

A05



Vai al contenuto multimediale

Vittorio Tomasi

Biomembrane





Aracne editrice

www.aracneedittrice.it
info@aracneedittrice.it

Copyright © MMXIX
Gioacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

www.gioacchinoonoratieditore.it
info@gioacchinoonoratieditore.it

via Vittorio Veneto, 20
00020 Canterano (RM)
(06) 45551463

ISBN 978-88-255-2890-9

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: novembre 2019

*Dedicato ai miei allievi e collaboratori Enzo Spisni,
Marina Orlandi, Melihat Fidan, Antal Rethy,
Mattia Toni, Antonio Strillacci, Cristiana Griffoni,
Barbara Belletti, Luisa Minghetti e Spartaco Santi*

*a Enrica Ferretti, Carla Biondi,
Antonio Capuzzo e Roberto Manservigi.*

*Dedicato al ricordo dei miei maestri Ottavio Barnabei,
Laurens van Deenen, Guido Marinetti.*

*L'autore ringrazia Elisa Galeazzi
per l'eccellente assistenza tecnica.*

Indice

- 9 *Nota dell'autore*
- 11 *Premessa*
- 15 Capitolo I
The Double Layer
1.1. Aspetti storici, 18 – 1.2. I fosfolipidi di membrana, 18 – 1.3. Microdomini di membrana, 19 – 1.4. Caveosomi e exosomi, 20 – 1.5. Morfologia, 20.
- 25 Capitolo II
I derivati dell'acido arachidonico
2.1. La scoperta dei leucotrieni, 27 – 2.2. Ulteriori progressi sulle ciclossigenasi, 27 – 2.3. Prostacicline (PGI₂), 30 – 2.4. Prostacicline e angiogenesi, 31.
- 39 Capitolo III
Malattia da prioni, Alzheimer e glaucoma
3.1. Miocillina e glaucoma, 39 – 3.2. Il prione, 40 – 3.3. Alzheimer, 41 – 3.4. Il binding di ioni rame, 41 – 3.5. Insomnia familiare fatale, 42 – 3.5.1. Considerazioni fisiopatologiche, 43 – 3.6. Recenti acquisizioni, 45.
- 51 *Appendice*

Nota dell'autore

Sono passati 10 anni dal momento del mio ritiro accademico. Quello che ho scritto nel libro risente di una serie di analisi compiute sui risultati di una attività di ricerca durata 40 anni.

Il fatto è che ho avuto molto tempo da dedicare alla lettura di ciò che i miei colleghi hanno scritto sugli argomenti di cui mi sono occupato. Così ho scoperto e riscoperto analogie e antinomie di pensiero. Tutto questo ha influenzato il mio modo di raccontare ciò che insieme ad allievi e collaboratori abbiamo contribuito allo sviluppo della ricerca biomedica. Scrivere questo libro mi ha permesso di trattare liberamente di momenti piacevoli e momenti più critici delle ricerche svolte, cercando sempre di non sottovalutare il ruolo importante e spesso fondamentale svolto dai miei collaboratori e attribuendo ai colleghi il merito che loro meritano, superando quel senso di astiosa invidia che spesso ci assale nei momenti di crisi e di mancanza di immaginazione.

Spero che il libro serva anche per questo ai lettori interessati.

Premessa

La membrana plasmatica rappresenta non solo una barriera che separa il contenuto della cellula dall'ambiente esterno, ma anche una sede di intensi scambi selettivi fra i due mondi. Inoltre lavorando nel laboratorio di Marinetti presso il Dipartimento di Biochimica dell'Università di Rochester, N.Y., confermammo l'ipotesi di EW Sutherland che l'enzima capace di produrre AMP ciclico, il secondo messaggero, fosse localizzato a livello della membrana plasmatica. Nei tre lavori pubblicati nel 1968-69 inaugurammo l'idea di associare l'attività adenilato ciclasi con il binding di ormoni ai recettori. Per questo gli articoli ricevettero moltissime citazioni. La membrana plasmatica divenne la sede di recettori ormonali capaci di attivare o inibire la formazione del regolatore principe, chiamato da Sutherland secondo messaggero. Alcuni aspetti sono riportati nel capitolo "The double layer" (Il doppio strato), dove viene delineato il lungo cammino che ha portato alla definizione della membrana come un mosaico fluido secondo Singer e Nicolson.

Nel secondo capitolo viene discusso il significato di uno dei componenti principali della membrana, l'acido arachidonico, e le sue trasformazioni in almeno 4 classi di derivati: i prostanoidi, i leukotrieni, le lipossine e i cannabinoidi. In particolare viene discusso il mio contributo e quello dei miei collaboratori al significato biologico di un'importante prostanoide: la prostaciclin. Viene confermata la sua sintesi nelle cellule endoteliali e la sua capacità di modulare i livelli di AMP ciclico, risultati riportati in un lavoro pubblicato su Nature. La messa a punto di colture di cellule endoteliali umane ci permise di studiare il loro ruolo nel processo chiamato angiogenesi e dimostrare che la prostaciclin è un regolatore dell'angiogenesi. Un finanziamento da parte dell'Agenzia Spaziale Italiana ci permise di dimostrare che uno dei motivi dei disturbi circolatori degli astronauti, dopo la permanenza nello spazio, è dovuto ad alterazioni delle cellule endoteliali. Nel capitolo viene discussa l'importanza della prostaciclin nella regolazione

