

INTERVISTA

Andare dritti al cuore

Uno dei massimi esperti mondiali di ricerca cardiovascolare di base spiega quale direzione devono prendere gli studi per innovare le terapie attuali

di **Letizia Gabaglio**



CHI È

- Laureato a Milano nel 1973 è stato postdoc in fisiologia a Cambridge e, dal 1976 al 1980, a Oxford, dove per primo ha descritto la corrente cardiaca detta «del pacemaker» o corrente «funny».
- Nel 1981 comincia a insegnare all'Università degli Studi di Milano, dove nel 1986 diventa professore ordinario al Dipartimento di fisiologia generale e biochimica.
- È stato visiting scientist in diversi laboratori esteri, tra cui Homburg-Saar, Paris XI, Tours e Stony Brook. Dal 1988 è consulente al Dipartimento di farmacologia della Columbia University di New York.
- È membro dell'Accademia Europaea e vincitore nel 1994 del Premio internazionale di fisiologia cardiaca «Professeur Pierre Rijnlant», assegnato dalla Accademia reale di medicina del Belgio, e di altri premi nazionali di fisiologia.
- È membro della Società italiana di fisiologia, di quella inglese e di quella statunitense. Ha ottenuto un finanziamento FIRB per studiare nuove terapie per l'infarto del miocardio.

La ricerca di base può aiutare a sviluppare nuovi bersagli terapeutici per le malattie cardiovascolari? Sì, basta guardare alla storia scientifica di Dario DiFrancesco, oggi direttore del Laboratorio di fisiologia molecolare e neurobiologia dell'Università degli Studi di Milano, che studiando la fisiologia del cuore è riuscito a individuare i canali I_f (ovvero i «canali ionici funny»), responsabili della generazione dell'attività spontanea del cuore e del controllo del ritmo cardiaco.

Una scoperta che ha permesso la messa a punto di un farmaco selettivo e che, dopo più di trent'anni, è spunto per lo studio di alcune malattie cardiovascolari. Una storia di successo coronata ad agosto dal conseguimento del più prestigioso premio nel campo della ricerca cardiovascolare, il Grand Prix Scientifique, conferito dalla Fondazione LeFoulon-Delalande.

Partiamo dal passato. Come è iniziata la sua ricerca?

L'osservazione fondamentale che portò a scoprire questo meccanismo la feci nel 1979, all'inizio della mia carriera a Oxford nel laboratorio di Denis Noble, quando con H. Brown e S. Noble identificai nelle cellule del nodo senoatriale nuovi canali ionici denominati «f», che sta per *funny* a causa delle loro caratteristiche molto inusuali. I canali ionici sono proteine presenti sulle membrane delle cellule eccitabili che permettono il passaggio di correnti ioniche attraverso le membrane, e sono quindi responsabili dell'attività elettrica di queste cellule.

I canali «f» avevano caratteristiche in grado di generare attività elettrica spontanea, ed erano presenti specificamente nelle cellule *pacemaker*, ma non per esempio nell'atrio o ventricolo. I risultati furono pubblicati su «Nature»: avevamo scoperto come batte il cuore!

Quali altri risultati avete conseguito successivamente studiando questi canali?

Abbiamo dimostrato che sono alla base del controllo del ritmo del cuore da parte del sistema nervoso autonomo. Sappiamo che l'adrenalina accelera il cuore. Ebbene, ci riesce proprio perché agisce sui canali I_f , che si attivano dando luogo a una maggiore intensità di corrente in presenza di questa sostanza. Abbiamo poi dimostrato che la stimolazione vagale, che rallenta il ritmo cardiaco grazie all'azione del neuromediatore acetilcolino,

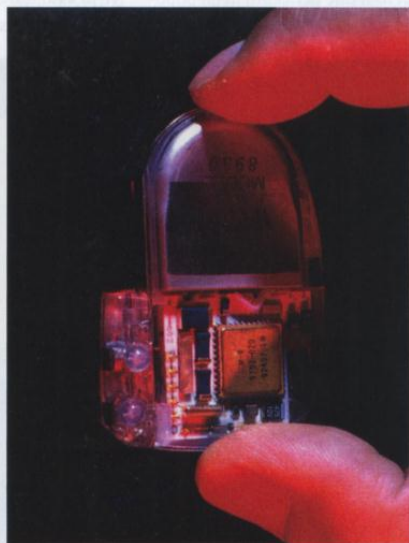
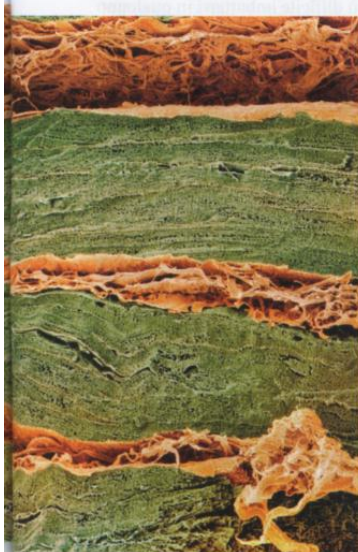
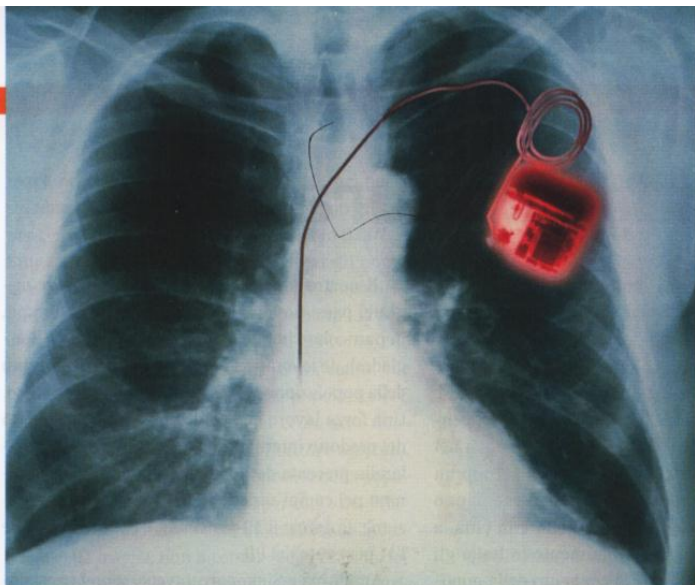


