

NUOVI MODELLI CULTURALI ED ORGANIZZATIVI DELLA RICERCA IN MEDICINA MOLECOLARE E TRASLAZIONALE

La comprensione dei meccanismi molecolari che regolano a livello sinaptico l'espressione e la trasduzione dei recettori per il glutammato, il principale neurotrasmettitore eccitatorio nel sistema nervoso centrale (SNC) dei mammiferi, si è dimostrata essenziale per la comprensione degli eventi molecolari che modulano la comunicazione neuronale normale e patologica mediata dal sottotipo N-metil-D-aspartato (NMDA) dei recettori per il glutammato. Da diversi decenni è noto che la patologica stimolazione della trasmissione glutamatergica è implicata nella patogenesi di diverse malattie a carattere degenerativo ed andamento cronico come il morbo di Parkinson, la malattia di Alzheimer, ed acuto come l'ischemia cerebrale, condizioni cliniche per cui ancora oggi esiste un'impellente esigenza di terapie efficaci. Infatti, con un'incidenza di 400 nuovi casi all'anno per 100.000 individui e un'incidenza di mortalità pari al 20%, il danno cerebrale ischemico (stroke, trauma, arresto cardiaco) è la seconda causa di morte e la prima causa di disabilità permanente nei paesi industrializzati. Eppure, la maggior parte dei pazienti colpiti da ischemia cerebrale non riceve terapie mediche e gli interventi terapeutici oggi a disposizione sono in gran parte inefficaci o possono essere adottati solo in una ridotta percentuale di pazienti che raggiunge le unità ospedaliere di emergenza (Stroke Unit) disomogeneamente distribuite sul territorio regionale e nazionale. E', pertanto, di fondamentale importanza sviluppare farmaci o strategie adatti a ridurre il danno cerebrale post-ischemico per minimizzarne anche i costi sociali. Come precedentemente accennato, negli ultimi trent'anni le conoscenze dei meccanismi coinvolti nella morte neuronale ischemica sono aumentate enormemente ed è emerso un concetto unificante secondo cui in condizioni ischemiche l'aumento rapido dei livelli extracellulari di glutammato determina attivazione dei recettori NMDA, portando ad un aumento patologico del calcio intracellulare e alla successiva induzione di molteplici programmi di morte neuronale. Tali evidenze hanno posto le

basi razionali per lo sviluppo di nuovi trattamenti farmacologici. Infatti, il blocco dei recettori NMDA o delle molecole effettrici a valle di tali recettori è stato considerato l'approccio neuroprotettivo più logico, anche se non è stato mai traslato in terapie efficaci poiché i *trials* clinici condotti con gli antagonisti del recettore NMDA, con gli *spin traps* per la rimozione dei radicali liberi, etc. nello stroke sono tutti falliti.

La causa di questi risultati deludenti potrebbe essere ricercata nella modalità complessa e ordinata dell'azione e nel ruolo dualistico (sia deleterio che benefico) dei mediatori biologici coinvolti nella cascata eccitotossica mediata dal glutammato. In effetti il glutammato è essenziale per le normali funzioni cerebrali e svolge un ruolo cruciale nella riorganizzazione e nella sinaptogenesi che si verificano dopo il danno. L'ossido nitrico aumenta il flusso ematico cerebrale ma contribuisce anche alla formazione di molecole altamente citotossiche, come il perossinitrito generato dall'interazione con altre specie radicali come, per esempio, il superossido. I mediatori dell'infiammazione, come le citochine e le metalloproteasi della matrice, contribuiscono allo sviluppo del danno ischemico ma svolgono anche un ruolo importante nei processi neurotrofici. La formazione della cicatrice gliale limita la progressione della lesione, ma previene lo *sprouting* assonale. Pertanto, l'eccessiva semplificazione della straordinaria abbondanza di conoscenze sulla patobiologia di base della morte neuronale che si verifica durante l'ischemia cerebrale potrebbe aver rappresentato la limitazione principale alla traslazione in terapie efficaci. Tale difficoltà traslazionale può essere estesa *tout cour* allo sviluppo di terapie efficaci per altre patologie di grande rilevanza sociale come il morbo di Parkinson, la malattia di Alzheimer ed altre meno apparentemente correlate come il dolore neuropatico e la progressiva riduzione del campo visivo in corso di glaucoma.

Più recentemente è emerso il concetto che la redistribuzione fra le membrane sinaptiche ed extrasinaptiche di specifiche subunità recettoriali insieme al potenziamento patologico della funzione dei recettori NMDA, causa alterazioni della sinapsi glutamatergica e ciò, per esempio, può rappresentare la base di disordini della plasticità e del trofismo neuronale. Tali eventi sono favoriti dall'interazione del

recettore di membrana con mediatori della neuroinfiammazione (per es. citochine e chemiochine) o chinasi (per es. Src) e ciò coinvolge complesse pathway di trasduzione citosolica e nucleare di segnali intracellulari che le neuroscienze hanno dissezionato mediante un approccio multidisciplinare di ricerca. Questi e altri argomenti rappresentano le principali tematiche che verranno affrontate durante il Workshop su “Apoptosis in Biology and Medicine”, giunto alla dodicesima edizione di una serie di eventi organizzati nell’ambito del Corso di Dottorato di Ricerca in Farmacologia e Biochimica della Morte Cellulare, istituito presso l’Università della Calabria in consorzio con l’Università “Magna Graecia” di Catanzaro e l’Università di Roma “Tor Vergata”.

In particolare, il XII Workshop rappresenta la concreta sperimentazione di sinergie di ricerca in ambiti scientifico-culturali solo apparentemente distanti come le neuroscienze e la neurofarmacologia, da un lato, e l’oncologia sperimentale e clinica dall’altro operanti nel sistema universitario calabrese. Infatti, questi ambiti scientifici trovano nella dissezione di meccanismi di base quali, per esempio, la crescita, proliferazione e morte cellulare da un lato, e l’epigenetica, la genetica clinica e la farmacogenetica dall’altro, risposte adeguate a problemi diagnostico-terapeutici di rilevanza sociale. Il percorso culturale avviato ha già trovato concreta attuazione, a partire dal XXIV ciclo, con il *merging* del Dottorato di Ricerca in Farmacologia e Biochimica della Morte Cellulare con il Dottorato di Ricerca in Biologia Cellulare e Attività dei Farmaci in Oncologia Coordinato dal Prof Diego Sisci che ha come scopo principale l’organizzazione di una Scuola di Dottorato in Medicina Molecolare e Traslazionale. La cornice internazionale offerta dal XII Workshop fornisce il *setting* ideale per annunciare tale progetto ed invitare i ricercatori dei laboratori regionali, nazionali e internazionali a contribuire al successo di questa stimolante impresa accademica.

Prof. Giacinto Bagetta

Dipartimento Farmacobiologico

Università della Calabria

Via P Bucci

87023 Arcavacata di Rende (CS)

Tel/Fax 0984 493462

Cell 333 6599330