

Claudio Giuseppe MOLINARI

Nato a Genova, residente a Novara
Professore associato confermato
BIO/09 Fisiologia

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Tel.: 0321 660 653 Fax: 0321 3733537
E-mail: claudio.molinari@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 1999-2003: Ricercatore confermato; 2003-2006: Professore Associato non confermato; 2006- Professore Associato confermato

INSEGNAMENTI. 1998-2009: Fisiologia per tutti i corsi triennali della Lauree Sanitarie; 1999-2009: Scienze dell'alimentazione per il CdL in Igienista Dentale.

CURRICULUM. Si laurea in Medicina e Chirurgia con tesi sperimentale in Fisiologia Umana nel 1987, presso l'Università di Genova; nel 1994 consegue il Dottorato di Ricerca in Fisiologia presso lo stesso Ateneo. Nel 1996 entra in servizio come ricercatore universitario (raggruppamento: Fisiologia) presso la II Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Torino, ora Università del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro", sede di Novara. Afferisce al Dipartimento di Scienze Mediche dove attualmente svolge la sua attività scientifica e didattica. Riceve nel 1999 la Conferma in ruolo.

La sua attività di ricerca si svolge anche in collaborazione con il Dipartimento di Studi Cardiovascolari dell'Università di Leeds (UK) ed il St. James's University Hospital sempre di Leeds, dove ha trascorso periodi di studio e ricerca.

Nel 2003 prende servizio su ruolo di II fascia per il SSD BIO/09 (Fisiologia) presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro".

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Controllo ormonale dell'apparato cardiovascolare; controllo nervoso centrale dell'apparato cardiovascolare; effetti cardiovascolari dei principali inquinanti aerodispersi, analisi digitale dell'elettrocardiogramma; effetti fisiologici della Vitamina D.

TEMI CORRENTI DI RICERCA.

Analisi delle vie di segnalazione intracellulare coinvolte nella produzione di NO indotta dal levosimendan in cellule endoteliali porcine di derivazione coronarica. Ruolo dei canali del potassio ATP dipendenti.

Il levosimendan, farmaco calcio-sensitizzante, è noto per indurre vasodilatazione attraverso l'attivazione dei canali del potassio ATP dipendenti delle cellule muscolari lisce e, come da poco scoperto nel maiale anestetizzato, anche attraverso il rilascio endoteliale di ossido nitrico (NO). Le vie di segnalazione intracellulari implicate nel rilascio di NO indotto dal levosimendan non erano ancora state chiarite. Perciò lo scopo di questo studio è stato quello di esaminare gli effetti del levosimendan sulla produzione di NO in cellule endoteliali coronariche (CEC) porcine, di valutare il ruolo dei canali del potassio ATP dipendenti e di studiare le vie intracellulari coinvolte. Nelle CEC la produzione di NO indotta dal levosimendan, in associazione o meno con vari agenti e in diverse condizioni di potassio nell'ambiente extracellulare, è stata valutata tramite il reattivo di Griess. Sono stati, inoltre, esaminati, mediante Western Blot, i livelli di fosforilazione di Akt, ERK, p38 ed eNOS. Nelle CEC il levosimendan ha indotto un aumento della produzione di NO dose-dipendente e potassio dipendente. Gli effetti sulla produzione di NO erano notevolmente amplificati dagli agonisti dei canali del potassio ATP dipendenti ed erano invece aboliti dagli antagonisti degli stessi, dall'inibitore dell'adenilato ciclasi e dagli inibitori selettivi delle chinasi coinvolte nella produzione di NO. Attraverso il Western Blot è, inoltre, emerso che la fosforilazione di ERK, Akt e p38 da parte del levosimendan porta all'attivazione dell'isoforma endoteliale dell'NO sintasi (eNOS), che, in ultima analisi, induce la produzione di NO nelle CEC. Quindi nelle cellule endoteliali il levosimendan induce la fosforilazione della eNOS attraverso Akt, ERK e p38, causando la produzione di NO. Questa via di segnalazione intracellulare dipende dai livelli di potassio extracellulari e dall'apertura dei canali del potassio ATP dipendenti.

L'urocortina II stimola la produzione di ossido nitrico nelle cellule endoteliali attraverso una via di segnalazione che coinvolge il cAMP e il calcio.

Come dimostrato in un precedente studio condotto nel maiale anestetizzato l'urocortina II è in grado di indurre un aumento del flusso ematico coronarico che è abolito dalla somministrazione del LNAME, bloccante della isoforma endoteliale dell'NO sintasi (eNOS), ed è mediato dall'interazione dell'urocortina 2 col sottotipo 2 di recettori appartenenti ai fattori rilascianti corticotropina (CRFR2). Erano tuttavia scarse le informazioni sui meccanismi intracellulari coinvolgenti il CRFR2 e il suo legame con la eNOS. Per questi motivi l'obiettivo di questo studio è stato quello di esaminare le vie di signalling intracellulari implicate nella vasodilatazione indotta dall'urocortina II coinvolgenti il rilascio di NO. Questo studio, condotto in vitro su cellule porcine aortiche endoteliali (PAE), ha quindi valutato la produzione di NO indotta dall'urocortina II attraverso il reattivo di Griess e i relativi meccanismi d'azione. A

