Il prestigioso Grand Prix Scientifique 2008 al Prof. Dario DiFrancesco

Università degli studi di Milano Premi | Comunicati stampa | * | Italiano

Milano, 5 maggio 2008
L'Institut de France - Fondation Lefoulon-Delalande attribuisce ogni anno un premio ad un ricercatore che abbia portato un significativo contributo scientifico alla fisiologia, biologia o medicina cardiovascolare.

Su proposta di una giuria scientifica internazionale, presieduta dal Professor Alain Carpentier, l'Institut de France ha deciso di conferire il Grand Prix Scientifique 2008 a Dario DiFrancesco, Fisiologo della Facoltà di Scienze matematiche, fisiche e naturali dell'Università degli Studi di Milano.

Il premio, riconosciuto internazionalmente come il più prestigioso nel campo d ricerca cardiovascolare, viene assegnato come riconoscimento per il lavoro che ha portato il Prof. DiFrancesco alla scoperta del meccanismo cellulare (canali ionici del pacemaker) alla base della generazione e regolazione del ritmo cardiaco, e per le implicazioni di rilevanza clinica di questa scoperta.

La consegna ufficiale avverrà l'11 giugno 2008 nella sede della Fondazione a Parigi.

LA RICERCA DI BASE

Punto di partenza per il raggiungimento di questo importante risultato sono stati gli studi condotti da Dario DiFrancesco, ora Responsabile del Laboratorio di Fisiologia Molecolare e Neurobiologia del Dipartimento di Scienze biomolecolari e biotecnologie dell'Università di Milano, già dalla fine degli anni '70, e dedicati alla individuazione dei meccanismi cellulari che presiedono alla generazione della attività elettrica spontanea e ripetitiva che permette al cuore di contrarsi ritmicamente.

Il cuore batte ritmicamente grazie all'esistenza di uno speciale "motore": il nodo seno-atriale (NSA) dell'atrio destro, detto "pacemaker naturale", dove sono localizzate cellule in grado di generare attività elettrica spontanea e ripetitiva. Questa proprietà è intrinseca delle cellule del "pacemaker": anche se completamente isolate dal resto del cuore, queste cellule si contraggono con un ritmo costante, simile alla normale frequenza cardiaca (circa 70 battiti per minuto). In altre parole, le cellule "pacemaker" del NSA sono in grado di generare potenziali d'azione ripetitivi, e quindi di regolare la frequenza cardiaca.

I meccanismi alla base della genesi dell'attività pacemaker sono stati per decenni oggetto di grande interesse nell'ambito della ricerca fisiologica e cardiologica.

La ricerca di Dario DiFrancesco ha portato all'identificazione di questi meccanismi.

Il principale contributo è rappresentato dalla **iniziale scoperta di una corrente ionica (la corrente del "pacemaker") responsabile della generazione di attività spontanea.**

Le correnti ioniche che generano l'attività elettrica delle cellule eccitabili (neuroni, cellule muscolari) attraversano la membrana grazie a particolari strutture proteiche, i "canali ionici". La prima descrizione del canale del "pacemaker" (anche chiamato canale "f", "funny", a causa delle sue caratteristiche inusuali) nel NSA cardiaco è il primo fondamentale risultato della ricerca di DiFrancesco, ottenuto nel laboratorio di Fisiologia dell'Università di Oxford all'inizio della sua carriera, in collaborazione con il gruppo guidato da Denis Noble.

In un lavoro pubblicato su Nature nel 1979 insieme a Hilary Brown e Susan Noble (Brown, DiFrancesco & Noble, 1979), DiFrancesco e collaboratori descrivevano per la prima volta la corrente "funny" (If) e proponevano che questa corrente fosse responsabile della generazione del ritmo spontaneo; inoltre, in questo lavoro veniva anche dimostrato che la corrente If aumenta in presenza di adrenalina, il che spiegava la ben nota accelerazione della frequenza indotta da stimolazione simpatica.

Era quindi stato individuato il meccanismo biologico alla base del pacemaker cardiaco!

Negli anni immediatamente successivi a questi primi risultati, i canali "funny" furono oggetto di numerosi lavori che ne caratterizzavano le proprietà. Molti di questi lavori sono basati su studi fatti dal gruppo di ricerca di DiFrancesco (DiFrancesco, 1985; DiFrancesco, 1986; DiFrancesco & Tortora, 1991; DiFrancesco, 1993; DiFrancesco, 1995; DiFrancesco, 1999; DiFrancesco & Camm, 2004; Baruscotti et al., 2005).

In seguito, alcuni studi della seconda metà degli anni ’80 (DiFrancesco et al., 1986; DiFrancesco & Tromba, 1988; DiFrancesco, Ducouret & Robinson, 1989) misero in evidenza che la corrente "funny" non solo viene attivata da noradrenalina, ma è anche fortemente inibita da acetilcolina, il neurotrasmettitore vagale.