na, ci riesce grazie alla mediazione dei canali funny. Le funzioni dei canali I_f permettono di spiegare le variazioni fisiologiche di frequenza cardiaca dovute al ciclo giorno-notte, all'attività fisica, a situazioni di stress oppure che possono essere causate da situazioni patologiche.

Alcune malattie cardiache traggono beneficio dal rallentamento del battito, per esempio le cardiopatie ischemiche. Come si agisce in questi casi?

Nell'*angina pectoris* le crisi sono dovute alla mancanza di ossigeno, trasportato dalle coronarie al cuore, causata da un'insufficiente circolazione sanguigna. Il metodo più semplice per agire è rallentare il cuore, perché c'è una proporzione diretta fra consumo di ossigeno e frequenza cardiaca. Per

Steve Gschmeissner/SPU/Gracia Neri



IL MUSCOLO CARDIACO UMANO colorato di verde in una microfotografia elettronica (qui sopra). Tra le pieghe si notano le miofibrille, filamenti di tessuto connettivo (in marrone) composto principalmente da collagene. A destra, un pacemaker. In alto, la radiografia di un portatore di pacemaker.

farlo si usano medicinali come i betabloccanti o i calcio-antagonisti. L'efficacia di queste due classi di molecole, però, è moderata da alcuni effetti collaterali, tra cui la diminuzione della forza di contrazione ventricolare. Ecco perché le case farmaceutiche sono state a lungo alla ricerca di altre soluzioni.

E i canali funny sono una buona alternativa?

Sì, dal punto di vista clinico è interessante capire se esiste una sostanza in grado di bloccare selettivamente i canali funny per regolare così il ritmo del cuore. La casa farmaceutica francese Servier, dimostrando un intuito notevole, ci ha creduto seriamente, e ha fatto lo screening di molte molecole, fino a selezionarne una che *in vivo*, su modelli animali, ha una buona specificità di azione sulla

frequenza cardiaca. Dall'inizio del 2000, il mio laboratorio ha collaborato alla dimostrazione che la validità terapeutica di quella sostanza era dovuta a uno specifico blocco dei canali I_f . Il farmaco, l'ivabradina, è in commercio dal 2005 e in Italia è arrivato lo scorso aprile.

Eppure la potenzialità dei canali funny non si è ancora esaurita. Quali sono gli studi che state conducendo?

Attualmente il campo di studio più interessante è quello genetico: si è scoperto che ci sono mutazioni genetiche che portano allo sviluppo di distonie. I canali ionici sono costituiti da proteine molto complicate: basta una piccolissima modifica per avere conseguenze anche molto gravi dal punto di vista funzionale. Si è così sviluppata una fetta importante di studi che è quella delle canalopatie, malattie dovute a difetti dei canali ionici. Per esempio la «sindrome del QT lungo», dove si registra un allungamento del tratto QT dell'elettrocardiogramma. Si tratta di una malattia che non dà sintomi, ma che nelle sue forme più gravi aumenta fortemente il rischio cardiovascolare in condizioni di stress e può portare alla morte.

Sulla base di queste conoscenze, nel 2005 abbiamo studiato una famiglia italiana con bradicardia, ovvero un ritmo del cuore rallentato, e in questo modo abbiamo scoperto che quel tipo di bradicardia era causato da una mutazione dei canali funny. È stata quella la prima descrizione di una patologia del ritmo associata a una mutazione dei canali ionici. Anche nel caso delle tachicardie, ovvero quando il cuore batte più velocemente della media, c'è la possibilità che alcune di esse siano causate da mutazioni dei canali I_f .

La sua scoperta potrà portare anche alla realizzazione di un pacemaker biologico?

È quello che speriamo. Il pacemaker elettronico è efficiente e funziona molto bene, ma ha dei limiti, uno dei quali è quello di essere, per l'appunto, un oggetto elettronico, e quindi di avere bisogno di batterie e di essere tenuto sotto controllo. Se invece le cellule che formano la regione del pacemaker potessero essere prodotte in laboratorio e poi impiantate sul cuore potremmo ottenere gli stessi vantaggi, ma in maniera – per così dire – più naturale.

Per farlo si deve lavorare sulle cellule staminali: per esempio su quelle mesenchimali, presenti nel midollo osseo, o sulle embrionali di topo che si possono manipolare in modo che esprimano con alta densità i canali funny, oppure sulle cellule staminali adulte cardiache.

Science Photo Library/Grazia Neri (radiografia); Volker Stieger/SFU/Grazia Neri (microscopio)