

TIZIANO BALZANO

Timothy

La storia di un grande eroe
in un mondo microscopico

prefazione di Samuele Negro

SAGGI

Indice

- p. 7 Prefazione di Samuele Negro
13 Introduzione
- 17 Capitolo 1
Agente speciale Timothy
- 27 Capitolo 2
L'Università della Vita (e della Morte)
- 39 Capitolo 3
Conosci il nemico, conosci te stesso
- 49 Capitolo 4
La soglia della trasformazione
- 57 Capitolo 5
Rivelazione
- 69 Capitolo 6
Assalto al regno delle cellule pensanti

- 79 Capitolo 7
Guerra in casa: vivere nelle trincee della mucosa
- 89 Capitolo 8
Cioccolata calda, fazzolettini e... guerra totale
- 99 Capitolo 9
Chi non muore, si rivede... per il secondo round
- 107 Capitolo 10
Sottopelle
- 119 Capitolo 11
Un giorno di ordinaria follia
- 129 Capitolo 12
Apoptosi
- 143 Cast dei personaggi
- 151 Bibliografia

Prefazione

Quando mi è stato chiesto di scrivere la prefazione di questo libro, che racconta le avventure di Timothy, una piccola ma fondamentale cellula dell'esercito di difesa del nostro organismo, quel complesso e straordinario universo microscopico che chiamiamo sistema immunitario, mi trovavo in un momento della mia vita in cui proprio quest'ultimo era tornato, prepotentemente, a far parte della mia quotidianità.

In realtà, il sistema immunitario è con me da sempre. Mi accompagna fin da quando ero nel grembo materno: è cresciuto e maturato insieme a me, silenzioso e instancabile. Come piace alla generazione dei boomer: non si è mai preso un giorno di ferie. Io, però, l'ho vissuto a lungo in modo inconsapevole. Probabilmente, nei miei primi anni di vita, lo hanno percepito molto di più i miei genitori, alle prese con la fase "mocciosi" di un figlio piccolo, ma su questo torneremo più avanti. Ovviamente il sistema immunitario ha sempre cercato di ricordarmi della sua presenza: le influenze stagionali, le gastroenteriti, qualche infezione sparsa lungo il cammino. Per inconsapevole intendo questo: non mi svegliavo la mattina pensando: "Che cosa incredibile e complesso è il sistema immunitario! Chissà cosa sta combi-

nando proprio ora? E perché, esattamente, mi ha fatto venire la febbre?”.

L'ho incontrato davvero, in modo consapevole, per la prima volta durante gli anni universitari. Più che affascinato dalla sua straordinarietà, ne ero sopraffatto dalla complessità. Dovevo studiare tutte quelle cellule diverse, i loro meccanismi, le loro interazioni, per riuscire a superare l'esame. Era un universo talmente articolato che, nel mio percorso di laurea in biologia, era previsto un primo corso di immunologia generale durante la triennale e, successivamente, un corso più avanzato di immunopatologia nella laurea specialistica. Quegli esami li ho superati altrimenti, con ogni probabilità, oggi non sarei qui a scrivere la prefazione di un libro dedicato proprio al sistema immunitario.

Da allora sono trascorsi molti anni. Il mio sistema immunitario è rimasto al suo posto, nel mio corpo, a fare ciò che sa fare meglio: proteggermi dagli agenti esterni. Io, però, ho smesso di pensarci. La vita mi ha portato a conseguire un dottorato in neurobiologia e a intraprendere la lunga e complessa carriera accademica, dedicandomi allo studio di malattie neurodegenerative come la sclerosi laterale amiotrofica. Sebbene il sistema immunitario svolga un ruolo cruciale anche nello sviluppo e nel decorso di queste patologie, io ho sempre affrontato la questione da una prospettiva diversa. Così, pur comparando talvolta nelle mie ricerche, l'immunità restava sullo sfondo, ai margini del mio interesse principale.

“Ciao Samuele, sono Tiziano, un ricercatore come te. Sto scrivendo un libro divulgativo sul sistema immunitario: ti andrebbe di scrivere la prefazione?”.

Non mi soffermerò sui motivi per cui abbia scelto proprio me, ma colgo l'occasione per ringraziarlo anche qui.

