



L'illustrazione della copertina è opera di Benedetta Baccari.

Classificazione Decimale Dewey:

616.97 (23.) MALATTIE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

SERGIO ROMAGNANI

**STORIA DELL'IMMUNOLOGIA
E DELL'ALLERGOLOGIA
IN ITALIA**





©

ISBN
979-12-218-1206-0

PRIMA EDIZIONE
ROMA 22 MARZO 2024

INDICE

- 9 *Perché un libro sulla storia dell'Immunologia e dell'Allergologia italiane*

PARTE I L'IMMUNOLOGIA

- 15 CAPITOLO I
Definizione e cenni storici
- 19 CAPITOLO II
Conoscenze attuali sulla struttura e le funzioni del SI
- 59 CAPITOLO III
Storia e prospettive future della vaccinazione (a cura di Rino Rappuoli)
- 71 CAPITOLO IV
Le Immunodeficienze
- 81 CAPITOLO V
L'Immunologia dei trapianti

- 89 **CAPITOLO VI**
 L'immunologia dei tumori (a cura di Guido Forni e Angela Santoni)
- 103 **CAPITOLO VII**
 Malattie autoimmuni (MA)
- 127 **CAPITOLO VIII**
 Le malattie infiammatorie croniche immuno-mediate
- 141 **CAPITOLO IX**
 Malattie immunoproliferative (a cura di Francesco Dammacco)

PARTE II
L'ALLERGOLOGIA

- 169 **CAPITOLO I**
 Cenni storici e pietre miliari della storia dell'Allergologia
- 177 **CAPITOLO II**
 Stato attuale delle conoscenze

PARTE III
LA STORIA DELLA IMMUNOLOGIA E DELLA ALLERGOLOGIA IN ITALIA

- 191 **CAPITOLO I**
 I padri dell'Allergologia italiana: Frugoni, Serafini e Melli
- 193 **CAPITOLO II**
 I padri dell'Immunologia italiana: Ceppellini e Pernis
- 197 **CAPITOLO III**
 La nascita della Immunologia Clinica

PARTE IV

LA "HALL-OF-FAME" DEGLI IMMUNOLOGI E ALLERGOLOGI ITALIANI

227	Sergio Abrignani	365	Alessandro Moretta
231	Roberto Accolla	371	Lorenzo Moretta
237	Luciano Adorini	375	Maria Antonella Muraro
241	Fernando Aiuti	381	Pier Giorgio Natali
247	Vincenzo Barnaba	387	Claudio Ortolani
253	Sergio Bonini	397	Elide Anna Pastorello
257	Federico Caligaris Cappio	407	Rino Rappuoli
261	Giorgio Walter Canonica	413	Maria Rescigno
267	Marco Antonio Cassatella	419	Paola Ricciardi-Castagnoli
275	Mario (Mago) Clerici	421	Sergio Romagnani
281	Francesco Dammacco	429	Luigina Romani
289	Sergio Del Giacco	435	Maria Grazia Roncarolo
297	Mario Di Gioacchino	441	Felice Salsano
303	Guido Ferlazzo	447	Angela Santoni
309	Manlio Ferrarini	451	Gianpietro Semenzato
317	Luigi Fontana	461	Silvano Sozzani
323	Guido Forni	465	Francesco Tedesco
331	Francesco Indiveri	471	Giorgio Tonietti
341	Alberto Mantovani	473	Giuseppe Tridente
351	Gianni Marone	481	Alfredo Tursi
359	Pier Luigi Meroni	485	Guido Valesini
489	<i>Considerazioni conclusive e ringraziamenti</i>		

