

# NEGRI NEWS 130

MENSILE DELL'ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI

www.marionegri.it

INFORMAZIONE E SALUTE

## Mucca pazza e televisione folle

**Di fronte al disorientamento creato nei telespettatori sul tema della "mucca pazza" può essere utile cercare di fissare i termini veri del problema rifuggendo anzitutto dai concitati toni di chi invoca la scienza solo quando gli fa comodo per metterla in cattiva luce. Il possibile percorso della malattia e le caratteristiche del tutto particolari del prione, il probabile agente che la causa. Gli organi della mucca più a rischio. Regole di prudenza senza inutili terrorismi.**

I telespettatori che con comprensibile interesse hanno seguito i numerosi programmi televisivi riguardanti la "mucca pazza" hanno serie possibilità di non credere più a niente o di essere terrorizzati, dal momento che, in molti casi, urla e contraddizioni hanno vanificato il tentativo fatto da alcuni di riflettere serenamente sul problema. Può essere perciò utile cercare di fare il punto senza avere la pretesa di rappresentare per intero la verità.

È anzitutto molto curioso che nel nostro Paese ci si ricordi dell'esistenza della scienza solo nei momenti di panico. È altresì strano che, in una trasmissione televisiva assai popolare, un Ministro tuoni con aria indignata frasi del tipo: "Aspettiamo dagli scienziati di avere certezze!".

### Povera scienza

Questi poveri scienziati dimenticati ed avviliti da un Paese che, da sempre e per carenza cronica di fondi, non sostiene la ricerca in modo adeguato, dovrebbero, improvvisamente, e chissà per quale magia, essere in grado di dare spiegazioni e suggerire soluzioni. Per giunta, la scienza non dà certezze ma solo conoscenze che sono sottoposte a continue revisioni in rapporto al procedere degli studi. In altre parole la scienza può fornire solo stime di probabilità per la malattia legata alla "mucca pazza" così come per molte altre malattie comuni o rare per le quali le nostre conoscenze sono imperfette. Tuttavia le conoscenze generate da gruppi di ricercatori in tutto il mondo (inclusi alcuni laboratori italiani) rappresentano una buona base per decisioni di carattere operativo le quali, in ogni caso, devono essere prese dai politici e non dagli scienziati.

È abbastanza verosimile che la malattia della mucca pazza o encefalite spongiforme bovina si sia sviluppata negli allevamenti a causa dell'utilizzo di diete a base di farine animali inquinate dal prione (il probabile agente causativo). Peraltro, non è detto che questa sia la sola via di trasmissione della malattia ed è quindi necessaria maggiore ricerca in questa ed in

altre direzioni. Per il principio di prudenza è comunque bene bandire l'uso delle farine animali per l'alimentazione dei bovini. Il prione non è né un batterio, né un virus né tantomeno altro micro-organismo patogeno ma una semplice proteina dalle caratteristiche assolutamente particolari. Il prione è particolarmente resistente al calore ed all'azione di enzimi potenzialmente in grado di degradarlo. Come tale esso è difficilmente eliminabile attraverso l'uso dei comuni processi di sterilizzazione. Data la natura proteica del prione, è importante sottolineare, ancora, che quando si parla di "infettività" da parte di questo agente patogeno si fa riferimento ad una modalità di trasmissione nuova e, per parecchi versi, non del tutto compresa. Detto questo, è comunque abbastanza verosimile che il prione possa essere trasmesso da una specie animale all'altra e quindi anche dai bovini all'uomo. In quest'ultimo caso la trasmissione determina lo sviluppo di una nuova variante dell'encefalopatia spongiforme umana nota come morbo di Creutzfeldt-Jacobs (CJ). È tuttavia dimostrato che il grado di "infettività" non è eguale per tutti gli organi e tessuti della

mucca. È fortemente infettivo il cervello, il midollo spinale (da non confondersi con il midollo osseo, quello degli ossibuchi!), la milza, alcune parti dell'intestino ed il timo. Non si è mai osservata infettività per il tessuto muscolare, cioè la carne, e per il latte. Prudenza vuole comunque che nei bovini macellati si scartino tutti gli organi che danno infettività e quindi ben venga, ad esempio, l'ablazione della colonna vertebrale. Prudenza vuole pure che non si terrorizzi il prossimo prospettando catastrofi nell'uso della carne e del latte.

