

Inaugurazione Anno Accademico 2024/2025 UniBa

Mercoledì 15 Gennaio • ore 10:30 • Teatro Petruzzelli, Bari

L'EQUIVOCO



UniBa 1925
2025
ai prossimi cent'anni



Maria Grano

Professore Ordinario di Istologia ed Embriologia – Scuola di Medicina
Dipartimento di Medicina di Precisione e Rigenerativa e Area Ionica (DiMePre-J)
Gli equivoci della ricerca

Quando il Magnifico Rettore mi ha proposto di svolgere la lezione all'inaugurazione del centesimo anno accademico della nostra Università, alla presenza del Ministro Bernini, di Rettrici e Rettori, e davanti alla nostra comunità, mi sono detta: un ulteriore EQUIVOCO! Il mio primo pensiero è andato a quando sono partita dal mio paese, Acri, situato nell'entroterra calabro ai piedi della Sila, dove sono nata e ho studiato, per giungere a Bari per frequentare l'Università. Avevo già affrontato tante sfide prima fra tutte il rapporto con mio padre, radicato ad una cultura maschilista e contrario alla mia scelta di continuare gli studi. Dalla mia avevo la restante parte della mia famiglia capeggiata da mia madre. A lei che non sapeva cosa fosse la scuola, devo molto, moltissimo.

Giunta a Bari mi iscrissi alla prova di ammissione a una scuola speciale per ortottiste. Scelta dettata dalla brevità degli studi, soli tre anni, e dalle immediate possibilità di lavoro. Non fu così: quell'anno erano previsti solo due posti ed io non mi classificai tra i primi due. Il mio sogno svanì!

La sconfitta, però, si trasformò in opportunità: volsi lo sguardo verso la Chimica e la Biologia, discipline che mi avevano sempre affascinato. Iscrivendomi a Scienze Biologiche e scegliendo una tesi sperimentale in Chimica Organica, coniugai i miei interessi e scoprii al contempo il fascino della ricerca. Certo dopo la laurea iniziai a fare vari lavori e dovettero passare anni, ma nel laboratorio della professoressa Alberta Zallone, mia mentore, ho scoperto che per quanto la ricerca fosse una attività dal profitto incerto, anche dal punto di vista salariale, era per me diventata l'unica strada da perseguire.

I miei studi sul tessuto osseo iniziarono tra la fine degli anni Ottanta e l'inizio degli anni Novanta. Le difficoltà erano tante, e non a caso in quegli anni erano in Italia pochi ad essere interessati al tessuto osseo soprattutto a livello cellulare. Inoltre, le limitate conoscenze di ricerca di base erano anche causa di scarse cure a disposizione per le tante patologie che in maniera primaria o secondaria danneggiano un tessuto tanto presente nel nostro corpo. Basti pensare alla forma più diffusa di danno osseo: l'osteoporosi. Una patologia che dopo l'ottava decade di vita colpisce quasi tutti. L'osteoporosi però può colpire anche soggetti giovani, a causa di altre patologie, come diabetici e obesi, soggetti costretti a lunghi periodi



di immobilità, donne in post-menopausa, per la carenza di estrogeni, e gli astronauti per l'assenza di gravità durante le missioni spaziali.

L'osteoporosi è una malattia silente spesso diagnosticata solo dopo la prima frattura, generata anche da piccoli traumi come è ben raffigurato nell'immagine.

Una elevatissima percentuale di fratture, in Italia e nel mondo è infatti, causata dall'osteoporosi. Noi siamo il secondo paese in Europa per incidenza di osteoporosi e le più colpite sono le donne in età post menopausale. Tuttavia, negli ultimi decenni sono accresciute le conoscenze sull'osso ed è aumentata anche l'attenzione clinica per questo tessuto atta a garantire una buona qualità di vita

L'osso, infatti, si rinnova continuamente per tutta la nostra vita. Un rinnovamento garantito da due squadre di cellule: una rimuove l'osso invecchiato o danneggiato, gli osteoclasti, e l'altra forma il nuovo tessuto in eguale quantità a quello eliminato, gli osteoblasti. Il lavoro dei due tipi di cellule è in perfetto equilibrio in uno scheletro sano. Quando insorge l'osteoporosi, invece, l'equilibrio viene meno e prevale la distruzione rispetto alla formazione con conseguente fragilità e maggiori rischi di fratture.

