

BR E ANARCHICI VIAGGIO ALL'INTERNO DEL NUOVO TERRORISMO

13 NOVEMBRE 2003 ANNO XLI N. 46 (1961)

Panorama

www.panorama.it

ESCLUSIVO UNA CLAMOROSA SCOPERTA SCIENTIFICA

Lunga vita a tutti

UN LUMINARE DELLA MEDICINA,
UN GRANDE FINANZIERE,
UN TEAM TUTTO ITALIANO.
E UN PROGETTO STRAORDINARIO:
RITARDARE L'INVECCHIAMENTO.
GRAZIE ALLE BIOTECNOLOGIE

Da sinistra,
Umberto Veronesi
e Francesco Micheli

QUESTA SETTIMANA

Crocifisso Non ce l'ha una scuola su tre **Giustizia e politica** Andreotti racconta i suoi 10 anni da imputato
Iraq Chi guida la guerriglia anti Usa **Cinema** Parla Tom Cruise: «Io, samurai» **Lady Diana** Gli ultimi veleni

Lunga vita a tutti

La scoperta: c'è, ed è stato individuato, il gene che controlla l'invecchiamento. La sfida: trovare la chiave perché ne possano trarre beneficio gli esseri umani. Un progetto straordinario, al quale lavorano una squadra di scienziati e un affermato finanziere. Ecco il loro piano.

di GIANNA MILANO

La parola chiave è «serendipity». Sì, perché fortuita e inattesa è stata la serie di scoperte che ha portato Pier Giuseppe Pellicci prima a individuare quattro anni fa un gene capace da solo di controllare in un mammifero, un topo, la lunghezza della vita. E poi, un anno dopo, a chiarire la sequenza di eventi metabolici che determinano il processo di invecchiamento. È una storia straordinaria, resa possibile dalle nuove biotecnologie. E non è finita. Anzi, comincia ora. Perché la probabilità che si possa in prospettiva intervenire sull'usura del nostro organismo, e trovare un farmaco che disattivi quel gene, prevenendo i danni della vecchiaia, non appare più come una lontana meta. La sfida parte in questi giorni con la nascita della Genextra, azienda biotech creata dal finanziere Francesco Micheli affiancato dalla Fondazione Umberto Veronesi.

Il gene, uno dei 30 mila del genoma umano, si chiama P66 e quando lo si blocca si prolunga la vita. I topi vivono di più, e non sono neppure

GIORGIO HARAU/CORBIS/REUTERS

■ DOPPIO DOMINIO ■

L'oncologo Umberto Veronesi e il finanziere Francesco Micheli. Due storie di successo, una legata al mondo della medicina e l'altra a quello della finanza italiana. Si chiama Genextra la nuova società biotech creata da Micheli, cui partecipa la Fondazione Veronesi che porta con sé due scienziati di valore: Pier Giuseppe Pellicci e Pier Paolo Di Fiore.

CELLULA

Nucleo

Apparato di Golgi

Mitochondrio

Citoplasma

Membrana cellula

Dna

Stress chinasi:
enzima che attiva
e aggiunge fosfat

Stress ossidativo

Cronico

Acuto

Arresto del ciclo della cellula

Riparazione del Dna

Reticolo endoplasmatico

Radicali liberi: prodotti da elettroni
sfuggiti dal mitocondrio, reagiscono
con l'ossigeno e provocano danni
a grassi, proteine, zuccheri e Dna

Invecchiamento

► colpiti dai comuni malanni dell'età, come l'aterosclerosi. «Che il processo di invecchiamento sia scritto nel nostro dna, è indubbio. Non è solo usura dell'organismo prodotta dal tempo. Lo influenzano i geni e l'ambiente. E di geni che fanno invecchiare ne sono stati scoperti, nella drosophila, o moscerino della frutta, nel nematode C. Elegans. Specie distanti, però, da noi. Il topo è invece un mammifero e ha maggiore somiglianza genetica con l'uomo, oltre ad avere quasi lo stesso numero di geni» spiega Pier Giuseppe Pelicci, direttore del dipartimento di oncologia

P66: quando viene fosforilato
aumenta la quantità di radicali

Addizione di fosfato e processo
di fosforilazione: questo è
il meccanismo che si vuole
inibire con un farmaco