La mia risposta è stata immediata: “Certo, Tiziano, molto volentieri. Il tempismo è incredibile!”.

Perché da qualche mese il sistema immunitario è tornato a essere consapevolmente presente nei miei pensieri, nel bene e nel male, in quel flusso continuo che attraversa la fitta rete di neuroni nel nostro cervello.

Un anno e mezzo fa sono diventato papà. E da circa sei mesi sono il papà di un bambino che frequenta quello che potremmo definire il peggior bar di Caracas, il luogo di ritrovo di malvagi e senza pietà virus e batteri: l'asilo nido. Da piccoli il nostro sistema immunitario è ancora immaturo. Sta imparando, giorno dopo giorno, a riconoscere e combattere gli agenti patogeni esterni (responsabili dell'insorgenza di malattie), virus, batteri e altri microrganismi, e a costruire quella straordinaria capacità che chiamiamo memoria immunologica: la possibilità di ricordare un nemico già incontrato e, se dovessimo incrociarlo di nuovo nel corso della vita, attivare rapidamente tutti i meccanismi necessari per neutralizzarlo nel minor tempo possibile. L'asilo nido, da questo punto di vista, è una sorta di campo di addestramento. Sistemi immunitari ancora in fase di apprendimento, spazi condivisi, giochi che passano di mano in mano (e di bocca in bocca soprattutto), vicinanza costante: le condizioni ideali per facilitare la diffusione di virus e batteri. Così accade che, più o meno ogni quindici giorni, il bambino sia a casa malato: tosse, raffreddore, qualche linea di febbre. Nulla di insolito, tutto previsto dal “programma di formazione e addestramento” del suo sistema immunitario. Il problema è che queste adorabili “bombe biologiche” non si limitano a condividere i loro microrganismi tra coetanei: li portano anche a casa. E li consegnano amorevolmente ai ge-

nitore. Per alcuni di quei virus e batteri, noi adulti abbiamo già sviluppato una memoria immunologica nel corso della vita. Il nostro sistema li riconosce e reagisce. Tuttavia, con il passare degli anni, questa memoria può perdere parte della sua efficacia, oppure i patogeni possono presentarsi con piccole variazioni che li rendono più difficilmente riconoscibili. Risultato: anche il sistema immunitario di un adulto deve rimettersi al lavoro, e talvolta con un certo impegno. Quest'anno, il mio ha lavorato parecchio. Ho seguito più o meno l'andamento di mio figlio: ogni quindici giorni uno di noi era malato. Con una differenza sostanziale, però: lui in due o tre giorni si riprende completamente; io ne impiego quattro o cinque. Evidentemente, il suo sistema immunitario sta facendo pratica intensiva. Il mio, invece, dopo anni di relativa tranquillità, è leggermente arrugginito.

La mia carriera universitaria, nell'ultimo anno, ha conosciuto una progressione, accompagnata dall'avvio dei miei primi corsi come docente. Insegno patologia generale ed eccola qui, nuovamente, immunologia per gli studenti delle professioni sanitarie e di medicina. Dal mio ultimo esame di immunologia, vissuto da studente, sono passati poco più di quindici anni, tanti o pochi, lascio a voi giudicare, anni nei quali però l'immunologia ha compiuto progressi straordinari, sia nella ricerca di base sia nelle sue applicazioni cliniche. Ripassando e preparando le lezioni, mi sono ritrovato ad approfondire e studiare numerosissime scoperte che, nei libri di quindici anni fa, non erano nemmeno menzionate. Non a caso, il premio Nobel per la medicina nel 2025 è stato assegnato ai ricercatori che hanno identificato una popolazione di cellule immunitarie in grado di regolare e controllare le risposte immunitarie dell'organismo:

