

Un topo per lo studio delle malattie umane

Per la prima volta è stato ricostruito in un topo il sistema immunitario umano a partire da cellule staminali ematopoietiche. La ricerca, diretta dal dott. Markus Manz dell'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) di Bellinzona e pubblicata su "Science", offre agli scienziati un modello animale del sistema immunitario umano applicabile non solo nel campo delle malattie infettive, ma anche nello studio dei tumori. Questo sistema potrebbe rivoluzionare la sperimentazione di farmaci e vaccini contro alcune gravi malattie che colpiscono l'uomo.

Da tempo, l'obiettivo della ricerca biomedica era di ricostruire il sistema immunitario umano in un modello animale. Il sogno dei ricercatori era di poter disporre di un sistema semplice, manipolabile *in vivo*, per studiare alcune malattie che colpiscono l'uomo e per sperimentare farmaci e vaccini. Questo sogno è oggi divenuto realtà grazie alle ricerche realizzate da un gruppo di biologi dell'IRB diretti da Markus Manz e pubblicate sulla prestigiosa rivista scientifica "Science" del mese di aprile 2004. "Per dare un esempio della portata di questo lavoro - spiega Antonio Lanzavecchia, direttore dell'IRB - basti pensare che il virus HIV, responsabile dell'AIDS, infetta solo le cellule umane. Quindi per studiarlo non esiste alcun modello sperimentale ideale". "L'idea è semplice - spiega Elisabetta Traggiai - abbiamo inoculato nel fegato di un topo neonato deprivato del suo sistema immunitario cellule staminali ottenute dal sangue umano. Le cellule staminali umane si sono differenziate nel topo dando origine alle cellule che compon-



Il topo con sistema immunitario umano ottenuto dai ricercatori dell'IRB.

gono il sistema immunitario umano". Topo e uomo hanno un sistema immunitario molto simile, questo rende plausibile pensare di prendere delle cellule umane, inocularle in un topo, e infine utilizzarlo per studiare delle patologie che colpiscono l'uomo. "Si tratta ancora di modelli imperfetti - afferma Markus Manz - in ogni caso abbiamo potuto confermare che la risposta immunitaria nel topo è simile a quelle dell'uomo: il topo è stato vaccinato con il vaccino umano del tetano e l'animale è stato in grado di rispondere producendo anticorpi specifici per il tetano. Inoltre, in seguito ad un'infezione con un virus umano abbiamo osservato una risposta specifica mediata dai linfociti T". Ora sarà possibile usare il topo col sistema immunitario umano sia per comprendere l'evoluzione della malattia sia per cercare nuove terapie contro il virus. La scoperta permetterà quindi di velocizzare la sperimentazione e di avere dei risultati che, sebbene scaturiscano da un modello animale, saranno più vicini all'uomo di quanto ottenuto precedentemente. Questo studio mostra infine come l'IRB sia riuscito a promuovere le collaborazioni con la ricerca biomedica ticinese. La pubblicazione porta infatti la firma di 4 istituti ticinesi. Oltre all'IRB hanno collaborato l'Ospedale regionale di Bellinzona, l'Istituto Cantonale di Patologia e l'Istituto cantonale di Microbiologia.

L'Istituto di Ricerca in Biomedicina di Bellinzona

Nato nel 2000, l'Istituto di Ricerca in Biomedicina (IRB) di Bellinzona (Svizzera), ospita una sessantina di ricercatori che operano in nove distinti gruppi di ricerca. L'IRB contribuisce al progresso della ricerca biomedica, studiando i meccanismi di base della difesa immunitaria. I temi di ricerca dell'IRB variano dagli aspetti cellulari e funzionali della risposta immunitaria, ai meccanismi molecolari di infiammazione e di immunità innata e acquisita. Vengono inoltre studiati alcuni meccanismi di base della biologia cellulare e la struttura delle proteine. L'IRB ospita anche una quindicina di ricercatori dell'Istituto Oncologico della Svizzera italiana (www.ios.ch). L'istituto diretto da Antonio Lanzavecchia ha saputo, in pochi anni di attività, affermarsi come uno dei migliori centri di ricerca in immunologia.



