

Un topo per vedere gli estrogeni in azione

di Antonella Rampichini

Quali sono i meccanismi di attivazione del recettore dell'estrogeno nei tessuti non riproduttivi? La risposta viene da un topo transgenico, creato nei laboratori del Cend di Milano, nell'ambito del progetto Animalpharm selezionato per il Premio Cartesio 2003 dell'UE. Secondo Adriana Maggi, direttore del Centro e coordinatrice del progetto, il topo Ere-Luc non solo rappresenta un modello ideale per comprendere i meccanismi di attivazione dei recettori ma modifica sostanzialmente i tempi e i modi di fare ricerca preclinica. La Chimica e l'Industria è andata ad intervistarla.

Con la menopausa l'organismo della donna smette di produrre estrogeni. Tuttavia questi ormoni, oltre a governare la riproduzione, influiscono sulla crescita cellulare, sulla differenziazione e sul funzionamento di altri tessuti quali il cervello e le ossa. Nel periodo della post menopausa, che con l'aumento della vita media può essere anche di 30-40 anni, la donna risente dell'assenza di questi ormoni e in presenza di disturbi cardiovascolari o di patologie come l'osteoporosi, è costretta a ricorrere a terapie di sostituzione ormonale (Tso).

Queste terapie, che prevedono la somministrazione in continuo e in combinazione di estrogeni e progestinici, non sono però prive di effetti collaterali negativi. Risulta quindi di fondamentale importanza studiare delle cure alternati-

ve ma soprattutto capire in che modo vengono attivati i recettori degli estrogeni nei tessuti non riproduttivi.

Ere-Luc

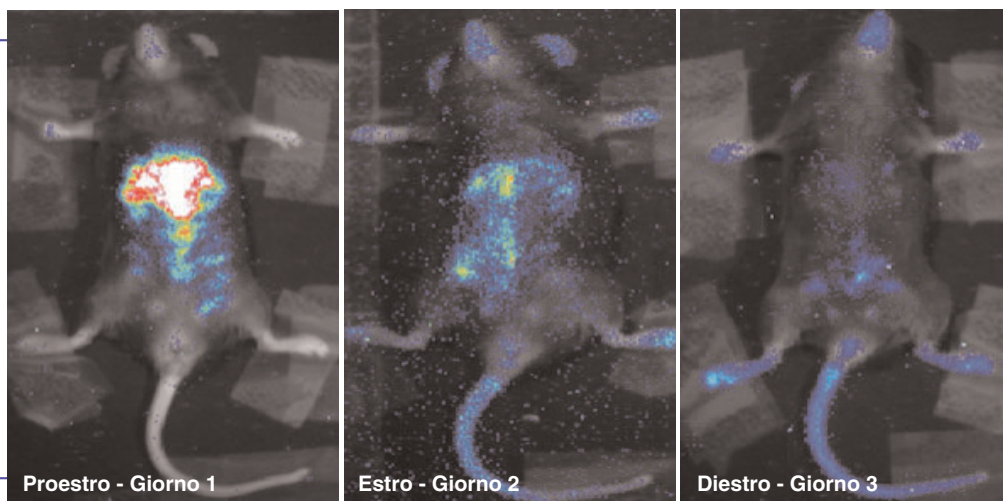
Il Centro di Eccellenza per lo studio delle malattie neurodegenerative (Cend) dell'università di Milano è sempre stato interessato al meccanismo di azione degli ormoni steroidei, in particolare gli estrogeni, e da anni si occupa dell'azione di questi ormoni nel sistema nervoso centrale. "Desideravamo avere un modello nel quale poter vedere l'azione dell'estrogeno in tutte le aree del sistema nervoso centrale" spiega Adriana Maggi. Grazie ad un finanziamento della Comunità Europea, è nato così il progetto Ani-

malpharm. Il primo passo è stato la creazione di Ere-Luc, un topo ingegnerizzato ad esprimere un gene di insetto: la luciferasi. In presenza di estrogeni, questo gene esprime la proteina con la quale le lucciole emettono la luce. I topi così ottenuti sono quindi in grado di emettere luce in tutte le cellule in cui il recettore degli estrogeni è attivato.

Grazie ad una tecnica non invasiva messa a punto dal gruppo di Clemens Lowick, presso la clinica universitaria di Leiden, è poi possibile fotografare con una Ccd camera dove gli estrogeni o altre molecole modulano i loro recettori e dove agiscono. "Abbiamo scoperto che l'estrogeno agisce in due modi: o direttamente sul recettore o indirettamente scatenando da parte del fegato la sintesi di sostanze che poi attivano il recettore dell'estroge-

Bioluminescenza del topo Ere-Luc

Durante il ciclo fertile del topo (4 giorni), si può dimostrare che a livelli ematici di estrogeni molto elevati, i recettori degli estrogeni sono attivi negli organi riproduttivi e nel fegato, non negli altri organi. Dal 2° giorno del ciclo malgrado i livelli degli estrogeni siano ormai bassi, i recettori degli estrogeni sono attivi ma, questa volta, solo negli organi non riproduttivi.



no" rivela la professoressa Maggi. "Questo dato è del tutto inatteso perché sino ad oggi si è sempre pensato che fossero solo gli estrogeni, o molecole sintetiche ad attività estrogenica, a poter modulare l'attività di questo recettore." Questo risultato ha delle ripercussioni molto importanti per la terapia della post-menopausa dove si vuole utilizzare l'attività estrogenica nell'osso, nel cervello, nel sistema cardiovascolare ma non negli altri organi sessuali.

