

Articoli/Articles

NETWORK INTERNAZIONALI
E MODERNIZZAZIONE ITALIANA.
RUGGERO CEPPELLINI, LA GENETICA E L'HLA

MAURO CAPOCCI

Unità di Storia della Medicina,
Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche, Sapienza
Università di Roma, I

SUMMARY

The paper reconstructs the scientific career of Ruggero Ceppellini, focusing especially on his role in the discovery of the genetic system underlying the Human Leucocyte Antigen. From his earliest investigations in blood group genetics, Ceppellini quickly became an internationally acknowledged authority in the field of immunogenetics – the study of genetics by means of immunological tools – and participated to the endeavor that ultimately yielded a new meaning for the word: thanks to the pioneering research in the HLA field, immunogenetics became the study of the genetic control of immune system. The paper will also place Ceppellini's scientific work against the backdrop of the modernization of Italian genetics after WWII, resulting from the efforts of a handful of scientists to connect to international networks and adopting new methodologies in life sciences.

Questo articolo nasce da una delle tante storie interessanti che si rintracciano nello studio della genetica italiana dopo la Seconda Guerra Mondiale. Tuttavia, a mo' di *excusatio non petita*, va sottolineato come sia soprattutto la ricostruzione della carriera di una persona – Ruggero Ceppellini, uno dei più creativi e versatili ricercatori nel campo della genetica del XX secolo – nello scenario italiano e, in parte, internazio-

Key words: Ruggero Ceppellini - Immunogenetics - HLA - Genetics - Italy

nale. Una sorta di biografia – quasi agiografia – racchiusa nel breve spazio di un articolo accademico, che tuttavia non fa i conti con molta storiografia relativa agli argomenti trattati, né propone ipotesi storiografiche “forti” sullo sviluppo scientifico e istituzionale di una disciplina – l’immunogenetica – che merita sicuramente molta attenzione per i risultati ottenuti nei decenni e per le particolari dinamiche, qui solo brevemente accennate, che ne hanno caratterizzato la crescita nella seconda metà del Novecento. Tuttavia, le diverse parti che compongono l’articolo e seguono con criterio cronologico il lavoro scientifico di Ceppellini – focalizzandosi prima sul contesto della genetica italiana nel secondo dopoguerra, poi sui suoi studi sui gruppi sanguigni e da ultimo sulla sua partecipazione da protagonista alle ricerche pionieristiche sull’HLA (*Human Leucocyte Antigen*) – metteranno in luce, seppur solo superficialmente, come la formazione di comunità di ricerca possa essere influenzata da diversi fattori: le personalità in gioco, la disponibilità delle istituzioni e le specificità degli oggetti di ricerca. Sotto questo aspetto, la ricostruzione della biografia scientifica di Ruggero Ceppellini, e del suo ruolo nello sviluppo dell’immunogenetica è esemplare, ed evidenzia anche le peculiarità del contesto scientifico italiano nello scenario internazionale nel Secondo dopoguerra.

La genetica italiana dopo la Seconda guerra mondiale

La genetica italiana ha vissuto una stagione di straordinario sviluppo tra gli anni Cinquanta e Sessanta. Non certo una coincidenza, dal momento che tutto il Paese ha attraversato un periodo di crescita sostenuta, culminato nel cosiddetto “miracolo economico”, convenzionalmente limitato agli anni che vanno dal 1958-1963. Diverse fonti storiografiche sono concordi nel trovare le ragioni del *boom* anche nella peculiare situazione nazionale alla fine della Seconda guerra mondiale: un paese sconfitto ma non troppo, da ricostruire praticamente dalle fondamenta, e con un grande *gap* culturale da colmare, soprattutto in campo scientifico¹. Le istituzioni di ricerca che erano

riuscite ad attraversare il ventennio fascista e le vicende belliche si trovarono dunque in un panorama relativamente desolato, ma non desolante: vi erano spazi, energie e risorse per ripartire con nuovo slancio. Gli aiuti dall'estero furono fondamentali, consentendo anche a molte istituzioni scientifiche di rinnovare le strumentazioni², intraprendere nuove ricerche e riportare in contatto la comunità scientifica italiana con il variegato orizzonte internazionale.

La genetica non costituiva un'eccezione nel quadro: diversi studi hanno mostrato come la comunità italiana fosse sostanzialmente lontana dalla ricerca che andava avanti nei paesi anglosassoni e che portò alla costruzione della genetica contemporanea. Non mancarono tuttavia ricerche originali che produssero risultati di una certa rilevanza, all'interno di un indirizzo generale sostanzialmente applicativo³. Alla fine della Seconda guerra mondiale, dunque, vi erano tradizioni di ricerca locali e un timido inizio di ricerche di genetica più simili a ciò che accadeva all'estero⁴. Il primo corso universitario di genetica fu creato nel 1934 a Roma e affidato a Giuseppe Montalenti, che aveva già soggiornato a Chicago, dove aveva lavorato nel laboratorio di Frank Lillie indirizzando le proprie ricerche verso la genetica embriologica. In USA aveva anche seguito le lezioni di uno dei padri fondatori della genetica di popolazione, Sewall Wright. Le lezioni del corso di Montalenti furono la base per il primo manuale italiano della disciplina, *Elementi di Genetica* (Bologna, Cappelli, 1939). Nel 1939 ci fu anche il primo concorso per una cattedra che comprendesse anche la genetica (la materia era "Biologia e zoologia generale compresa la genetica e la biologia delle razze umane", obbligatoria per i medici) e Montalenti ebbe la cattedra all'università di Ferrara: poté però prendere l'insegnamento dopo la caduta del fascismo, nel 1944, quando furono abolite le leggi demografiche (Montalenti non era sposato). Tra il 1939 e il 1944, però, Montalenti continuò la sua attività di embriogenetica alla Stazione Zoologica di Napoli, e riuscì poi a ottenere il trasferimento del corso di genetica da Roma: a

Napoli nel 1944 fu così istituita la prima cattedra esclusivamente dedicata alla genetica. Montalenti, per i decenni successivi, fu probabilmente il personaggio chiave della genetica italiana, presente in ogni iniziativa di politica della ricerca che riguardasse la disciplina, nonché in ogni tentativo da parte dei genetisti stessi di organizzarsi e darsi una riconoscibilità internazionale⁵.

Il primo vero concorso per la docenza in genetica fu tenuto nel 1948, e la terna nominata, oltre a Mario Galgano (che lasciò poi la materia dedicandosi a istologia e embriologia) comprendeva due figure fondamentali per il successivo sviluppo della genetica in Italia: Adriano Buzzati-Traverso e Claudio Barigozzi. Il primo fu chiamato a Pavia, dove già lavorava con Carlo Jucci, e il secondo a Milano, ed entrambi furono tra i primi in Italia a interessarsi allo studio di quello che è tuttora uno dei principali animali modello della genetica, i moscerini del genere *Drosophila*.

Pavia, sotto la direzione di Buzzati Traverso divenne il centro più importante per la diffusione della genetica in Italia⁶. In particolare, Buzzati Traverso con il patrocinio del Comitato Nazionale per l'Energia Nucleare organizzò tra 1957 e 1961 dei corsi sugli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti che di fatto formarono la prima generazione di genetisti molecolari in Italia, mettendo giovani studenti neolaureati a contatto con tecnologie e concetti all'avanguardia nel campo. Da Pavia, dove anche il CNR aveva investito creando un centro per lo studio della genetica animale, nacque anche una delle esperienze più gloriose e internazionalmente note della biologia molecolare e della genetica italiana, il Laboratorio Internazionale di Genetica e Biofisica, creato nel 1962 e diretto da Buzzati-Traverso fino al 1969: il LIGB fu per questo breve periodo un nodo importante del network internazionale di biologi che hanno puntato sull'approccio molecolare nelle scienze della vita.

Più lentamente (anche per l'ovvia correlazione con l'orrore con l'eugenica nazi-fascista) rispetto alla genetica generale, anche la geneti-

ca umana riuscì pian piano a conquistare spazi culturali e concettuali sempre più ampi. Alla fine degli anni Quaranta, un contributo importante venne dagli studi sulla microcitemia e la talassemia da parte di Ida Bianco e Ezio Silvestroni, che insieme a Montalenti posero le basi per la comprensione scientifica e la prevenzione clinica di questa emoglobinopatia⁷. Tra le poche istituzioni dedicate alla genetica umana e medica, era riuscita a transitare alla Repubblica anche il Centro Milanese per Studi di Genetica Umana, diretto da Luisa Gianferrari sin dalla sua fondazione nel 1940⁸. A Milano tuttavia esistevano altri centri di ricerca di un certo livello, extrauniversitari, quali per esempio l'Istituto Sieroterapico Milanese fondato da Serafino Belfanti nel 1894. Lì negli anni Quaranta lavorava uno dei più brillanti e celebri biologi italiani, Luigi Luca Cavalli Sforza, che proprio nella genetica (prima dei microrganismi, poi umana) fece la propria fortuna.

Cepellini e lo studio dei gruppi sanguigni

Nell'Istituto Sieroterapico iniziò anche la carriera scientifica di Ruggero Cepellini. Nato nel 1917 a Milano, con lo scoppio della Seconda guerra mondiale fu costretto a interrompere gli studi. Nel 1941 fu catturato dagli Alleati in Africa settentrionale, e tenuto prigioniero dalle truppe inglesi per diversi mesi in Palestina. Qui, grazie alla formazione medica, lavorò come infermiere agli ordini di un medico, Chaim Sheba, che ebbe poi un ruolo fondamentale nello sviluppo della genetica in Israele, e ritroverà Cepellini da collega negli anni Cinquanta.