Le applicazioni: malattie infettive e tumori

Le applicazioni possibili sono numerose e di ampia portata. Il topo, innanzitutto, potrà essere utilizzato per lo studio dello sviluppo del sistema immunitario umano. Sarà anche un prezioso modello per testare *in vivo* eventuali nuovi medicinali che agiscono sul sistema immunitario, come gli immunosoppressori o gli immunostimolanti. Inoltre, il topo modificato sarà un eccellente campo di indagine per studiare le infezioni che colpiscono esclusivamente il sistema immunitario umano (come per esempio il virus HIV). Un altro campo nel quale potrà essere utilizzato sarà la creazione di anticorpi monoclonali umani. Infine, il topo si rivelerà un prezioso strumento per lo studio *in vivo* di alcuni tumori, come le leucemie.

■ Dall'idea al risultato

Per ottenere il topo con sistema immunitario umano i ricercatori hanno utilizzato un topo immunodeficiente, cioè geneticamente incapace di sviluppare il proprio sistema immunitario. Il suo particolare stato è causato dall'assenza di due geni fondamentali per lo sviluppo delle cellule B e T del sistema immunitario (i geni RAG1 e RAG2) e di un recettore necessario per la maturazione delle cellule NK "natural killer" (*gamma common chain*). A dei neonati di questo topo sono state inoculate delle cellule staminali umane (CD34+) prelevate dal sangue del cordone ombelicale umano. Le cellule staminali sono cellule indifferenziate presenti in tutti i tessuti del nostro corpo. Esse si trovano ad uno stadio immaturo e conservano la capacità di moltiplicarsi. Al bisogno si attivano e possono sostituire all'interno di un tessuto le cellule invecchiate. I ricercatori dell'IRB hanno utilizzato il sangue del cordone ombelicale perché contiene le cellule staminali

Un'altra prima mondiale

A pochi mesi dalla creazione del topo modificato, un altro passo avanti nella lotta contro il cancro e le gravi malattie infettive è stato compiuto all'IRB. I ricercatori dell'IRB in collaborazione con altre università, hanno sviluppato un metodo per ottenere cellule produttrici di anticorpi monoclonali umani, da utilizzare nel campo delle malattie infettive e non solo. La ricerca ha prodotto degli anticorpi contro il virus della SARS da 100 a 1'000 volte più potenti rispetto agli anticorpi finora ottenuti con la tecnica tradizionale. Gli obiettivi sono ora di utilizzare questo metodo per produrre anticorpi neutralizzanti altri virus. In futuro, potranno essere utilizzati anche nella lotta contro i tumori. L'importante scoperta è stata pubblicata dalla prestigiosa rivista scientifica "Nature Medicine".



Elisabetta Traggiai, Markus Manz e Laurie Chicha dell'IRB.

della linea ematopoietica, in grado di generare tutte le cellule del sangue, comprese quelle del sistema immunitario (cellule B, T e cellule NK). I ricercatori le hanno quindi isolate e purificate e infine iniettate nel fegato del topo neonato deprivato del proprio sistema immunitario. Il topo geneticamente incapace a produrre un suo sistema immunitario ha utilizzato le cellule immature umane per crearne uno. E visto che queste cellule precursore provenivano da un essere umano, il sistema immunitario sviluppatosi nel topo è stato di tipo umano. *"È incredibile pensare che un sistema umano possa integrarsi in un altro organismo vivente - dice Elisabetta Traggiai - ma sono le evidenze a dircelo: due mesi dopo il trapianto nel topo sono presenti cellule umane mature capaci di rispondere a virus e vaccini umani"*.

Informazioni:

Markus Manz, MD
Hematopoietic development Laboratory
Istituto di Ricerca in Biomedicina
Via Vincenzo Vela 6, CH-6500 Bellinzona
Tel.: +41 91 820 03 30; E-mail: markus.manz@irb.unisi.ch
www.irb.unisi.ch

Referenze:

- *Development of a human adaptive immune system in cord blood cell-transplanted mice*, Traggiai et al., Science 2004 304: 104-107.
- *An efficient method to make human monoclonal antibodies from memory B cells: potent neutralization of SARS coronavirus*. Traggiai E et al; Nat Med. 2004 Aug; 10(8): 871-5.