

Genova Anno VI - n°34 - 09.06.2008

Pagine Nazionali

AGGIORNAMENTI del 13/06/2008

Al professor Dario DiFrancesco il prestigioso Grand Prix Scientifique 2008

clicMedicina - redazione@clicmedicina.it

Il professor **Dario DiFrancesco** mercoledì ha ricevuto il più prestigioso premio nel campo della ricerca cardiovascolare, il **Grand Prix Scientifique**, per la scoperta dei **canali If**, (the cardiac pacemaker 'funny'current), responsabili del funzionamento della generazione dell'attività spontanea e controllo del ritmo cardiaco (pacemaker naturale).

La scoperta del prof. DiFrancesco apre nuovi scenari in campo clinico e farmacologico, in particolare ha permesso di sviluppare Procoralan®(ivabradina), il primo farmaco selettivo che agisce sui canali "funny" in maniera specifica, senza compromettere altri parametri della funzione cardiovascolare e che, per questo motivo, è considerata terapia di elezione.

La scoperta dei canali If

Il cuore batte ritmicamente grazie all'esistenza di una struttura a forma di mezzaluna (nodo senoatriale) situata nell'atrio destro del cuore, che prende il nome di pacemaker naturale. Le cellule ivi localizzate generano attività elettrica spontanea e ripetitiva, regolando così la frequenza del battito cardiaco.

Già alla fine degli anni '70, Dario DiFrancesco avviò lo studio dei meccanismi cellulari che presiedono alla generazione dell'attività elettrica spontanea e ripetitiva che permette al cuore di contrarsi ritmicamente, ovvero i canali ionici If.

Nel documento pubblicato nel 1979 insieme a Hilary Brown e Susan Noble (Brown, DiFrancesco & Noble 1979), DiFrancesco e i suoi collaboratori descrivono per la prima volta i canali If dove "f" sta per "funny", così chiamati per via delle loro caratteristiche del tutto inusuali rispetto ad altri canali cardiaci fino ad allora conosciuti.

Negli ultimi dieci anni studi epidemiologici basati su evidenze scientifiche hanno dimostrato che un'elevata frequenza cardiaca comporta un rilevante incremento del rischio di eventi cardiovascolari, come per esempio l'ischemia cardiaca. Questo è vero sia nella popolazione

generale, che, soprattutto, in quella con patologie cardiovascolari (es. angina, ipertensione e infarto).

Dato il ruolo specifico dei canali “funny” nella generazione dell'attività spontanea e nel controllo del ritmo cardiaco, essi rappresentano chiaramente un bersaglio valido per lo sviluppo di trattamenti farmacologici ad hoc.

Dalla scoperta all'applicazione terapeutica innovativa

La scoperta della possibilità di poter intervenire in maniera selettiva sui canali If ha permesso a Servier di sviluppare un farmaco selettivo: Procoralan (ivabradina).

La molecola blocca l'attività dei canali If e riduce esclusivamente la frequenza cardiaca. Essendo selettiva, non presenta gli effetti indesiderati classici degli altri farmaci, come per esempio, il broncospasmo o la riduzione della contrattilità del miocardio.

Procoralan, ad oggi, è disponibile in 45 paesi europei.

E' attualmente in corso un ampio studio, BEAUTIFUL, che ha come obiettivo la verifica degli effetti benefici di Procoralan in termini di morbidità e mortalità, su un'ampia coorte di pazienti affetti da coronopatie. I risultati saranno presentati all'ESC (European Society of Cardiology) che si terrà a Monaco nel mese di settembre.

Procoralan ha ricevuto il prestigioso premio Galien 2008.

La Fondazione LeFoulon-Delalande/L'Istituto di Francia //Il Premio

L'Istituto di Francia – La Fondazione LeFoulon-Delalande attribuisce ogni anno un premio ad un ricercatore che abbia portato un significativo contributo alla fisiologia, biologia o medicina cardiovascolare. Il premio è giunto quest'anno alla settima edizione.

Il Grand Prix scientifique 2008, il premio più prestigioso nel campo della ricerca cardiovascolare, è stato attribuito su proposta di una giuria scientifica internazionale, presieduta dal Prof. Alain Carpeniter, a Dario DiFrancesco, Direttore del Laboratorio di Fisiologia Molecolare e Neurobiologia presso l'Università degli Studi di Milano.

References:

- Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D. (2005) Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker (“funny”) current. Pharmacol Ther. 57, 59-79
- Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. (1979) How does adrenaline accelerate the heart? Nature. 280, 235-236
- Bucchi A, Baruscotti M, DiFrancesco D. (2002) Current-dependent block of rabbit sino-atrial node

If channels by ivabradine. *J Gen Physiol.* 120, 1-13

- Bucchi A, Tognati A, Milanesi R, Baruscotti M, DiFrancesco D. (2006) Properties of ivabradine-induced block of HCN1 and HCN4 channels. *J Physiol.* 15, 335-346

- DiFrancesco D. (1985) The cardiac hyperpolarizing-activated current, *if*. Origins and developments. *Prog Biophys molec Biol.* 46, 163-183

- DiFrancesco D. (1986) Characterization of single pacemaker channels in cardiac sino-atrial node cells. *Nature.* 324, 470-473

- DiFrancesco D. (1993) Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Ann. Rev. Physiol.* 55, 451-467

- DiFrancesco D. (1995) The onset and autonomic regulation of cardiac pacemaker activity: relevance of the *f*-current. *Cardiovascular Res.* 29, 449-456

- DiFrancesco D. (1999) Dual allosteric modulation of pacemaker (*f*) channels by cAMP and voltage in rabbit SA node. *J Physiol.* 515.2, 367-376

- DiFrancesco D, Camm JA. (2004) Heart Rate Lowering by Specific and Selective If Inhibition with Ivabradine: A New Therapeutic Perspective in Cardiovascular Disease. *Drugs.* 64 (16), 1-10

- DiFrancesco D, Ducouret P, Robinson RB. (1989) Muscarinic modulation of cardiac rate at low acetylcholine concentrations. *Science.* 243, 669-671

- DiFrancesco D, Ferroni A, Mazzanti M, Tromba C. (1986) Properties of the hyperpolarizing-activated current (*if*) in cells isolated from the rabbit sino-atrial node. *J Physiol.* 377, 61-88

- DiFrancesco D, Tortora P. (1991) Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. *Nature.* 351, 145-147

- DiFrancesco D, Tromba C. (1988) Inhibition of the hyperpolarizing-activated current, *if*, induced by acetylcholine in rabbit sino-atrial node myocytes. *J Physiol.* 405, 477-491

- Milanesi R, Baruscotti M, Gneccchi-Ruscione T, DiFrancesco D. (2006) Familial sinus bradycardia associated with a mutated cardiac pacemaker channel. *New Engl J Med.* 354,151-157

etata
02