PERCHÉ UN LIBRO SULLA STORIA DELL'IMMUNOLOGIA E DELL'ALLERGOLOGIA ITALIANE

La storia dell'Allergologia è strettamente mescolata a quella dell'Immunologia, della quale costituisce in realtà una componente sul piano dottrinario e pratico, ma le due discipline sono storicamente distinte soprattutto per il fatto che la descrizione di alcune malattie che ora definiamo allergiche sia stata fatta molto tempo prima che venisse conosciuta l'esistenza del sistema immunitario (SI) e quindi che fosse utilizzata la definizione Immunologia per la disciplina che a questo sistema fa riferimento. Un esame accurato dei più grandi e piccoli eventi che hanno contribuito alle nostre conoscenze attuali su tali malattie risulta molto complesso, così come complesse sono le due discipline medesime. Questa complessità può forse spiegare il motivo per cui molti giovani allergologi e immunologi sembrano possedere una scarsa curiosità per le vite, le idee ed i contributi di tutti gli scienziati ed i clinici che li hanno preceduti in questi campi, anche se forse un tale fenomeno non sembra essere esclusivo dei giovani scienziati e dei giovani medici, ma è piuttosto tipico di più ampi settori della società. Il motivo fondamentale di un simile disinteresse è che le attuali generazioni sono cresciute in un mondo completamente diverso da quello dei loro predecessori a causa della straordinaria rivoluzione verificatasi a partire dagli anni novanta, con la comparsa di Internet e del "world wide web", che hanno consentito il collegamento istantaneo ad un sistema informativo globale. A causa di queste scoperte, la vita dell'intero pianeta,

o almeno della sua parte più avanzata e più ricca, ha subito una vera rivoluzione soprattutto nel campo delle comunicazioni, certamente la più straordinaria nel breve giro di mezzo secolo di quanto mai avvenuto nel corso di millenni della storia umana. Questi strumenti non erano disponibili nei decenni precedenti e quindi molti eventi di quel periodo non potevano essere conservati se non nella memoria di chi li aveva vissuti o anche realizzati. In conseguenza di questi mutamenti radicali si è registrato un evento sociologico, impensabile solo cinquanta anni fa; queste nuove possibilità di comunicazione e di contatto, nonché le modalità di uso degli strumenti attraverso i quali si realizzano, sono risultate immediatamente comprensibili e quasi naturali per le ultime generazioni, mentre sono apparse molto più complicate per i padri e per i nonni. Da sempre la conoscenza veniva trasmessa dai nonni e dai padri ai nipoti ed ai figli, perchè i primi ne erano gli unici depositari. Nel giro di pochi decenni la situazione si è capovolta; sono spesso i figli ed i nipoti a trasferire la loro conoscenza ai padri ed ai nonni. Anche per questo sembra che nell'ambito delle professioni mediche e biomediche all'inizio del 21° secolo la conoscenza e l'interesse dei giovani scienziati per il passato delle loro rispettive discipline sia divenuto molto più debole che nei cinquanta anni precedenti, proprio quel periodo in cui si è verificata "l'età dell'oro" della Immunologia e della Allergologia. Peraltro i giovani clinici stanno utilizzando nuovi straordinari agenti terapeutici che sono stati messi a punto negli ultimi dieci anni, in conseguenza di tutte le scoperte scientifiche che hanno consentito la conoscenza del SI e dei meccanismi responsabili delle malattie immuno-mediate, incluse le reazioni allergiche, che sono state realizzate nei decenni precedenti. Per questo motivo, fornire una migliore conoscenza di coloro che hanno avuto la fortuna di vivere uno dei più affascinanti periodi di scoperte a partire dalla fine della seconda guerra mondiale ed un progresso delle conoscenze incomparabile rispetto ai precedenti duemila anni, e che hanno contribuito a fornire le pietre miliari di questo progresso, rappresenti non solo un dovere educativo, ma anche un pre-requisito per ulteriori progressi e nuove sperimentazioni. Le moderne modalità comunicative, che da un lato favoriscono l'acquisizione e la conservazione dei nuovi dati così da facilitare anche il compito degli storici futuri, rendono d'altro canto meno appetibile

la ricerca di vecchi documenti o libri ormai sepolti in archivi polverosi, nella convinzione erronea che ciò che è più vecchio di cinque anni non avrà nessuna possibilità di contribuire al progresso della ricerca. Ciò può essere vero per le tecnologie, ma non vale per i concetti, le idee e le visioni preveggenti che potrebbero invece servire alle menti più giovani per effettuare osservazioni inaspettate e rappresentare anche la base di nuove scoperte.