Mitocondrio: i radicali
vi aprono buchi attraverso
cui sostanze passano dal
mitocondrio al citoplasma

Morte cellulare

Un gene davvero fuori dal normale

Si chiama P66, quando si attiva provoca guai per la cellula, che invecchia oppure muore. Ecco come si potrebbe renderlo inoffensivo

GUIDO HARARI/CONTRASTO

Perché le idee non rimangano nel cassetto

di UMBERTO VERONESI

La ricerca accademica, non appartenente a imprese industriali, soffre di un palese riconosciuto paradosso: le scoperte e le idee dei ricercatori finiscono spesso nel cassetto, magari per sempre. Scopo dell'Istituto di ricerca non profit è quello di indagare, scoprire o inventare, senza proseguire sulla via della trasformazione della scoperta in un prodotto utile per gli esseri umani. Questo almeno per la ricerca di laboratorio. Diversa è la ricerca clinica, perché la diffusione in questo caso di una nuova terapia è più facile e rapida. Per esempio, trent'anni fa ho messo a punto una tecnica chirurgica che permetteva alla donna con un tumore al seno di evitare la mastec-

tomia. È bastato pubblicare i risultati e diffonderli tra i chirurghi perché la novità, sia pur lentamente, si affermasse nel mondo.

Tornando alla ricerca di laboratorio, molto spesso la scoperta, specie se brillante, potrebbe essere un importante punto di partenza per dare avvio a un processo di utilizzazione medica. Quindi, se non viene introdotta in un canale che la trasformi in un prodotto di impiego clinico, rischia di rimanere sepolta nel cassetto, con comprensibile frustrazione del ricercatore. Ecco perché da anni insistiamo affinché il mondo finanziario e quello imprenditoriale si avvicinino a quello della ricerca scientifica e si offrano come pro-

PRIMO PIANO

sperimentale all'Istituto di Milano, che detiene il brevetto della scoperta.

Lo scienziato condivide da anni questa entusiasmante avventura nella ricerca delle molecole anti-età con Pier Paolo Di Fiore, direttore scientifico dell'Iom, l'Istituto di oncologia molecolare inaugurato quest'anno a Milano con finanziamenti della Fondazione italiana per la ricerca sul cancro. «Incontrai Pelicci nel 1992 a Washington e tre anni dopo eravamo insieme all'Istituto. Per molti versi ci assomigliamo. Abbiamo seguito strade analoghe, prima in Usa e poi qui. Il nostro è sempre stato, anche se con percorsi paralleli, un rapporto sinergico» confessa Di Fiore.

Come si sono imbattuti in questo gene fuori dall'ordinario che sembra avere una funzione unica? «Ci siamo arrivati dalla ricerca sui tumori. Per caso. Nel '92 avevamo identificato un gene, lo Shc (che noi chiamiamo Chic), e stavamo cercando di decifrare i suoi segnali. Questo gene fa due proteine uguali al 90 per cento, ma con funzioni opposte: la p52 che regola la crescita cellulare, e quindi anche quella tumorale, e la p66 che invece controlla la morte della cellula. Una faccenda che andava chiarita. Perciò abbiamo creato un ceppo di topi modificati geneticamente perché non producessero la p66. E ci siamo accorti che vivevano un terzo di più dei topi con il gene al suo posto» racconta Pelicci. Anche i test successivi hanno confermato che la proteina del gene p66 allunga la vita dei roditori e la sua soppressione non sembra provocare guai particolari o effetti collaterali.



EMERGENTI

Dall'alto, il genetista Anibal Puca e David Sinclair di Boston.