Negli anni Novanta la comunità scientifica internazionale si interrogava su come le due squadre di cellule comunicassero per poter con la loro attività sincronizzare la demolizione e la formazione in modo così preciso. A Bari contribuimmo a dare risposta al quesito. Fu il primo progetto affidatomi dalla professoressa Alberta Zallone.

Nella nostra Università dimostrammo, lo ammetto in modo pionieristico, che attraverso la produzione di molecole solubili gli osteoblasti stimolavano l'attività degli osteoclasti. Il nostro studio ricevette molte critiche dalla comunità scientifica e fu piuttosto difficile pubblicare gli esiti. I nostri dati, considerati poco attendibili in quel momento, sono stati in ogni caso il preludio di una delle più importanti scoperte in campo osseo avvenute circa dieci anni dopo ad opera di un gruppo di ricercatori statunitensi.

L'identificazione di una molecola, nota con l'acronimo RANKL, prodotta dagli osteoblasti stimolava l'attività degli osteoclasti. Noi l'avevamo osservato e detto nel 1990. Peccato non avessero creduto al nostro lavoro. Nel decennio successivo, grazie al RANKL, è stato possibile sviluppare un anticorpo monoclonale che lega questo fattore inibendo così il riassorbimento dell'osso da parte degli osteoclasti. Questa molecola oggi è un farmaco anti-riassorbitivo per la cura dell'osteoporosi e delle osteolisi tumorali.

Noi, che avevamo intuito la produzione di una molecola così importante, dieci anni prima, avremmo dovuto continuare ad approfondire gli studi per identificarla, ma le risorse



insufficienti e la strumentazione inadeguata hanno impedito la prosecuzione degli esperimenti.

Un episodio, infatti, che ben riflette le difficoltà del fare ricerca in Italia. Saremmo più avanti se alla scienza fosse dato un ruolo più determinante per lo sviluppo, anche economico, del Paese.

Nel 2012, proseguendo con i nostri studi sull'osso, emergevano altre domande. Le nuove sfide, infatti, erano rivolte a comprendere cosa fisiologicamente stimolava la formazione ossea al fine di identificare molecole anaboliche che potessero formalizzarsi in strategie terapeutiche da utilizzare in alternativa agli anti-riassorbitivi inadeguati per curare tutti i pazienti.

Allora, partendo dalla considerazione che quando si indebolisce l'osso parallelamente si riduce anche la massa muscolare e viceversa, e, considerando che i soggetti che praticano regolarmente attività fisica sono quelli a minor rischio di sviluppare osteoporosi e atrofia muscolare, abbiamo cominciato a studiare la comunicazione tra le cellule muscolari e quelle ossee per capire cosa abbina il destino dei due tessuti.

Studiando la letteratura nel 2012, ci siamo imbattuti in una pubblicazione di un gruppo di ricercatori della Harvard University che descriveva, tra i fattori prodotti dal muscolo durante l'attività fisica, una proteina chiamata IRISINA che secondo gli autori aveva come bersaglio il tessuto adiposo, ossia induceva trasformazione del grasso bianco nel più salutare grasso bruno facendo anche perdere peso.

Estendendo lo sguardo ci interrogammo su come mai il muscolo dovrebbe produrre una sostanza diretta solo al tessuto adiposo? L'irisina avrebbe potuto avere anche altri bersagli come ad esempio l'osso. Una riflessione che sosteneva la nostra ipotesi secondo cui l'irisina prodotta dai muscoli poteva essere diretta primariamente all'osso.

Una intuizione che dette il via ad una nuova avventura! L'irisina in commercio era in quel momento molto costosa e proibitiva per le nostre risorse. Il modo più economico per produrla era generarla dai muscoli di animali sottoposti ad esercizio fisico. Non avendo le gabbie adeguate abbiamo deciso di allestirne alcune montando come ruote i comunissimi cestelli casalinghi per le mollette.

