



## **PREMI "ANTONIO FELTRINELLI" 2014**

### ***PREMIO INTERNAZIONALE "ANTONIO FELTRINELLI" PER LA MEDICINA***

CHRISTOPHER DOBSON, nato nel 1949 Rinteln (Germania), è, dal 2001, Professore di Chimica e Biologia strutturale e, dal 2007, Master del St John's College dell'Università di Cambridge.

Le originali ricerche del Prof. Dobson hanno contribuito alla comprensione dei principi fisici che governano la denaturazione e l'aggregazione delle proteine. Egli ha dimostrato che, in linea di principio, tutte queste macromolecole sono in grado di popolare intermedi anomali capaci di formare una struttura altamente organizzata detta amiloide, che si osserva negli organi di pazienti affetti da gravi malattie sistemiche quali il morbo di Alzheimer, quello di Parkinson, ed altre. Dobson ha inoltre dimostrato che la formazione dell'amiloide non solo porta alla perdita delle normali funzioni ma anche alla liberazione di specie molecolari altamente tossiche in grado di causare danni irreversibili agli organi, incluso il cervello, con importanti ricadute per la medicina.

### ***DUE PREMI "ANTONIO FELTRINELLI", RISERVATI A CITTADINI ITALIANI, PER LA FISIOLOGIA, BIOCHIMICA, FARMACOLOGIA E NEUROSCIENZE***

FEDERICO BUSSOLINO, nato a Torino il 7 giugno 1954, si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Torino nel 1980. Come studente interno ha partecipato a ricerche di istologia presso l'Università di Torino e di ematologia presso l'Inserm (Parigi) U25 ed U200. E' stato Visiting Scientist presso il Dipartimento di Biochimica dell'Università di Erfurt nel 1983 e presso il Dipartimento di Biochimica dell'ETH Zentrum di Zurigo nel 1984-85. Ricercatore universitario in Biochimica presso l'Università di Torino dal 1991 al 1994, è Professore di I fascia in Biochimica presso la stessa Università dal 1/12/1994. E' stato Direttore del Dipartimento di Scienze Oncologiche e componente del Consiglio dell'"International School of Advanced Study" dell'Università di Torino; è attualmente Vice-Rettore alla Ricerca e Coordinatore del Dottorato di Ricerca "Complexity in post-genomic biology" dell'Università di Torino.

L'attività scientifica del Prof. Bussolino è ampiamente documentata dalle sue pubblicazioni scientifiche che sono degne di nota per quantità e qualità. Egli ha pubblicato oltre 200 lavori comparsi su giornali di grande prestigio ed elevato fattore d'impatto; le sue ricerche sono state ampiamente citate (circa 16.000 citazioni), con un HI 66.

Le ricerche di Bussolino sono state fondamentali per chiarire le basi molecolari dei meccanismi con cui si formano i vasi sanguigni durante lo sviluppo embrionale, nel sistema nervoso centrale, e nella crescita tumorale, aprendo nuove e importanti prospettive nelle terapie anti-tumorali. In particolare, tali studi hanno evidenziato come sia essenziale la comparsa di nuovi fenotipi di cellule endoteliali per la progressione delle neoplasie. La comprensione dei complessi eventi molecolari che coinvolgono le cellule deputate alla formazione della rete vascolare dei tumori, quali il riconoscimento dei fattori angiogenetici (ad esempio, le citochine Colony Stimulating Factors, o l'oncogene Met), e i sistemi segnalatori che le cellule innescano per iniziare e

mantenere l'angiogenesi (rilevante la ricerca sull'interazione tra la proteina Tat e l'attivazione del recettore 2 dei Vascular Endothelial Growth Factors), ha un importante riscontro applicativo in ambito oncologico in quanto l'inibizione della formazione dei vasi sanguigni che irrorano il tumore contribuisce alla regressione della neoplasia.