### Rischi, previsioni, certezze

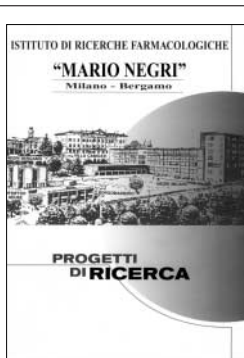
Va inoltre ribadito con forza che il rischio di malattia nell'uomo, allo stato attuale delle conoscenze, deve essere considerato molto basso e, in ogni caso, largamente inferiore a rischi comunemente accettati quali, ad esempio, l'utilizzo dell'automobile. I metodi diagnostici che abbiamo a disposizione per stabilire se, nel tessuto nervoso, sia presente il prione patologico sono ancora poco sensibili, ma vanno utilizzati perché permettono di scartare gli animali ad alta infettività. Ciò nondimeno, sono necessari ulteriori sforzi per lo sviluppo di metodi di misura più sensibili di quello attualmente utilizzato su larga scala. Ricordiamo che, fino a pochi mesi orsono, non esistevano metodi semplici per la misura del prione.

In conclusione occorre ricordare che il periodo di maggiore infettività dovrebbe essere già passato. Infatti il morbo della mucca pazza ha assunto le dimensioni di una vera e propria epidemia soltanto nel periodo 1986-1994, quando ancora le misure di prevenzione e di intervento erano sostanzialmente nulle. Ciò è stato messo in relazione alla comparsa, alcuni anni dopo, della nuova variante CJ prevalentemente nella popolazione inglese. Oggi esiste certamente maggiore attenzione al problema e le garanzie per la salute dei cittadini europei sono incomparabilmente superiori rispetto al passato. Purtroppo occorre anche dire che non esistono dati riguardo il periodo di incubazione della nuova variante CJ perché i casi di malattia umana sono pochi e comunque non più di un centinaio in tutta Europa. È quindi molto difficile fare previsioni su quando potremo dire con "certezza" che tutto è passato. Nel frattempo i nostri politici farebbero bene ad occuparsi seriamente dei problemi ancora aperti e trovare le risorse necessarie a sostenere i centri italiani di ricerca che si dedicano allo studio delle malattie da prioni. Quando le certezze sono poche le chiacchiere mediatiche non servono, serve invece la ricerca scientifica fatta con impegno, serietà e competenza.

SILVIO GARATTINI

È stato pubblicato a fine anno il volume che raccoglie ed illustra, in modo sintetico, i principali progetti di ricerca in corso al "Mario Negri". È un po' il quaderno di lavoro, il diario delle quasi 600 persone che nell'Istituto sono impegnate su queste

parole-chiave: cancro, malattie mentali, malattie cardiovascolari e renali, trapianti d'organo, malattie rare, ambiente e salute. Chi è interessato a conoscere più in dettaglio quello che si sta facendo nei nostri laboratori e intende consultare la pubblicazione può contattare direttamente la Segreteria dell'Istituto "Mario Negri", via Eritrea 62, Milano, tel. 02.39014.1



# Recettori decoy per citochine e chemochine

**Entriamo nel mondo delle citochine, mediatori che hanno a che fare con i segnali di comunicazione del nostro sistema immunitario.**

**Di questa famiglia ampia e variegata fanno parte anche le chemochine che governano il traffico dei globuli bianchi all'interno dell'organismo affinché sia ordinato e funzionale alla difesa immunitaria. Un filone di ricerca complesso ma promettente anche ai fini dello sviluppo di possibili nuovi farmaci antiinfiammatori.**

Le citochine sono mediatori polipeptidici non antigenici specifici che svolgono la funzione di segnali di comunicazione all'interno del sistema immunitario e all'esterno di esso. Il termine generico di citochine si riferisce a molecole che hanno assunto nomi diversi quali interferoni, interleuchine, fattori di necrosi tumorale, chemiochine, eccetera. Le citochine possono essere classificate su basi diverse, funzionale o strutturale.