Cepellini concluse gli studi dopo la guerra e si avvicinò alla genetica grazie all'influenza di Cavalli-Sforza, appena rientrato a Milano dopo il periodo passato in Inghilterra per collaborare con Ronald Fisher, all'epoca il più importante studioso di genetica e di statistica biologica. Cavalli-Sforza negli anni Quaranta stava lavorando sulla genetica dei microrganismi e le loro mutazioni: per questo

era in un istituto farmaceutico. Tuttavia, di ritorno dall'Inghilterra iniziò a orientarsi verso la genetica umana, e dall'inizio degli anni Cinquanta si dedicò quasi esclusivamente alla ricerca in questo campo. Ceppellini fu attratto anche lui dalla genetica umana, e sin dal 1950 iniziò ad occuparsi dell'eredità di alcuni fattori ematologici di interesse medico, e agli strumenti immunologici per studiarli. All'epoca Ceppellini lavorava alla banca del sangue dell'Istituto Sieroterapico, e la tipizzazione dei gruppi sanguigni, andando oltre il sistema AB0, era uno dei compiti fondamentali del laboratorio. Da questo tipo di lavoro conseguirono tutta una serie di studi dedicati agli antigeni del sangue, e in particolari di quelli del fattore Rh e dei suoi diversi alleli. Ceppellini, nonostante fosse da poco sulla scena scientifica, riuscì da subito a entrare in contatto con colleghi decisamente più noti e rispettati, quali Arthur Ernest Mourant, con il quale Ceppellini pubblicò un articolo sulla rivista dell'Istituto riguardo un nuovo allele del gene Rh E⁹. L'importanza di questi studi va valutata alla luce del fatto che il sistema Rh, diversamente dal sistema AB0, era stato scoperto da pochi anni (sempre da Karl Landsteiner), e stava emergendo in quegli anni l'estrema diversificazione, nonché la complessità, dei diversi sistemi che caratterizzano il sangue¹⁰. La rilevanza anche clinica di queste ricerche è sottolineata da Ceppellini in una lunghissima pubblicazione del 1952, sviluppo di un intervento al I congresso della Società giuliana di nipiologia del giugno 1950 a Trieste, e dedicata alla malattia emolitica del neonato, detta anche eritroblastosi fetale o malattia emolitica anti-D¹¹. Questa patologia è dovuta alla sensibilizzazione immunologica della madre da parte del feto quando quest'ultimo ha un gruppo sanguigno diverso da quello della madre, ed è particolarmente grave quando la diversità riguarda il fattore Rh. Se il feto è positivo, in seguito al possibile scambio di sangue dal feto alla madre, stimolerà la creazione di anticorpi anti-Rh nella madre (negativa). Una gravidanza successiva, con la stessa differenza nei fattori sanguigni, potrebbe quindi essere caratterizzata

dalla risposta immunitaria contro gli eritrociti del feto, in quando già presenti nella madre gli anticorpi specifici. Non è solo la differenza nel fattore Rh a causare questa condizione: in diverse forme, può essere causata anche da altri fattori ereditari che proprio in quegli anni venivano scoperti.

La difficoltà a caratterizzare la trasmissione ereditaria di questi fattori rendeva tali ricerche adatte a un ingegno acuto come quello di Cepellini, che in pochi anni riuscì a diventare un punto di riferimento per la genetica e la sierologia. Dal punto di vista della genetica, tra il 1954 e il 1955 strinse relazioni scientifiche con l'americano Leslie C. Dunn, uno dei padri della genetica umana negli USA. Dunn, collega di Theodosius Dobzhansky alla Columbia University, fu in prima linea sin dagli anni Quaranta nel denunciare le mistificazioni che riguardavano il concetto di razza, e molta della sua attività scientifica e politica fu dedicata a comprendere l'origine della diversità umana attraverso le interazioni tra evoluzione biologica e culturale, in particolare analizzando le caratteristiche genetiche delle popolazioni con la sistematica raccolta di campioni di sangue, saliva e urina così da individuare variazioni anche nel metabolismo. Tra il 1951 e il 1958, Dunn sarà anche il principale animatore dell'Institute for the Study of Human Variation creato all'interno della stessa università con il contributo di diverse fondazioni (Rockefeller, Ford e Wenner Gren). Nel 1954, Dunn, insieme al figlio antropologo, trascorse diversi mesi in Italia per uno studio sulla comunità ebraica del ghetto romano¹², un isolato genetico all'interno di una grande città che aveva mantenuto una forte separazione dal resto della popolazione. Nel corso di questa ricerca, che evidenziò significative deviazioni della distribuzione dei gruppi sanguigni, entrò in contatto anche con la comunità scientifica italiana che si occupava di questi temi. Pur in assenza di prove documentali, possiamo immaginare che il nome di Cepellini sia stato segnalato da più parti ai Dunn come un possibile contatto per ricerche sierologiche in Italia. Dunn

aveva d'altra parte frequenti contatti con Mourant, e prima di partire per l'Italia aveva cercato aiuto per trovare le collaborazioni necessarie per rendere produttive la trasferta romana. Sappiamo comunque che i contatti tra Dunn e Ceppellini sfociarono già dal 1955 in una collaborazione estremamente fruttuosa, in parte svolta all'istituto newyorkese (dove Ceppellini lavorò circa otto mesi tra il 1956 e il 1958). Ceppellini e Dunn ottennero importanti risultati, il più famoso dei quali è probabilmente è la scoperta della repressione in trans¹³ del gene *RHD*, un fenomeno noto come "effetto Ceppellini" e che si manifesta con il fenotipo cosiddetto "D debole" del sistema Rh. È un fenomeno di interazione epistatica tra diversi geni, che avviene quando il gene *RHD* si presenta su una regione del cromosoma, mentre sulla regione del cromosoma omologo¹⁴ è attivo il gene *RHCE* o *RHCE*, ma non il gene *RHD*. Questo risultato è con ogni probabilità il primo caso di azione in trans evidenziato dalla ricerca in genetica, con interazione a lunga distanza su cromosomi diversi, e valse a Ceppellini la pubblicazione sui prestigiosi *Proceedings of the National Academy of Sciences*¹⁵. Nel 1955 altri due importanti lavori portavano la firma del genetista italiano. Uno, scritto insieme a Marcello Siniscalco e all'inglese Cedric A.B. Smith (un allievo di J.B.S.Haldane) descriveva un nuovo approccio statistico per stimare le frequenze geniche all'interno di una popolazione¹⁶. L'altro era invece una nuova interpretazione genetica del sistema Lewis-secretore, un gruppo sanguigno basato su geni del cromosoma 19¹⁷. L'antigene Lewis era stato scoperto nel 1946, ed era in quel momento descritto in base al modello proposto da Grubb tra 1948 e 1951 e definito "too complicated to believe" dal più importante manuale di genetica dei gruppi sanguigni¹⁸. Fino alle ricerche di Ceppellini, non vi erano evidenze chiare di collegamento di questo sistema con il sistema ABO, e grazie a questi studi si evidenziò per la prima volta un effetto multiplo di un singolo gene: il sistema Lewis-secretore venne infatti correlato con la presenza dell'antigene H, un precursore degli

antigeni del gruppo ABO. Questo lavoro aprì la strada per la definitiva descrizione, qualche anno dopo, del sistema Lewis-secretore e dell'esistenza di un ulteriore carattere Lewis (Le-b)¹⁹.

Sangue, malaria e evoluzione

Per lo studio del sistema Lewis insieme al fenotipo secretore pubblicato nel 1955, Ceppellini utilizzò dati raccolti in molte famiglie per individuare caratteri genetici trasmessi insieme con maggiore frequenza da una generazione all'altra. I dati provenivano dallo studio della talassemia nelle provincie del nord-est italiano, un progetto portato avanti da Ida Bianco e Ezio Silvestroni grazie anche alla collaborazione di Giuseppe Montalenti. Si incrociano così tre importanti filoni: lo studio delle emoglobinopatie (come la microcitemia e la G6PD responsabile del favismo), la genetica della scuola napoletana (evidenziata in questo caso dalla figura di Marcello Siniscalco) e appunto le ricerche di Ceppellini che mettevano le metodiche immunologiche per lo studio ematologico al servizio della genetica. Nel 1954, Bianco, Silvestroni, Siniscalco e Ceppellini pubblicarono un articolo sugli *Annals of Human Genetics*²⁰ e dedicato alla ricerca di fenomeni di *linkage* (cioè, di un'eredità significativamente associata tra due caratteri, in questo caso la mutazione microcitemica/talassemica e i caratteri Lewis-secretore)²¹. In questi anni, dunque, non solo Ceppellini contribuì a rendere più chiaro il complesso problema dei gruppi sanguigni, all'epoca ancora piuttosto oscuro e poco caratterizzato²², ma portava al centro dell'attenzione non più singoli tratti mendeliani, ma piuttosto insiemi di geni e le loro interazioni. Si superava quindi la cosiddetta "bean bag genetics" – fatta osservando i singoli geni, e non la struttura del genoma e le sue relazioni interne – e si evidenziavano strumenti con cui osservare l'azione della selezione naturale su "blocchi" di geni che vengono ereditati insieme con maggiore frequenza (appunto il cosiddetto *linkage disequilibrium*)²³. Non è un caso che proprio in questi anni Ceppellini torni sul tema dell'evoluzione e della selezione, ponendo l'accento pro-

prio sull'importanza di quest'ultima nello spiegare le differenze tra le diverse popolazioni. Il concetto di "razza", che pure Ceppellini considerava utile a livello descrittivo, è in realtà molto legato alla scelta dei loci genetici analizzati, e pur nella sua convenienza pratica va inquadrato in una lettura strettamente evoluzionista della diversità umana²⁴ che non consente di fatto una "gerarchia" di caratteri ma solamente un adattamento di lungo periodo a condizioni locali. Come tale, la differenziazione della specie *Homo sapiens* può essere considerata reversibile e anzi, "è indubbio che in questo momento storico si assista ad una progressiva fusione delle razze", mentre va tenuto sempre a mente che "comunque la base genetica delle differenze tra le razze è la stessa che intercorre tra le popolazioni ed entro le popolazioni"²⁵.