questo scopo gli esperimenti sono stati condotti somministrando l'urocortina II in presenza e in assenza di vari agenti, quali il forskolin (agonista dell'adenilato ciclasi), la 2'5'deossadenosina (antagonista dell'adenilato ciclasi), l'A23187 (calcio-ionoforo), il KN93 (inibitore della calcio calmodulina chinasi), l'astressina 2B (bloccante del CRFR2), l'UO126 (inibitore di ERK), la wortmannina (inibitore di Akt) e l'SB203580 (inibitore di p38). Nelle PAE è stato osservato che l'urocortina II induce un significativo aumento della produzione di NO, che è amplificato in presenza di forskolin e A23187 ed è abolito dal trattamento delle PAE con: LNAME, 2'5'deossadenosina, KN93, astressina 2B, UO126, wortmannina e SB203580. Attraverso l'analisi dei livelli di fosforilazione ottenuti mediante Western Blot è stato possibile confermare il coinvolgimento di ERK, Akt e p38 nell'attivazione di eNOS. Quindi nelle PAE l'urocortina II, interagendo con il suo recettore CRFR2 e attraverso il coinvolgimento della via di segnalazione di cAMP e del calcio, è in grado di indurre, attraverso la fosforilazione di ERK, Akt e p38, l'attivazione della eNOS e la produzione di NO.

PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI.

- 1: Grossini E, Molinari C, Mary DA, Uberti F, Caimmi PP, Vacca G. Intracoronary intermedin 1-47 augments cardiac perfusion and function in anesthetized pigs: role of calcitonin receptors and {beta}-adrenoreceptor-mediated nitric oxide release. *J Appl Physiol.* 2009 Oct;107(4):1037-50. Epub 2009 Aug 20. PubMed PMID: 19696365.
- 2: Grossini E, Molinari C, Mary DA, Uberti F, Ribichini F, Caimmi PP, Vacca G. Urocortin II induces nitric oxide production through cAMP and Ca²⁺ related pathways in endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2009;23(1-3):87-96. Epub 2009 Feb 18. PubMed PMID: 19255503.
- 3: Grossini E, Molinari C, Caimmi PP, Uberti F, Vacca G. Levosimendan induces NO production through p38 MAPK, ERK and Akt in porcine coronary endothelial cells: role for mitochondrial K(ATP) channel. *Br J Pharmacol.* 2009 Jan;156(2):250-61. Epub 2009 Jan 16. PubMed PMID: 19154424; PubMed Central PMCID: PMC2697838.
- 4: Sabbatini M, Molinari C, Grossini E, Piffanelli V, Mary DA, Vacca G, Cannas M. GABAA receptors expression pattern in rat brain following low pressure distension of the stomach. *Neuroscience.* 2008 Mar 18;152(2):449-58. Epub 2008 Jan 12. PubMed PMID: 18280049.
- 5: Grossini E, Molinari C, Mary DA, Uberti F, Caimmi PP, Surico N, Vacca G. Intracoronary genistein acutely increases coronary blood flow in anesthetized pigs through beta-adrenergic mediated nitric oxide release and estrogenic receptors. *Endocrinology.* 2008 May;149(5):2678-87. Epub 2008 Jan 17. PubMed PMID: 18202136.
- 6: Grossini E, Molinari C, Mary DA, Marino P, Vacca G. The effect of urocortin II administration on the coronary circulation and cardiac function in the anaesthetized pig is nitric-oxide-dependent. *Eur J Pharmacol.* 2008 Jan 14;578(2-3):242-8. Epub 2007 Oct 2. PubMed PMID: 17936748.
- 7: Molinari C, Grossini E, Mary DA, Uberti F, Ghigo E, Ribichini F, Surico N, Vacca G. Prolactin induces regional vasoconstriction through the beta2-adrenergic and nitric oxide mechanisms. *Endocrinology.* 2007 Aug;148(8):4080-90. Epub 2007 Apr 26. PubMed PMID: 17463060.
- 8: Grossini E, Molinari C, Mary DA, Ghigo E, Bona G, Vacca G. Intracoronary ghrelin infusion decreases coronary blood flow in anesthetized pigs. *Endocrinology.* 2007 Feb;148(2):806-12. Epub 2006 Nov 16. PubMed PMID: 17110424.
- 9: Caimmi PP, Grossini E, Molinari C, Vacca G, Teodori G. Intracoronary infusion of levosimendan to treat postpericardiotomy heart failure. *Ann Thorac Surg.* 2006 Nov;82(5):e33-4. PubMed PMID: 17062205.
- 10: Molinari C, Sabbatini M, Grossini E, Mary DA, Cannas M, Vacca G. Cardiovascular effects and c-Fos expression in the rat hindbrain in response to innocuous stomach distension. *Brain Res Bull.* 2006 Mar 31;69(2):140-6. Epub 2005 Dec 15. PubMed PMID: 16533662.
- 11: Molinari C, Grossini E, Mary DA, Ribichini F, Surico N, Vacca G. The role of nitric oxide in the peripheral vasoconstriction caused by human placental lactogen in anaesthetized pigs. *Exp Physiol.* 2006 May;91(3):603-10. Epub 2006 Mar

2. PubMed PMID: 16513823.

12: Grossini E, Molinari C, Battaglia A, Mary DA, Ribichini F, Surico N, Vacca G. Human placental lactogen decreases regional blood flow in anesthetized pigs. J Vasc Res. 2006;43(2):205-13. Epub 2006 Jan 12. PubMed PMID: 16410683.

Orario di Ricevimento

il lunedì dalle 12 alle 14 nello studio di via
Solaroli 17

via Skype (indirizzo: upo.fisiologia.cm) ogni volta
che è presente on-line.