i linfociti T regolatori. Grazie a queste conoscenze sempre più approfondite, i ricercatori hanno messo a punto diverse strategie terapeutiche, oggi comprese nella categoria chiamata immunoterapia. Si tratta di trattamenti che mirano a stimolare, sostenere o addirittura attivare la capacità del nostro organismo di difendersi da diversi processi patologici. In alcuni casi, per esempio, l'obiettivo è potenziare la capacità dell'organismo di riconoscere ed eliminare cellule anomale, come quelle tumorali; in altri casi, invece, guidare la risposta immunitaria verso specifici bersagli molecolari o proteici coinvolti nell'insorgere di malattie autoimmuni o patologie neurodegenerative. I progressi degli ultimi anni hanno infatti permesso di indurre cellule del sistema immunitario, isolate e coltivate in laboratorio, a produrre anticorpi specifici contro proteine fondamentali per la sopravvivenza delle cellule tumorali. Questi anticorpi, detti anticorpi monoclonali, una volta somministrati al paziente sono in grado di riconoscere selettivamente le cellule tumorali e di bloccarne funzioni essenziali causandone la morte, o quanto meno rallentando la loro proliferazione incontrollata. Un altro approccio molto promettente dell'immunoterapia prevede l'impiego di cellule immunitarie ingegnerizzate, come le cellule CAR-T. Si tratta di particolari linfociti T (cellule immunitarie che imparerete bene durante la lettura del libro), prelevate dal paziente, modificate in laboratorio per renderle più efficaci nel contrastare il tumore, e successivamente reinfuse nell'organismo. L'immunoterapia ha quindi, in pochi anni, trasformato radicalmente la pratica clinica, segnando il passaggio da approcci standardizzati a terapie altamente mirate. Oltre all'oncologia, l'immunoterapia trova applicazione anche nel trattamento delle malattie

autoimmuni, cioè di quelle condizioni in cui, per un'alterazione dei meccanismi di controllo, il sistema immunitario attacca erroneamente componenti dell'organismo stesso.

Tutto questo noioso racconto della mia vita (ringrazio chi sta ancora leggendo) aveva l'intento di farvi comprendere quanto il sistema immunitario sia un nostro fedele compagno di vita, sempre vigile e pronto a proteggerci e di come migliaia di ricercatori in tutto il mondo, osservando e imparando dai suoi meccanismi straordinari, stiano cercando di capire come sostenerlo quando da solo non riesce a farcela o quando, a causa di qualche difetto, non funziona in modo ottimale.

La scienza sta costruendo un futuro in cui sarà proprio questo prezioso alleato ad aiutarci sempre più efficacemente a combattere le patologie che affliggono l'umanità, e non solo.

*Samuele Negro*¹

1. Ricercatore presso il Dipartimento di scienze biomediche dell'Università di Padova e *science content creator* della pagina social @samuscientist.

Introduzione

Timothy prende forma come un progetto senza pretese, un'idea giocosa per dare vita a un personaggio del sistema immunitario, un mondo che, a mio avviso, è affascinante e complesso quanto gli universi immaginari creati nei fumetti. È un regno popolato da eroi con capacità straordinarie e da supercattivi con strategie astute, impegnati in una lotta costante per la sopravvivenza. Anche le cellule immunitarie, proprio come gli eroi delle storie a fumetti, vantano superpoteri straordinari che le rendono pronte ad affrontare sfide incredibili. Prendiamo, ad esempio, i neutrofili: queste cellule rappresentano la prima linea di difesa contro le infezioni. Con le loro NET (*neutrophil extracellular traps*, dall'inglese "trappole extracellulari dei neutrofili", un gioco di parole che richiama le "reti" usate per catturare i patogeni), non hanno nulla da invidiare all'Uomo Ragno. O i monociti, che si trasformano in macrofagi specializzati quando entrano nei tessuti, ricordando gli eroi mutaforma che adattano il proprio aspetto per affrontare le loro battaglie. E i linfociti T citotossici? Veri soldati d'élite, armati di granate molecolari come *perforina* e *granzimi*, capaci di distruggere cellule infette o tumorali con precisione chirurgica, proprio come

farebbe un certo miliardario travestito da pipistrello con gadget all'avanguardia.

Il sistema immunitario, che amo definire *immuniverso*, è un mondo ricco di storie straordinarie che attendono di essere raccontate. Ogni cellula ha una missione, un ruolo unico nella difesa del corpo. Le loro abilità, dai sofisticati sistemi di sorveglianza delle cellule dendritiche alle straordinarie capacità “mnemoniche” dei linfociti B, svelano un universo in continua evoluzione e adattamento. Insieme, formano una rete complessa e dinamica, simile a una squadra di supereroi che lavora in armonia per proteggere il proprio mondo.