La ricerca sulle emoglobinopatie di diverse popolazioni umane portò poi Ceppellini ad analizzare anche i dati provenienti dalla Sardegna, e a trovare un metodo per evidenziare la pressione selettiva della malaria sulle popolazioni locali. In un articolo divenuto un citatissimo classico, Ceppellini (con Ugo Carcassi e Franco Pitzus) analizzò i campioni di sangue prelevati in quattro diversi paesi dell'isola. Due, Orosei e Galtellì sono abitati di pianura (a 9 e a 17 metri s.l.m) vicino alla costa, mentre gli altri due, Desulo e Tonara sono intorno ai 1000 metri d'altitudine nel massiccio del Gennargentu. Nei due paesi di pianura, il tratto microcitemico era presente con frequenze decisamente alte (oltre il 21% nei 235 campioni di Galtellì, quasi il 19 nei 308 di Orosei), mentre nei paesi dell'interno non arrivava al 5%. Lo studio poneva in luce come altri caratteri genetici (per esempio, i fenotipi ematici Rh e MN) avessero invece frequenze simili, eliminando quindi la possibilità di una eterogeneità etnica tra i quattro paesi. La differenza era dovuta a una pressione selettiva, dovuta alla presenza millenaria di malaria²⁶. Si aveva così la conferma definitiva, con dati genetici incontrovertibili, della cosiddetta ipotesi Haldane sul ruolo della malaria nel mantenere geni potenzialmente dannosi ad alta frequenza in alcune popolazioni²⁷.

Nel frattempo, Ceppellini aveva ottenuto (nel 1954) la libera docenza in genetica umana, in un concorso diventato famoso per il tentativo, abortito, di assegnare la docenza all'ultras cattolico Luigi Gedda, la cui competenza scientifica era praticamente nulla ma le cui virtù politiche erano state da tutti osservate nelle elezioni del 1948 e nell'organizzazione dell'Azione Cattolica²⁸. Ormai personaggio noto nei circoli scientifici della genetica umana a livello internazionale, nel 1958 Ceppellini fu incaricato dell'insegnamento all'Università di Torino, dove riuscì poi a creare la sua scuola, e dove ebbe modo di partecipare a una delle più interessanti imprese della genetica del XX secolo: la scoperta, la descrizione e l'interpretazione della genetica del sistema immunitario.

La nascita della comunità dell'HLA

Lo studio dei fattori genetici che influenzano la compatibilità dei tessuti inizia nei primi anni del XX secolo. Clarence C. Little e Ernest E. Tyzzer fecero una serie di studi relativi alla trapiantabilità di tessuti tumorali tra diversi topi, proseguendo una linea di ricerca iniziata da Tyzzer nel laboratorio di Leo Loeb, uno dei principali embriologi sperimentali di inizio secolo. Nel 1916 diedero una prima interpretazione "mendeliana" dei fenomeni osservati, dal momento che non tutti i topi erano suscettibili al trapianto di tessuti tumorali²⁹. Questi studi furono utili a Peter Gorer, un patologo londinese stava lavorando sulle proprietà immunologiche dei sieri umani. Nel 1936 dimostrò che nel siero ottenuto da sangue umano fosse possibile distinguere almeno due tipi antigenici di sangue murino³⁰, e l'anno successivo mise in correlazione i risultati di Tyzzer e Little con gli antigeni ematici: i fattori responsabili della reazione di agglutinazione con i sieri sono gli stessi che rendono suscettibili al trapianto di tumori allogenici. Aveva poi evidenziato che la resistenza al trapianto del tumore era dovuto alla presenza di antigeni cellulari e alla formazione di anticorpi contro quell'antigene: tutto ciò grazie a un

gene che controlla queste reazioni immunitarie. L'antigene responsabile del rigetto dei tumori venne detto antigene II, (divenuto H-2 in seguito alle ricerche che Gorer portò avanti dopo la seconda guerra mondiale in collaborazione con George D. Snell): apparve l'idea che esista un "gene dell'istocompatibilità"³¹. Il locus H-2 era quindi stato individuato come locus principale per l'istocompatibilità nel topo, successivamente denominato anche *Major Histocompatibility Complex* (MHC). Questo locus, secondo gli autori, aveva "una lunga serie di alleli", cioè poteva presentarsi in numerose forme diverse, come fu infatti verificato decenni dopo. Contemporaneamente, Peter Medawar dimostrava, sulla base di esperimenti condotti sui conigli, che alla base dei fenomeni di rigetto dei trapianti di pelle vi era un fenomeno immunitario acquisito, in cui era fondamentale il comportamento dei linfociti³².

Sulla base delle conoscenze sviluppate sul topo e sui conigli, si sviluppò anche la ricerca sull'istocompatibilità nella nostra specie. Nel 1952 fu Jean Dausset a notare che il siero di una donna politrasfusa era in grado di agglutinare i globuli bianchi di un altro individuo, ma ci vollero altri sei anni prima che Dausset riuscisse a identificare un antigene leucocitario, che in questo caso era l'unico che non suscitava reazioni immunitarie nei sieri con cui veniva in contatto³³. Dalle iniziali dei cognomi dei tre donatori cui apparteneva, questo antigene fu chiamato MAC: si scoprì poi che in realtà non suscitava reazioni perché largamente diffuso nella popolazione francese.

Contemporaneamente, altri due gruppi di ricerca arrivavano alla stessa conclusione. Negli USA, Rose Payne, la quale aveva già avviato una collaborazione con Dausset sull'uso dei metodi di leucoagglutinazione, evidenziava l'esistenza di reazioni immunitarie legate agli antigeni dei leucociti nelle donne con più figli, sensibilizzate da antigeni leucocitari che i feti ereditavano dal padre³⁴. In Olanda, Jon van Rood ricercatore dell'Università di Leyden, aveva notato contemporaneamente e indipendentemente lo stesso fenomeno indotto

dalle gravidanze multiple³⁵. Negli anni successivi van Rood aveva poi messo a punto un metodo di leucoagglutinazione molto più affidabile e preciso nel discernere gli antigeni di quello di Dausset. Inoltre, l'uso di uno dei primi computer gli permise di analizzare con maggior facilità un panel di sieri più ampio degli altri gruppi. Grazie a questi mezzi, van Rood e il suo gruppo riconobbero due antigeni, chiamandoli 4a e 4b (poiché li ritenevano alleli dello stesso locus)³⁶. Ulteriori antigeni vennero identificati dal gruppo di Rose Payne, con la collaborazione del genetista inglese Walter Bodmer, con la denominazione LA1 e LA2.

In questo quadro, Ceppellini entrò come l'unico, insieme a Bodmer, che potesse essere definito propriamente un genetista, diventando da subito uno degli elementi più preziosi e importanti del network internazionale che si stava formando intorno alle ricerche sull'HLA. L'interesse per i fenomeni immunitari, al di là dei metodi sierologici che erano il fondamento della sua attività, fu stimolato dalla collaborazione con Henry Kunkel e dai successivi studi sul lupus condotti a Milano all'Istituto Sieroterapico.

Tuttavia, il primo segno nella storia dell'HLA Ceppellini lo lasciò già nel 1956. A un convegno sentì parlare Jean Dausset, il quale era alla ricerca degli anticorpi contro i leucociti e non riusciva a venire a capo del problema, poiché i dati non mostravano elementi coerenti. In quell'occasione, Ceppellini diede un suggerimento fondamentale, seppur ovvio dal punto di vista di un genetista: utilizzare i gemelli omozigoti, così da avere la possibilità di caratterizzare l'origine genetica degli antigeni che suscitano la risposta anticorpale³⁷. Già all'inizio degli anni Sessanta, dunque era chiaro che gli antigeni leucocitari, identificati tramite il test di leucoagglutinazione di Dausset che sfruttava i sieri di politrasfusi e di madri pluripare, avevano una componente genetica³⁸.

Passò comunque qualche anno perché Ceppellini entrasse direttamente nel campo dell'HLA. Divenuto, dopo il concorso del 1960,

professore di genetica medica a Torino (dal 1962) e quindi direttore dell'Istituto di Genetica medica dell'ateneo, aveva finalmente la possibilità di creare una scuola e gestire in maniera autonoma anche i rapporti con i ricercatori stranieri. Un esempio fu quello di Fritz Bach, che Ceppellini invitò a Torino dopo l'International Genetics Congress a L'Aia nel 1963. Ceppellini era appunto un nuovo arrivato nel campo dell'HLA e stava cominciando a presentare le prime ricerche in quest'ambito, e invitò Bach a Torino per mostrare il metodo presentato nel congresso in Olanda, cioè la Mixed Leukocyte Culture come test per l'istocompatibilità fra due individui. Il metodo MLC fu poi largamente usato come test di compatibilità, sia in alternativa agli strumenti sierologici per l'identificazione degli antigeni, che come strumento clinico. Bach, del periodo trascorso a Torino nel 1963, ricorda che "Living and working with Ceppellini during that period provided me with an opportunity to observe closely the workings of his extraordinary mind, his ebullient personality, and to begin a long collaboration and friendship. He was a creative, critical scientist who drove himself and others to achieve perfection"³⁹.

