Lederberg

Il premio Nobel Lederberg visita la Redazione di
TEMPO MEDICO

Al termine di un breve soggiorno in Italia è venuto a visitare la Redazione di Tempo Medico il Prof. Joshua Lederberg. Aveva partecipato al Symposio di Genetica Biochimica organizzato a Napoli dalla Ciba Foundation ed aveva quindi svolto un breve ciclo di lezioni presso l'Università di Pavia. Per quanto per la prima volta in Italia, Lederberg conta tra noi molti amici; tra gli altri il Direttore di Tempo Medico, Prof. N. Visconti di Modrone che ha trascorso alcuni anni negli Stati Uniti come virologo ed in particolare il Prof. L.L. Cavalli-Sforza che è stato suo diretto collaboratore in alcune fondamentali ricerche, iniziatesi per corrispondenza tra due ricercatori che si erano riconosciuti amici per la comunanza degli interessi scientifici.

Ma chi è il Prof. Lederberg per il pubblico medico italiano ? Un Genio per alcuni pochi specialisti di microbiologia e genetica, il vincitore del Premio Nobel di Medicina 1958 per chi è dotato di memoria, pressochè uno sconosciuto per i più. E' anzi probabile che molti si siano domandati perchè mai l'ultimo Premio Nobel di Medicina sia andato a tre studiosi (una metà a Lederberg, l'altra metà congiuntamente a G.W. Beadle ed a E.L. Tatum), i cui nomi ricorrono ben raramente nelle pubblicazioni propriamente mediche.

Eppure è stata unanime l'opinione degli scienziati nel ritenere che raramente il massimo riconoscimento scientifico internazionale è stato altrettanto meritato da ricercatori le cui osservazioni, sprovviste all'apparenza d'interesse applicativo immediato, hanno grandemente contribuito a rinnovare il pensiero biologico.

./.

Per Lederberg la motivazione del premio Nobel si riferisce "alle sue scoperte riguardanti la ricombinazione e l'organizzazione del materiale genetico dei batteri". Anche Beadle e Tatum sono genetisti dei microorganismi. Commentando i loro contributi il Prof. T. Casperson, relatore ufficiale alla cerimonia di Stoccolma, ha detto tra l'altro che "i loro studi influenzeranno fortemente la futura linea d'attacco al problema del cancro".

Vincitore del Nobel a soli 33 anni, Lederberg ha bruciato le tappe della carriera scientifica : al secondo anno di medicina, nel 1946, decide che potrà rendersi più utile ai pazienti con la ricerca che con la pratica medica. Si guarda d'intorno e chiede di lavorare come tecnico con un giovane batteriologo, i cui studi gli paiono particolarmente interessanti : è E.L. Tatum con cui dovrà dividere 12 anni dopo il Premio Nobel. Viene subito promosso da tecnico ad assistente e l'anno successivo Lederberg ha già fermamente dimostrato "che i batteri hanno una loro vita sessuata sui generis, cioè possono riprodursi per l'unione di due individui che si scambiano materiale genico". Conseguito il dottorato in microbiologia nel 1948, Lederberg diventa assistente e quindi aiuto nell'Istituto di Genetica dell'Università di Madison. Qui in collaborazione con N.D. Zinder, e parallelamente agli studi di Cavalli-Sforza in Italia, riconosce varie modalità di scambio genetico tra i batteri; particolarmente importante per le implicazioni che esorbitano dalla batteriologia, il riconoscimento della transduzione, della possibilità cioè che elementi ereditari si trasferiscano da una cellula all'altra, veicolati da un virus. Nel 1954 a soli 29 anni Lederberg è professore ordinario; nel 1957 organizza negli Stati Uniti il primo Istituto di Genetica Medica ed è in buona parte responsabile dell'attuale interesse delle Scuole Mediche Americane per la Genetica, considerata la intelaiatura teorica fondamentale della

biologia moderna. Dall'inizio di quest'anno Lederberg è professore di Genetica e Biologia nella Facoltà Medica dell'Università di Stanford, California.

Mentre in altra parte del giornale (pag. e pag.) due articoli illustrano specifici aspetti delle scoperte di Lederberg, qui riportiamo alcuni brani dell'animata conversazione svoltasi tra Lederberg e gli amici italiani, riunitisi intorno a lui nella Redazione di Tempo Medico.

Domanda: Perché ti è stato assegnato il Premio Nobel di Medicina ?

Lederberg: (~~assessisce~~) Non lo so proprio Forse perché il Premio di Medicina comprende anche la fisiologia e più ampiamente la biologia generale.