Da questa scoperta i due scienziati sono passati alla ricerca sui meccanismi a monte di p66. Per capire come funziona e verificare come mai influisce sulla longevità. Esattamente un anno fa hanno visto che a «istruire» il gene a produrre le sostanze ossidanti, quelle che ogni gior-

Scienza & business

Diverse aziende Usa investono sulla ricerca di farmaci anti-età

Elixir Pharmaceuticals, LifeGene Technologies, Longevity, Juvenon, Rejuvenon: i nomi sono da soli un programma. Queste società biotech americane sono la versione contemporanea di un'impresa antica: la ricerca dell'elisir di lunga vita. Il campo deve scontare una certa cattiva fama, ma gli studi in corso sui meccanismi molecolari dell'invecchiamento, giudicati molto più seri e credibili delle ricerche passate, iniziano ad attrarre investimenti. La prospettiva di mettere sul mercato una «pillola della giovinezza» è ghiotta anche negli Usa. Dove però alcune aziende, più prudentemente, dichiarano di puntare solo a farmaci contro le malattie della vecchiaia.

David Sinclair, della Harvard Medical School, lavora da tempo a questo filone e si dice convinto che, dopotutto, «il meccanismo dell'invecchiamento potrebbe essere sorprendentemente semplice». La sua ultima scoperta è che il resveratro-

lo, molecola contenuta nel vino rosso ma anche in olio d'oliva, mirtillo, arachidi, prolunga la vita dei lieviti, organismi di studio classici nel settore, dell'80 per cento rispetto alla norma. Da un po' è in trattativa per creare un'azienda e sviluppare farmaci dalla sua ricerca.

La Elixir Pharmaceuticals di Boston è in questo business da 4 anni. L'hanno fondata Leonard Guarente, ricercatore del Mit, e Cynthia Kenyon, della University of California: i primi a dimostrare, nei lieviti e in microscopici vermi, che l'attività di un singolo gene può allungare la vita. In gennaio la Elixir si è fusa con la Centagenetix, che già studiava il genoma dei centenari, in particolare una regione del cromosoma 4 dove sarebbero localizzati i geni che influiscono sulla longevità. Uno dei fondatori, Anibal Puca, sta proseguendo queste ricerche nel Cilento, dove più di 500 ultranovantenni sono stati coinvolti per uno studio. La Elixir, su cui la società di investimento italiana Cdb Web Tech ha recentemente investito un milione di dollari, progetta di aprire un centro di ricerca a Napoli.

Finora l'unico modo conosciuto per rallentare l'invecchiamento è la restrizione calorica: una dieta severa. Mangiando poco, molti animali, dai più semplici come lieviti, vermi, fino a moscerini, ragni, topi, cani, scimmie, vivono più a lungo del previsto. Se si riuscisse a trovare molecole in grado di mimare l'effetto della dieta, ragionano alcune delle società biotech, il gioco sarebbe fatto.

Chiara Palmerini

«Promuovere lo sviluppo della scienza deve essere uno dei nostri

principali obiettivi, senza disattendere i principi etici»

I soldi dei privati, ossigeno per la ricerca

In Italia i finanziamenti statali sono insufficienti. Ma nascono sempre più imprese commerciali

Che si tratti di un grande traguardo per le biotecnologie italiane, non c'è dubbio. Anche perché arriva in un periodo in cui la fuga di cervelli sembra non avere fine. Una tendenza che potrebbe subire una brusca inversione, almeno secondo **Carlo Ciari**, amministratore delegato dello Ieo (Istituto europeo di oncologia): «Le biotecnologie significano ricchezza, scientifica ed economica. Uno strumento indispensabile per il mercato del lavoro dei giovani ricercatori. Siamo orgogliosi che

ciò sia nato dal nostro istituto».

Rimane il fatto che in Italia i fondi destinati alla ricerca scientifica siano tra i più bassi d'Europa: «E tuttavia possono essere adoperati in maniera molto efficace, per esempio investendo sulla collaborazione tra istituzioni» assicura **Giuseppe Della Porta**, presidente della Fondazione italiana per la ricerca sul cancro: «Obiettivo al quale la nostra fondazione si dedica da tempo e che trova in questa iniziativa, cui partecipiamo con il nostro Istituto Ifom, una conferma». Meno ottimista è **Adriano De Maio**, pre-

sidente del Consiglio nazionale delle ricerche: «Purtroppo difficilmente riusciremo a rispettare il protocollo di Barcellona 2002 che fissava al 3 per cento del pil l'investimento nella ricerca, però l'impegno dei privati è un segnale che potrebbe presupporre un futuro migliore».