In quel periodo, Ceppellini quindi entrò in un network di collaborazione internazionale che si stava formando. Accanto ai gruppi pionieri dell'HLA (Parigi, Stanford, Leyden) si affiancò la Duke University con Fritz Bach e Bernard Amos, University of California – Los Angeles con Paul Terasaki e Roy Walford, l'università di Aarhus in Danimarca (Flemming Kissmeyer-Nielsen), e a Londra, in diverse istituzioni, Richard Batchelor, che era cresciuto nel laboratorio di Peter Gorer. E ovviamente Torino, dove Ceppellini aveva non solo il supporto dell'università ma dove anche il CNR investì nella creazione di un centro per l'istocompatibilità attraverso la Commissione per lo studio della genetica e il Centro Nazionale per la Genetica poi. Quest'ultima rappresentò il culmine dello sforzo di gruppo dei genetisti italiani per consolidare i risultati ottenuti, in termini anche di prestigio culturale interno al CNR, e di fatto rap-

presentò il principale finanziatore della ricerca genetica al di fuori dell'università, accompagnando, seppur in modo insufficiente, lo sviluppo della disciplina negli anni Sessanta⁴⁰. Inoltre, la dimensione internazionale acquisita dal gruppo di Cepellini è testimoniata dai tanti finanziamenti che negli anni Sessanta riuscì ad ottenere da fonti internazionali: EURATOM, National Heart Foundation, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), US Atomic Energy Commission.

Il network HLA si consolidò attraverso una serie di incontri nelle diverse sedi, i cosiddetti International Histocompatibility Workshop, in cui si misero le basi per la comprensione definitiva del funzionamento del sistema di antigeni leucocitari e della loro genetica. Il primo di questi workshop fu ospitato dalla Duke University nel 1964, e Cepellini era considerato ormai un membro a tutti gli effetti di questo gruppo ristretto composto di medici di diverse specializzazioni, biologi di ogni estrazione (c'era chi lavorava soprattutto con i topi), e (pochi) genetisti⁴¹. Il "padrone di casa" era in questo caso Bernard Amos, e fu inaugurata una modalità nuova di collaborazione, i cosiddetti "wet workshop". Infatti, questi incontri combinavano la discussione teorica con la ricerca dei metodi migliori per il riconoscimento dell'istocompatibilità tra individui. In questo primo workshop, veniva finalmente evidenziata l'importanza clinica della scoperta di Dausset, Payne e Van Rood, e l'introduzione del workshop da parte di Paul Russell sottolineava proprio come il futuro dei trapianti d'organo dipendesse in maniera cruciale dai risultati ottenuti da chi stava lavorando sugli antigeni leucocitari⁴². In questo workshop, Cepellini presentò un paper sulla possibilità di utilizzare delle multitransfusioni in modo mirato così da far produrre allo stesso individuo⁴³ degli anticorpi in grado di riconoscere diversi antigeni leucocitari. Allo studio avevano collaborato Pier Luigi Mattiuz e Emilio Sergio Curtoni, due dei più importanti allievi di Cepellini che ricopriranno poi importanti incarichi all'interno dell'università

di Torino e nelle varie organizzazioni dedicate ai trapianti⁴⁴. Tuttavia, il workshop del 1964 finì in un nulla di fatto da diversi punti di vista. Nella parte pratica, infatti, i diversi gruppi utilizzavano metodi troppo diversi, testandoli su cellule diverse e su sieri diversi, così che un vero confronto per la standardizzazione risultava impossibile. Inoltre, dal punto di vista teorico, si era ancora molto lontani dalla proposta di una teoria unificante che rendesse ragione dei dati disponibili in termini di controllo genetico dell'istocompatibilità. Il problema era infatti capire quanti fossero i sistemi genetici coinvolti, e il modello dei gruppi sanguigni, in cui sono molti diversi loci indipendenti ad essere responsabili delle diverse caratterizzazioni (ABO, Lewis, MN, ecc.), ebbe una certa importanza nell'orientare le ipotesi di lavoro: "the idea that there would be one major histocompatibility complex was non-existent"⁴⁵. Il workshop del 1963 fu comunque importante per due aspetti. Il primo, squisitamente tecnico ma fondamentale, fu l'introduzione da parte del gruppo di Terasaki del test di microcitotossicità, un esame utile a tipizzare gli antigeni leucocitari utilizzando solo un microlitro di antisiero. L'alta specificità e la rapidità del test (che consentiva la realizzazione di molti test in pochi minuti) ha fatto sì che nel giro di tre anni praticamente tutti i gruppi del network dei workshop internazionali di istocompatibilità adottassero questo metodo: nel 1968 divenne lo standard degli NIH, e due anni dopo uno standard riconosciuto internazionalmente. Proprio il superamento dei vari metodi di leucoagglutinazione, poco affidabili per diverse ragioni, ha reso possibile comprendere l'unicità del locus HLA. La seconda innovazione è invece proprio la creazione del network internazionale degli Histocompatibility workshop, con scambi multilaterali di ricercatori, metodi e tecnologie e in definitiva uno sforzo collaborativo internazionale che non aveva precedenti. Un esempio è fornito dal gruppo di Ceppellini stesso, che in quegli anni ospitò – come detto – Fritz Bach ed ebbe un fitto scambio di studiosi con il laboratorio di Payne e Bodmer in California:

Domenico Bernoco, Vincenzo Miggiano e Mattiuz vi trascorsero da pochi mesi a qualche anno alla metà degli anni Sessanta. Uno dei difetti del workshop, l'impossibilità di comparare i risultati, fu superato con il secondo workshop, organizzato a Leiden da Jon Van Rood nell'agosto del 1965. In quest'occasione, il laboratorio ospitante mise a disposizione un panel di 45 donatori di sangue, così che tutti i laboratori avrebbero potuto lavorare con lo stesso materiale: i risultati sarebbero quindi stati direttamente confrontabili tra loro. Grazie a questo nuovo approccio, nel II workshop si riuscì a stabilire le prime equivalenze tra i primi sistemi antigenici ipotizzati dai diversi gruppi: il MAC (o HU-1) di Dausset, LA1 e LA2 di Payne, 4a e 4b di Van Rood. Inoltre, proprio in quel workshop furono definitivamente messi in relazione la reazione di rigetto dei trapianti e gli antigeni leucocitari. L'equipe di van Rood, con il metodo messo a punto dal chirurgo Felix Rapaport (il quale collaborò attivamente allo studio dell'istocompatibilità), ripeté nella nostra specie gli esperimenti di trapianto di pelle che pochi anni prima Peter Medawar aveva fatto con i conigli. Avendo quindi una tipizzazione antigenica affidabile, era possibile immunizzare dei volontari con dei leucociti proveniente da un donatore noto e con un solo antigene. Dopo qualche tempo, ai volontari veniva applicato un pezzetto di pelle di un donatore anch'esso caratterizzato rispetto a un solo antigene, e si attendeva la risposta dell'organismo. La velocità della risposta di rigetto era direttamente correlata alla presenza nel donatore di pelle dell'antigene contro cui era stata fatta l'immunizzazione, dimostrando così definitivamente che gli antigeni leucocitari suscitano una risposta immunitaria nei confronti del trapianto. Il gruppo di Ceppellini fu l'unico in questo workshop, insieme a quello di Terasaki, ad utilizzare il test di microcitotossicità (insieme al più classico test di leucoagglutinazione), contribuendo quindi alla diffusione di questo metodo. Inoltre, il gruppo di Torino presentò una memoria sulla genetica dell'istocompatibilità in cui si tratteggiavano le

basi teoriche per un approccio sperimentale alla questione dell'eredità degli antigeni, concentrandosi sull'uso sistematico dei trapianti di pelle e quindi evidenziando la necessità di usare le famiglie come banco di prova per identificare le modalità di trasmissione dei caratteri genetici ricercati⁴⁶. Questo approccio fu alla base anche di un'importante pubblicazione uscita l'anno successivo che estendeva le sperimentazioni sui trapianti di pelle, organizzando sistematicamente 95 scambi tra volontari sani divisi tra non imparentati, genitori e figli, fratelli e sorelle⁴⁷. Rispettivamente, i trapianti risultavano avere una sopravvivenza media di 12.1, 14.1 e 16.7 giorni. Questi dati corrispondevano con i dati provenienti dagli interventi di trapianto di rene da vivente, iniziati nel 1954 e che ormai fornivano dati piuttosto corposi sulla sopravvivenza di lungo periodo dei pazienti.

Torino 1967

Il III workshop ebbe luogo a Torino, e aveva come scopo non più solo l'identificazione degli antigeni leucocitari e la standardizzazione delle tecniche. Ceppellini, infatti, puntò a chiarire in modo definitivo la genetica della questione, e quindi organizzò tutto in modo che i diversi gruppi concorressero a questo scopo: "the main purpose of the Workshop was in fact to provide a decisive answer to question whether the antigenic determinants that are significantly associated in the population with antigens 4a/4b of van Rood ..., and respectively with antigens of the LA series of Payne and coworkers... belong to one or more genetic systems"⁴⁸.