Di particolare rilevanza è stato lo sviluppo del primo sistema modello di angiogenesi tridimensionale, in grado di correlare i dati ottenuti dai più semplici modelli di crescita delle cellule endoteliali *in vitro* con quelli ottenuti dai complessi modelli animali. Questo sistema modello permette l'identificazione e la caratterizzazione di fattori endogeni ed esogeni (geni e farmaci) in grado di modulare l'angiogenesi nell'uomo. Ha assunto particolare importanza la caratterizzazione delle semaforine, in particolare quelle della classe 3, proteine segnale di membrana coinvolte non soltanto nell'angiogenesi dei tumori, ma anche nello sviluppo degli assoni, dei sistemi circolatorio e linfatico, e nella vascolarizzazione post-ischemica. Assolutamente innovativo è stato lo sviluppo di farmaci in grado non soltanto di sopprimere le cellule tumorali, o inibirne la proliferazione, ma anche di modulare favorevolmente l'angiogenesi nelle neoplasie. Merita inoltre menzionare lo sviluppo di nanotecnologie applicate all'individuazione di biomarcatori specifici in campo oncologico.

In parallelo ad una brillante attività accademica e di direzione di primarie strutture di ricerca nell'area torinese, il Prof. Bussolino ha promosso la fondazione di due spin-off nell'area della ricerca biochimica-medico-biotechologica; una nuova molecola, sviluppata in questo contesto, è attualmente in fase IIb di sperimentazione clinica. E' stato ed è tuttora impegnato in attività editoriali di sicuro rilievo internazionale essendo Associate Editor di *Angiogenesis* dal 2007, membro dell'Editorial Board di *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* dal 2012, e di *Circulation Research* dal 2007 al 2010.

CARLO REGGIANI, nato a Pavia il 12 febbraio 1948, si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Pavia nel 1972. Assistente presso l'Istituto di Fisiologia Umana dell'Università di Pavia dal 1978 al 1984, diveniva Professore di II fascia in Fisiologia Umana presso la stessa Università nel 1984. Nel periodo 1980-1984 è stato Visiting Scientist presso il Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Lund, lavorando nel laboratorio diretto da P. Edman. Ha svolto brevi periodi di ricerca presso il Laboratorio di Fisiologia della Vrije Universiteit, Amsterdam, il Centro per la Bioingegneria della Washington University, Seattle ed il National Institute for Medical Research, Mill Hill, Londra. Professore di I fascia in Fisiologia Umana presso l'Università di Pavia nel 1991, dal 1999 è Professore ordinario in Fisiologia Umana presso l'Università di Padova. E' stato Vice-direttore dell'Istituto di Fisiologia Umana dell'Università di Pavia, Direttore della Sezione di Fisiologia del Dipartimento di Anatomia e Fisiologia dell'Università di Padova e Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport dell'Università di Pavia prima e dell'Università di Padova poi.

Reggiani è una delle massime autorità mondiali nel campo della Fisiologia del Muscolo, alla quale ha portato un fondamentale contributo dottrinale. Ha identificato i meccanismi che determinano le proprietà meccaniche ed energetiche delle fibre muscolari striate dei mammiferi, dimostrando che tali proprietà dipendono principalmente dalla isoforma della miosina presente nella fibra e che il loro cambiamento, con l'età e l'uso, è conseguenza della sostituzione dell'isoforma della miosina espressa nella fibra.

Successivamente, Reggiani ha individuato sia i meccanismi che regolano la trascrizione dei geni responsabili della specializzazione delle fibre muscolari, che le basi strutturali delle differenze funzionali fra le diverse isoforme della miosina.

In ulteriori studi, Reggiani ha contribuito alla identificazione dei fattori che attraverso la modulazione della concentrazione citoplasmatica del calcio, influenzano l'attività metabolica e la risposta meccanica della fibra, evidenziando il ruolo specifico svolto dall'isoforma 3 della rianodina e, nel miocardio, dalle isoforme rapide e lente della calsequestrina. Ha inoltre delineato una nuova ipotesi sul meccanismo patogenetico dell'ipertermia maligna, fornendo prove della

attivazione del meccanismo Store Operated Calcium Entry in grado di sostenere l'accumulo di calcio nel citoplasma anche in assenza del suo rilascio dal reticolo sarcoplasmatico.