È utile classificare le citochine su una base funzionale a seconda se il loro ruolo prevalente sia nell'immunità innata e nell'infiammazione o sia da collocarsi invece all'interno dei meccanismi dell'immunità specifica. Le citochine infiammatorie possono essere distinte in primarie, quali interleuchina-1 (IL-1) e il fattore di necrosi tumorale (TNF), e secondarie, quali le chemiochine. Le citochine infiammatorie primarie (IL-1 il prototipo) mettono in moto l'intera cascata dell'infiammazione e dell'immunità innata, mentre le chemiochine si collocano a valle nella cascata infiammatoria. Si tratta ovviamente di uno schematismo che è però utile per inquadrare le molecole e per definirne il loro sito di azione. Le citochine svolgono un ruolo centrale in una varietà di processi morbosi localizzati (ad esempio, artrite reumatoide, morbo di Crohn, psoriasi) o sistemici (shock settico). Esse sono un bersaglio importante di intervento terapeutico. Ricordiamo infatti come alcune citochine sono diventate farmaci, quali gli interferoni  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , i fattori di crescita emopoietici, interleuchina-2.

## Il paradigma di recettore decoy

L'anno trascorso è stato particolarmente significativo dal punto di vista della ricerca nel settore delle citochine infiammatorie perché ha "certificato", con l'approvazione per la prima volta da parte degli enti regolatori statunitensi ed europei, l'uso clinico di alcune strategie anti-citochine dirette in particolare contro il TNF. In questo contesto assumono particolare rilevanza i circuiti di regolazione negativa delle citochine fra cui si collocano i "falsi" recettori (decoy). Dapprima Langley e successivamente Ehrlich hanno formulato il concetto di "receptive substance" (recettore) come molecola di superficie capace di riconoscere il ligando con alta specificità e affinità e di indurre nella cellula una risposta biologica. Gli studi condotti da questo gruppo all'inizio degli anni '90 hanno per la prima volta dissociato le due proprietà di un recettore, la capacità cioè di riconoscere

l'agonista e di segnalare questa interazione alla cellula. Analizzando i meccanismi di regolazione di interleuchina-1 (IL-1), è stato osservato che il recettore di tipo II è capace di interagire con IL-1 sia come molecola di membrana che quando espresso in forma solubile, ma non dà segnali alla cellula. Non solo, legando IL-1 e formando complessi recettoriali inattivi con una proteina chiamata Accessory protein, il recettore di tipo II si comporta come una trappola molecolare per l'agonista IL-1 e per elementi della trasduzione del segnale.

Al tempo in cui fu formulato il paradigma di recettore decoy, esso non aveva precedenti in biologia. Sembrava cioè allora che il recettore decoy, assieme ad un altro unicum in biologia, l'antagonista recettoriale, costituisse un freno per tenere sotto controllo IL-1. Infatti IL-1 e il fattore di necrosi tumorale (TNF) sono citochine infiammatorie primarie capaci di mettere in movimento l'intera cascata dell'infiammazione, potenzialmente dannosa per i tessuti e per l'organismo.

Successivamente all'identificazione del recettore decoy per IL-1, altri recettori con funzione decoy sono stati scoperti per membri della famiglia di IL-1 stessa e per membri della famiglia di TNF. Così ad esempio la citochina imparentata con IL-1 denominata IL-18 ha un recettore decoy solubile chiamato IL-18 binding protein. Ancora: nella famiglia dei recettori per TNF, i recettori chiamati RANK, Fas, TRAIL sono regolati da recettori decoy. Questi recettori controllano l'attivazione e la morte cellulare.

Per le implicazioni mediche è particolarmente importante osteoprotegerina, recettore decoy per una citochina per la famiglia di TNF denominata in vario modo. Il vero recettore RANK, il ligando di RANK e osteoprotegerina, costituiscono un trio che orchestra la formazione e il riassorbimento dell'osso e ha funzione importante all'interno del sistema immunitario.

Gli studi originariamente condotti nel sistema IL-1 e in altri sistemi di citochine infiammatorie hanno quindi dimostrato che recettori decoy strutturalmente incapaci di trasdurre il segnale costituiscono una strategia generale per regolare l'azione di citochine proinfiammatorie primarie.

Studi recenti condotti da questo gruppo hanno esteso il paradigma ai recettori per citochine chiamate chemochine. Le chemochine sono piccole citochine che costituiscono una complessa superfamiglia comprendente circa 50 molecole. Questo gruppo ha contribuito all'identificazione di uno dei primi membri della superfamiglia.