Il terzo IHW è stato definito il "trionfo di Ceppellini"⁴⁹ per il risultato ottenuto, cioè la dimostrazione che gli antigeni leucocitari sono controllati da un unico locus. L'organizzazione fu principalmente a carico dell'unità torinese, anche se vi fu molta collaborazione da parte degli olandesi. Infatti, i campioni da analizzare furono raccolti sia in Piemonte che a Leiden, e le nuove macchine di calcolo usate da Van Rood furono sfruttate per fare le analisi necessarie. Il tutto

avveniva in tempo quasi reale: ogni giorno si spedivano per via aerea le schede perforate con cui venivano memorizzati i dati ottenuti a Torino, e a Leiden il computer restituiva i risultati, che quindi venivano comunicati a Torino. L'uso di macchine era reso necessario dalla mole di analisi effettuate: 11 famiglie e 21 donatori non imparentati, per un totale di 476 sieri con 196 specificità antigeniche. I risultati di ogni antigene erano poi confrontati con quelli di tutti gli altri antigeni, e quindi con un totale di circa 19000 combinazioni. Ogni gruppo di ricercatori non era al corrente dell'identità e delle relazioni di parentela del donatore di un particolare siero, così da assicurare la totale imparzialità delle analisi effettuate.

Nel corso della conferenza che aveva preceduto la parte di laboratorio, Ceppellini aveva presentato uno studio su un campione di famiglie ancora più ampio (trenta) con oltre 200 individui coinvolti: "The data...fully confirm that the majority of antigenic factors on leukocytes are controlled by one chromosomal region"⁵⁰. A questo proposito, non poteva non mettere sul tavolo la questione evolutiva. Era infatti evidente che questo locus fosse estremamente diversificato, con numerosi alleli, con un basso livello di ricombinazione (cioè, estremamente coeso). In altre parole, che la selezione naturale avesse fortemente agito su questa regione del genoma per mantenerla stabile nel corso del tempo ma al tempo stesso capace di generare diversità tramite l'incrocio. Ceppellini introdusse inoltre un'innovazione terminologica di grande successo, proponendo di sostituire la parola "fenogruppo", usata sin dal 1955 per indicare la combinazione di determinanti antigenici controllati da un allele. In opposizione a fenotipo e genotipo, il fenogruppo era ciò che veniva dedotto da un'analisi genetica (e quindi non era il fenotipo osservato) e controllato da uno dei due alleli omologhi. Per evitare la confusione tra fenotipo e fenogruppo, e quindi sottolineare che quest'ultimo non è osservato nell'individuo, Ceppellini propose di usare il termine *aplotipo* (da *απλος*, singolo) per indicare il prodotto di un allele sin-

golo di un gene. Con il tempo e lo sviluppo delle tecniche di analisi genetica e genomica, il termine aplotipo è venuto a significare un insieme di alleli trasmessi insieme di generazione in generazione o che sono statisticamente associati. Il sistema degli antigeni leucocitari si prestava benissimo a essere definito in termini di aplotipo, proprio per la grande diversità allelica e la coesione che lo caratterizzano. Sempre in prospettiva terminologica, il workshop torinese costituisce una pietra miliare per la scelta di nomenclatura che venne fatta proprio in quel contesto. Alla luce dei risultati dell'analisi genetica, si decise di utilizzare la dicitura HL-A (fusione del simbolo di Dausset, Hu, e di quello di Payne e Bodmer, LA) per identificare il locus in questione, superando le divisioni e le questioni di priorità che sembravano potessero ostacolare un tale scelta di buon senso. Le cose si sono poi evolute con la scoperta dei diversi loci HLA, che hanno di fatto cambiato la convenzione d'uso stabilita a Torino⁵¹ e quindi il trattino scomparve e la A è divenuta l'iniziale di "antigen". La nomenclatura dell'HLA divenne ufficiale dall'anno successivo, con la creazione da parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità di un comitato apposito, che si incontrò per la prima volta a New York nel settembre del 1968 e stabilì che i diversi alleli venissero indicati dalla sigla HLA e da un numero⁵². Ceppellini ebbe un ruolo importantissimo nel comitato OMS, e grazie alla sua notevole rete di contatti – non solo i genetisti, ma anche i tanti ematologi con cui aveva lavorato già negli anni Cinquanta – cerco un ampio consenso per le decisioni prese dal comitato. Per esempio, nel 1967 discusse con molti ematologi l'utilizzo della sigla Hu (per Hystocompatibility-Human), come proposto inizialmente da Dausset. Tuttavia, Hu era già utilizzato proprio come simbolo di un antigene africano appartenente al sistema MNS, e quindi poi la scelta cadde su HL-A⁵³ (unendo Hu e LA), nonostante Ceppellini preferisse in realtà un sistema completamente numerico, quale quello da poco adottato dall'OMS per le immunoglobuline umane⁵⁴ su proposta di un comitato di cui faceva parte lo stesso Ceppellini⁵⁵.

Da ultimo, del workshop torinese va ricordata la proposta fatta da van Rood per la creazione di una rete europea dei trapianti (inizialmente solo quelli di rene), che prevedeva la collaborazione dei diversi centri dove le procedure chirurgiche potevano essere effettuate. Grazie alle nuove tecniche di tipizzazione, i centri potevano immettere in un database i dati immunologici relativi ai loro pazienti in attesa di trapianto e nel momento in cui fosse stato disponibile un organo, sarebbe stato possibile tipizzare il tessuto e destinarlo ai candidati con maggiore compatibilità. Il network fu battezzato da van Rood *Eurotransplant*, ed è tuttora attivo in sette paesi europei. La creazione di questo network è estremamente interessante perché rappresenta un caso di ricerca traslazionale molto rapida, in cui nel giro di pochissimi anni la ricerca di base si è tradotta in un reale sviluppo per la clinica dei trapianti.

Torino fu l'ultimo workshop in cui la parte di laboratorio poteva essere ospitata da un'unica istituzione, e quindi la natura degli IHW cambiò: la parte da "bancone" veniva fatta nei rispettivi laboratori con i sieri spediti prima della conferenza e testati nei diversi centri. Gli incontri erano quindi esclusivamente teorici, e si discutevano i risultati ottenuti in altre sedi. Ciò non toglie che molti importanti studi venissero presentati alla comunità HLA in quel contesto, e proprio dall'accordo raggiunto in quelle sedi traevano legittimità nuovi metodi, la nomenclatura e la descrizione teorica della genetica dell'HLA. Con gli anni, si confermò quindi l'importanza di questo sistema genetico, mostrandone per esempio l'associazione dell'HLA con diverse malattie (per esempio, la spondilite anchilosante), anche in termini di resistenza⁵⁶. L'importanza dello studio dell'HLA è stata poi evidenziata anche al di fuori del campo strettamente clinico-immunologico, e in particolare Ceppellini ne sottolineò l'importanza come caso di studio per l'evoluzione. L'HLA è infatti un sistema altamente conservato lungo la filogenesi, e la "regione è rimasta relativamente immutata per milioni di anni, come dimostrato dalle

frequenze di ricombinazioni molto simili... nell'uomo e nel topo"⁵⁷. Come spiegare ciò? Secondo Ceppellini, "solo una pressione selettiva favorevole ad alcune associazioni tra alleli ai due estremi della regione HLA può spiegare lo squilibrio persistente" nella distribuzione statistica degli alleli, così che si può "considerare questa regione un tipico esempio, negli organismi superiori, di un blocco epistatico di informazione genetica mantenuto compatto attraverso l'evoluzione". Questa conservazione evolutiva era dovuta, secondo Ceppellini, al fatto che questo "super gene" controlla diversi aspetti della morfologia e della fisiologia della superficie cellulare, e i suoi componenti sono originati da fenomeni di duplicazione genica e da successiva evoluzione darwiniana. Una visione ampiamente confermata da decenni di ricerche sull'evoluzione dell'HLA nella nostra e nelle altre specie⁵⁸.

Quando nel 1970 Ceppellini partecipò al quarto workshop, era già affiliato in un'istituzione diversa dall'Università di Torino, pur mantenendo la cattedra di genetica medica⁵⁹ e la posizione di direttore nel Centro di Studio per l'Immunogenetica e l'Istocompatibilità finanziato dal CNR. Quell'anno si era infatti spostato al Basel Institute of Immunology⁶⁰ dove aveva proseguito gli studi sull'HLA ma dove avrebbe anche affrontato nuove sfide, quali lo sviluppo degli anticorpi monoclonali, un nuovo strumento che ha rivoluzionato la ricerca biomedica negli ultimi decenni. Ceppellini ne intuì da subito le grandi possibilità dal punto di vista dell'analisi immunologica, e vi si dedicò con la consueta energia per sfruttarne le potenzialità nella comprensione delle proteine di superficie delle cellule⁶¹. Si era quindi creato un "supergene" Torino-Basilea, fatto appunto di tre "loci strettamente uniti"⁶² e di uguale importanza. Il centro del CNR, infatti, era parte della collaborazione internazionale con l'OMS nonché laboratorio italiano di riferimento per l'HLA. Nella lista dei suoi collaboratori si trovano tutti i principali ricercatori di genetica umana dei decenni successivi, e che da Torino hanno costituito

una vera e propria scuola: Domenico Bernoco, Angelo Carbonara, Emilio Curtoni, Mario De Marchi, Giovan Battista Ferrara, Alma L. Luzzatti, Pier Luigi Mattiuz, Fabio Malavasi, Vincenzo Miggiano, Alberto Piazza, Massimo Trucco, e molti altri. È questa probabilmente la più sostanziosa eredità di Cepellini per la scienza italiana.