«Inutile piangersi addosso» aggiunge **Enrico Decleva**, rettore dell'Università Statale di Milano «bisogna fare tutto il possibile con i mezzi di cui disponiamo. E capire che i soldi spesi nella ricerca sono davvero un investimento». Esattamente come nel caso dell'iniziativa descritta in queste pagine.

Matteo Acquafredda



OCCHI SUL GENOMA

Ricercatori di un laboratorio analizzano una sequenza genetica.

► no ci fanno invecchiare, è un altro gene, il p53, che ci difende dal cancro, noto da decenni agli oncologi. «Ogni volta che una cellula è sottoposta a stress ambientale il p53 si attiva e invia un segnale al p66 istruendolo a produrre sostanze ossidanti, i radicali liberi. Se sono in eccesso, inducono all'apoptosi della cellula, ossia alla morte programmata del suo dna. Se invece ne produce meno, la cellula non muore, è solo danneggiata e invecchia» spiega Di Fiore.

In pratica il gene p53 ha due funzioni: da un lato protegge dai tumori e dall'altro è responsabile dell'invecchiamento. «E cosa singolare, se si elimina il p66 non si causa tumore nei topi. Non così se si perde il p53» osserva Pelicci. Scoperte importanti che ripropongono quesiti di sem-

pre: perché ci sono geni, come il p66, che aumentano il danno cellulare e fanno invecchiare? Possibile che lo stesso gene sia connesso ad altri meccanismi che ci difendono dal danno, come il p53, e in particolare dal cancro? Che l'invecchiamento sia il prezzo da pagare per aver imparato a proteggerci dai tumori e il danno al dna sia indispensabile per l'evoluzione della specie? «Nel nostro organismo esi-

ste un equilibrio costante, ma precario, tra danno e riparazione» prosegue Pelicci. «C'è un gene che fa qualcosa di buono e favorisce il suicidio cellulare, funzione vantaggiosa. Ma il vantaggio in termini evolutivi va barattato con l'invecchiamento».

Ci si può scherzosamente chiedere, come fa Di Fiore: «Ma a noi oggi dell'evoluzione importa? Oppure preferiamo egoisticamente fermarla e vivere più a lungo?». Se il topo senza p66 ottiene il 30 per cento di vita in più, quanti anni potrebbero essere per noi? In teoria, si potrebbe arrivare tranquillamente a cento. E in salute. Perché i topi senza p66, sottoposti a una dieta molto ricca di grassi, sono usciti indenni dall'esperimento, mentre i loro simili in cui il gene era attivo hanno svi- ►

GUIDO HARARI/CONTRASTO



Pier Giuseppe Pelicci: «Siamo arrivati a p66 per caso dagli studi sui tumori».

ALBERTO ROVERI



Pier Paolo Di Fiore: «Forse vogliamo fermare l'evoluzione e vivere di più».

Pier Giuseppe Pelicci e Pier Paolo Di Fiore, i due scienziati che lavorano insieme nella ricerca antinvecchiamento, spiegano com'è fatta e come funziona una Biotech company.

Prima di tutto, che cos'è?

È l'anello tra ricerca accademica e industria farmaceutica. Ogni nuovo farmaco parte da una scoperta che avviene in ambiente accademico. Ma poche diventano un farmaco. Il processo è come un imbuto. Entrano migliaia di scoperte, escono poche molecole. Al restringersi dell'imbuto cambiano le competenze professionali richieste e crescono i costi. Le biotech selezionano le scoperte per sviluppare qualcosa di concreto. I costi di sviluppo sarebbero proibitivi per l'accademia, e quindi è necessario l'apporto di capitale privato.

E qual è il ruolo della farmaceutica?

Le biotech non generano un

Cosa fanno le aziende biotech

Identikit delle nuove imprese che lavorano pensando al futuro

prodotto finito: trasformano una scoperta in un composto che, per diventare farmaco, deve essere sviluppato ulteriormente e sottoposto a studi clinici. Questa fase è tipica della farmaceutica.

In che cosa una biotech è diversa da un laboratorio?

Sono due realtà distinte. In un laboratorio di ricerca contano curiosità e fantasia. In una biotech si verifica se una scoperta possa tradursi in applicazione. Il deragliamento consentito è minimo.

