

Nicotina e tabagismo

Dalle molecole al comportamento

I laboratori di Farmacologia Molecolare e di Neuropsicofarmacologia dell'Università di Verona

Christian Chiamulera

Il laboratorio di Farmacologia Molecolare dell'Università di Verona (<http://www.esnips.com/web/MOLPHARM/>) fu fondato nel 1994 quando il Prof. Guido Fumagalli, ordinario di Farmacologia, giunse nell'ateneo veronese dopo diversi anni di ricerca nel laboratorio CNR di Farmacologia Molecolare e Cellulare del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Milano. Sin dall'esperienza mi-

lanese, Guido Fumagalli si interessa dei meccanismi molecolari e cellulari alla base dell'adattamento che si può instaurare a livello della giunzione neuromuscolare e dei neuroni cerebrali.^{3,5} È interessante sottolineare come il fenomeno-meccanismo di base di come il corpo 'impara', si esprima

ad entrambi i livelli tramite il coinvolgimento specifico dei recettori nicotinici, ovvero il bersaglio fisiologico del neurotrasmettitore acetilcolina, ma anche della ben più nota nicotina. Questi re-

cettori non solo mediano effetti rapidi e transitori di attivazione della giunzione neuromuscolare o del neurone, ma permettono anche quel genere d'attività che facilita i processi di adattamento a diversi stimoli, endogeni, esogeni o farmacologici. Sia nel muscolo che nei neuroni, quindi, i recettori nicotinici svolgono una funzione acuta, ed una persistente d'adattamento. A Verona il gruppo Fumagalli ha sviluppato negli anni l'*expertise* molecolare e cellulare per studiare queste forme d'adattamento, sia fisiologiche che patologiche.

Nel 2003, dopo diversi anni di ricerca di base ed applicata nell'industria farmaceutica, mi sono unito al gruppo portando il mio *know-how* di ricerca orientato allo studio dei processi cerebrali ed ai correlati comportamentali delle patologie neuropsichiatriche e della tossicodipendenza.^{4,2} In particolare modo, abbiamo identificato comuni interessi nello studio della nicotina, dei suoi recettori e del loro ruolo nel neuroadattamento. La nicotina è per noi un *tool* sperimentale specifico, e per certi versi unico: è uno strumento dalle molteplici azioni farmacologiche – particolarmente evidenti nella complessa dipendenza che induce – estremamente utile non solo per comprendere i suoi effetti psicoattivi, ma anche per analizzare la modulazione che esercita sui meccanismi molecolari e cellulari di neuroadattamento che sottendono tante funzioni cerebrali, anche fisiologiche.¹

Il gruppo ha oggi raggiunto dimen-

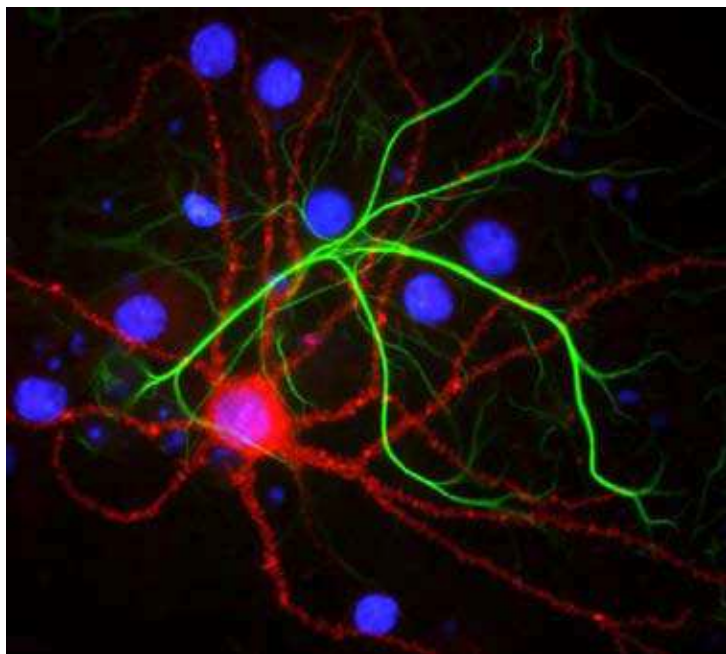


Immagine al microscopio con focale di cellule nervose che esprimono recettori per la nicotina (in rosso).

Christian Chiamulera

Professore Associato di Farmacologia, Facoltà di Scienze Motorie, Università di Verona. (www.chiamulera.blogspot.com)
Consigliere Nazionale, Società Italiana di Tabaccologia. (www.tabaccologia.it)
European Board Member & Programme Committee Chairman, Society for Research on Nicotine & Tobacco. (www.srnt.org)

sioni tali da assumere una doppia denominazione 'laboratoriale' - Farmacologia Molecolare e Neuropsicofarmacologia (<http://www.esnips.com/web/NEUROPSYPHARM/>) - che riflette i nostri background ed i nostri attuali interessi. La differenziazione è solo funzionale e, di fatto, si tratta sempre di un gruppo altamente integrato e coordinato, una sorta di unica grande famiglia, o meglio, una specie di azienda a conduzione familiare!