D'altro canto, l'Immunologia rappresenta una disciplina del tutto particolare, perché le sue scoperte hanno contribuito in maniera determinata alla identificazione dei meccanismi di patogenetici di numerose malattie in settori diversi della medicina. Sono forse veramente poche le specialità della medicina interna che non contemplino patologie legate direttamente o indirettamente ad una qualche disfunzione del sistema immunitario. Inoltre, le scoperte dell'ultima metà del secolo precedente hanno consentito la messa a punto negli ultimi anni di strumenti terapeutici rivoluzionari in diversi settori della medicina. Questa peculiarità dell'Immunologia ha rappresentato da un lato la sua potenza culturale, ma dall'altro è stata a lungo andare una debolezza, almeno sul versante clinico. Infatti l'Immunologia Clinica, che rappresenta il piano applicativo della immunologia di base e che ha avuto per alcuni decenni una sua fisionomia specifica, perché solo i suoi cultori avevano le conoscenze, la disponibilità delle tecnologie diagnostiche e le competenze di ordine terapeutico, è stata progressivamente svuotata fino ad essere completamente prosciugata dalle discipline specialistiche facenti riferimento diretto ad un organo o ad un sistema. Anche un tale evento giustifica l'esigenza di conservarne vivi sia il valore culturale che la memoria storica.

Tutte queste considerazioni sono ancora più rilevanti se riferite alla storia della Immunologia e dell'Allergologia in Italia, che tra il 1960 ed il 2000 ha vissuto in entrambe le discipline un periodo di sviluppo di particolare splendore, che ha consentito di posizionare il nostro paese tra i più produttivi al mondo in entrambi questi campi. L'eccellenza scientifica dell'Immunologia e della Allergologia italiane a livello mondiale sono oggi confermate dal recent "ranking" pubblicato da "research.com". Tre immunologi italiani risultano tra i primi 100 (5°, 55° e 96°) e 33 tra i primi 1000 a livello mondiale per D-index. Scrivere

questa storia rappresenta pertanto anche un atto di giustizia, perché permette di rendere noti i numerosi eventi e i principali contributi che il nostro paese ha fornito alla storia ed all'ampliamento delle conoscenze in entrambe le discipline. E sarebbe certamente opportuno che questo libro, dimostrando questa eccellenza scientifica e l'importanza dei suoi specifici percorsi didattici sia nei corsi di Medicina, sia nelle Scuole di Specializzazione, contribuisse ad una adeguata valorizzazione delle discipline a livello del Servizio Sanitario Nazionale, dove esse risultano del tutto mortificate rispetto alle altre discipline specialistiche.

Esiste infine un ultimo motivo che giustifica un libro sulla storia della Allergologia e della Immunologia italiane e cioè il fatto che, non esistendo alcun archivio in questo campo, questo libro potrebbe rappresentare una modalità importante di consultazione e di conoscenza per le future generazioni sulle scoperte e sugli eventi di questo periodo.

PARTE I

L'IMMUNOLOGIA

CAPITOLO I

DEFINIZIONE E CENNI STORICI

Il termine immune deriva dalla parola latina “*immunis*”, con cui si indicava la libertà dall’obbligo di imposizioni, quali le tasse o il servizio militare, ed era inizialmente un termine di carattere legale. Nella mitologia greca il concetto di immunità trovava il suo parametro principale nel semidio Achille, che appariva invulnerabile alle ferite (eccettuata la zona del tallone), per il fatto di essere stato immerso fin da bambino a testa in giù nelle acque del fiume Stige. Pertanto solamente i talloni erano tolleranti o immuni alle ferite a differenza della restante parte del suo corpo. Nel contesto della medicina il termine immunità è stato riferito alla difesa dell’organismo contro agenti patogeni esogeni o endogeni, e nell’accezione più ampia, alla protezione nei confronti delle malattie. La prima descrizione in tal senso risale a Tucidide nel 431 avanti Cristo (a.C.), che riferì questo termine alla lunga vita di pazienti che erano sopravvissuti alla peste. Va ricordato anche Mitridate, re del Ponto (132–63 a.C.), noto per la sua capacità di aver ottenuto una tolleranza ai veleni delle piante. Per tutto il periodo medioevale e fino alla fine del XVIII secolo non furono fatti progressi nella conoscenza di questi fenomeni. Il 14 maggio del 1796, il cerusico di Sodbury, Edward Jenner, compì un esperimento che oggi nessun comitato etico al mondo sarebbe disposto ad autorizzare. Egli iniettò nel braccio del piccolo James Phipps il pus prelevato da una pustola di vaiolo vaccino della contadina Sarah Nelms ed il 1 luglio dello stesso anno, ripeté nello