Conclusioni

Dopo l'esperienza a Basilea, nel 1978 Cepellini rientrò definitivamente in Italia (pur mantenendo l'affiliazione in Svizzera) ottenendo la cattedra di immunologia clinica e poi di genetica umana all'università di Milano e conservando la direzione del centro CNR di Torino. Le sue ricerche continuarono a concentrarsi sull'uso degli anticorpi monoclonali nell'analisi dei loci HLA e ovviamente sui diversi aspetti della genetica e del sistema immunitario, sempre con il consueto intuito e la capacità critica che tutti i colleghi gli hanno riconosciuto. Tuttavia, la sua salute peggiorò progressivamente e già a partire dagli anni Settanta ciò ostacolò la sua attività scientifica. Del tutto casualmente, ciò si sovrappose a una sorta di recessione nel mondo scientifico italiano, che all'inizio degli anni Settanta ha visto il progressivo ridursi dei finanziamenti stranieri e l'assenza di crescita di quelli nazionali⁶³. Per un gruppo come quello di Cepellini, fortemente internazionale nella sua vocazione di ricerca, questo è stato un problema importante da affrontare. Come si è visto, e come si evince dai documenti d'archivio, Cepellini si rivolse a moltissime risorse, soprattutto statunitensi, per i propri studi⁶⁴, integrando ovviamente i finanziamenti del CNR che negli anni Sessanta investì molto sulla ricerca genetica e biofisica, contribuendo così a modernizzare le scienze della vita in Italia. Ruggero Cepellini e il suo gruppo di Torino sono stati un luogo fondamentale sia per lo sviluppo della ricerca di base che per le applicazioni cliniche, una peculiare sovrapposizione dovuta alla particolare natura dell'oggetto di ricerca che come abbiamo visto ha favorito la traduzione dei risultati di laboratorio in

pratiche mediche. Ciò è stato un successo anche per l'influenza e il prestigio che un gruppo di ricercatori è riuscito ad ottenere grazie agli importanti risultati conseguiti. Grazie infatti alle scoperte HLA si è dato il via a un nuovo movimento per l'implementazione dei trapianti, anche influenzando la cultura diffusa nel pubblico e modificando pregiudizi e credenze. In modo simile, altri genetisti in Italia erano riusciti a vincere resistenze politico-religiose per mettere a punto campagne di screening contro la microcitemia (a partire dagli anni Cinquanta) e per la diagnosi prenatale del tratto talassemico (negli anni Settanta)⁶⁵. Non c'è dubbio che anche l'attività pubblica di personaggi del calibro di Ceppellini, di Buzzati-Traverso, di Montalenti, ecc. abbia contribuito al successo di queste campagne.

Anche per questo motivo, non sorprendono le dimensioni raggiunte dalla ricerca in immunogenetica e in particolare nel campo dell'HLA negli anni Sessanta. Questo tipo di ricerca, e in particolare l'organizzazione che ha creato e mantenuto i workshop, può forse essere definito un esempio di *big science* nelle scienze biomediche. Esso ha tuttavia esibito caratteristiche nuove rispetto al passato. Se infatti la "classica" *big science* aveva avuto luogo in un luogo piuttosto definito, o almeno all'interno di un unico paese, la caratteristica di rete del campo dell'HLA è una novità, così come la grande varietà di paesi che hanno preso parte a questa impresa. Nella ricerca sull'HLA sono infatti confluiti ricercatori da diversi paesi anche tradizionalmente fuori dalla mappa della scienza d'avanguardia, che hanno avuto la possibilità di mettere a frutto tradizioni locali (per esempio, l'immunologia in Danimarca) o hanno sfruttato l'occasione per entrare in contatto con comunità di ricerca più sviluppate e di colmare ritardi (è in parte anche il caso dell'Italia). Ciò evidenzia anche come progressivamente, nel corso del Novecento, la ricerca scientifica sia divenuta un'impresa collettiva, pur se legata indissolubilmente alla creatività dei singoli⁶⁶. La varietà dei finanziamenti ricevuti è ugualmente qualcosa di notevole, e ha anche a che fare con la diversità dei

ricercatori in gioco, che abbiamo visto essere di provenienze disciplinari assai diverse e che quindi hanno contribuito a far confluire fondi e programmi di ricerca in qualcosa che pian piano ha avuto confini più definiti. La scoperta dell'HLA e dei suoi meccanismi genetici può essere quindi considerata un momento centrale in un processo più ampio di definizione di uno spazio epistemico nuovo⁶⁷, con attori, strumenti e oggetti di ricerca di significato completamente diverso. Infatti, insieme ai risultati ottenuti sull'origine della diversità anticorpale e sui meccanismi di riconoscimento *self/non self*, si è arrivati a cambiare il senso del termine "immunogenetica", che è scivolato dall'essere indicazione di una tecnica – "lo studio dei poliformismi geneticamente determinati con tecniche immunologiche"⁶⁸ – a un dominio diverso, cioè lo studio delle componenti genetiche del sistema immunitario. In questo spostamento, ovviamente, si è assistito a diversi ribaltamenti di ruoli. Per fare un esempio, i sieri estratti dai pazienti diventano nella prima metà del Novecento degli strumenti di laboratorio utilissimi, e come tali standardizzati a livello internazionale. Finiscono tuttavia per diventare qualcosa di diverso, perché sono i sieri stessi a suscitare le reazioni immunitarie e quindi a esibire gli antigeni che diventano il nuovo oggetto di studio per definire l'identità immunitaria di un individuo, che diventa così associato univocamente al proprio aplotipo HLA. Da questo punto di vista, si dà anche il via a un cambiamento nel nostro concetto di individualità, che trova nell'HLA una nuova dimensione biologico-evolutiva. Se infatti l'HLA è un sistema estremamente conservato nel corso dell'evoluzione, d'altra parte la sua grande multiformità, espressa con un numero molto di alleli per ogni locus (sono noti a oggi oltre diecimila alleli) è l'evidente risultato di una pressione selettiva a favore di questa diversità. L'HLA identifica non solo i singoli individui, ma porta inscritta la storia della nostra specie. La grande complessità del sistema HLA e in generale del sistema immunitario mostra inoltre come sia necessario, nel considerare la

fisiologia del nostro genoma, si debba ragionare in termini di interazioni tra geni, e non sul singolo gene. I blocchi epistatici di informazione genetica detti da Ceppellini “aplotipi”, nonché gli studi sulle diverse interazioni tra i geni nel creare i fenotipi dei sistemi dei gruppi sanguigni, hanno messo l’accento proprio su questo aspetto di architettura interattiva del genoma e la possibilità di sfruttare questa caratteristica per analizzarne l’evoluzione darwiniana.

Ceppellini morì a Cavi di Lavagna nel giugno 1988, dove aveva una casa, per un tumore al polmone diagnosticato l’anno precedente. Nonostante la malattia, era rimasto attivo fino alla fine, continuando a pensare esperimenti e persino offrendo all’amico e collega Bodmer un prelievo delle sue stesse cellule tumorali per un’eventuale analisi genetica e la derivazione di una linea cellulare⁶⁹. Leggere i necrologi scritti dai suoi amici, colleghi e allievi rende l’idea di quanto sia stato influente non solo nella scienza ma anche nelle persone stesse, colpite dal suo fascino intellettuale e dalla costante aspirazione a migliorare se stesso e chi lavorava con lui⁷⁰.

Ringraziamenti

Si ringrazia inoltre sir Walter Bodmer che a più riprese ha accettato di discutere la storia dell’HLA e di Ceppellini e ha messo a disposizione le sue carte prima di donare il suo archivio all’Università di Oxford, dove è ora accessibile presso la Bodleian Library. Si ringraziano inoltre i colleghi dell’Unità di Storia della medicina, in particolare Gilberto Corbellini, Rossella Costa e Giulia Frezza, per commenti e aiuti nel corso della revisione dell’articolo.

Il lavoro è stato supportato da una borsa di ricerca della Fondazione Filippo Burzio di Torino e dal progetto del Ministero dell’Università, Istruzione e Ricerca – Futuro in Ricerca 2010 RBF10Q67A_002 “I nomi del male, le parole del medico”.

BIBLIOGRAFIA E NOTE

1. Si veda FAURI F., *Il Piano Marshall e l'Italia*. Bologna, Il Mulino, 2010.
2. L'ERP diede 1.353.035,077 dollari per l'acquisto di attrezzature scientifiche, circa un millesimo dello stanziamento per merci gratuite dell'ERP. Altri fondi andarono per restauri e risistemazioni di edifici connessi alla ricerca scientifica, ma in misura poco significativa rispetto ad altri settori. Cfr. EUROPEAN RECOVERY PROGRAM. *L'ERP in Italia*. Roma, Missione speciale per la MSA in Italia, Divisione informazioni, Ufficio stampa, 1952.
3. Cfr. POGLIANO C., *Bachi, polli e grani. Appunti sulla ricezione della genetica in Italia (1900-1953)*. Nuncius 1999; XIV(1): 133-68; VOLPONE A., *Gli inizi della genetica in Italia*. Bari, Cacucci, 2008. Si veda anche MONTALENTI G., *Le origini della ricerca genetica in Italia*. Dattiloscritto, Archivio Montalenti, busta 45/2 e BARIGOZZI C., *Genetica e Genetisti*. Memorie Lincee. Scienze fisiche e naturali 1993; IX(2):5-25.
4. VOLPONE A., *The Early Spreading of Genetics in Italy and the Role of the Zoological Station of Naples 'Anton Dohrn' (SZN)*. Verhandlungen zur Geschichte und Theorie der Biologie 2004; 11:107-21.
5. Montalenti fu il segretario scientifico del IX congresso internazionale di genetica tenutosi a Bellagio, che segnò il ritorno della genetica italiana sulla scena internazionale. Si veda CASSATA F., *Un battesimo a Bellagio: il IX Congresso internazionale di genetica (1953)*. Medicina e Storia 2007; 13: 5-32; CASSATA F., *The Struggle for Authority over Italian Genetics: The Ninth International Congress of Genetics in Bellagio, 1948-53*. In GAUSEMEIER B., MULLER-WILLE S., e RAMSDEN E., *Human Heredity in the Twentieth Century*. London, Pickering and Chatto, 2013, pp.217-28.
6. Su Buzzati-Traverso si veda: CAPOCCI M., e CORBELLINI G., *Adriano Buzzati-Traverso and the foundation of the International Laboratory of Genetics and Biophysics in Naples (1962-1969)*. Studies in History and Philosophy of Science Part C: Biological and Biomedical Sciences 2002; 33(3): 489-513; CASSATA F., *L'Italia intelligente. Adriano Buzzati-Traverso e il laboratorio internazionale di genetica e biofisica (1962-69)*. Roma, Donzelli, 2013.
7. Su queste vicende, si veda: BIANCO SILVESTRONI I., *Storia della microcitemia in Italia*. Roma, Giovanni Fioriti, 2002.
8. L'impostazione iniziale del Centro milanese risentiva chiaramente delle idee del regime. La Gianferrari nel 1941, per esempio, descrivendo gli obiettivi del centro, parlava di "bonifica" del "materiale umano" che migrava verso le città dalle valli alpine, e quindi della possibilità per gli industriali di avvantaggiarsi per il

