

Un ricordo personale e scientifico di Pier Franco (Cicci) Spano

Published on 09 January 2018

Pier Franco Spano ci ha lasciato dopo aver combattuto per quasi un anno e mezzo contro un male che, fin dalla sua scoperta, non lasciava molte speranze. Eppure Pier Franco non ha avuto mai, nemmeno con chi, come il sottoscritto, aveva un rapporto fraterno, un momento di cedimento o di sconforto. Ha mantenuto sempre, in una condizione capace di far breccia negli animi più coriacei, il suo aplomb di cavaliere d'altri tempi, chiuso nella sua armatura impenetrabile.

Spano era uno studioso a tutto tondo e applicava agli studi di storia della scienza, una delle sue passioni, la stessa meticolosità che applicava alla ricerca biomedica. Il risultato più importante di questa passione è l'aver promosso, come Presidente della Commissione Editoriale dell'Università di Brescia, l'edizione della copia anastatica dell'Editio Princeps, cioè della prima copia a stampa, del *De Rerum Natura* di Lucrezio, stampata a Brescia nel 1473 da Tommaso Ferrando, appena 18 anni dopo la stampa della Bibbia da parte di Gutenberg, e conservata nella Biblioteca Laurenziana a Firenze.

Un'altra passione di Spano era la lirica ed uno dei suoi personaggi preferiti era il dottor Dulcamara, dell'Elisir d'Amore, al quale paragonava certi farmacologi, creatori, in senso figurato, di intrugli, logicamente, prima che scientificamente, improponibili. Spano, infatti, pur essendo persona ben educata e piuttosto formale, aveva un'ironia raffinata e tagliente. I suoi interventi ai congressi erano epici: partiva lancia in resta come un antico cavaliere in un torneo equestre, autorevole, elegante, ironico, mai offensivo o irriparabile.

Come scienziato, Spano è ricordato come uno dei padri dello studio dei recettori alla dopamina. Fino al 1975 si pensava che esistesse un solo tipo di recettori dopaminergici, quelli dimostrati da Keibian e Greengard (Nobel 2000), accoppiati alla stimolazione dell'adenilato ciclasi. Spano ed i suoi collaboratori dimostrarono che i recettori dopaminergici a cui si deve l'effetto terapeutico degli antipsicotici non sono accoppiati ad una attivazione dell'adenilato ciclasi. Il primo lavoro di questa serie di studi è quello di Trabucchi, Longoni, Fresia e Spano, Sulpiride: a study of the effects on dopamine receptors in rats striatum and limbic forebrain, *Life Sciences*, 17, 1551-1553, 1975. Alcuni aspetti della genesi di questo studio sono interessanti e indicativi di come talvolta la ricerca segua vie tortuose e sia affidata al caso o alla serendipity. Premesso che il lavoro fu effettuato nell'Istituto di Farmacologia e Farmacognosia dell'Università di Cagliari, Facoltà di Farmacia, dove Spano insegnava come incaricato (sarebbe andato in cattedra nel 1980), lo spunto iniziale fu di natura industriale/applicativa. Il sulpiride infatti, commercializzato dalla Ravizza (di cui si ritrova traccia nella presenza del dott. Fresia, direttore scientifico della Ravizza, tra gli autori), era un nuovo antipsicotico con caratteristiche atipiche, dato che non produceva effetti extrapiramidali nell'animale e tuttavia era altrettanto potente dei classici neurolettici nell'aumentare la prolattina e nell'antagonizzare il vomito da apomorfina, due effetti dovuti a recettori dopaminergici extra-barriera ematoencefalica. Inoltre, Tagliamonte e Gessa avevano appena pubblicato che il sulpiride aumentava il metabolismo e il turnover della dopamina nello striato, esattamente come i neurolettici classici. Ce n'era abbastanza per render questo farmaco estremamente interessante, anche perchè, cosa non secondaria vista la cronica penuria di fondi, la Ravizza avrebbe coperto abbondantemente le spese. Si dimostrò così che il sulpiride, al contrario dell'alooperidolo, non bloccava in vitro l'adenilato ciclasi dopamino-dipendente anche ad alte concentrazioni. Ma il lavoro che chiuse realmente il cerchio fu quello di Garau, Govoni, Stefanini, Trabucchi, Spano, Dopamine receptors: pharmacological and anatomical evidences indicate that two distinct dopamine receptor populations are present in rat striatum, *Life Sciences*, 23, 1745-1750. Questo splendido lavoro mostra che lesioni dello striato con acido kainico, che distruggono i neuroni intrinseci ma risparmiano le fibre di passaggio e quelle afferenti, mentre eliminano completamente l'adenilato ciclasi dopamino-stimolata, riducono del 38-40% i recettori dopaminergici misurati direttamente attraverso il legame specifico (binding) di un antipsicotico come lo spiroperidolo. Viceversa, le lesioni della corteccia cerebrale, che eliminano le fibre cortico-striatali, non modificano la ciclasi dopamino-stimolata mentre riducono di circa il 60% il binding dello spiroperidolo. Infine, il sulpiride, che non blocca la ciclasi dopamino-stimolata, compete in maniera stereospecifica per i recettori dello spiroperidolo. La conclusione di questo studio è chiara: esistono due tipi di recettori dopaminergici, uno localizzato sui