Jenner esegue la prima vaccinazione.



Pasteur (a sinistra) con il suo amico Augusti.

stesso bambino l'intervento, utilizzando pus ricavato da una pustola di vaiolo umano. Il bambino sopravvisse e non si ammalò. Da questo esperimento, ripetuto con successo negli anni e nei decessi successivi, e dal trattato di Jenner del 1798, nacque il termine "vaccinazione" (dal latino vacca, animale dal quale era stato prelevato il materiale utilizzato), una procedura che è riuscita ad eliminare il vaiolo, tanto che nel 1977 la Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS-WHO) dichiarò definitivamente estinta l'infezione dovuta a questo virus. Edward Jenner non aveva alcuna idea sui meccanismi responsabili del suo successo, perché l'esistenza del sistema immunitario era ancora completamente sconosciuta.

Diversi decenni dopo, nel 1885, un chimico francese, Louis Pasteur, effettuò una serie di esperimenti sul colera degli uccelli, l'antrace delle pecore, l'erisipela suina, il virus della rabbia canina ed umana, utilizzando agenti infettivi parzialmente inattivati mediante esposizione al calore e scoprì che il trattamento con questi agenti riusciva a conferire una protezione completa nei confronti dei rispettivi agenti patogeni vitali, suggerendo la possibilità dell'esistenza nell'organismo di un sistema capace di riconoscere la natura di questi ultimi e di reagire in maniera diversa nei loro confronti al momento di un secondo incontro. Per questo motivo Pasteur viene considerato il vero padre della Immunologia, anche se solamente con il grande progresso della chimica della seconda metà del XIX secolo i fenomeni biologici osservati da Pasteur poterono essere interpretati in termini biochimici (cfr. anche capitolo 3). Fu Paul Ehrlich nel 1897 a formulare la teoria della natura chimica della interazione tra antigene ed anticorpo, mentre Karl Landsteiner

tra il 1917 e il 1940 evidenziò la fine specificità degli anticorpi attraverso la immunizzazione con gli apteni. Nel 1959 Rodney Porter definì la struttura chimica delle immunoglobuline individuando la presenza dei due frammenti “fragment antigen-binding”(Fab) e “fragment crystallizable” (Fc). Rimaneva comunque ancora non chiarito il ruolo dei linfociti, considerati a quel tempo cellule rotonde presenti in grande numero nel circolo, caratterizzate da un rapporto nucleo-plasmatico a favore del nucleo. A partire dagli anni sessanta, il progresso delle conoscenze sul sistema immunitario divenne così tumultuoso e travolgente che risulta impossibile, e forse anche inutile, effettuare una ricostruzione storica delle singole scoperte. In particolare, negli anni successivi, i progressi delle tecniche di coltura cellulare, includente anche la produzione di anticorpi monoclonali (“monoclonal antibodies” – mAb), la tecnologia del DNA ricombinante e la produzione di animali geneticamente modificati (topi transgenici e topi “knockout”) hanno trasformato la immunologia da scienza prevalentemente descrittiva in scienza basata su precisi parametri strutturali e biochimici. Pertanto i progressi nelle conoscenze a partire dagli anni sessanta del secolo scorso non saranno direttamente enumerati in maniera cronologica, ma inseriti direttamente nel capitolo dedicato alla descrizione dello stato attuale delle conoscenze sulla natura e le funzioni del SI.

