



Rendiconti

Accademia Nazionale delle Scienze detta dei XL

Memorie di Scienze Fisiche e Naturali

127° (2009), Vol. XXXIII, P. II, t. I, pp. 247-251

ANTONINO CATTANEO *

Le Neuroscienze: una opportunità per lo sviluppo

È indubbio che la comprensione del cervello umano, e la ricerca scientifica sulle basi neurali del pensiero e della ragione, ed in generale delle funzioni cognitive superiori, rappresenti una frontiera della conoscenza. Interrogarsi sulla struttura, sulle funzioni e sui meccanismi delle funzioni del cervello, di questo organo che genera il pensiero, il movimento, le sensazioni, le emozioni, i sentimenti, costituisce l'obiettivo delle odierne Neuroscienze, una sfida per la conoscenza e la ricerca scientifica, ma anche una grande opportunità di crescita e sviluppo, per le istituzioni di ricerca coinvolte.

Infatti, i problemi scientifici centrali delle Neuroscienze richiedono una convergenza pluridisciplinare ed interdisciplinare di approcci sperimentali, teorici e concettuali differenti.

Diventa quindi essenziale, per essere competitivi nella ricerca in Neuroscienze, poter organizzare la ricerca stessa in modo da facilitare le interazioni tra discipline ed approcci sperimentali differenti e complementari, travalicando i confini tra le singole istituzioni e tra singole discipline. Nella ricerca in Neuroscienze, la massa critica e la diversità culturale e scientifica costituiscono elementi essenziali ed imprescindibili per la competitività e per il raggiungimento di significativi avanzamenti.

È questa la missione dell'EBRI (European Brain Research Institute), l'istituto di ricerca sul cervello ideato, fortemente voluto e presieduto in questi anni da Rita Levi-Montalcini.

A dispetto delle difficoltà incontrate dall'EBRI nella sua crescita, un segno concreto dei problemi della ricerca italiana, l'EBRI costituisce oggi un esempio positivo, un vero e proprio paradigma, di come debba, e possa, essere organizzata una ricerca di livello internazionale in Neuroscienze. Infatti, EBRI ha avuto un ruolo catalizzatore non solo nell'attrarre giovani ricercatori dall'estero e da altre

* European Brain Research Institute (EBRI), Roma e Scuola Normale Superiore, Pisa.
E-mail: a.cattaneo@ebri.it

parti di Italia, ma anche nell'attrarre altre istituzioni di ricerca, pubbliche e private, a rilocalizzare i propri laboratori accanto ad EBRI. Si è così venuto a creare a Roma, in pochissimo tempo, un campus di Neuroscienze, pluri istituzionale e pluri disciplinare, con oltre duecento ricercatori, tecnici e studenti, con grosse strumentazioni condivise e progetti di ricerca in collaborazione. Attorno al progetto scientifico dell'EBRI, si è così catalizzata una aggregazione di forze e realtà scientifiche di ricerca sul cervello, che non sarebbe avvenuta e non sarebbe stata possibile senza l'inesistenza del «progetto EBRI». Questo processo di crescita ed aggregazione prosegue, nella direzione di rafforzare ulteriormente la vocazione internazionale dell'EBRI, attraverso il coinvolgimento di istituzioni internazionali come i laboratori EMBL e ICGEB, attualmente in discussione.

Uno dei temi portanti del progetto scientifico fondativo di EBRI è quello di studiare la cosiddetta «single neuron genomics», ovvero studiare singole cellule nervose identificate, nel contesto funzionale del circuito al quale «appartengono». Infatti, lo studio del cervello, sia nella fisiologia che nella patologia, richiede, necessariamente, di combinare tra di loro lo studio e l'analisi di molteplici livelli gerarchici di complessità crescente, dalle molecole, alle reti di proteine di segnale intracellulari, alle sinapsi ed ai neuroni, ai circuiti nervosi fino alle funzioni cerebrali integrate ed al comportamento. La difficoltà di combinare tra di loro questi livelli ha portato alla utilizzazione di sistemi nervosi di organismi più semplici (*C.elegans*, *Aplysia*, *Drosophila*), oppure, nel caso del sistema nervoso dei mammiferi, alla utilizzazione separata di preparati sperimentali molto differenti, ciascuno adatto per il particolare livello di analisi di interesse. Tuttavia, nonostante significativi successi, una efficace integrazione tra risultati sperimentali ottenuti in differenti contesti e sistemi sperimentali rappresenta, ancora oggi, un aspetto non risolto, ed alcune importanti domande di Neuroscienze non possono neppure essere poste, per una inadeguatezza degli approcci sperimentali possibili. Le difficoltà che si incontrano nello studio del sistema nervoso dei mammiferi, per ciò che concerne la integrazione tra risultati ottenuti a livello molecolare/cellulare e risultati funzionali ottenuti a livello di «sistema», richiedono in modo essenziale la convergenza di metodi sperimentali che permettano lo studio di singole cellule nervose identificate, nel contesto funzionale del circuito al quale «appartengono». In particolare, questa difficoltà di integrazione tra il livello molecolare/cellulare ed il livello funzionale di sistema è vera per lo studio delle tematiche oggetto dei principali interessi scientifici dell'EBRI, ovvero lo studio della plasticità sinaptica (sia nello sviluppo che nell'età adulta) in relazione a memoria ed apprendimento, lo studio della (micro)circuiteria corticale nella fisiologia e nella patologia, ed infine lo studio della neurodegenerazione di tipo Alzheimer. Infatti, in questi campi di ricerca, è molto difficile, se non impossibile, riprodurre al livello di neuroni identificati, nel loro fisiologico contesto di network funzionale, i fenomeni studiati al livello del sistema nel suo complesso, o all'altro estremo, ad un livello di singole cellule. Poter fare questo richiede una combinazione ed integrazione di tecnologie differenti, metodi ottici