neuroni intrinseci dello striato e associato alla stimolazione della ciclasi e l'altro sulle terminazioni cortico-striatali, non associato a stimolazione della ciclasi e bloccato selettivamente dall'l-sulpiride. Nel 1979 Keabian e Calne pubblicarono su Nature una review nella quale citavano e riprendevano in maniera quasi letterale le conclusioni di Garau et al, e in più le corredevano di una nomenclatura, indicando come D1 i recettori accoppiati alla stimolazione della ciclasi e come D2, quelli caratterizzati da Spano e coll. In seguito si scoprì che anche i recettori D2 possono utilizzare l'adenilato ciclasi come meccanismo di trasduzione, ma inibendola invece che, come i D1, stimolandola.

L'ultimo ricordo che ho di Pier Franco risale al maggio 2017, all'Istituto Superiore di Sanità, quando ancora la malattia non ne aveva avuto ragione e conservava, almeno in apparenza, il suo tipico entusiasmo e positività. In quell'occasione Pier Franco ripercorse la sua carriera scientifica, dagli inizi, nell'Istituto di Farmacologia di v. Porcell, a Cagliari, dove, in maniera indipendente, aveva applicato il dosaggio della noradrenalina allo studio del ruolo della tiramina nel meccanismo del cosiddetto "cheese effect" degli inibitori MAO. Fin da quei primi studi è chiara la caratteristica dell'approccio di Spano alla ricerca: innovazione metodologica al servizio di temi di ricerca di base di carattere traslazionale.

In quegli anni, nel '67- '68, Spano collaborò con Gessa agli studi sul gamma idrossi butirato (GHB), un nuovo anestetico generale dalle proprietà atipiche, al cui studio era interessata la Farmitalia, che lo commercializzava. Questi studi portarono alla scoperta di una proprietà assolutamente impreveduta e originale del GHB, quella di aumentare nel ratto selettivamente i livelli della dopamina cerebrale in misura superiore a quella di qualsiasi altro farmaco conosciuto (Gessa, Crabai, Vargiu, Spano, Selective increase of brain dopamine by gamma hydroxy butyrate, J. Neurochem. 1968, 15, 377-381). In queste ricerche l'apporto di Spano fu fondamentale, dato che a lui si deve la messa a punto dei metodi per l'estrazione ed il dosaggio della dopamina e della serotonina. Da subito fu chiaro che l'effetto del GHB non era dovuto ad una inibizione della MAO, né a qualcuno dei meccanismi fin ad allora conosciuti. Ci son voluti vari anni e una convergenza di varie tecnologie e conoscenze per chiarire che il GHB spegne selettivamente l'attività di scarica, il firing, dei neuroni dopaminergici, disinibendo la sintesi di dopamina, che si accumula così all'interno della terminazione nervosa. Il GHB, fu poi isolato dal cervello come composto endogeno attivo su un sito allosterico dei recettori GABA-B e in seguito introdotto nel mercato clandestino come sostanza d'abuso e in terapia nella disintossicazione dall'alcol.

