



Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere

Milano, Palazzo di Brera – Via Brera 28

CONVEGNO

***SCIENZA E... NON SOLO
L'Istituto Lombardo per Luciano Martini***

19 giugno 2018



CONVEGNO

SCIENZA E... NON SOLO
L'Istituto Lombardo per Luciano Martini

19 giugno 2018

Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere

L'Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere viene istituito da Napoleone Bonaparte sul modello dell'*Institut de France* nel 1797 con il compito di «raccolgere le scoperte e perfezionare le arti e le scienze». L'Istituto diviene punto di incontro per le personalità più illustri del momento, sia nel campo delle scienze che delle lettere e dell'arte: Alessandro Volta, Antonio Scarpa, Barnaba Oriani, Andrea Appiani, Vincenzo Monti, Giovanni Paradisi ed altri.

L'Istituto ha mantenuto costantemente viva la sua attività annoverando fra i suoi membri studiosi e scienziati illustri quali Alessandro Manzoni, Carlo Cattaneo, Francesco Brioschi, Giovanni Schiaparelli, Achille Ratti e numerosi premi Nobel, tra i quali gli italiani Camillo Golgi, Giosuè Carducci, Giulio Natta ed Eugenio Montale. In due secoli i soci hanno contribuito alle attività dell'Accademia rivolte sia alla pubblicazione di ricerche originali e inedite (Memorie e Rendiconti) che ad incentivare le scoperte attraverso concorsi e premi.

Oltre all'intensa attività accademica ordinaria l'Istituto offre una intensa programmazione per formazione e l'aggiornamento di docenti e studenti degli Istituti Superiori.

Una ricca biblioteca e un prezioso archivio, che raccoglie tra l'altro la completa collezione dei manoscritti originali di Alessandro Volta, ne completano l'identità storica e scientifica.

Presentazione Convegno

A un anno dalla scomparsa l'Istituto Lombardo intende ricordare la figura del professor Luciano Martini dedicandogli una giornata di studio con la partecipazione di allievi e colleghi.

Il programma si articola in due sessioni. Nella prima sarà rievocata dai suoi allievi la figura dello scienziato ricco di umanità e di fascino: in particolare verrà evidenziato lo sviluppo dato alle ricerche in campo endocrinologico nel corso della sua lunga e proficua attività accademica e si concluderà con una lettura magistrale tenuta dal professore canadese Fernand Labrie a testimonianza dei rapporti di stima e amicizia intrattenuti da Luciano Martini con il mondo scientifico internazionale.

La seconda sessione sarà dedicata a interventi di colleghi e amici che metteranno in evidenza i numerosi interessi culturali di Luciano Martini e si concluderà con un concerto a ricordo della sua passione e competenza musicali.

Comitato Scientifico:

Silvio Beretta, Francesco Cavagnini, Fabrizio Della Seta, Marcella Motta, Giuseppe Scalabrino

Programma

ore 9.30 *Saluti istituzionali*

ore 10.00 **MARCELLA MOTTA**

Istituto Lombardo – Università degli Studi di Milano

Luciano Martini: una personalità poliedrica

ore 10.45 Intervallo

Evoluzione della ricerca scientifica in endocrinologia

ore 11.00 *Moderatori:* FABIO CELOTTI, GIUSEPPE SCALABRINO

PAOLA NEGRI CESI

Università degli Studi di Milano

La differenziazione sessuale del cervello non è solo una questione di ormoni

ROBERTO COSIMO MELCANGI

Università degli Studi di Milano

Enzima 5alfa-reduttasi nel cervello: una storia ancora complicata

ANGELO POLETTI

Università degli Studi di Milano

Androgeni e cervello: dalla fisiologia alla patologia

ROBERTO MAGGI

Università degli Studi di Milano

Regolazione della fertilità: arte e neuroscienze

PAOLO MAGNI

Università degli Studi di Milano

Metabolismo energetico e riproduzione: due facce della stessa medaglia

PATRIZIA LIMONTA

Istituto Lombardo - Università degli Studi di Milano

Funzione riproduttiva e azione antitumorale: due ruoli diversi dell'ormone ipotalamico GnRH

ore 13.30 Pausa pranzo

ore 14.45 *Moderatori:* RENATO PASQUALI, GIANPIERO SIRONI

FERNAND LABRIE

Laval University, Quebec City, Canada

A walk through Luciano's role in international meetings and the road to a novel understanding of sex steroid physiology

Non solo scienza

ore 15.30 *Moderatori:* ENRICA GALLI, ENIO MARTINO

FLAVIO PIVA – *Lo storico*

RENATO MASSA – *Lo scrittore e il letterato*

VALERIO MAGNAGHI – *Il didatta*

FRANCESCO CLEMENTI – *L'uomo delle Istituzioni*

FRANCESCO CAVAGNINI – *Il musicologo*

ore 17.00 Concerto:

Musiche di W. A. Mozart, L.v. Beethoven, R. Schumann, F. Chopin.