Questo libro, che spero sarà il primo di una serie dedicata all'*immuniverso*, si concentra sui linfociti T, e in particolare su una rara e straordinaria sottopopolazione che per ora non svelerò, per non rovinare la sorpresa.

Sono sempre stato affascinato dal percorso che queste cellule compiono nel timo, dove solo il 5% riesce a superare un rigoroso processo di selezione. Pensate al timo come a un'università per linfociti T, un luogo in cui affrontano prove difficili, scoprono le proprie forze uniche e si preparano a difendere il nostro mondo. Armate di strumenti sofisticati come radar per individuare nemici e armi di precisione personalizzate per ogni minaccia, le cellule T sono instancabili nella loro missione di proteggerci. La loro forza risiede nella straordinaria capacità di adattamento: come creature mitologiche che evolvono per affrontare nuove sfide, le cellule T si differenziano in sottotipi specializzati, ciascuno progettato per combattere pericoli specifici.

Tuttavia, la storia di Timothy, un linfocito T davvero speciale, non è solo un racconto su come opera il nostro

sistema immunitario, ma anche un viaggio di crescita e scoperta di sé: imparare ad abbracciare la propria unicità e trovare forza nella diversità. Nelle avventure di Timothy ho intravisto non solo la storia di una singola cellula T, ma anche un riflesso delle lotte, dei trionfi e della resilienza che ci accomunano tutti. La vita ci mette spesso di fronte a sfide che sembrano insormontabili. E anche se non possediamo superpoteri come quelli dei personaggi dei fumetti, abbiamo coraggio, perseveranza e la capacità di rialzarci dopo ogni caduta. Serve resilienza per andare avanti, umiltà per chiedere aiuto e coraggio per accettarlo. Serve cuore per accettare noi stessi per ciò che siamo. Sono questi i silenziosi superpoteri che rendono straordinarie le vite ordinarie ed è questa la storia che volevo raccontare.

Ho iniziato questo progetto senza grandi ambizioni, come un esercizio personale per incanalare curiosità e immaginazione. Ora che è terminato, ho deciso di condividerlo con voi, senza aspettative elevate. Spero solo di offrirvi un piacevole momento di evasione e connessione. Non mi illudo di trasformarvi in esperti di immunologia, ma spero di aiutarvi a comprendere meglio questo mondo complesso e affascinante, magari accendendo in qualcuno di voi il desiderio di esplorarlo più a fondo. È un mondo con cui tutti noi interagiamo quotidianamente, anche senza accorgercene.

A questo punto, è necessario fare una precisazione: non sono un immunologo, ma un neuroscienziato con una grande passione per l'immunologia. La mia attività di ricerca mi ha spesso portato a esplorare il sistema immunitario in cerca di risposte alle mie domande scientifiche. Ogni giorno, nuove scoperte sottolineano il ruolo fondamentale di questo sistema in processi che fino a pochi anni fa non avremmo

nemmeno immaginato. Questa crescente consapevolezza delle sue complessità mi ha spinto a esplorare questo mondo affascinante, ma al contempo straordinariamente intricato. Perciò, chiedo scusa in anticipo per eventuali imprecisioni, mi considero un allievo di questa disciplina e probabilmente lo sarò sempre. L'immunologia è un mondo in continua evoluzione, con nuove scoperte che emergono ogni giorno. La rapidità dei progressi in questo campo significa che ciò che sappiamo oggi potrebbe essere solo l'inizio di una comprensione molto più profonda domani.

Non intendo proporvi un trattato scientifico impeccabile, ma raccontare una storia che sia al contempo divertente e didattica. E se, alla fine di questo libro, vi scoprirete affezionati a Timothy, come è successo a me mentre narravo le sue avventure, quella sarà la mia vittoria più grande. Unitevi a me in questo viaggio nell'*immuniverso*: spero che Timothy diventi per voi più di una semplice cellula T. Forse, come è successo a me, vedrete in lui anche un po' di voi stessi.

Capitolo 1

Agente speciale Timothy

Il mondo intorno a noi è un vasto e complesso ecosistema, popolato da un numero incredibile di forme di vita che va ben oltre ciò che la mente umana può pienamente comprendere. Oltre otto milioni di specie animali abitano la Terra, ognuna contribuendo all'equilibrio delicato della natura. E oltre a queste, esiste una varietà quasi incomprensibile di microrganismi, trilioni di batteri, virus, funghi e altre entità microscopiche, che abitano ogni angolo del pianeta. Alcuni di questi esseri sono innocui, alcuni addirittura benefici, mentre altri possono causare gravi danni agli esseri umani.

