

Fisiologia. L'affascinante meccanismo chimico dietro questo fenomeno

Un sensore d'ossigeno che vale il Nobel

Lucio Luzzatto

Nel nostro parlare, dare ossigeno è quasi sinonimo di dare vita: giustamente la respirazione bocca a bocca è chiamata il bacio della vita. In tutti gli animali, a cominciare dai più piccoli invertebrati, l'ossigeno è indispensabile: produce l'energia necessaria alle cellule per funzionare e riprodursi. Lo sanno bene gli alpinisti che si avventurano sull'Himalaya: solo se molto ben allenati potranno fare a meno di una bombola di ossigeno. In realtà, lo sappiamo bene tutti che, se corriamo troppo, «ci manca l'aria»: nel linguaggio della medicina sportiva, siamo andati in debito di ossigeno. Quando ciò avviene, l'organismo mette in moto dei meccanismi che gli permettono di affrontare il problema e, nella maggioranza dei casi, di superarlo con successo.

In qualsiasi struttura, naturale o artificiale, per rispondere prontamente ad una situazione di difficoltà o addirittura di emergenza, la chiave è avere un dispositivo che la segnali: in gergo tecnico, occorre un sensore. Il sensore dell'ossigeno, presente in tutte le nostre cellule, si chiama HIF (acronimo di *Hypoxia Inducible Factor*): una proteina che aumenta quando l'ossigeno è carente (ipossia). Il 7 ottobre scorso William Kaelin, Peter Ratcliffe e Gregg Semenza hanno ricevuto il premio Nobel «per le loro scoperte su come le cellule sentono e si adattano all'ossigeno disponibile». Come è noto, il nome ufficiale del premio è «per la fisiologia e medicina»: ancora una volta il nome è appropriato, perché l'adattamento all'ossigeno disponibile è una proprietà biologica normale e generale, prima di essere implicata in varie malattie.

La proteina HIF viene prodotta dalle cellule in continuazione; ma quando l'ossigeno abbonda, il suo livello rimane basso. Il meccanismo chimico di questo fenomeno è affascinante: è proprio la molecola dell'ossigeno (O₂) che, attraverso altre proteine, avvia HIF ad essere degradata. Appena O₂ diminuisce la degradazione cessa, e il livello di HIF aumenta: ecco il sensore dell'ossigeno in azione. Un'altra scoperta fondamentale è stata che HIF è il regolatore di centinaia di geni: quando HIF

aumenta, tramite tali geni la cellula attiva un metabolismo alternativo 'di riserva', che le permette di produrre energia e perciò di sopravvivere anche in ipossia.

Per un ematologo come me ipossia echeggia anemia; ed un modo di correggere l'anemia è aumentare la produzione di globuli rossi, attraverso l'azione sul midollo osseo dell'eritropoietina (EPO). Quando l'ipossia induce aumento di HIF, questa stimola nel rene la produzione di EPO, che può correggere l'anemia o quasi prevenirla. Il circuito fallisce quando il rene è malato: il sensore non funziona bene, non induce EPO, e l'anemia diventa cronica. EPO o molecole analoghe (biosimilari) sono farmaci iniettabili, e soccorrono all'anemia nei malati di insufficienza renale. Oggi, grazie alla comprensione approfondita del circuito, si apre una nuova possibilità: aumentare il livello di HIF (inibendone la degradazione), e re-instaurare così, anche quando il rene è malato, la produzione endogena di EPO (anziché iniettarla). Sono già in corso di sperimentazione clinica potenziali farmaci – in forma di pastiglie per via orale – che forse in molti casi potranno sostituire EPO.

Sarebbe strano se un fenomeno biologico così generale come quello imperniato su HIF non fosse implicato anche nei tumori. Una rara malattia genetica (von Hippel-Lindau, o VHL), nota da più di un secolo, è dovuta a mutazioni del gene detto appunto VHL: e il prodotto di questo gene è proprio la proteina che normalmente fa degradare HIF. Quando il gene è mutato, la proteina alterata non funziona: HIF si accumula indebitamente (come se mancasse O₂: ma non manca!) in modo massiccio, e può insorgere un tumore del rene.

Quest'ultimo fenomeno, al di là della sua rilevanza per l'oncologia, ci riporta anche ad un aspetto importante della fisiologia. L'ossigeno è buono, ma è anche pericoloso (guai ad avere bocchette di ossigeno vicino ad una fiamma), perché facilita la produzione di radicali liberi ossidanti (detti ROS). Questa dicotomia si riflette addirittura nel *para-marketing* della salute: da un lato viene ampiamente incoraggiata la assunzione di «anti-ossidanti», e al tempo stesso è in voga per vari disturbi la terapia con ossigeno (O₂) e ozono (O₃). Ci sono poche evidenze scientifiche a favore o degli uni o dell'altra; ma è vero che le cellule hanno bisogno di un sensore raffinato come HIF proprio perché l'eccesso di ossigeno comporta rischi diversi da quelli della sua carenza, ma potenzialmente altrettanto gravi. Non è da dimenticare che nei primordi della vita sulla Terra (si stima circa 3.5 miliardi di anni fa), di O₂ nell'atmosfera ce n'era quasi nulla: sono le piante che, successivamente, lo hanno prodotto. I primi microbi erano anaerobi, e molti microbi ancora oggi temono O₂. Le cellule animali ne hanno invece bisogno assoluto, e la sua utilizzazione si è ottimizzata in seguito ad uno dei più straordinari eventi

dell'evoluzione: l'inglobamento di cellule batteriche che, nelle nostre cellule, sono divenute mitocondri, la sede fisica della respirazione intracellulare che genera energia.

Insomma, credo nessuno dubiti che questo premio Nobel è stato ben meritato. Per tradizione il premio non va mai a più di tre persone: ma gli studi che hanno portato HIF allo stato dell'arte attuale si sono svolti in decine di laboratori. La ricerca – ha detto Gregg Semenza in una festa immediatamente improvvisata al Johns Hopkins a Baltimora – progredisce talvolta con salti spettacolari; ma più spesso, come in questo caso, perché viene salito un gradino dietro l'altro.

Dal canto suo, Peter Ratcliffe a Londra ha detto a un giornalista che quando gli è giunta la tradizionale telefonata da Stoccolma era intento a scrivere una impegnativa domanda di finanziamento in vista di una scadenza imminente: dopo sette minuti di intervista si sarebbe rimesso al lavoro. Ha aggiunto che la sua domanda era diretta al European Research Council, l'organismo della UE che eroga finanziamenti sostanziosi per la ricerca, su base altamente competitiva; e alcuni dei suoi più validi collaboratori sono in Europa. Pertanto, non ha esitato a lasciar capire che cosa pensa di Brexit, e si prepara a dichiararlo pubblicamente. Per chi spera, contro ogni probabilità, che Brexit non abbia luogo, sarà una boccata di ossigeno.

© RIPRODUZIONE RISERVATA