

Fisiologia e Medicina: la lunga storia della dopamina



L'assemblea dei Nobel al *Karolinska Institute*, il 9 ottobre 2000 ha assegnato il premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina a A. Carlsson, P. Greengard e E. Kandel per le loro scoperte relative alla trasmissione dell'impulso nervoso a livello delle sinapsi.

I lavori premiati risalgono al periodo compreso tra il 1960 e il 1980: prima Carlsson ha identificato il ruolo della dopamina come neurotrasmettitore, poi Greengard ne ha identificato il meccanismo molecolare d'azione e infine Kandel ha mostrato come questo meccanismo agisce nello stabilirsi della memoria a lungo e breve termine. L'assegnazione congiunta del premio non nasce dal fatto che i tre hanno lavorato assieme, ma ci permette di riflettere sul fatto che ognuno di essi ha sviluppato il lavoro di chi lo ha preceduto, utilizzandolo per aprire nuovi campi di indagine.

I contenuti delle loro ricerche sono un patrimonio acquisito nel campo biologico e hanno portato importanti risultati nella produzione di farmaci utili per la terapia del morbo di Parkinson, della schizofrenia e delle sindromi depressive.

Alla fine degli anni Cinquanta Arvid Carlsson ha scoperto che la dopamina (fino ad allora ritenuta solo il precursore della noradrenalina) è un neurotrasmettitore implicato nel controllo del comporta-



Arvid Carlsson (1923-)
Nato a Uppsala, in Svezia.
Dal 1989 è Professore emerito di Farmacologia all'Università di Göteborg, Svezia.



Paul Greengard (1925 -)
Nato a New York, ha studiato a Baltimora, a Cambridge e a Bethesda. Dal 1983 dirige il Laboratorio di *Molecular and Cellular Neuroscience* alla *Rockefeller University* di New York.

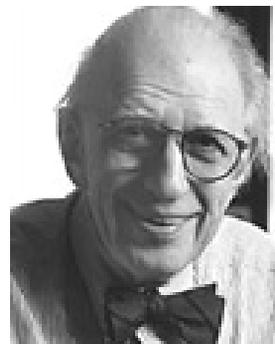
mento motorio. Le sue ricerche hanno portato a capire che i sintomi del morbo di Parkinson sono legati a una mancanza di dopamina nei gangli basali: la somministrazione di L-dopa può attenuare le conseguenze della malattia. Scoperte successive hanno dimostrato che i farmaci usati per il trattamento della schizofrenia modificano la trasmissione sinaptica bloccando i recettori della dopamina contribuendo allo sviluppo di una nuova generazione di farmaci antidepressivi.

Alla fine degli anni Sessanta Paul Greengard ha identificato per la prima volta il meccanismo molecolare d'azione della dopamina: esso implica, nella cellula post-sinaptica, la formazione di AMP ciclico (cAMP) che agisce come secondo messaggero attivando una proteina chinasi A che, innescando una cascata di fosforilazioni e defosforilazioni nelle proteine della cellula nervosa (per esempio quelle che costituiscono i canali ionici della membrana o altre di tipo regolatore), ne modifica la funzionalità. Le scoperte di Greengard hanno aumentato la comprensione del meccanismo d'azione di parecchi farmaci che influenzano la fosforilazione delle proteine in differenti cellule nervose.

Eric Kandel ha scoperto che i meccanismi molecolari d'azione dei neurotrasmettitori descritti da Greengard, e in particolare la fosforilazione delle proteine, sono alla base della formazione della memoria.

Usando un gasteropode marino (l'*Aplysia*) come modello sperimentale ha trovato che alcuni stimoli possono aumentare l'efficienza della sinapsi trasformando un semplice riflesso in una forma di apprendimento. Stimoli deboli (in cui la fosforilazione modifica i canali ionici) danno origine a una memoria a breve termine, che dura da minuti a ore. Stimoli più forti e più duraturi (in cui la fosforilazione influenza anche la sintesi proteica) portano una memoria a lungo termine.

Gli studi successivi hanno dimostrato che la memoria a breve termine, come quella a lungo termine, sono localizzate nella sinapsi non solo nell'*Aplysia*, ma anche nei Mammiferi e nell'uomo. La strada verso la comprensione delle funzioni complesse della memoria è ancora lunga, ma i risultati di Kandel hanno fornito una chiave per studiare come si formano e si conservano i ricordi e per sviluppare terapie per migliorare la memoria in pazienti con differenti tipi di demenza.



Eric R. Kandel (1929 -)
Nato a Vienna, ora è cittadino americano. Lavora al *Center for Neurobiology and Behavior* della *Columbia University* a New York.

Maria Cristina Speciani