I laboratori sono situati presso la Sezione di Farmacologia del Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, che è parte del campus scientifico in cui è inserito il Policlinico Universitario di Borgo Roma. Questo contesto universitario ed ospedaliero facilita le collaborazioni - sia a livello di base che clinico - in progetti ad ampio respiro dalla ricerca di base a quella clinica e sanitaria (per esempio con i Proff. Giovanni Pizzolo e Mauro Krampera, Maria Enrica Fracasso).

Ci tengo a citare in particolare l'amico Prof. Roberto Leone, coordinatore dell'Unità OMS di Farmacovigilanza e di Farmacologia Clinica (Direttore Prof. Gianpaolo Velo). Roberto è nostro collega presso la Facoltà di Scienze Motorie, dove condividiamo progetti di ricerca e formazione su temi come fumo, doping e tossicodipendenza. L'intervento educativo tra i futuri operatori del mondo dell'esercizio fisico e dello sport è d'importanza fondamentale appunto per l'influenza e la capacità comunica-



Da sinistra: Christian Chiamulera, Vincenzo Tedesco, Chiara Giuliano, Anna Carlotta Dalfini, Emanuela Bersan.

zionale che essi potranno esercitare tra giovani ed anziani, amplificando messaggi di salute e prevenzione grazie alle conoscenze *evidence-based* a loro fornite.

Gli studenti sono coinvolti anche in attività di ricerca finalizzate alle loro tesi di laurea, come per esempio il recente lavoro su 'Tabacco da masticare e baseball' di Andrea Davanzo (che ha avuto risonanza a livello di federazione nazionale, vedi il testo integrale http://www.fibs.it/news.asp?id_notizia=6115), dove abbiamo ipotizzato il coinvolgimento di uno specifico effetto psicomotorio della nicotina che andremo a breve a studiare nel Laboratorio di Cinematica della Dr.ssa Paola Cesari (docente e ricercatrice della Facoltà di Scienze Motorie).

Grazie a questo ambiente multidisciplinare che vede sinergie tra Cliniche, Dipartimenti e Facoltà, a partire dall'anno scorso è stata attivata la Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche Trasazionali, la quale offre Corsi di Dottorato in cui sono svolte ad alto livello sia attività di ricerca che didattica - grazie ai suoi quasi 70 docenti - nell'ambito di discipline come per esempio Farmacologia, Genetica, Immunologia, Cellule Staminali, Scienze Forensi ed il recentemente attivato Corso di Dottorato in Esercizio Fisico e Movimento (Direttore Prof. Federico Schena). Lo spirito animatore della Scuola è la formazione di futuri ricercatori con capacità plurivalenti, non certo "topi da laboratorio" isolati dalla realtà del mondo sanitario e sociale. Con questo obiettivo formativo, i dottorandi - oltre al proprio progetto di ricerca - possono definire un piano didattico personalizzato su materie che permet-

tano loro di sviluppare una cultura multidisciplinare per affrontare un domani il mondo del lavoro nella ricerca di base e applicata nella sanità e nell'industria, oltre che a livello accademico. I laboratori di Farmacologia Molecolare e di Neuropsicofarmacologia comprendono attualmente due post-doc, Elena Formaggio e Ilaria Decimo, tre dottorandi, Emanuela Bersan, Anna Carlotta Dalfini e Chiara Giuliano, il graduate student Vincenzo Tedesco, ed i membri dello staff permanente Marzia Di Chio, Guido Fumagalli ed il sottoscritto. Le tecnolo-



Prof. Guido Fumagalli.

gie e la strumentazione a disposizione concernono sia la biologia molecolare e cellulare (culture cellulari, istologia, biologia molecolare, cromatografia) sia l'analisi comportamentale in-vivo. Le metodologie più sviluppate sono quelle microscopiche, che permettono analisi meccanicistiche sia in cellule in-vitro sia in tessuti ex-vivo condotte dopo aver effettuato misurazioni comportamentali e psicometriche. La nostra strategia sperimentale consiste di due linee principali: 1, studiare il fenomeno d'interesse (per esempio, l'attenzione selettiva per stimoli ambientali associati al trattamento cronico con nicotina) a più livelli/approcci metodologici di analisi, oppure, 2, sviluppare studi in parallelo dove i meccanismi di interesse possono essere investigati con modelli specifici.

Attualmente ci stiamo interessando al ruolo dei processi di attenzione e memoria nella ricaduta al comportamento dipendente da nicotina. La nostra ipotesi è che l'esposizione cronica a nicotina induca *allostasi*, ovvero un adattamento ad un nuovo, diverso, stato d'equilibrio. Come tutti ben sanno, le più recenti ricerche indicano che questa forma di memoria che s'instaura nei circuiti nervosi del fumatore sono alla base dell'ipersensibilità agli stimoli legati al fumo, alle situazioni ambientali, al *craving* ed alla ricaduta. Investighiamo quindi il comportamento di ricaduta dopo settimane d'astinenza, studiando l'effetto di nuovi potenziali farmaci. Recentemente



Da sinistra, Chiara Giuliano, Elena Formaggio, Ilaria Decimo, Marzia Di Chio, Anna Carlotta Dalfini, Jan Johansson.

ci stiamo interessando dei modulatori della trasmissione nervosa che utilizza acetilcolina e noradrenalina.