Perché le aziende farmaceutiche non svolgono in pro-

prio la ricerca biotech?

Lo sviluppo di una scoperta dipende dall'apporto degli scienziati che l'hanno fatta. Questi non amano passare all'industria, dove troverebbero limitazioni alla libertà di ricerca. Per un'azienda farmaceutica è quindi più efficiente dedicarsi allo sviluppo dei farmaci, ricevendo gli input dalle biotech.

Gli scienziati che si dedicano alle biotech sono quindi perduti per la ricerca di base?

No, anzi. Lo scienziato che ha fatto la scoperta non partecipa alla biotech in termini

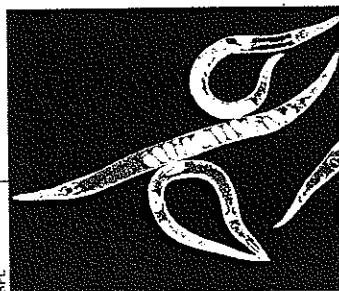
operativi, il suo obiettivo resta la ricerca accademica. Egli però porta alla biotech il know-how per lo sviluppo della scoperta. E se l'idea ha successo, partecipa agli utili.

In altri paesi, come negli Usa, le biotech sono collegate al mondo accademico?

Sì. La vicinanza fisica consolida la continuità concettuale. Chiaramente le ragioni sociali sono diverse e ciò impone regole severe e trasparenti per la loro interazione.

Perché investire in Italia?

Potrebbe sembrare più semplice investire all'estero. Ma le cose stanno cambiando e non ci mancano scienziati brillanti. Inoltre, i nostri costi sono più bassi che altrove. Un'opportunità per attirare investimenti. Con ricadute occupazionali in un mercato del lavoro avaro per i giovani. Per questo abbiamo rifiutato diverse offerte di finanziamento estero: volevamo un prodotto made in Italy.



ZOO DI LONGEVI

Da sinistra, il nematode *C. Elegans*, un topo di laboratorio manipolato geneticamente, e il moscerino della frutta.

► luppato aterosclerosi. «I radicali liberi, responsabili della degenerazione cellulare, lo sono anche di malattie legate all'età, tipo aterosclerosi, cancro, disturbi vascolari. Mettere a punto una molecola che blocca questo processo vizioso legato al p66, significa, prima che allungare la vita, migliorarne la qualità, liberandola dalle malattie della vecchiaia. Non sarebbe un vantaggio, altrimenti» precisa Pelicci.

L'ipotesi di partenza, da tradurre in farmaco, per sfuggire alla condanna degli anni è la seguente. Il gene p66 controlla la risposta allo stress ossidativo, generato al 90 per cento dal mitocondrio, la fabbrica intracellulare di energia che quando perde i colpi produce radicali liberi, agenti ossidativi. Durante il trasferimento de-

gli elettroni, che il mitocondrio usa per produrre energia, qualcuno sfugge e finisce nella cellula, dove crea radicali liberi. Gli esseri viventi sono in qualche modo condannati a produrre stress ossidativo, inevitabile esito del funzionamento della cellula e della sua produzione di energia. «Non si può eliminare questo stress, né si può pensare di spegnere il gene come nei topi. Ma si può intervenire con una sostanza chimica che blocca l'attivazione del p66. Per esempio, inibendo la sua fosforilazione, processo che aumenta la

quantità di radicali liberi» dice Di Fiore.

È su questo microlaboratorio interno alla cellula, il mitocondrio, che si concentra l'attenzione. Nel mondo in almeno una trentina di laboratori si fruga nei segreti cellulari e molecolari per scoprire antidoti ai danni del tempo, con approcci diversi, dalla ricerca di geni al metabolismo cellulare. E le prospettive fanno sperare che il miraggio della fonte dell'eterna giovinezza o dell'immortalità, da sempre richiami universali, entrato nei laboratori possa tradursi in realtà. Un miraggio che hanno inseguito Alessandro Magno in terra d'Asia e Ponce de León nel Nuovo Mondo. Del resto già Bacone scrisse nel '500 che «prolungare la vita» è il più nobile degli scopi della medicina. ●

Che l'invecchiamento sia il prezzo da pagare per aver imparato a difenderci dal cancro?