- "reclutamento delle maestranze" conoscendo le "località ove determinati talenti tecnici, per virtù ereditaria di uno o più ceppi, sono particolarmente frequenti" GIANFERRARI L., *Il centro milanese per gli studi di genetica umana*. Milano. Rivista mensile del Comune, 1941; settembre: p. 677-78.. Sull'attività del centro, si veda anche GIANFERRARI L., *20 anni di attività del Centro di Studi di Genetica Medica dell'Università di Milano*. Minerva Medica 1960; 51:1549-50.
9. CEPPELLINI R., IKIN E. W., e MOURANT A. E., *A new allele of the Rh gene E*. Boll Ist Sieroter Milan 1950; 29(3-4):123-4.
 10. Si veda BANGHAM J., *Writing, printing, speaking: Rhesus blood-group genetics and nomenclatures in the mid-twentieth century*. Br J Hist Sci 2014; 47(173 Pt 2): 335-61.
 11. CEPPELLINI R., TECILAZICH F., e NASSO S., *La malattia emolitica del neonato*. Milano, Istituto Sieroterapico Milanese Serafino Belfanti, 1952.
 12. Vd. LIPPHARDT V., *The Jewish community of Rome: An isolated population? Sampling procedures and bio-historical narratives in genetic analysis in the 1950s*. Biosociety 2010; 5: 306-29. GORMLEY M., *Geneticist L.C. Dunn: Politics, Activism, and Community*, PhD dissertation, University of Oregon, 2006.
 13. L'azione di regolazione in trans si ha quando un gene viene attivato o represso da un gene situato in una regione di DNA lontana dal gene regolato. Se invece il gene regolatore è parte della stessa sequenza di DNA del gene controllato, si parla di regolazione in cis.
 14. Nelle cellule umane (e in generale negli organismi diploidi) i cromosomi sono a coppie: uno ereditato dalla madre e l'altro dal padre. I due cromosomi che formano una coppia sono detti omologhi.
 15. CEPPELLINI R., DUNN L. C., e TURRI M., *An Interaction Between Alleles At The Rh Locus In Man Which Weakens The Reactivity Of The Rh(0) Factor (D)*. Proc Natl Acad Sci U S A 1955; 41(5): 283-8.
 16. CEPPELLINI R., SINISCALCO M., e SMITH C. A., *The estimation of gene frequencies in a random-mating population*. Ann Hum Genet 1955; 20(2): 97-115.
 17. CEPPELLINI R., *On the genetics of secretor and Lewis characters: a family study*. *Proceedings of the 5th Congress of the International Society of Blood Transfusion, Paris*. Basel, Karger, 1955, pp. 207-11.
 18. RACE R. R., e SANGER R., *Blood groups in man*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1954.
 19. CEPPELLINI R., DUNN L. C., e INNELLA F., *Immunogenetica II: Analisi genetica formale dei caratteri Lewis con particolare riguardo alla natura*

- epistatica della specificità serologica Le^b. *Folia Hereditaria et Pathologica* 1959; VIII(3): pp.261-96.
20. Il primo numero con il nuovo nome: fino ad allora si chiamava *Annals of Eugenics*.
 21. BIANCO I., et al., *Data for the study of linkage in man: microcythaemia and the Lewis-Secretor characters*. *Ann Hum Genet* 1954; 19(2): 81-9.
 22. BODMER W. F., *In memoriam Ruggero Ceppellini 1917-1988*. *Immunogenetics* 1989; 29(3):145-7; GANNETT L. e GRIESEMER J. R., *The ABO blood groups. Mapping the history and geography of genes in Homo sapiens*. In RHEINBERGER H.-J., e GAUDILLIÈRE J.-P., *Classical Genetic Research and its Legacy. The mapping cultures of twentieth-century genetics*. London, Routledge, 2004, pp.119-72. BANGHAM J., *Blood groups and human groups: Collecting and calibrating genetic data after World War Two*. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*; 2014; 47:74-86.
 23. FALK R., *Linkage: from particulate to interactive genetics*. *J Hist Biol* 2003; 36(1): 87-117; FALK R. *Applying and extending the notion of genetic linkage*. In RHEINBERGER H.-J., e GAUDILLIÈRE J.-P., *Classical Genetic Research and its Legacy. The mapping cultures of twentieth-century genetics*. London, Routledge, 2004, pp.34-56.
 24. CEPPELLINI R., *The usefulness of blood factors in racial anthropology (abstract)*. *American Journal of Physical Anthropology* 1955; 13: 389; CEPPELLINI R., *I Meccanismi evolutivi nelle popolazioni umane*. *La Ricerca Scientifica* 1957; 27 (supplemento): 3-23.
 25. CEPPELLINI R., *I Meccanismi evolutivi nelle popolazioni umane*. Op. cit. n. 24.
 26. CARCASSI U., CEPPELLINI R., e PITZUS F., *Frequenza della talassemia in quattro popolazioni sarde e suoi rapporti con la distribuzione dei gruppi sanguigni e della malaria*. *Bollettino dell'Istituto Sieroterapico Milanese* 1957; 36: 207-18.
 27. CANALI S., e CORBELLINI G., *Clinical, Epidemiological and Genetic Investigations on Thalassemia and Malaria in Italy*. In DRONAMRAJU K. R., *Malaria: Genetic and Evolutionary aspects*. Heidelberg, Springer Verlag, 2006.
 28. Nel 1960, tuttavia, con un altro concorso scandaloso, ebbe la cattedra di genetica medica all'Università di Roma. Si vedano i numerosi documenti al riguardo conservati negli archivi di Adriano Buzzati-Traverso e di Giuseppe Montalenti (conservati presso l'Unità di Storia della Medicina, Sapienza Università di Roma, nelle rispettive corrispondenze di quegli anni). Cfr.

- CASSATA F., *Molti, Sani e Forti. L'eugenetica in Italia*. Torino, Bollati Boringhieri, 2006.
29. LITTLE C. C., e TYZZER E. E., *Further experimental studies on the inheritance of susceptibility to a Transplantable tumor, Carcinoma (J. W. A.) of the Japanese waltzing Mouse*. J Med Res 1916; 33(3): 393-453.
 30. GORER P. A., *The detection of a hereditary antigenic difference in the blood of mice by means of human group a serum*. Journal of Genetics 1936; 32(1): 17-31.
 31. GORER P. A., *Studies on the genetic and antigenic basis of tumour transplantation. Linkage between a histocompatibility gene and "fused" in mice*. Proceedings of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences 1948; 135: 499-505.
 32. BRENT L., *A history of transplantation immunology*. San Diego, Academic Press, 1997; THORSBY E., *A short history of HLA*. Tissue Antigens 2009; 74(2):101-16.
 33. DAUSSET J., *Iso-Leuco anticorps*. Acta Haematol 1958; 20(1-4): 156-66.
 34. PAYNE R., e ROLFS M. R., *Fetomaternal leukocyte incompatibility*. J Clin Invest 1958; 37(12): 1756-63.
 35. VAN ROOD J. J., EERNISSE J. G., e VAN LEEUWEN A., *Leucocyte antibodies in sera from pregnant women*. Nature 1958; 181(4625): 1735-6.
 36. VAN ROOD J. J., VAN LEEUWEN A., e BOSCH L. J., *Leucocyte antigens and transplantation immunity. Proceeding of the Eight Congress of the European Society of Haematology, Vienna, 1961*. Basel, Karger, 1961, pp.199; VAN ROOD J. J., *Leucocyte grouping. A method and its application*. Leyden 1962. Thesis.
 37. L'aneddoto è raccontato sia da DAUSSET J., *Clin d'oeil à la vie. La grande aventure HLA*. Paris, Odile Jacob, 1998. che da BACH F. H., *Ruggero Ceppellini (1917-1988)*. Immunol Today 1988; 9(11): 335-7. Dausset pubblicò l'anno successivo lo studio sui gemelli omozigoti: DAUSSET J., e BRECY H., *Identical nature of the leucocyte antigens detectable in monozygotic twins by means of immune iso-leuco-agglutinins*. Nature 1957; 180(4599):1430.
 38. LALEZARI P., e SPAET T. H., *Studies on the genetics of leukocyte antigens*. Blood 1959; 14(6): 748-58; PAYNE R. e HACKEL E., *Inheritance of human leukocyte antigens*. Am J Hum Genet 1961; 13: 306-19.
 39. BACH F. H., *Ruggero Ceppellini (1917-1988)*. Op. cit. nota 37.
 40. Cfr. CANALI S., *Il Comitato Nazionale di Consulenza per la Biologia e la Medicina*. In SIMILI R., e PAOLONI G., *Per una Storia del Consiglio Nazionale delle Ricerche*. Bari-Roma, Laterza, 2001, 458-512; nonché i documenti relativi all'AGI nell'Archivio Montalenti, busta 76.