Questi risultati dimostravano che **il canale pacemaker, oltre a generare il ritmo cardiaco, è in grado di modificarne la frequenza**, agendo come mediatore degli stimoli che provengono dal sistema nervoso autonomo, tramite il cAMP, una molecola che agisce da "secondo messaggero" intracellulare. Il canale pacemaker fu dunque individuato come responsabile sia della generazione che della modulazione autonomica del ritmo cardiaco.

Quando il nostro cuore cambia la sua frequenza durante l’attività fisica, oppure a causa di un cambiamento di temperatura (quando per esempio ci si tuffa in acqua) o di un’emozione, o semplicemente a causa del ciclo sonno-veglia (durante il sonno la frequenza diminuisce), causa di queste variazioni sono i canali "funny", e la modulazione del ritmo che essi attuano in seguito agli stimoli indotti dai neurotrasmettitori adrenalina e acetilcolina.

APPLICAZIONI CLINICHE E TERAPEUTICHE

Se i canali "funny" sono così importanti nella generazione del ritmo spontaneo e nel controllo della frequenza cardiaca, allora questa loro fondamentale funzione fisiologica potrebbe in teoria essere utilizzata a scopi clinici e terapeutici. In effetti, dopo una lunga serie di lavori successivi alla loro scoperta, gli anni più recenti sono stati caratterizzati da sviluppi clinicamente rilevanti del concetto di pacemaker basato sui canali "funny".
Ci sono tre importanti applicazioni: una genetica, una che coinvolge la nuova generazione di "pacemaker biologici" e una farmacologica,.

1) Applicazione genetica
L’ipotesi che la corrente del pacemaker svolga un ruolo nella generazione dell’attività spontanea e nel controllo del ritmo cardiaco implica che difetti funzionali dei canali "funny" possano alterare la generazione e il mantenimento del ritmo normale. Ci si può quindi aspettare di trovare patologie cardiache con disturbi del ritmo che sono attribuibili a canali "funny" mutati. Il laboratorio di DiFrancesco ha perciò effettuato uno screening di molti pazienti con disturbi del ritmo come bradicardia, tachicardia, la sindrome del seno malato, etc. Questo studio ha portato all’individuazione di una famiglia italiana con bradicardia sinusale asintomatica attribuibile a una mutazione puntiforme del canale "funny" (Milanesi et al., 2006). La mutazione modifica la funzione del canale in modo da ridurre la frequenza cardiaca e generando quindi bradicardia. Questa scoperta apre nuove prospettive nel campo delle aritmie cardiache, dal momento che potrebbe rappresentare un caso specifico di un più ampio meccanismo di disturbi del ritmo basato su alterazioni costitutive dei canali "funny".

2) Applicazione relativa ai "pacemaker biologici"
Diversi laboratori hanno recentemente sviluppato nuove tecniche per generare dei "pacemaker biologici". Questi sono costituiti da agglomerati di cellule che possono essere trapiantate in un cuore con difetti del ritmo in modo da indurre e controllare l’attività pacemaker. Lo scopo ultimo di queste ricerche sarà di sostituire i pacemaker elettronici oggi usati con quelli biologici. Le tecniche utilizzate permettono di indurre l’attività pacemaker in situ mediante l’espressione dei canali "funny" attraverso infezione virale o mediante cellule ingegnerizzate che esprimono questi canali (come le cellule staminali mesenchimali). Un altro approccio prevede l’utilizzo di cellule già autoritmiche, come le cellule Embrionali Staminali (ES) differenziate in miociti, che esprimono costitutivamente i canali "funny" e sono quindi sede di attività pacemaker autonoma. Il progresso in questo campo è veloce. Il laboratorio di DiFrancesco si sta dedicando alla caratterizzazione di diversi tipi di cellule staminali potenzialmente utilizzabili nello sviluppo di pacemaker biologici.

3) Applicazione farmacologica.
Questa è al momento la ricaduta più importante del concetto di pacemaker basato sui canali "funny", in quanto permette già oggi un utilizzo terapeutico.
E' noto da tempo che i disturbi cardiaci come l'angina, le cardiomiopatie ischemiche e l'insufficienza cardiaca, traggono beneficio dal rallentamento della frequenza cardiaca. E' noto anche che la frequenza elevata è associata con l'aumento della mortalità/morbilità in alcune condizioni patologiche come l'ipertensione, l'infarto del miocardio, il diabete, etc. I farmaci prescritti sinora per abbassare la frequenza cardiaca (beta-bloccanti e calcio-antagonisti), hanno purtroppo anche potenziali effetti collaterali avversi (come ad esempio l'inotropismo ridotto), che ne limitano l'utilizzo. Dato il ruolo specifico dei canali "funny" nella generazione dell'attività spontanea e nel controllo del ritmo cardiaco, essi rappresentano chiaramente un bersaglio valido per lo sviluppo di farmaci indirizzati a controllare la frequenza cardiaca, senza effetti collaterali complicanti.
Non è perciò sorprendente che diverse società farmaceutiche abbiano cercato, per molti anni, di sviluppare farmaci che agiscano in modo specifico sui canali "funny". Solo uno di questi farmaci (l'ivabradina, sviluppata dalla Servier) ha superato le prove cliniche e ha raggiunto il mercato con il nome commerciale Procoralan (o Corlentor).