Dopo un mese di allenamento abbiamo isolato i muscoli, coltivato le cellule fino alla formazione di elementi contrattili e abbiamo dimostrato che nel terreno delle cellule, tra le molecole presenti, vi era irisina che stimolava le cellule indifferenziate a formare osteoblasti, le cellule che formano osso. Grazie al cestello delle mollette avevamo un primo



importante risultato. Questo dato ottenuto *in vitro* doveva essere verificato *in vivo*. Ed è allora che iniziò la seconda parte della nostra avventura. Gli animali da testare erano tanti perché dovevamo cercare la giusta concentrazione attiva sull'osso. Nell'unica pubblicazione presente in letteratura, quella americana, era indicata la concentrazione utilizzata che sanciva, per noi, un punto di riferimento ineludibile. Progettammo il nostro disegno sperimentale e emerse che l'irisina necessaria per iniettare gli animali era veramente tanta, direi troppa. Non avevamo abbastanza risorse per comprarla. Allora scrissi al leader del gruppo statunitense, sia per comunicare la nostra idea progettuale, sia per proporre una collaborazione al fine di poter utilizzare la loro molecola per i nostri esperimenti. La risposta fu quasi istantanea e fu negativa. Nessuna collaborazione. Non ci scoraggiammo. Elaborammo un nuovo disegno sperimentale ipotizzando che essendo l'osso il bersaglio primario sarebbe stato possibile una concentrazione più bassa. Invero la misura più bassa era fornita dalla quantità che ci potevamo permettere con le risorse a disposizione in quel momento. Bene! Da quel disegno sperimentale, che includeva ragioni scientifiche e non, è nato un lungo filone di ricerca che ci ha portato a scoprire che l'osso è il tessuto più sensibile all'irisina perché una concentrazione bassissima attivava la formazione di nuovo osso. Come si può osservare nelle immagini di femori di animali sottoposti a sviluppo di osteoporosi: quelli non trattati avevano perso massa ossea al contrario di quelli trattati con irisina. Negli stessi esperimenti, come accade spesso nella ricerca, in modo non programmato abbiamo scoperto che irisina agiva anche sui muscoli proteggendoli dallo sviluppo di atrofia muscolare.

L'insuccesso della richiesta di collaborazione, insomma, si è rivelata per noi una grande opportunità.

E mi piace anche condividere con voi un altro elemento di questa vicenda, lo scopritore, cominciò a sperimentare irisina sull'osso, ma riuscì a pubblicare il primo lavoro su l'argomento dopo 3 anni dalla nostra prima pubblicazione.

L'ulteriore efficacia di irisina sulla formazione ossea l'abbiamo dimostrata in un esperimento condotto a bordo della Stazione Spaziale Internazionale, provando la capacità di irisina di contrastare l'azione inibitoria della microgravità sulle cellule che formano osso.

Per l'utilizzo di irisina contro l'osteoporosi siamo riusciti ad ottenere il brevetto italiano, europeo e, dopo tanti rilievi della commissione statunitense, abbiamo ottenuto anche quello americano.



I risultati ottenuti, seppur brevemente, hanno avuto grande risonanza a livello mediatico. Piero Angela ha dedicato una puntata di Superquark per illustrare i nostri risultati sperimentali.

Chi l'avrebbe detto che partendo da Acri e volendo fare una cosa mi sono trovata a farne un'altra e che facendo altro ho avuto l'occasione d'incontrare professoresse e professori eccellenti e insieme a loro ho scoperto, anche grazie ad un cestino delle mollette, un'ulteriore possibilità di utilizzo della molecola tanto convincente da condurci alla NASA per inviare nello spazio un esperimento. Traiettorie diverse e imprevedibili che si sono potute realizzare grazie alle tante e ai tanti che hanno reso possibile l'avventura della molecola.

Senza loro nulla sarebbe potuto accadere.

A tutte e tutti loro, all'intelligenza di una madre priva di istruzione, alla paziente complicità di mio marito Filippo, alla mia Università e, perché no, ad un cestello per le mollette voglio dire grazie!