della pressione arteriosa. Infatti il suo potente effetto vasodilatatore mantiene i valori pressori nella norma. Quando un coxib, il Vioxx, un inibitore specifico di cox-2, venne usato per trattamenti prolungati si verificarono numerosi decessi dovuti ad alterazioni cardiocircolatorie. Noi dimostrammo che il Vioxx non solo inibiva cox-2 ma anche la prostaciclina sintasi, riducendo drasticamente i livelli di prostaciclina. Altri coxib come il Celebrex non avevano un tale effetto. Nel lavoro proponemmo che le biotech dovessero testare i nuovi coxib come possibili inibitori dell'enzima.

Il terzo capitolo riguarda il ruolo delle biomembrane in eventi patologici come le malattie neurodegenerative. In particolare viene considerato il ruolo della proteina prionica in patologie come l'Insonnia Familiare Fatale (IFF) e l'Alzheimer. Il prione esiste in almeno due forme: una forma fisiologica indicata come PrPc e una forma patologica indicata come PrPres o prione. Sulla prima forma abbiamo svolto intense ricerche che hanno portato a risultati interessanti. Ci siamo chiesti quale può essere il ruolo fisiologico di tale proteina oltre al fatto di servire come precursore di PrPres. Moltissime ricerche sono state dedicate al prione, ma poche a PrPc. Per arrivare ad un risultato ci è stata molto utile la nostra esperienza su strutture della membrana plasmatica chiamate caveole o *rafts* (nei neuroni) o indicate con la terminologia comprensiva come microdomini di membrana. Le caveole scoperte, studiate dal premio Nobel Palade e da Yamada sono piccole invaginazioni di membrana, ricche in colesterolo e sfingolipidi, che hanno faticato ad assumere un ruolo definito. Grazie al lavoro di un formidabile team di miei collaboratori, Enzo Spisni professore associato all'Università di Bologna, Mattia Toni, professore associato alla Sapienza di Roma e Antonio Strillacci, ricercatore presso lo Sloan Kettering di New York, e alla possibilità di attingere ad un fondo di ricerca rilevante (FIRB — Interazione proteine–proteine) sono stati ottenuti risultati importanti. In sintesi è stato dimostrato:

1. PrPc è localizzata a livello dei microdomini di membrana;
2. PrPc insieme ad altre proteine, come il recettore insulinico, svolge un importante ruolo nella trasduzione del segnale;
3. il segnale implica la messa in atto di meccanismi che consentono la sopravvivenza cellulare.

Questo spiega bene il fatto che l'infezione da parte del prione causa una trasformazione di PrP^c a PrP^{Sc} e la perdita di PrP^c si traduce in apoptosi cellulare, osservabile nelle malattie da prioni come insomnia familiare fatale, mucca pazza e malattia Creutzfeld-Jacob.

Abbiamo dedicato molto spazio alla IFF e al sonno perché IFF è stata studiata a Bologna dal neurologo Elio Lugaresi, con la collaborazione del biologo molecolare Gambetti. Questi ricercatori hanno stabilito che l'infezione da prioni su base genetica o familiare causa un'alterazione in gran parte localizzata a livello del talamo, provocando un'interruzione fra segnali corticali e ipotalamo che portano alla completa perdita di sonno e morte conseguente. Questo risultato porta un contributo importante alla fisiologia del sonno, rivelando il ruolo chiave del talamo nel ritmo sonno–veglia. Voglio sottolineare il fatto che questo è un risultato da Premio Nobel, che non fu mai assegnato a Lugaresi e Gambetti. Perchè è successo varie volte che a scienziati italiani non sia stato assegnato il premio meritato? Per rimanere nel campo della Medicina mi piace ricordare che gli studi pionieristici di Moruzzi a Pisa sul sonno non hanno ricevuto il riconoscimento, né hanno ricevuto riconoscimenti gli studi di Rizzolatti a Parma sui neuroni specchio. Tre Nobel mancati in un settore emergente come le neuroscienze.

Vengono citati numerosi recenti lavori che sottolineano come nei malati di Alzheimer sia possibile individuare proteine identiche o molto simili al prione. Mentre non è ancora accertato se l'infezione prionica sia una causa o un effetto della malattia di Alzheimer, è stato osservato che in altre malattie neurodegenerative, come morbo di Parkinson e altre, sia stato possibile individuare la presenza del prione.

In definitiva sembra che un evento comune alle malattie neurodegenerative sia la presenza di proteine che spontaneamente o dopo una mutazione puntiforme, tendono ad aggregare formando placche che determinano una morte neuronale precoce. Una recente aggiunta a queste proteine è la Miocillina, proteina tipica delle cellule gangliari del nervo ottico, che quando tende ad aggregare provoca la degenerazione delle cellule gangliari, che si traduce nella comparsa del glaucoma.