Ho conosciuto Spano nel 1970, quando, di ritorno dal laboratorio di Erminio Costa, al National Institute of Mental Health, Saint Elizabeth Hospital, Washington DC, era tornato nell'Istituto di Farmacologia di Cagliari, in via Porcell. Allora, a reggere l'Istituto erano rimaste le cariatidi, la professoressa Vargiu e la dottoressa Crabai. Il professor Paoletti, che tre anni prima era stato chiamato sulla cattedra di Farmacologia di Cagliari, era partito, essendo stato appena chiamato in Farmacia a Milano. Il professor Gessa era partito anni prima, all'arrivo di Paoletti a Cagliari, alla volta di Bethesda, presso il Laboratory of Chemical Pharmacology, NHLI, diretto da BB (Steve) Brodie, il padre della farmacologia moderna, sotto la cui supervisione avevano lavorato scienziati come J. Axelrod (Nobel 1970), S. Spector, S. Udenfriend, A. Carlsson (Nobel 2000), A. Pletcher, P.A. Shore, R. Kuntzman e lo stesso Costa.

In Istituto il sottoscritto preparava la tesi di laurea in Medicina in totale solitudine, selezionando, da una popolazione di ratti Morini, i ratti mouse killer (MK), che attaccano, in maniera assolutamente stereotipata e specie-specifica, il topo. Erano i tempi degli studi di Valzelli sull'aggressività nel topo e sul MK behavior del ratto. Con l'arrivo di Spano fu come se si fosse improvvisamente aperta una finestra sul mondo e sulla ricerca avanzata. Spano portò in anteprima la notizia che Gessa e Tagliamonte, a Bethesda, avevano scoperto che la paraclorofenilalanina (PCPA), un inibitore competitivo della triptofano-idrossilasi, la tappa limitante della biosintesi della serotonina, rendeva estremamente ipersessuali tutte le specie animali nelle quali era stata testata, il che suggeriva che la serotonina avesse un ruolo inibitore sul comportamento sessuale. Era abbastanza ovvio immaginare che la serotonina potesse avere un ruolo inibitore anche su un comportamento innato come il comportamento predatorio del ratto. Fu così che decidemmo di testare la PCPA in ratti non predatori. Per farla breve, la PCPA funzionò, disinibendo il comportamento predatorio; inoltre, il precursore diretto della 5HT, il 5HTP, "curava" i ratti dal comportamento predatorio indotto dalla PCPA. In pratica, avevamo dimostrato che, manipolando farmacologicamente un trasmettitore cerebrale, era possibile trasformare a piacimento un tranquillo Mr Hyde di laboratorio in un Dottor Jekyll e viceversa. Spano, con la simpatia che gli conosciamo, convinse il medico legale e criminologo, Raffaele Camba, allora assessore regionale e fervente seguace di Lombroso, che il comportamento predatorio del ratto

verso il topo era un modello animale di criminale genetico e così la ricerca fu finanziata e il relativo lavoro pubblicato su Nature l'anno seguente alla mia laurea (Di Chiara, Camba, Spano, Evidence for inhibition by brain serotonin of mouse killing behavior in rats, Nature, 233, 272-273, 1971).

A novembre del 1970 anche Spano se ne andò da Cagliari per seguire Paoletti a Milano, cosicché, in Dicembre, fu la professoressa Vargiu a far da relatore della mia tesi di laurea in Medicina. Quel sodalizio con Spano, per ragioni facilmente comprensibili, fu una di quelle esperienze che rimangono indelebili nella memoria e nello spirito e che segnano i rapporti tra le persone. L'anno dopo ci ritrovammo di nuovo insieme negli USA, Spano, ancora da Costa, questa volta in coppia con Marco Trabucchi, e il sottoscritto al glorioso Laboratory of Chemical Pharmacology (LCP), NIH, Building 10, Bethesda, dove Brodie era ancora formalmente Chief ma, reduce da un infarto, aveva passato il comando del laboratorio a Jim Gillette, Acting Chief. All'LCP era già arrivato qualche mese prima, Giovanni Umberto (Giambi) Corsini e inevitabilmente tra noi tre si creò e rafforzò un sodalizio che ci ha accompagnato fino ai nostri giorni.

Termino qui questa rievocazione del mio amico Pier Franco, che ha lasciato un vuoto incolmabile nei tanti che gli volevano bene.

Prof. Gaetano Di Chiara



© 2014 - SINS - P.IVA 10340190015 - CF 97677120012

Tel +39 03 0391026 Fax: +39 03 0383290

Email segreteria@sins.it