Le chemochine hanno il ruolo di guidare il traffico dei globuli bianchi all'interno dell'organismo. Il traffico ordinato dei globuli bianchi, la loro capacità quindi di accumularsi nelle sedi dove è necessario che si svolga la loro funzione di difesa, è fondamentale per il funzionamento corretto del sistema immunitario. Nel contesto di studi sui recettori per chemochine condotti in macrofagi e cellule dendritiche, è stato recentemente osservato che una combinazione di segnali infiammatori, come prodotti batterici o interferone di tipo  $\gamma$ , o TNF, assieme ad una citochina antiinfiammatoria denominata IL-10, causa un disaccoppiamento dei recettori.

## Le implicazioni per nuovi farmaci

In altri termini i recettori per alcune citochine infiammatorie sono espressi in quantità normale sulla superficie cellulare, legano le chemochine ma non trasducono alcun segnale. Si tratta cioè di recettori decoy funzionali, di interruptori a cui in un certo modo sono stati staccati i fili e non accendono più alcuna luce all'interno della cellula. Questi studi hanno quindi esteso al sistema delle chemochine il paradigma dei recettori decoy ed hanno aggiunto un nuovo elemento introducendo il concetto della generazione di recettori decoy funzionali.

I recettori decoy strutturali, quei recettori cioè che sono nati geneticamente per bloccare le citochine infiammatorie come il recettore decoy per IL-1, si candidano come nuovi farmaci per bloccare malattie infiammatorie quali l'artrite reumatoide. I risultati ottenuti in modelli preclinici sono incoraggianti ed è ragionevole attendersi che presto inizi la sperimentazione clinica. Questo vale per il recettore di tipo II di interleuchina-1 e, ad esempio, per osteoprotegerina. Inoltre, la scoperta dei recettori decoy ha aggiunto un nuovo livello di comprensione sul modo con cui funzionano i farmaci antiinfiammatori. Infatti, antiinfiammatori classici come il cortisone e gli ormoni glucocorticoidi ad esso imparentati, l'aspirina, e citochine antiinfiammatorie aumentano la produzione di recettori decoy. Ancora, la possibilità di trasformare recettori funzionali in recettori decoy apre nuove vie per disegnare farmaci che abbiano la proprietà di disaccoppiare recettori normalmente attivi.

**ALBERTO MANTOVANI**

*Dipartimento di Immunologia e Biologia Cellulare IRFMM Milano, Università di Brescia*

## Referenze bibliografiche

- Colotta F., Re F., Muzio M., Bertini R., Polentarutti N., Sironi M., Giri J.G., Dower S.K., Sims J.E., Mantovani A. Interleukin-1 type II receptor: A decoy target for IL-1 that is regulated by IL-4. *Science* 261: 472-475 (1993).
- D'Amico G., Frascaroli G., Bianchi G., Doni A., Transidico P., Vecchi A., Sozzani S., Allavena P., Mantovani A. (2000) Uncoupling of inflammatory chemokine receptors by interleukin 10: Generation of functional decoys. *Nature Immunol.* 1: 387-391.
- Balkwill F., Mantovani A., 2001. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, in press.
- Mantovani A., Sozzani S., Locati M., Vecchi A., Allavena P. (2001) Decoy receptors as a strategy to regulate inflammatory cytokines and chemokines. *Trends in Immunology*, in press.

## I costi del fumo

Il tabacco è la principale singola causa di malattia e di morte, ed è responsabile di circa 90.000 delle 570.000 morti che si verificano ogni anno in Italia, e di una diminuzione di attesa di vita di 3-4 anni nei fumatori (e di circa 10 anni nei fumatori che muoiono a causa del fumo). Nel complesso, circa un maschio adulto ogni 3 e una donna ogni 5 oggi fuma in Italia.

I costi del fumo includono i costi sanitari, e i costi sociali, dovuti all'eccesso di mortalità prematura nei fumatori, che si può stimare in circa 200.000 anni-uomo sotto i 65 anni. Quanto ai costi sanitari, sono state formulate diverse stime, ma nel complesso si può ritenere che un fumatore costi l'80% più di un non fumatore per le malattie di cuore, oltre il 1000% in più per il tumore del polmone, il 25% in più per il complesso degli altri tumori, oltre il 1000% in più per le malattie respiratorie croniche non neoplastiche, e il 10% per le patologie ostetriche e neonatali, rispetto sempre a un non fumatore.