D. : La domanda non era stata posta per mettere alla prova la tua modestia. Vorremmo che tu spiegassi per i colleghi che leggono Tempo Medico, quali implicazioni d'ordine teorico e pratico per la medicina, discendono dai tuoi studi e da quelli di Beadle e di Tatum.

L. : I contributi più importanti sono di ordine teorico in quanto hanno consentito di allargare le nostre precedenti nozioni sulla struttura e sul modo d'azione dei geni. Gli studi di Beadle e Tatum con la Neurospora hanno consentito di provare oltre ogni dubbio che il gene è non solo l'unità elementare di trasmissione ereditaria dei caratteri, ma anche l'unità d'azione biochimica primaria della cellula. Tutto il metabolismo della cellula, passo per passo, è controllato dai geni attraverso gli enzimi.

D. : Tra i riflessi più immediati dei tuoi studi sulla medicina applicativa, non è da annoverare la nuova interpretazione dei fenomeni di resistenza dei batteri agli agenti chemioterapici ?

L. : Sì, certo. E' ormai indubitabile che il ceppo infettante diventa in vivo come in vitro resistente all'antibiotico somministrato, non perchè l'antibiotico induca la resistenza modificando il batterio (nè tantomeno come crede il pubblico perchè il malato si abitui ad esso), ma perchè l'antibiotico seleziona quelle forme batteriche resistenti, spon-
taneamente insorte per un fenomeno mutativo, le quali si originano continuamente in piccolo numero dal tipo più comune; in presenza dell'antibiotico esse sono evidentemente avvantaggiate e soppiantano le forme sensibili. Abbiamo potuto darne una dimostrazione sperimentale inconfutabile. Strano, è un'idea così semplice, mi pare che in italiano si dica "l'uovo di Colombo" (vedi pag.), eppure vi sono ancora molti batteriologi che non si sentono del tutto convinti. A sostegno dell'altra spiegazione, che cioè la resistenza sia direttamente indotta dall'antibiotico, si cita il caso dei cosiddetti enzimi adattativi, cioè di quegli enzimi che, apparentemente assenti dalla cellula in condizioni ordinarie, si producono in gran copia in seguito ad uno stimolo particolare (di solito, ma non esclusivamente, in presenza del substrato specifico). ~~Eppure~~ **P**er le cellule batteriche abbiamo potuto dimostrare che anche la comparsa di un enzima adattativo è condizionata dalla potenzialità genetica della cellula a produrlo; il substrato, o più genericamente la sostanza induttrice, non fa che scatenare la sintesi di un prodotto che la cellula sa già come produrre. A queste dimostrazioni siamo giunti poichè eravamo fermamente convinti che un agente esterno, l'antibiotico o l'induttore, non possono specificamente modificare l'informazione, cioè il patrimonio genetico di cui è dotata la cellula. Soltanto la mutazione dall'interno, o l'apporto di nuovo materiale genico dall'esterno, possono

modificare il corredo genetico, il quale consiste appunto ~~in~~ una somma di informazioni specifiche, indelebilmente scritte nel materiale genico della cellula (gli acidi nucleici).

D. : Queste stesse ragioni ti hanno indotto a proporre una nuova teoria per la sintesi degli anticorpi ?

L. : Esattamente . Io ritengo che ogni individuo sia potenzialmente capace di produrre ogni tipo di globuline anti corpali ma, come per gli enzimi adattativi, in condizioni normali tale capacità è latente e si svolge a ritmo lentissimo. Il contatto con l'antigene si comporta come un induttore e scatena la produzione di quella determinata globulina specifica, la cui informazione però è già posseduta da un determinato clone di cellule anticorpo-produttrici. Ma a questo riguardo siamo appena agli inizi della sperimentazione e per il momento non si tratta che di un ipotesi di lavoro. Riprenderemo perciò la discussione durante la mia prossima visita in Italia.

D.: Casperson ha sottolineato che le tue osservazioni avranno molto probabilmente un'importanza determinante per i futuri studi sulle neoplasie. Che ne dici ?