Più recentemente, Reggiani ha studiato gli effetti della frequenza e quantità di stimoli inviati alle fibre muscolari dal sistema nervoso, dimostrando che l'effetto è mediato da un fattore attivante la trascrizione dei geni che determinano il tipo di fibra muscolare ed il cui accesso al DNA è controllato dal legame calmodulina-calcio intracellulare che decodifica la scarica nervosa. Ha studiato un ulteriore meccanismo di segnalazione intracellulare capace di determinare la risposta adattativa delle fibre muscolari all'aumento del carico meccanico, evidenziando il ruolo essenziale svolto in tale risposta dalla chinasi B, la cui attivazione consente di aumentare la sintesi proteica, indurre ipertrofia ed infine incrementare la forza esercitata dal muscolo.

Reggiani è autore di 174 articoli su ricerche sperimentali, in gran parte pubblicati su riviste di elevato prestigio scientifico ed elevato fattore d'impatto. Presidente della Società Italiana di Fisiologia per il periodo 2011-14, Associate Editor del Journal of Physiology dal 2009 e di BMC Physiology dal 2008, membro dell'Editorial Board dell'American Journal of Physiology-Cell Physiology dal 2002 e di Circulation Research dal 1996 al 1999.

***DUE PREMI "ANTONIO FELTRINELLI", RISERVATI A CITTADINI ITALIANI, PER LA PATOLOGIA MOLECOLARE E CELLULARE, ONCOLOGIA, IMMUNOLOGIA, MICROBIOLOGIA E GENETICA MEDICA***

ELISABETTA DEJANA è tra i massimi esperti mondiali di angiogenesi. Il suo CV è impressionante per numero di pubblicazioni (più di 300), pubblicazioni su riviste ad alto impatto (Nature, Cell, Science, Lancet) e numero di citazioni (più di 27,000). Le sue ricerche riguardano temi di ricerca di base, ricerca traslazionale e, più di recente, argomenti con forti implicazioni e rilevanza clinica. La Commissione valuta le recenti scoperte della Prof. Dejana nel campo della Cerebral Cavernous Malformation (CCM) di grandissima rilevanza e importanza ed esprime vivissimo apprezzamento per la sua carriera scientifica e i suoi contributi alla Biologia e alla Medicina.

ROSARIO RIZZUTO ha svolto fondamentali ricerche nei campi della fisiopatologia mitocondriale e della segnalazione calcio-dipendente. Le sue scoperte sono state fondamentali per la comprensione del ruolo svolto dall'accumulo di Ca<sup>2+</sup> nei mitocondri nel processo della morte cellulare. Gli studi di Rizzuto hanno rivelato come il trasporto del Ca<sup>2+</sup> nei mitocondri sia coinvolto in una serie di malattie di grande impatto in patologia umana, dall'ischemia, alle malattie neurodegenerative, al diabete mellito, ad alcune malattie genetiche mitocondriali. Il suo CV consta di più di 200 pubblicazioni che includono lavori su riviste prestigiose quali Nature, Science e Cell. I suoi lavori sono stati citati quasi 20.000 volte. Tra i contributi più importanti del Prof. Rizzuto, la Commissione segnala l'identificazione dell'uniporto del calcio mitocondriale, una molecola la cui identificazione, che ha eluso gli sforzi di numerosi ricercatori per decenni, completa la definizione molecolare dell'omeostasi del calcio ed offre un bersaglio molecolare per lo sviluppo di nuovi farmaci. La Commissione esprime unanimemente un grande apprezzamento per la carriera e le scoperte del Prof. Rizzuto.

La Commissione decide in conclusione di proporre, all'unanimità, per l'attribuzione dei due Premi "Antonio Feltrinelli" 2014, la Prof. Elisabetta Dejana per la sua brillante carriera e le numerose scoperte nel campo dell'angiogenesi e, in particolare, per i suoi studi sulla patogenesi e terapia sperimentale della Cerebral cavernous Malformation e il Prof. Rosario Rizzuto per la sua brillante carriera e per le numerose scoperte nei campi della segnalazione calcio-dipendente e del ruolo del trasporto di Ca<sup>2+</sup> mitocondriale nella patofisiologia cellulare, con particolare riferimento all'identificazione dell'uniporto mitocondriale per il calcio e per le importanti ricadute di queste scoperte in malattie di grande impatto in patologia umana.