Queste stime equivalgono a un eccesso globale di costi sanitari del 40% nei fumatori rispetto ai non fumatori per l'insieme delle cause. Poiché circa il 28% della popolazione italiana fuma, il costo sanitario del fumo equivale – come ordine di grandezza – a circa 10.000 miliardi per anno. I costi sociali dovuti a perdita di produttività sono ancora più difficili da stimare, ma – sempre in prima approssimazione e riferendosi ad analoghe inferenze su dati americani, si possono ritenere circa doppi rispetto ai costi sanitari, ossia dell'ordine di 20.000 miliardi per anno.

Queste stime, evidentemente, sono molto approssimative, ma vogliono semplicemente fornire l'ordine di grandezza dei costi sanitari e sociali causati dal fumo, in particolare perché una riduzione del carico assistenziale non necessariamente implica una riduzione proporzionale della spesa sanitaria.

Sempre in prima approssimazione, comunque, la cifra di 30.000 miliardi è quasi doppia rispetto ai 17.800 miliardi di ricavi globali (costi più tasse) da vendita di tabacco in Italia nel 1997. Sarebbe quindi necessario elevare il carico fiscale ad almeno 5.000 lire per pacchetto di sigarette e il costo del pacchetto a 7-8.000 lire – soltanto per coprire nell'immediato i costi sanitari e sociali del fumo.

Anche ammettendo un errore in eccesso o difetto del 30% nelle diverse stime proposte (ossia da 20 a 40.000 miliardi), resta comunque chiara l'enormità dei costi sanitari e sociali del tabacco, e l'inadeguatezza dei carichi fiscali e dei prezzi delle sigarette per coprirli. Aumentare a 7-8.000 lire il costo del pacchetto consentirebbe inoltre di aumentare le entrate fiscali e riequilibrare i costi del fumo, e anche di ridurre la prevalenza del fumo soprattutto nelle fasce (adolescenti e giovani) più sensibili alle variazioni dei prezzi.

Eliminare il tabacco implicherebbe d'altra parte un aumento della vita media, e quindi del numero di anziani nella popolazione, con i relativi costi sanitari (poiché la spesa sanitaria cresce considerevolmente con l'età), e sociali (spesa pen-

## ALFREDO LEONARDI FELLOWSHIPS

Bando di Concorso per 3 borse di studio per laureati in discipline biomediche

## CESARE GIROLA FELLOWSHIPS

Bando di Concorso per 1 borsa di studio per laureati in discipline biomediche

In memoria di Alfredo Leonardi, l'indimenticabile Segretario Generale dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" con i fondi messi a disposizione dalla Gustavus and Louise Pfeiffer Foundation e da molti amici, vengono bandite 3 borse di studio annuali per ricercatori laureati in discipline biomediche che vogliano partecipare a dei progetti di ricerca sperimentali o clinici in nefrologia, ematologia, immunologia, sistema nervoso centrale e cardiovascolare.

In memoria del Cavaliere del Lavoro Cesare GIROLA, con i fondi messi a disposizione dalla Girola Partecipazioni S.p.A., viene bandita 1 borsa di studio annuale, rinnovabile per un secondo anno, per ricercatori laureati in discipline biomediche che vogliano partecipare a dei progetti di ricerca sperimentali o clinici in nefrologia, ematologia, immunologia, sistema nervoso centrale e cardiovascolare.

Sono ammessi al concorso laureati/e in chimica, chimica e tecnologie farmaceutiche, farmacia, medicina, scienze biologiche, veterinarie e discipline affini, dotati delle seguenti caratteristiche:

- età non superiore ai 33 anni;
- almeno un anno di esperienza nel campo della ricerca biomedica;
- almeno una pubblicazione scientifica su una rivista internazionale;
- disponibilità a svolgere la propria attività in una delle tre sedi dell'Istituto "Mario Negri":

Milano, Bergamo, S. Maria Imbaro (Chieti).

Per partecipare al concorso i candidati dovranno inviare all'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Via Eritrea, 62 - 20157 Milano, entro il 10 marzo 2001 (farà fede il timbro postale), una domanda di ammissione, corredata dai seguenti documenti:

- curriculum vitae;
- certificato di laurea con i voti nelle singole materie;
- certificato di nascita;
- ogni altro documento utile alla valutazione del candidato.

I candidati dovranno indicare l'area di ricerca biomedica di loro interesse, consultando il sito web dell'istituto (<http://www.marionegri.it>).

Coloro che verranno considerati idonei potranno essere convocati anche ad un colloquio nel mese di marzo/aprile.