per l'imaging in vivo, l'uso di sonde fluorescenti ricombinanti, la disponibilità di linee di topi transgenici con popolazioni neuronali fluorescenti e la manipolazione genetica fine di singoli neuroni identificati («single cell genetics») con vettori virali e l'uso di tecnologie genomiche per il profilo di espressione di singoli neuroni. Questo approccio sperimentale di «single neuron genomics» e «single neuron genetics and imaging in vivo» viene applicato allo studio dei temi portanti dell'istituto. Questo approccio sperimentale, che combina ed integra tra di loro differenti tecnologie di punta, integrandole tra di loro, permette ad esempio di studiare in singole cellule nervose identificate, inserite nel loro circuito sinaptico di appartenenza, i processi di plasticità sinaptica attività-dipendenti ed i processi neurodegenerativi indotti da deficit di neurotrofine in singoli neuroni. Ad esempio, sarà presto possibile seguire nel tempo la neurodegenerazione di un neurone, e delle sue sinapsi, in funzione di manipolazioni genetiche mirate e/o di una interferenza finemente controllata della attività elettrica (optogenetics), all'interno di circuiti cerebrali che nel loro insieme vanno incontro ad una progressiva degenerazione.

È chiaro che approcci sperimentali di questo tipo, che permettono di porre nuove domande sperimentali di ricerca di base in Neuroscienze, sono solo possibili e sostenibili se le ricerche stesse vengono portate avanti in un contesto infrastrutturale e di capitale umano caratterizzato da diversità, integrazione e progettualità comune tra realtà differenti.

Se tutto ciò è vero per la ricerca di base in Neuroscienze, lo è ancor di più, e con difficoltà maggiori, per ciò che riguarda la cosiddetta ricerca traslazionale, quella in cui i risultati della ricerca di base vengono trasferiti nella sperimentazione clinica, verso possibili e potenziali applicazioni terapeutiche e diagnostiche. La difficoltà in cui versa la ricerca traslazionale in Neuroscienze, a livello internazionale, e quindi l'opportunità di ottenere risultati importanti, facendo le scelte giuste, è bene illustrato dallo stato delle ricerche nel campo della malattia di Alzheimer (MA). Si tratta, come è noto, di una patologia neurodegenerativa progressiva, ancora oggi incurabile, la cui incidenza va aumentando nella nostra società, con l'aumentare della età media della popolazione. Dal punto di vista neuropatologico, la MA è caratterizzata da una progressiva neuro degenerazione di una popolazione neuronale (i neuroni colinergici del proencefalo basale), coinvolta in processi cognitivi superiori. La morte dei neuroni colinergici, nel cervello di pazienti Alzheimer, è accompagnata (o preceduta? si dibatte su questo punto) da alterazioni a carico del processamento post traduzionale di due normali proteine neuronali, la proteina APP (amyloid precursor protein) e la proteina TAU (proteina associata al citoscheletro neuronale). Tali alterazioni portano alla formazione di tipiche strutture neuropatologiche, le placche di amiloide ed i grovigli neuro fibrillari di tau, che caratterizzano il cervello Alzheimer. Non esiste, a tutt'oggi, una diagnosi precoce per la MA, né alcuna terapia che agisca sulle cause della progressiva neuro degenerazione. Nonostante i massicci investimenti, pubblici e privati, degli ultimi venti anni a livello internazionale, esistono oggi soltanto cinque farmaci approvati per la MA, quattro dei quali

costituiti dallo stesso principio terapeutico, puramente sintomatico. Si tratta di farmaci che riducono la degradazione sinaptica del neurotrasmettitore acetilcolina, rilasciato dai neuroni che degenerano, ma si tratta un approccio ed un bersaglio puramente sintomatico e palliativo, poiché non agisce sulle cause della degenerazione dei neuroni stessi. Occorre rivolgersi verso altri bersagli terapeutici.