## **PREMIO "ANTONIO FELTRINELLI" PER UNA IMPRESA ECCEZIONALE DI ALTO VALORE MORALE E UMANITARIO**

Il flusso migratorio dall'Africa e dal Vicino Oriente, che negli ultimi tempi ha investito l'Europa e in particolare i paesi del suo versante meridionale e mediterraneo, soprattutto Italia e Spagna, ha assunto il carattere di fenomeno eccezionale e imponente, tale da coinvolgere un numero molto alto di uomini, donne, bambini e non risolversi soltanto in una pressione su organizzazioni statali, ma riguardare anche le popolazioni civili del nostro Paese. Le dimensioni quantitative e qualitative del fenomeno sono di tale rilevanza da definire una fase storica che il mondo intero e, nello specifico, tre continenti stanno vivendo, non sempre trovando piena consapevolezza e assenza di pregiudizi ideologici nelle strutture di governo interessate.

Accade infatti che le fatiscenti e malsicure imbarcazioni con le quali veri e propri trafficanti di merce umana portano verso le nostre spiagge questi poveretti che cercano, per sé e ancora di più per i loro figli, un avvenire migliore di quello che avrebbero nei luoghi di origine, spesso sfuggano ai mezzi navali e aerei dello Stato e giungano sulle coste europee spesso in condizioni disastrose, perfino naufragando a breve distanza dalla salvezza; accade anche che tali imbarcazioni incrocino pescherecci e i loro occupanti siano quindi raccolti e salvati da civili.

Sarebbe dunque semplicistico pensare che il fenomeno dei migranti irregolari e richiedenti asilo riguardi solo gli organismi statali. È accaduto spesso che siano le popolazioni delle località costiere della Sicilia, della Calabria e perfino della Puglia ad intervenire per portare a terra individui allo stremo delle forze; spesso nostri concittadini si sono gettati in mare o hanno fatto delle vere e proprie catene umane per trarre in salvo i naufraghi. La generosità non si è fermata dinanzi al rischio per la propria vita. Ancora più spesso nelle nostre regioni meridionali semplici civili hanno accolto, rifocillato, rivestito immigrati privi di tutto. Non risultano episodi di intolleranza o di sciaccallaggio, mentre sono stati numerosi i casi di vero e proprio eroismo.

A simbolo di questi comportamenti è assurta senza dubbio l'isola di Lampedusa, il lembo più meridionale d'Italia, che è stata ed è la prima meta di un flusso continuo e cospicuo. La piccola popolazione dell'Isola ha affiancato e integrato in modo esemplare e con disinteressato slancio le organizzazioni dello Stato. Si pensi che nel solo 2013 sono passati per Lampedusa immigrati, a volte, come tra marzo e aprile 2011, più numerosi degli stessi residenti. Il Centro di accoglienza e le altre strutture pubbliche non sempre hanno retto l'urto, ma la popolazione civile - in piena intesa con corpi dello Stato (Marinai, Guardia Costiera, Forze dell'ordine) operanti davvero benemeritamente - ha spesso sopperito alle mancanze dimostrando una generosità senza limiti. Nessuno si è chiesto quale fosse il colore della pelle o la nazionalità o la religione dei migranti ai quali donava cibi o abiti, che accoglieva nelle proprie case: erano uomini, donne, bambini che avevano urgente bisogno di aiuto. Questa è una impresa collettiva stupefacente, perché spontanea, che costituisce a suo modo, senza dubbio, «una impresa eccezionale di alto valore morale e umanitario», come recita la dizione del Premio Feltrinelli. Poiché non si tratta dell'attività di una organizzazione identificabile ma di gruppi spontanei di singoli cittadini e di famiglie, il Premio viene destinato all'istituzione che li rappresenta tutti, il Comune di Lampedusa.

L'Accademia Nazionale dei Lincei e la Fondazione Antonio Feltrinelli sono lieti di dare il loro contributo al Comune di Lampedusa perché realizzi, con l'importo del premio, l'acquisto e /o la ristrutturazione di un edificio dove allocare dignitosamente un Centro nel quale gli abitanti dell'isola residenti e migranti, possano svolgere attività sociali e culturali (spettacoli, cineforum, mostre, incontri, corsi di formazione, incontri di lettura, ecc).