41. Secondo van Rood e van Leeuwen, furono Ceppellini e Bodmer a "insegnare la genetica" alla comunità HLA. Cfr. VAN ROOD J. J., e VAN LEEUWEN A., *The HLA history as seen from Leiden*. In TERASAKI P. I., *History of HLA: Ten Recollections*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991, pp.35-59.
42. AMOS D. B., e RUSSELL P. (eds.), *Histocompatibility testing*. Washington: National Academy of Sciences-National Research Council, 1965.
43. In questo caso, l'individuo era un paziente schizofrenico di un ospedale psichiatrico, le cui cure farmacologiche rendevano necessarie numerose trasfusioni.
44. Curtoni, uno dei giovani ricercatori che Ceppellini chiamò a Torino, è stato presidente del Gruppo Collaborativo per la tipizzazione tissutale, poi Associazione di immunogenetica e di biologia dei trapianti.
45. VAN ROOD J. J., e VAN LEEUWEN A., *The HLA history as seen from Leiden*. Op. cit. nota 45.
46. CEPPELLINI R., et al., *An experimental approach to genetic analysis of histocompatibility*. *Histocompatibility testing*. Copenhagen, Munksgaard, 1965, pp.13.
47. CEPPELLINI R., et al., *Survival of test skin grafts in Man: effect of genetic relationship and of blood groups incompatibility*. *Annals of the New York Academy of Science* 1966; 129: 421-45.
48. CEPPELLINI R. et al. *Genetics of Leukocyte Antigens: A Family Study of Segregation and Linkage*. *Histocompatibility Testing 1967*. Munksgaard, Copenhagen, 1967, pp.149-85.
49. KISSMEYER-NIELSEN F., e SVEJGAARD A., *The early history of HLA*. In TERASAKI P. I., *History of HLA: Ten Recollections*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1991, pp.153-75.
50. CEPPELLINI R., et al., *Genetics of Leukocyte Antigens: A Family Study of Segregation and Linkage*. Questa ricerca, nonché parte del workshop, furono finanziati dal contratto PH 43-65-655 "A Collaborative Research Study in Transplantation Immunology" stipulato tra l'istituto di Genetica medica dell'Università di Torino e il National Institute of Allergy and Infectious Diseases statunitense.
51. La decisione fu poi confermata in una riunione nel novembre 1967 a Williamsburg, negli USA.
52. *Nomenclature for factors of the HL-a system*. *Bull World Health Organ* 1968; 39(3): 483-6.
53. "I spoke to J.Dausset ... and I got the impression that he has not completely given up the hope of introducing again Hu-1." (lettera di Ceppellini a Bodmer, 3.10.1967, Archivio personale di W. Bodmer)

54. Si vedano le lettere scambiate con Arthur Mourant nel maggio-giugno 1967, subito prima del workshop di Torino (Mourant Papers, PP/AEM/K.17, Wellcome Library Archive and Manuscript Collection, London).
55. CEPPELLINI R., et al., *Notation for genetic factors of human immunoglobulins*. Bull World Health Organ 1965; 33(5): 721-24. L'influenza dello studio sulle immunoglobuline non si esaurisce con la nomenclatura. Nel 1966, Ceppellini presentò una lunga monografia su questo aspetto del sistema immunitario, dove le ipotesi messe in campo sull'origine filogenetica dei complessi genici responsabili della produzione anticorpale sono le stesse che utilizzerà poi per cercare di spiegare l'evoluzione dell'HLA. CEPPELLINI R., *Genetica delle Immunoglobuline. Atti X Riunione Associazione Genetica Italiana (1966)*, 1967.
56. Fu proprio il gruppo di Torino a mostrare la relazione tra alcuni aplotipi HLA e la pressione selettiva dovuta alla malaria. Cfr. PIAZZA A., et al., *HL-A variation in four Sardinian villages under differential selective pressures by malaria in Histocompatibility testing*. Copenhagen, Munksgaard, 1972, pp.73-84. Cfr. anche PIAZZA A. et al., *Genetic and population structure of four Sardinian villages*. Ann Hum Genet 1985; 49(Pt 1): 47-63.
57. CEPPELLINI R., *Old and New Facts and Speculations about Transplantation Antigens of Man*. In AMOS D. B., *Progress in Immunology*. New York, Academic Press, 1971, pp.973-1025.
58. Si vedano per esempio gli studi di Cavalli-Sforza, che usano gli alleli HLA come marcatori per l'evoluzione umana, nonché numerosi studi che confermano l'importanza dell'HLA (di tutte e tre le classi, che hanno diversi ruoli nel sistema immunitario) in diversi processi di difesa dalle malattie. CAVALLI-SFORZA L. L., MENOZZI P., e PIAZZA A., *The history and geography of human genes*. Princeton, N.J., Princeton University Press, 1994.
59. Fu costretto a lasciare la cattedra di Torino nel 1976.
60. Un centro di ricerca fondato nel 1968 dalla casa farmaceutica Hoffman-Laroche, che aprì ufficialmente i battenti nel 1971. Ceppellini fu invitato nel marzo del 1969 (lettera a Bodmer, del 5 aprile 1969) e fu quindi uno dei primi a trasferirsi nel 1970, contribuendo al suo sviluppo e al successo del centro. MELCHERS F. *The Basel Institute for Immunology*. Annu Rev Immunol 2012; 30: pp.23-38.
61. TRUCCO M. M., STOCKER J. W., e CEPPELLINI R. *Monoclonal antibodies to human lymphocyte membrane antigens*. Curr Top Microbiol Immunol 1978; 81: pp.66-9; STOCKER J. W. et al. *Separation of human cells bearing HLA-DR antigens using a monoclonal antibody rosetting method*.

- Tissue Antigens 1979; 13(3): pp.212-22; TRUCCO M. M. et al. *Murine monoclonal antibodies against HLA structures*. Immunol Rev 1979; 47: pp.219-52; TRUCCO M. et al. *Quantitative analysis of cell surface HLA structures by means of monoclonal antibodies*. Hum Immunol 1980; 1(3): pp.233-43.
62. Questa definizione è data da Ceppellini stesso in una lettera non datata (ma probabilmente del 1970) mandata a diversi colleghi per chiarire la propria posizione (si trova sia nell'archivio personale di Walter Bodmer che nell'archivio di A.E. Mourant, PP/AEM/K.17, Wellcome Library Archive and Manuscript Collection, London). Nel 1970-71, inoltre, Ceppellini era anche Fogarty Fellow presso gli NIH a Bethesda.
 63. Si veda CAPOCCI M., *Politiche e istituzioni della scienza: dalla ricostruzione alla crisi*. In POGLIANO C., e CASSATA F., *Scienze e cultura dell'Italia Unita*. Torino, Einaudi, 2011, pp.265-94.
 64. Per fare un esempio, contemporaneamente al finanziamento NIAID citato *supra* (nota 14), usufruiva di un finanziamento del Public Health Service (nr. AI-AM-06988) e un contratto CNR-EURATOM (nr.033-64-10-BIOI).
 65. Si veda, a proposito dello sviluppo della genetica medica in Italia, DE SIO F., e CAPOCCI M., *Southern Genes. Genetics and its institutions in the Italian South, 1930s-1970s*. Medicina nei Secoli 2008; 20(3): 791-825.
 66. Lo stesso Ceppellini, in occasione del premio Nobel assegnato a Jean Dausset nel 1980 dichiarò: “*i tempi sono cambiati: almeno per le scienze biomediche ... non c'è scoperta importante che non si il prodotto dell'interazione, conscia e inconscia, tra decine di persone, grandi e modeste, che in tutto il mondo sono devote alla ricerca. È ormai tempo di cambiare formula: ad esempio, il Nobel per i trapianti nell'uomo avrebbe potuto essere attribuito più appropriatamente all'organizzazione degli International Histocompatibility Workshops creata dall'americano Bernard Amos*”. (Ezio Minetto, “Quei Premi Nobel miei compagni di banco”, La Stampa, 19 ottobre 1980).
 67. Cfr.MULLER-WILLE S., e RHEINBERGER H.-J., *Heredity - The production of an epistemic space*. In MULLER-WILLE S., e RHEINBERGER H.-J., *Heredity produced. At the crossroads of Biology, Poiltics and Culture, 1500-1870*. Boston, the MIT press, 2007.
 68. VAN ROOD J. J., e VAN LEEUWEN A., *The HLA history as seen from Leiden*. Op. cit. nota 45.
 69. Lettera del 26 maggio 1988 a Bodmer, Archivio personale di Walter Bodmer, Oxford.

Mauro Capocci

70. Si vedano BACH F. H., *Ruggero Ceppellini (1917-1988)*. Op. cit. nota 35; BODMER W. F., *In memoriam Ruggero Ceppellini 1917-1988*. Op. cit. nota 25; VAN ROOD J. J., e AMOS D. B., *In memoriam Ruggero Ceppellini 1917-1988*. Hum Immunol 1988; 23(1): 1-3.

Correspondence be addressed to:

Mauro Capocci mauro.capocci@uniroma1.it