CAPITOLO II

CONOSCENZE ATTUALI SULLA STRUTTURA E LE FUNZIONI DEL SI

La funzione essenziale del SI è la difesa da agenti infettivi che siano riusciti a superare le barriere fisiche e biochimiche dell'organismo. Quando questo avviene entra in gioco l'attività di un complesso sistema di cellule e di molecole operanti in stretta collaborazione tra di loro. Possono tuttavia suscitare una reazione da parte del SI anche sostanze di origine non infettiva e prodotti di cellule danneggiate, che può anche diventare causa di malattia. Quindi una definizione più completa di immunità è la risposta a componenti microbiche e a macromolecole come proteine e polisaccaridi, indipendentemente dalle conseguenze fisiologiche o patologiche di tale risposta. In taluni casi anche le molecole stesse dell'organismo ("self") possono evocare una risposta immunitaria, che si definisce autoimmunitaria. Le sostanze estranee all'organismo capaci di evocare risposte immunitarie si definiscono antigeni, quelle "self" si definiscono autoantigeni. La difesa nei confronti dei microbi si basa sull'azione di due sistemi distinti, ma strettamente connessi, chiamati immunità innata o naturale e immunità adattiva o acquisita. L'immunità innata si basa su meccanismi già attivi prima della penetrazione dell'antigene e che quindi assicurano una funzione cruciale nelle primissime fasi di una eventuale infezione. Essa è presente in tutte le specie viventi, incluse quelle unicellulari. L'immunità adattiva o acquisita è una risposta più tardiva, ma altamente specifica, che aumenta in ampiezza e capacità difensiva ad ogni successiva esposizione nei confronti di un particolare

agente infettivo o altro tipo di antigene e si è andata strutturando nel corso del processo evolutivo delle diverse specie solamente a partire dai vertebrati. Le due modalità di risposta sono strettamente interconnesse in quanto le risposte innate forniscono anche i segnali precoci di pericolo che stimolano la risposta adattiva e d'altro canto la risposta adattiva quasi sempre utilizza anche le cellule e le molecole dell'immunità innata potenziandone l'azione e rendendola più efficace.

2.1. Cenni sull'anatomia e la filogenesi del SI

La maggioranza delle cellule del SI, i linfociti, si originano e maturano nel midollo osseo e nel timo, che vengono perciò definiti organi linfoidi primari o centrali. Invece, si definiscono organi periferici o secondari gli organi linfoidi dove avviene l'incontro con l'antigene e l'inizio della risposta immunitaria. Essi sono rappresentati dai linfonodi, dalla milza, e dal tessuto linfoide presente nelle mucose respiratorie e gastrointestinali ("mucosa associated lymphoid tissue" – MALT). Esiste poi un sistema linfatico che consiste in vasi specializzati, designati linfatici che drenano i fluidi dai diversi tessuti e dai linfonodi presenti lungo il percorso di tali vasi. Come già ricordato, è possibile distinguere due diversi tipi di immunità, definiti rispettivamente innata o nativa e adattiva o acquisita. L'immunità innata costituisce la prima linea di difesa nei confronti delle infezioni ed è la componente del SI più antica dal punto di vista filogenetico. La grande somiglianza tra alcune componenti dell'immunità innata presente in alcuni vegetali, negli insetti e nei mammiferi indica che essa si è originata in un antenato comune della scala evolutiva subito dopo la comparsa degli organismi pluricellulari complessi e cioè circa 750 milioni di anni fa. Al contrario la immunità adattiva si è evoluta a livello dei vertebrati, che si sono sviluppati circa 350–500 milioni di anni fa. Con lo sviluppo della immunità adattiva, la immunità nativa non è stata abolita nei mammiferi, ma è rimasta conservata anche in queste specie, ed anzi le sue cellule e le sue molecole sono state utilizzate sia nel processo di presentazione dell'antigene ai linfociti, sia nella fase effettrice da parte dei medesimi. Si possono distinguere una modalità di immunità innata umorale ed una modalità di immunità innata cellulare.