Questa molecola ha una grande **potenzialità di impiego terapeutico in tutti quei casi in cui è utile controllare il ritmo cardiaco senza compromettere altri parametri della funzione cardiovascolare.**

DiFrancesco e collaboratori hanno pubblicato diversi contributi sul meccanismo d'azione dell'ivabradina sui canali "funny" (Bucchi et al., 2002; Bucchi et al., 2006). Il Procoralan viene presentato dalla Servier come il "primo inibitore selettivo e specifico della corrente del pacemaker" e in quanto tale il farmaco viene prescritto contro l'*angina pectoris* stabile.

In conclusione, la scoperta circa trent'anni fa della corrente "funny" e del suo ruolo nella generazione del ritmo spontaneo e nel controllo della frequenza cardiaca da parte di Dario DiFrancesco ha rappresentato un fondamentale progresso nella comprensione della fisiologia del cuore, ma nello stesso tempo ha permesso lo sviluppo recente di importanti applicazioni cliniche e terapeutiche.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- Baruscotti,M., Bucchi, A. & DiFrancesco,D. (2005) Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker ("funny��?) current. **Pharmacology & Therapeutics** 57, 59-79
- Brown,H.F., DiFrancesco,D. & Noble,S.J. (1979) How does adrenaline accelerate the heart? **Nature**, 280, 235-236
- Bucchi, A., Baruscotti, M. & DiFrancesco, D. (2002) Current-dependent block of rabbit sino-atrial node I f channels by ivabradine. **J. Gen. Physiol.**120, 1-13
- Bucchi, A., Tognati, A., Milanesi, R., Baruscotti, M. & DiFrancesco, D. (2006) Properties of ivabradine-induced block of HCN1 and HCN4 channels. **J Physiol** 15, 335-346
- DiFrancesco,D. (1985) The cardiac hyperpolarizing-activated current, i f . Origins and developments. **Prog. Biophys. molec. Biol.** 46, 163-183
- DiFrancesco,D. (1986) Characterization of single pacemaker channels in cardiac sino-atrial node cells. **Nature** 324, 470-473
- DiFrancesco,D. (1993) Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. **Ann. Rev. Physiol.** 55, 451-467
- DiFrancesco,D. (1995) The onset and autonomic regulation of cardiac pacemaker activity: relevance of the f-current. **Cardiovascular Res.**29, 449-456
- DiFrancesco,D. (1999) Dual allosteric modulation of pacemaker (f) channels by cAMP and voltage in rabbit SA node. J. Physiol. 515.2, 367-376
- DiFrancesco, D. & Camm, J.A. (2004) Heart Rate Lowering by Specific and Selective If Inhibition with Ivabradine: A New Therapeutic Perspective in Cardiovascular Disease. Drugs 64 (16), 1-10
- DiFrancesco,D., Ducouret,P. & Robinson,R.B. (1989) Muscarinic modulation of cardiac rate at low acetylcholine concentrations. **Science** 243, 669-671
- DiFrancesco,D. Ferroni,A., Mazzanti,M. & Tromba,C. (1986) Properties of the hyperpolarizing-activated current (i f) in cells isolated from the rabbit sino-atrial node. **J. Physiol.** 377, 61-88
- DiFrancesco,D. & Tortora,P. (1991) Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. **Nature** 351, 145-147
- DiFrancesco,D. & Tromba,C. (1988) Inhibition of the hyperpolarizing -activated current, i f , induced by

acetylcholine in rabbit sino-atrial node myocytes. **J. Physiol.** 405, 477-491
- Milanesi, R., Baruscotti, M., Gnecchi-Ruscone, T. & DiFrancesco D. (2006) Familial sinus bradycardia associated with a mutated cardiac pacemaker channel. **New Engl. J. Med.** 354,151-157

PER INFORMAZIONI:

Dario DiFrancesco, PhD
Professor of Physiology
Univ. of Milano, Dept. of Biomolecular Sciences and Biotechnology
via Celoria 26, 20133 Milano, Italy
Tel: (39)-02-5031 4931-4935-4938-4940
Fax: (39)-02-5031 4932
E-mail: dario.difrancesco AT unimi.it