In vitro, indaghiamo i fattori molecolari potenzialmente coinvolti nel neuroadattamento alla nicotina, come le neurotrofine (sostanze trofiche per il tessuto nervoso scoperte da Rita Levi Montalcini), i recettori nicotinici del tipo alfa-7 ed, infine, il fattore di memoria cellulare CREB, responsabile nel tradurre nella cellula gli eventi acuti a modifiche persistenti. Ricerche più di base – tradotto in termini semplici “le ricerche che non si sa che risultati daranno” - ci vedono impegnati a studiare fenomeni recentemente scoperti come la neurogenesi, ovvero la capacità del cervello adulto di creare nuovi neuroni. Cerchiamo di tenere sempre d’occhio, anche in questi progetti di ricerca di base, l’aspetto applicativo, come per esempio facciamo nello studio del sistema cellulare in-vitro di neuroni colinergici che abbiamo recentemente sviluppato e che potrebbe essere utilizzato per la scoperta di farmaci selettivi su questo bersaglio biologico. L’approccio multidisciplinare è oggi giorno fondamentale. Il tabagismo è un disordine

complesso e tale va considerato sia per il trattamento, che per la ricerca e la prevenzione. Uscire da – o meglio cercare di capire – questa giungla, non significa tuttavia improvvisazione, senso comune o intuizioni fini a stesse: l’approccio multidisciplinare deve sempre essere incanalato nella prassi del Metodo e della verifica scientifica, condivisibile, criticabile e confutabile. Solo così si potrà generare e disseminare una conoscenza – non dogmatica – ma pragmaticamente ‘probabilE. Non è possibile tuttavia poter fare di tutto. La massima probabilità di successo si concretizza quindi nelle collaborazioni (per esempio, con centri accademici come la University of Michigan ad Ann Arbor, oppure industriali come la danese Neurosearch). Comunque, venite a visitare i nostri laboratori, e ne parliamo. Vi aspettiamo a Verona. ■

Tobacco: No funding from the tobacco industry.

Pharmaceutical: Hospitality and travel expenses from Novartis, Novartis Foundation UK, Nabi US, Dompè Farmaceutici, Pfizer Italy and Neurosearch. Consultancy for GSK Italy, Aesculapius Farmaceutici and Nabi US.

Employment: Employment salary from Università degli Studi di Verona.

Private and Public Organizations: Consultancy for Italian Cancer Association, Regional Administrations. Honoraria for invited lectures from different Italian schools and universities, local healthcare agencies, medical and scientific associations.

SRNT 2008: gli scienziati del tabacco a Roma

Dal 3 al 6 ottobre, a Madrid, la delegazione SITAB annuncerà ufficialmente e presenterà al Congresso Europeo SRNT, quello del 2008, che avrà luogo a Roma dal 23 al 26 settembre, con la collaborazione delle Università di Roma e Verona, e della Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori. Il tema: The Scientific Evidence: Criteria for Therapy, Needs for Prevention. Si tratta del convegno di studi sul problema del tabacco, più importante d’Europa, che vede la partecipazione dei maggiori specialisti mondiali tra cui l’italo-americano Michael Fiore, consulente dei presidenti Clinton e Bush. Auspichiamo che al Congresso di Roma ci sia una massiccia presenza della Tabaccologia italiana.

Bibliografia

1. Chiamulera C. Cue reactivity in nicotine and tobacco dependence: a “dual-action” model of nicotine as a primary reinforcement and as an enhancer of the effects of smoking-associated stimuli. *Brain Research Reviews*, 48: 74-97, 2005.
2. Chiamulera C., Epping-Jordan M.P., Zocchi A., Marcon C., Cottiny C., Tacconi S., Corsi M., Orzi F., Conquet F. Reinforcing and locomotor stimulant effects of cocaine are absent in mGluR5 null mutant mice. *Nature Neuroscience*, 4: 873-874, 2001.
3. Fumagalli G., Balbi S., Cangiano A., Lomo T. Regulation of turnover and number of AChRs at neuromuscular junctions. *Neuron*, 4: 563-569, 1990.
4. Pich, M.E., Pagliusi, S.R., Tessari, M., Hooft, R., van Huijsduijnen, Chiamulera, C. Common anatomical targets for nicotine and cocaine self-administration identified by mapping inducible Fos-related proteins. *Science*, 275: 83-86, 1997.
5. Verderio C., Coco S., Fumagalli G., Matteoli M. Calcium-dependent glutamate release during neuronal development and synaptogenesis: Different involvement of ω -Aga-IVA- and -CTx-GVIA-sensitive channels *Proc Natl Acad Sci USA*, 92: 6449-6453, 1995.