà dei singoli individui). Una Università, senza spinta all'eccellenza e senza qualità tecnicamente ineccepibili, non forma ricercatori che ricerchino (quindi non avremo né i presupposti né l'impulso per una ricerca post-universitaria che, istituzionale o industriale, non fa differenza). Una Università cresciuta senza competizione e con uno sviluppo di carriera basato sull'ope legis non può produrre né moralità né eccellenza (né c'è evidenza - anzi - che sia in vista una svolta).

La Facoltà di Medicina fa eccezione solo per il numero dei laureati, che è troppo alto; per il resto ha le stesse debolezze morali, di carriera, di struttura, di adeguatezza; non sa far ricerca di punta; non sa formare medici (e si invischia a formare infermieri, tecnici e riabilitatori senza averne la cultura specifica). Ma stavolta non parliamo della Facoltà di Medicina. La malattia è molto più estesa. È tutta la macchina formativa, è tutta la macchina-per-produrre-sapere che è oramai in rottamazione. Bisogna comperarla nuova, se no saremo in Europa, ma a piedi.

Oppure si può fare un nuovo miracolo, quello di credere in noi stessi e di investire dove non si è investito. Sul breve tempo, e limitatamente alla ricerca, questo non è impossibile. Addirittura potrebbe essere che il non avere una "vera" tradizione di ricerca possa permettere di lavorare senza inerzia, sul nuovo, saltando le strutture mummificate; oppure imponendo nuovi criteri di finanziamento. Improvvisamente alle strutture universitarie è stato chiesto, per poter accedere ai finanziamenti del MURST, di fare dei progetti "veri", già "cofinanziati" da altre parti, e da sottoporre a un sistema di *referee* molto agile e impersonale. È stato come un colpo di vento. Quello che è stato sollevato dalla ventata si metterà a volare, o ridiscenderà subito a terra alla prossima tornata? Dipende; anche da noi.

Per il resto, per demummificare le strutture, ci vorranno forse tempi più lunghi. Ma la ricerca, una ricerca eccellente, potrebbe muovere qualcosa; una valanghetta, che potrebbe (ma quando, ma quando) travolgere (rinnovare) l'Università e poi, o assieme (ma speriamo invece che succeda indipendentemente, per altri impulsi, per altri colpi di vento, per altre valanghe), la scuola. Berlinguer, se ci sei, batti un colpo.

M&B