Altre potenzialità del reporter

Un altro risultato è l'aver dimostrato che si possono generare degli animali reporter, cioè reporter di un'attività di un farmaco. "Riteniamo che quello che abbiamo trovato per i recettori estrogenici si possa estendere a tutti i recettori intracellulari e che sia cioè, possibile, creare dei topi reporter per tantissimi altri farmaci, antiinfiammatori, alcuni tipi di antitumorali" afferma Adriana Maggi. Un topo che riproduce l'attivazione del recettore degli estrogeni rappresenta inoltre un modello molto interessante per studiare l'azione degli endocrine disrupter (sostanze presenti nell'ambiente che alterano la funzionalità del nostro sistema endocrino). Attualmente l'unico test disponibile per vedere se una sostanza è estrogenica o no è vedere l'azione uterotrofica cioè l'ingrossamento dell'utero della femmina del topo dopo la somministrazione della sostanza in esame. Grazie al topo reporter, i test potrebbero essere fatti sull'animale vivo, somministrando bassissime dosi di questi prodotti e andando poi a vedere con la Ccd camera se il recettore degli estrogeni si attiva non solo nell'utero ma in tutte le parti dell'organismo della femmina, del maschio, dell'embrione e anche del lattante.

"Questo modello funziona solo per gli estrogeni e in generale per tutti i regolatori della trasduzione genica ma è un principio in quanto il metodo che abbiamo brevettato per questo topo transgenico può servire come punto di partenza per svilupparne degli altri" chiarisce Adriana Maggi.

Nuove vie per la drug discovery

Infine, il topo reporter cambia totalmente il modo di fare drug discovery soprattutto in tutte le fasi precliniche. Infatti nella fase preclinica si somministra il farmaco, si va a vedere se è attivo e dopo aver visto su quali organi è attivo (farmacodinamica) si fa la farmacocinetica per studiare il dosaggio minimo efficace. Quindi si studia la tossicologia del farmaco. Con il topo reporter è possibile mettere insieme tutte queste fasi. In realtà gli studi di farmacocinetica perdono di interesse in quanto non è più analizzando i livelli ematici che si capisce quale è la dose efficace che si può invece ottenere osservando la dose alla quale il farmaco sta attivando il suo recettore. La farmacodinamica diventa quindi anche un modo per studiare la minima dose efficace. Facendo poi la farmacodinamica si possono studiare dosi crescenti di un farmaco per valutarne la tossicologia. "Il modo in cui noi oggi studiamo come agiscono i farmaci è primitivo in quanto lo studiamo in modo indiretto. Questi animali ci daranno la possibilità di studiarlo direttamente in vivo e di unificare diversi passaggi della fase pre-clinica" conclude la professoressa Maggi.

UNIONE EUROPEA Premio Cartesio 2003

Il Commissario europeo per la ricerca, Philippe Busquin ha consegnato a Roma il prestigioso premio Cartesio dell'UE a due équipes di ricerca paneuropee, che hanno presentato progetti importanti nel settore delle scienze di base e dell'alta tecnologia. La cerimonia si è svolta nella sede della storica Accademia Nazionale dei Lincei a Roma.

I vincitori di questa edizione sono stati scelti tra gli otto finalisti selezionati tra i 230 gruppi di ricerca e i 900 scienziati che hanno partecipato al concorso. Il loro lavoro mette in evidenza il ruolo cruciale svolto dalla R&S europea in settori tecnico-scientifici chiave, che vanno dalle scienze dell'informazione e l'informatica alla geofisica e alle scienze della vita, fino all'ingegneria, alla chimica molecolare e all'ingegneria dei materiali. I vincitori sono stati scelti dalla giuria Cartesio, presieduta da Ene Ergma, vicepresidente dell'Accademia delle scienze dell'Estonia, e composta da eminenti personalità mondiali nei settori della ricerca e dell'industria.

Il primo premio di 700.000 euro è stato assegnato a un progetto che ha condotto ricerche pionieristiche sui diodi emettitori di luce realizzati con polimeri, Pled (Polymeric Light-Emitting Diodes) per schermi luminosi e monitor, che si caratterizzano per il loro rivoluzionario potenziale. Obiettivo del progetto, coordinato da Richard Friend dell'Università di Cambridge (Regno Unito), in associazione con ricercatori di Belgio, Germania, Paesi Bassi, Svezia e Regno Unito, era di sviluppare una tecnologia per sostituire gli schermi in vetro o a base di silicio con display dotati di substrati flessibili in plastica, aprendo la strada a produzioni meno costose. L'idea è rivoluzionaria e non vi sono limiti teorici alle dimensioni dei display realizzabili. Le applicazioni in arrivo rivoluzioneranno i dispositivi elettronici di uso domestico quali TV e video. Ulteriori benefici commerciali sono previsti nel settore della stampa a getto d'inchiostro diretto.

Il secondo premio, del valore di 300.000 euro, è stato assegnato a un progetto che migliora notevolmente l'efficacia dei sistemi di posizionamento e navigazione. Coordinato da Veronique Dehant dell'Osservatorio reale del Belgio, in collaborazione con ricercatori di Austria, Francia, Germania, Polonia, Repubblica Ceca, Russia, Spagna e Ucraina, il progetto ha conseguito un modello di riferimento estremamente preciso per la previsione delle future variazioni dell'asse terrestre. Il nuovo modello avrà importanti applicazioni concrete per i sistemi satellitari internazionali ed europei, come Galileo, e contribuirà a migliorare l'efficienza degli spostamenti e la sicurezza personale, oltre ad accrescere l'affidabilità delle misurazioni geofisiche. Il prossimo invito a presentare proposte per l'edizione 2004 del premio Descartes sarà pubblicato alla fine del 2003.

<http://www.cordis.lu/descartes>