I vincitori dovranno iniziare la loro attività di ricerca a partire dal mese di maggio/settembre 2001.

La borsa di studio è stabilita in lire 25 milioni lordi, con pagamento mensile.

Durante il periodo di utilizzazione della borsa di studio i vincitori non potranno esercitare alcuna altra attività lavorativa e/o professionale e dovranno frequentare i laboratori a pieno tempo.

Per informazioni rivolgersi alla Segreteria Generale dell'Istituto Mario Negri tel. 02-39014.317 oppure consultare il nostro sito web all'indirizzo <http://www.marionegri.it>

sionistica), che nell'arco di 20-25 anni sarebbero superiori rispetto ai risparmi associati nel breve periodo alla cessazione di fumare. Al di là dell'apparente cinismo di questo ragionamento, resta comunque il fatto che il prolungamento della vita è un valore in sé, e che l'abolizione del fumo rappresenta in ogni caso lo strumento più efficiente per ottenere un prolungamento dell'attesa di vita in buona salute nella nostra popolazione.

**CARLO LA VECCHIA**

*Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano, Istituto di Biometria e Statistica Medica Università degli Studi di Milano*

### Bibliografia essenziale

- Barendregt JJ, Bonneux L, van der Maas PJ. The health care costs of smoking. *N. Engl. J. Med.*, 1997; 337:1052-1057.
- Sistema Statistico Nazionale, Istituto Nazionale di Statistica. *Annuario Statistico Italiano 1999*. Roma, ISTAT, 1999.
- Lightwood JM, Phibbs CS, Glantz SA. Short-term health and economic benefits of smoking cessation: low birth weight. *Pediatrics*, 1999;104:1312-1320.
- Max W, Rice DP. The cost of smoking in California, 1993. *Tobacco Control*, 1995;4 suppl. 1:S39-S46.
- Warner KE, Hodgson TA, Carroll CE. Medical costs of smoking in the United States: estimates, their validity, and their implications. *Tobacco Control*, 1999;8:290-300.

# Un patrimonio di geni

**Nei prossimi anni ci aspettano importanti e numerose scoperte scientifiche in ambito biomedico grazie anche agli sviluppi della Biologia Molecolare, una branca relativamente nuova che è tra l'altro alla base del completamento della sequenza del genoma umano. Dopo la fase di accumulo delle informazioni si passerà al loro ordinamento e all'analisi delle funzioni fisio-patologiche con importanti ricadute in termini di salute e di cure sanitarie.**

L'annuncio del completamento della sequenza dell'intero genoma umano, a luglio di quest'anno, rappresenta forse il culmine di un processo lungo circa vent'anni, cominciato verso la fine degli anni settanta-inizio anni ottanta, il quale, di fatto, ha rivoluzionato la biologia, la medicina e la farmacologia sotto diversi punti di vista.

Questo processo è stato possibile grazie allo sviluppo tecnologico di un corpo di metodologie che, nel loro insieme, sono note sotto il nome di "biotecnologie" e sono alla base di una branca relativamente nuova della biologia: la Biologia Molecolare.

## Grandi aspettative terapeutiche

Quest'ultima ha reso possibile l'isolamento (clonaggio molecolare) e la determinazione della sequenza nucleotidica dei geni, cioè delle unità fondamentali del nostro complemento genetico.

In prima istanza ciò ha permesso di ottenere la struttura primaria (sequenza aminoacidica) di una grande quantità di proteine umane ed animali le quali non sono altro che il prodotto biologicamente attivo dei geni stessi.

Peraltro la Biologia Molecolare non si è limitata a questo ma ha sviluppato tutta una serie di metodiche che attualmente ci permettono fra l'altro:

- di modificare la struttura dei geni e

conseguentemente delle proteine in maniera mirata e specifica;

- di aumentare o diminuire la sintesi di una determinata proteina all'interno di una cellula coltivata in vitro oppure all'interno di popolazioni cellulari facenti parti di un organismo;
- di ottenere quantità praticamente illimitate di proteine biologicamente attive sotto forma dei cosiddetti "prodotti ricombinanti".

Di più, la Biologia Molecolare è alla base delle grandi aspettative create dalla terapia genica delle malattie ereditarie e forse anche di patologie più complesse e multi-geniche quali le neoplasie e le malattie cardiovascolari.