L.: E' prematuro affermarlo. Probabilmente Casperson si riferiva alle nuove relazioni che sono emerse dagli studi sulla transduzione, tra virus e patrimonio genetico della cellula infettata. Sino a non molto tempo fa i virus che attaccano i batteri, i batteriofagi, erano riguardati come agenti patogeni che si comportavano con il batterio come quest'ultimo si comporta con gli organismi superiori : cioè entra nell'ospite, si moltiplica a spese dei metaboliti di questo ultimo ma in maniera relativamente autonoma, produce delle sostanze tossiche da cui deriva la malattia o la morte del soggetto infettato. I fenomeni di transduzione hanno dimostrato che i fagi prendono intimo contatto con il patrimonio genetico del batterio e, passando dalla cellula infet-

tante alla cellula infettata, portano pezzi di cromosoma dall'una all'altra. Ma vi è di più : alcuni fagi di per sè stessi entrando nella cellula ospite inducono la comparsa di nuovi caratteri, come ad esempio determinate specificità antigeniche o addirittura, nel caso del bacillo della difterite, la capacità di produrre la tossina difterica; sembra quindi che il fago stesso costituisca una parte del corredo cromosomico batterico. Molti fagi perdono temporaneamente la capacità litica ed entrati nell'ospite non si riproducono tumultuosamente provocandone la morte, ma si sottomettono docilmente alle stesse regole che determinano l'ordinata divisione della cellula batterica, la quale perciò trasmette alla prole il fago temperato, come un normale carattere ereditario. Infine la maggior parte dei fagi che inducono la transduzione vanno a localizzarsi in determinati punti del cromosoma batterico; in certo senso possono essere considerati come parassiti o simbiotici o alter-ego di un dato tratto cromosomico.

Quando si pensi che in questi ultimissimi anni si sono moltiplicate le dimostrazioni dell'origine virale di molte malattie neoplastiche riguardanti non solo gli uccelli ma anche i piccoli mammiferi di laboratorio, è evidente la connessione tra studi anzidetti e neoplasie. E' possibile che le due teorie, infettiva e mutazionale, sino ad ora riguardate come antitetiche e mutualmente esclusive, in realtà finiscano per identificarsi.

Comunque un grande progresso è alle porte : l'impiego di culture disperse di cellule umane per studi virologici e genetici, da maneggiare come se si trattasse di culture batteriche.

- D. : Ritieni che nei prossimi anni vi saranno fondamentali progressi in biologia e specificamente in medicina ?
- L. : Non ne dubito. I progressi della tecnologia nei vari settori, dalla fisica alla chimica, aumenteranno grandemente l'armamentario terapeutico. Ma progressi fondamentali possono derivare soltanto da una migliore comprensione dei fenomeni di base; in biologia vi sono ancora troppi fenomeni a cui non può essere data soddisfacente spiegazione. Bisogna affrontarli con idee nuove, con impostazione del tutto anti-conformista.
- D. : Come può essere pianificata una tale ricerca ?
- L. : E' molto difficile rispondere. Lo studio finale, applicativo, della ricerca può essere pianificato e trova più facilmente sussidi economici, anche da parte delle industrie; ma la ricerca di base non può essere rigorosamente programmata. E' indicativo quanto si dice sia accaduto ad una riunione che doveva distribuire grants di ricerca : uno dei membri del comitato, un efficiente uomo d'affari, obietta dinanzi ad un audace progetto "ma mi pare che quest'uomo non sappia esattamente dove vuole arrivare"; ribatte il ricercatore "se lo sapessi non mi prenderei la briga di occuparmene".

A mio modo di vedere il miglior sistema è di lasciare al ricercatore la massima libertà. Solo pochi porteranno dei contributi fondamentali, ma è questione di probabilità statistica: più individui, che volontariamente scelgono la ricerca come loro scopo di vita, sono messi in condizione di seguire il proprio estro inventivo, più abbondanti saranno i risultati. Naturalmente vi è il problema economico di distribuire i capitali disponibili. Negli Stati Uniti si è fatto molto e bene, specie da parte delle Autorità

Federali : purtroppo una centralizzazione, almeno amministrativa, della ricerca comporta inevitabilmente delle pastoie burocratiche, ma l'orientamento attuale è di distribuire le sovvenzioni non tanto sulla base dei specifici piani di ricerca presentati, quanto facendo affidamento sulla comprovata personalità del ricercatore e sulla sua generica competenza nel campo di studi prescelto.

D. : che ne dici della ricerca biologica in Italia ?

L. : Anche negli Stati Uniti il giovane medico o biologo che sceglie la ricerca anziché la professione, sa di affrontare un certo sacrificio economico, compensato però dalla soddisfazione di potersi dedicare ad una delle attività umane più affascinanti. Ma in Italia mi pare che l'organizzazione universitaria richieda ai ricercatori sacrifici davvero eccessivi, e mi sembra inoltre troppo poco duttile rispetto al dinamismo del progresso scientifico.

Per i settori della biologia di mia competenza, Dulbecco, Luria, Pontecorvo, sono nomi di prima grandezza che hanno grandemente onorato la biologia italiana, ma ora lavorano all'estero. Rimangono ancora in Italia studiosi di valore : attenti a non perderli, l'esportazione di cervelli è sempre un cattivo affare !