Grande speranza ha destato nell'ultimo decennio il peptide beta-amiloide, poiché la sua rilevanza clinica è stata avvalorata da dati genetici significativi e cogenti. Infatti, mentre la grande maggioranza dei casi di MA insorge su base sporadica, una piccola proporzione dei casi ha una base genetica (FAD, o Familial Alzheimer's Disease). I pazienti FAD sono clinicamente indistinguibili dai casi affetti da MA sporadica, se si eccettua l'insorgenza molto più precoce. Ebbene, i casi FAD sono accomunati dall'essere portatori di mutazioni nel gene APP, o in geni PS1, PS2 e BACE, che codificano per enzimi coinvolti nel processamento anomalo del peptide Amiloide-beta, derivato dalla proteina APP. Sulla base di questi dati genetici, è stata formulata la cosiddetta «teoria A β » per la MA (nelle sue varie versioni), secondo le quali, anche nei casi sporadici, alterazioni a carico del processamento anomalo della proteina APP, a formare il peptide A β , innescano la cascata patologica, portando ad alterazioni sinaptiche ed a neurodegenerazione. Su questa forte base razionale, gli interessi terapeutici si sono concentrati, a livello internazionale, sullo sviluppo di nuovi farmaci per la MA, diretti contro peptide A β . Tra questi, particolarmente promettente è stato l'approccio della cosiddetta immunizzazione (attiva o passiva) contro il peptide A β . Tuttavia, i risultati delle numerose sperimentazioni cliniche basate su questi approcci, resi pubblici nel corso degli ultimi due anni, sono stati del tutto negativi in termini di efficacia clinica sulla patologia, nonostante l'efficacia nei confronti della rimozione del peptide A β dal cervello sia stata dimostrata. È chiaro quindi che il meccanismo patogenetico dei casi sporadici è più complesso, ed il campo è tornato ad impegnarsi nella ricerca di base dei meccanismi che sono a monte della cascata della proteina APP («upstream drivers of pathology»), aprendo una finestra di opportunità per lo sviluppo scientifico ed industriale di nuovi approcci.

Numerose linee di evidenza convergono oggi sull'attribuire ad alterazioni nelle attività del fattore Nerve Growth Factor (NGF) e dei suoi recettori un ruolo cruciale nella patogenesi della MA sporadica, a partire da ricerche compiute dal nostro gruppo, e successivamente riprese da molti altri a livello internazionale. Sulla base di questi risultati, nasce l'opportunità di sviluppare un potenziale farmaco per la MA basato su forme ricombinanti della proteina NGF, la proteina scoperta da Rita Levi-Montalcini. Mentre questo nuovo concetto terapeutico basato sul NGF è portato avanti, a livello internazionale, con approcci di terapia genica molto invasivi (offrendo una implicita forte validazione del concetto terapeutico stesso), risultati ottenuti negli ultimi quattro anni all'EBRI hanno posto le basi per lo sviluppo di un farmaco ricombinante per la MA con un approccio non invasivo, che potrebbe costituire un significativo progresso. Le ricerche sono ormai giunte al punto di giu-

stificare una sperimentazione clinica sull'uomo. Per compiere questo ulteriore passo, il vero e proprio passaggio dalla ricerca di base alla ricerca traslazionale, occorrono attività precliniche regolatorie, e la sintesi della sostanza ricombinante in condizioni certificate, attività che necessitano di procedure, infrastrutture, metodologie e conoscenze possedute solo da strutture apposite, e che richiedono capitali attualmente non disponibili. La difficoltà di reperire i capitali per compiere questo passo verso la sperimentazione clinica di un farmaco promettente per la MA è un esempio di quello che, dal punto di vista finanziario, io chiamo il «gap dell'ultimo miglio», un vero e proprio circolo vizioso del biotech: i capitali di rischio (venture capital) o le industrie farmaceutiche, non finanziano progetti terapeutici ancora in fase preclinica, e, d'altra parte, per portare un prodotto biotecnologico in sperimentazione sull'uomo, per promettente che sia, occorrono necessariamente attività che un istituto accademico di ricerca di base non può compiere.

Sarebbe estremamente auspicabile e simbolicamente rilevante che, attorno al progetto di portare in sperimentazione sull'uomo un potenziale farmaco per la MA basato sul NGF, si potesse creare una partnership tra l'EBRI e la Università de L'Aquila, con le sue forti competenze biotecnologiche e cliniche. Questo costituirebbe un progetto di alta valenza scientifica ed industriale, centrato su una ricerca ed una tematica strategica, che potrebbe costituire un forte elemento di competitività economica e motore di sviluppo e di attrazione di interessi industriali nazionali ed internazionali, verso le istituzioni di ricerca ed universitarie e verso il territorio coinvolto.