Infine, questa branca della biologia ha già influenzato in maniera importante il disegno e lo sviluppo di farmaci di tipo innovativo e dovrebbe, in prospettiva, aprire le porte alla farmacogenomica ed alla farmacogenetica che rappresentano il primo passo verso il trattamento terapeutico individualizzato. Che dire poi della clonazione umana e dell'ingegneria cellulare mirata alla produzione in vitro, a scopo terapeutico, di cellule e tessuti funzionalmente differenziati? Anche queste due ultime prospettive rappresentano, alla lunga, il portato della Biologia Molecolare e delle Biotecnologie.

Si ritiene che il prossimo secolo sarà il secolo delle scienze della vita e si prevede che il numero e la qualità delle scoperte scientifiche in ambito biomedico

sarà assolutamente senza precedenti. Già adesso stiamo vivendo un periodo di transizione e di radicale cambiamento ed il completamento del progetto "Genoma umano" rappresenta, idealmente, il punto di passaggio tra l'era "genomica" e quella "post-genomica".

## Quadro d'insieme

Abbiamo completato o stiamo per completare la fase di accumulo delle informazioni riguardanti la struttura dei geni e delle rispettive proteine. Siamo inondati da dettagli strutturali ma abbiamo ancora una visione estremamente approssimativa del quadro funzionale di riferimento. Abbiamo tanti, tantissimi geni ma poche informazioni sulla loro funzione e sul loro significato fisio-patologico.

Le interconnessioni funzionali tra i diversi geni all'interno dei "networks" cellulari sono ancora largamente sconosciute ed abbiamo appena incominciato a comprendere come utilizzare un numero molto ristretto di geni a scopi diagnostici e/o terapeutici.

In ambito di ricerca di base ci stiamo progressivamente spostando da un approccio strutturale ad un approccio funzionale del gene. In ambito di ricerca applicata stiamo passando piano piano da una fase di sviluppo ad una fase di applicazione delle conoscenze teoriche e delle tecnologie finora sviluppate. I concetti fondamentali della Biologia Molecolare e le ricadute applicative di questa scienza non sono più prerogativa di una piccola cerchia di addetti ai lavori, ma diventano sempre più un bene comune e devono sicuramente far parte del background culturale di chi opera in campo medico-sanitario.

**ENRICO GARATTINI**

*Laboratorio di Biologia Molecolare  
IRFMN Milano*

MARIO NEGRI INSTITUTE FOR PHARMACOLOGICAL RESEARCH  
CLINICAL RESEARCH CENTER FOR RARE DISEASES  
ALDO E CELE DACCÒ

### 1st Orphan Europe Academy Workshop

## Hemolytic Uremic Syndrome and Thrombotic Thrombocytopenic Purpura familial and recurrent forms

Conference for general practitioners  
paediatricians and researchers

March 10, 2001 Villa Camozzi Ranica (BG)

for more information please contact Orphan Europe web site:  
[www.orphan-academy.com](http://www.orphan-academy.com)

credit E.C.M. requested!

## NEGRI NEWS

Direttore Responsabile  
SILVIO GARATTINI

Istituto di Ricerche Farmacologiche  
Mario Negri - Ente Morale  
via Eritrea 62 - 20157 Milano  
Tel. 02.39014.1 - Telex 331268 NEGRI I  
Fax 02.354.6277  
[www.marionegri.it](http://www.marionegri.it)  
Fotocomposizione e Stampa:  
Stamperia Stefanoni Bergamo  
Iscritto nel registro del Tribunale di Milano  
al N. 117 in data 28 marzo 1981  
Tiratura 34.000 copie  
Finito di stampare nel febbraio 2001

Per garantire la privacy. In conformità a quanto previsto dalla legge n. 675/96 art. 10 sulla tutela dei dati personali, l'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" garantisce tutti i suoi lettori che i più assoluti criteri di riservatezza verranno mantenuti sui dati personali forniti da ognuno. A tal fine si fa presente che le finalità dell'Istituto Mario Negri sono relative solo alla spedizione del "Negri News". Con riferimento all'art. 13 della legge n. 675/96, le richieste di eventuali variazioni, integrazioni o anche cancellazioni dovranno essere indirizzate a:  
Segreteria Generale - Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" - Via Eritrea 62 - 20157 Milano

Citando la fonte, articoli e notizie possono essere ripresi, in tutto o in parte, senza preventiva autorizzazione.