Quando pensiamo a esseri pericolosi, la nostra mente tende subito a concentrarsi sulle minacce più evidenti: creature velenose, malattie spaventose e batteri letali. Serpenti come i cobra o virus come l'Ebola vengono subito in mente come killer rapidi e devastanti. *Clostridium botulinum*, che produce la tossina botulinica, può agire con una velocità impressionante, causando paralisi e anche la morte. Eppure, c'è qualcosa di molto meno minaccioso, qualcosa a cui non penseremmo mai due volte, che può uccidervi più rapidamente di tutte queste ben note minacce.

Un'arachide!

Sì, proprio un'arachide! Lasciatemi spiegare: per la maggior parte delle persone, un'arachide è uno snack innocuo, qualcosa che mangiamo tutti i giorni senza pensarci troppo. Ma per chi ha un'allergia grave alle arachidi, questo piccolo alimento può diventare una minaccia mortale. Per il loro sistema immunitario, quell'innocuo snack è un invasore, un'entità estranea che deve essere eliminata a tutti i costi. Ed è proprio così che l'incredibile potere del sistema immunitario può, a volte, diventare il suo più grande nemico. Le difese immunitarie sono progettate per proteggerci dalle minacce esterne, riconoscendo e neutralizzando i patogeni dannosi prima che possano causare problemi. Ma a volte, il sistema diventa troppo reattivo, scambiando sostanze innocue, come le proteine di un'arachide, per nemici mortali. In chi soffre di allergia alle arachidi, anche la minima traccia di essa può scatenare una risposta immunitaria catastrofica, che sfocia in uno shock anafilattico. Il sistema immunitario inonda il corpo con sostanze chimiche come istamine e citochine, provocando gonfiori pericolosi, restringimento delle vie respiratorie e un drastico calo della pressione sanguigna. Se non trattata, questa risposta travolgente può rapidamente diventare fatale.

Ecco dove l'equilibrio diventa cruciale. Il compito del sistema immunitario è differenziare tra amici e nemici, proteggendo il corpo senza esagerare nelle sue risposte. Questo delicato equilibrio è ciò che ci tiene in vita, ma è anche un equilibrio che può facilmente essere compromesso.

Ma non preoccupatevi, questa non è una storia di morte e distruzione causata da arachidi assassine. No, questa è una storia di equilibrio: di come i vostri corpi riescano abilmente a camminare sulla sottile linea tra il respingere minacce

esterne e mantenere l'armonia interna. È una storia antica quanto la vita stessa, narrata nel linguaggio delle cellule, con eroi e cattivi tanto minuscoli quanto potenti. È, in un certo senso, la storia della mia vita.

Permettetemi di presentarmi: sono Timothy. Sono una cellula T.

Come cellula T, faccio parte di un vasto e complesso sistema che lavora instancabilmente per mantenerci al sicuro ogni giorno. Il mio compito è pattugliare il corpo, cercando e neutralizzando le minacce. Ma il mio ruolo non è solo quello di combattere; è quello di mantenere l'armonia. Perché, in un mondo pieno di pericoli, dove anche un'arachide può essere letale, l'equilibrio è la sottile linea tra vita e morte.

Questa è la mia prima missione: sono alle porte della barriera emato-encefalica, la linea di demarcazione tra il sistema circolatorio e la Terra delle cellule pensanti. Immaginate un vasto e intricato paesaggio brulicante di vita, dove miliardi di piccoli abitanti comunicano, collaborano e strategizzano senza sosta. Questo luogo straordinario, che voi esseri umani chiamate cervello, è la casa dei suoi cittadini più importanti: i neuroni. Questi neuroni formano una rete elaborata, trasmettendo segnali con una velocità e precisione straordinarie. Ogni neurone agisce come un messaggero, inviando impulsi elettrici e segnali chimici attraverso le sinapsi per connettersi tra loro, creando una sinfonia di attività che sottende il pensiero, la memoria e l'emozione.