

LEONARD HERZENBERG (1931- 2013)

La rivoluzione dei linfociti

di Alberto Mantovani

In una delle scene iniziali di *Philadelphia*, Andrew (Tom Hanks) riceve il referto delle analisi da cui risulta che il conto dei linfociti "CD4" è diminuito. Si capisce che è un segnale preoccupante. Siamo nel 1993, e il successo mondiale dell'opera di Jonathan Demme, porta a conoscenza di un larghissimo pubblico che l'andamento clinico dell'Aids è monitorato contando il numero di una sottoclasse di linfociti T: cellule del sistema immunitario che svolgono una funzione cruciale nel coordinare le nostre difese da agenti patogeni. Da quel momento, quasi ogni persona di cultura media può sapere che "CD4" è un dato medico importante, ma pochi sanno cosa significhi in termini biologici. Meno ancora conoscono l'origine storica del procedimento per produrre il dato. Ebbene, nel territorio linguistico dell'immunologia, speculativo e allo stesso tempo estremamente sperimentale, la sigla era il marchio di una rivoluzione tecnologica che nel corso degli anni Ottanta aveva fatto fare un salto epocale alle conoscenze sull'evoluzione molecolare somatica delle popolazioni di cellule immunitarie che migrano e si trasformano incessantemente nell'organismo. Quella rivoluzione era stata guidata da un ricercatore geniale: Leonard Herzenberg, morto nell'ottobre scorso a 81 anni.

"CD" sta per *Cluster of Differentiation* (gruppo di differenziazione) e si riferisce a strutture molecolari presenti sulle cellule, in questo caso i linfociti, che possono essere agganciate chimicamente da anticorpi monoclonali fluorescenti, e quindi rilevati e contati elettronicamente con uno strumento che usa il laser, per consentirne così un'analisi biofisica della cellula per scopi di ricerca o diagnostici. Lo strumento si chiama Facs (*fluorescent-activated cell sorter*), e fu inventato da "Len" Herzenberg e dalla moglie Leonore (Lee): una coppia "alternativa" che ha dedicato la vita alla ricerca scientifica e a pensare con giudizio. L'invenzione e la commercializzazione del Facs sono un esempio virtuoso di ricerca trasferita con successo dal laboratorio alla pratica clinica in infettivologia, immunologia, ematologia e oncologia.

Verso la fine degli anni Sessanta gli Herzenberg pensarono di utilizzare le competenze di esperti americani, contrari come loro alla guerra in Vietnam, per applicazioni pacifiche della tecnologia. Nacque il Facs, basato sulla tecnologia laser, che consente di intercettare le singole cellule e rile-

vare diversi parametri fisico-chimici (volume e complessità morfologica, contenuto di pigmenti, Dna, Rna, proteine, antigeni di superficie e intracellulari, pH) che, correlati tra loro, permettono di identificare e studiare sottopopolazioni di cellule anche rare. Inoltre, attraverso un processo detto "sorting", il Facs separa le cellule che portano una determinata molecola piuttosto che un'altra. Questo secondo risultato fu ottenuto combinando la tecnologia del laser con quella degli ibridomi, cioè la possibilità messa a punto negli anni Settanta dagli immunologi César Milstein e Georges Köhler di creare anticorpi monoclonali, cioè chimicamente specifici nel riconoscere e legare un'unica molecola antigenica. Gli Herzenberg alla fine degli anni Settanta introdussero questa tecnologia, che consentiva una standardizzazione dei dati negli studi sperimentali di immunologia cellulare, nei laboratori statunitensi. Tanto dire, significava il loro uso e la commercializzazione su scala mondiale. Anche se il Nobel per l'invenzione degli anticorpi monoclonali fu dato a Milstein e Köhler, la dimostrazione di quel che se ne poteva davvero fare la fornirono gli Herzenberg.

Le ricadute del Facs sulla pratica clinica sono state innumerevoli. Allo stesso modo in cui consente di contare i linfociti CD4+ nei pazienti sieropositivi per Hiv, il Facs permette la caratterizzazione del tipo di leucemia, così come il monitoraggio nel trapianto di midollo, seguendo la ricostituzione del sistema immunitario. E sono solo alcuni esempi di utilizzo: l'elenco completo sarebbe lunghissimo.

Il contributo scientifico di Len Herzenberg non si fermò al Facs combinato con gli ibridomi, e alla diffusione degli anticorpi monoclonali nei laboratori statunitensi. La sua formazione da immunologo di base, con competenze di genetica, biochimica e biologia cellulare, si espresse nell'identificazione delle sottopopolazioni di cellule B del sistema immunitario (che producono gli anticorpi) e di numerosi tumori del sangue che derivano da questo tipo di cellule. Le sue scoperte hanno cambiato la clinica delle malattie infettive e del cancro, consentito di classificare con più precisione i tumori che derivano dalle cellule B, quindi diagnosticarli e curarli meglio.

Len e Lee erano scienziati colti e impegnati, sensibili alle battaglie civili e politiche. Si sono battuti contro il maccartismo, la proliferazione nucleare e le derive eugeniche, nonché contro i tentativi di ca-

ricare di connotati moralistici e omofobi la diffusione dell'Hiv. Molto attento alla responsabilità sociale del suo ruolo, Len ha brevettato le sue scoperte perché riteneva che sviluppare industrialmente i suoi prodotti fosse l'unico modo per renderli utilizzabili da tutti. Tuttavia, dal momento che le ricerche erano state finanziate con fondi pubblici, ha rifiutato qualsiasi guadagno personale, destinando tutti i proventi all'Università di Stanford e al suo laboratorio. Altri tempi.

La storia di Len (e Lee) Herzenberg contiene diversi insegnamenti per capire le logiche di sviluppo della scienza moderna.

Innanzitutto l'importanza della tecnologia, che ha il potenziale di aprire nuove strade nella giungla del mondo fisico-biologico e consente di vedere cose o orizzonti prima impensabili. Inoltre, esemplifica il valore della ricerca preclinica, senza la quale non ci possono essere progressi sostanziali nel contesto clinico e nelle terapie. Infine, la responsabilità sociale dello scienziato. Oggi questa responsabilità tende a essere enfatizzata a livello delle attività delle *charities*, come sono in Italia, Fondazione Cariplo o Airc, ma ogni scienziato dovrebbe viverla in prima persona.

Direttore Scientifico IRCCS Istituto Clinico Humanitas e