FABRIZIO DELLA SETA - *Introduzione*

ALESSANDRO MARCHETTI - *Pianoforte*

Riassunti

MARCELLA MOTTA

Istituto Lombardo – Università degli Studi di Milano

Luciano Martini: una personalità poliedrica

Un'autorità internazionale in Endocrinologia e in particolare in Neuroendocrinologia, uno scienziato brillante e ricco di immaginazione creativa, un fine intellettuale, una guida illuminata e aperta. Queste poche parole delineano il profilo del Professore Luciano Martini.

Laureato in Medicina e Chirurgia a Milano nel 1950, Luciano Martini seguì la carriera accademica fino a divenire, nel 1972, Professore Ordinario di Endocrinologia e Direttore dell'Istituto di Endocrinologia da lui fondato, posizione tenuta fino al 2001 quando l'Università di Milano lo onorò conferendogli il titolo di Professore Emerito.

Luciano Martini, lungimirante sui progressi della ricerca endocrina, ha creato attorno agli anni 1955-60 il primo gruppo italiano dedicato soltanto alla ricerca in endocrinologia sperimentale che, anno dopo anno, è cresciuto in consistenza numerica, e visibilità internazionale e ha contribuito allo sviluppo di nuove linee di ricerca principalmente nei campi della neuroendocrinologia, della endocrinologia oncologica, della fisiologia della riproduzione, degli steroidi e del metabolismo energetico.

Altrettanto vasta e prestigiosa della sua attività di ricerca è stata la sua attività editoriale consegnata in numerosi volumi e libri di testo. In riconoscimento degli straordinari risultati scientifici è stato insignito di Lauree Honoris Causa in Medicina e ha ricevuto numerosi premi.

Un ritratto di Luciano Martini sarebbe incompleto se non si ricordasse la sua passione per la musica che lo ha accompagnato per tutta la vita e la sua attrazione verso altre e numerose attività culturali.

*Evoluzione della ricerca scientifica
in endocrinologia*

PAOLA NEGRI CESI

Università degli Studi di Milano

La differenziazione sessuale del cervello non è solo una questione di ormoni

Quale sia l'origine delle differenze neuroanatomiche e comportamentali fra femmine e maschi è un tema affascinante ed una linea di ricerca storica dell'Istituto diretto dal Prof. Martini. Diversità nelle dimensioni di particolari nuclei, nel grado di arborizzazione dendritica o nella connettività sinaptica in alcune aree sono infatti presenti nel cervello di molte specie animali, compreso l'uomo. Fra le differenze funzionali genere-specifiche si possono invece citare, ad esempio, la risposta agli ormoni dello stress, le strategie di apprendimento e memorizzazione e naturalmente il comportamento sessuale; anche l'incidenza di alcuni disturbi neurocomportamentali è differente fra donne e uomini. Secondo una teoria che risale agli anni '60/'70 e che per molti aspetti è ancora valida, tale divario deriva da un diverso ambiente ormonale presente nei maschi e nelle femmine già in epoca prenatale. In particolare, nel maschio, DHT ed estradiolo (mediatori attivi del testosterone, prodotto dai testicoli fetali) agiscono su una struttura neuronale plastica e molto sensibile creando una modificazione permanente della citoarchitettura cerebrale (effetti "organizzativi"). La differente organizzazione anatomica a sua volta determina, nell'individuo adulto, risposte funzionali dimorfiche ad uno stesso stimolo (effetti "attivazionali"). L'assenza di attività ovarica comporta invece un'evoluzione spontanea delle strutture centrali verso caratteristiche morfo-funzionali femminili. In anni più recenti è stato poi chiarito che anche la diversità dei cromosomi sessuali nel genoma neuronale e dell'impronta epigenetica (cioè l'insieme dei fattori che controllano l'accessibilità alla trascrizione/traduzione genica) giocano un ruolo importante nel determinare alcune differenze genere-specifiche che precedono e in alcuni casi possono essere indipendenti

dalla presenza in circolo di ormoni gonadici. Tuttavia, la necessità di testicoli funzionanti per ottenere una completa espressione del fenotipo maschile, così come la capacità dei recettori per gli ormoni gonadici di interagire con i meccanismi epigenetici, conferma l'origine multifattoriale del dimorfismo cerebrale. In conclusione, in più di 60 anni di ricerche si è passati da un modello governato esclusivamente dagli ormoni gonadici ad uno molto più complesso in cui la differenziazione genere-specifica del cervello è il risultato di una precisa coordinazione e interazione fra ormoni, genetica ed epigenetica. Secondo l'ipotesi corrente, quindi, durante lo sviluppo cerebrale prenatale, oltre all'espressione genica neuronale sesso-specifica, i derivati del testosterone sarebbero dei comprimari essenziali sia per modulare vie di segnale loro proprie, sia per attivare pattern epigenetici specifici nelle varie regioni cerebrali. Nonostante si sia ottenuto un grande avanzamento delle conoscenze in questo campo di ricerca, molte questioni restano ancora aperte. Una delle sfide future più affascinanti sarà, ad esempio, quella di chiarire se e in quale modo fattori di origine ambientale, influenzando il meccanismo d'azione ormonale e l'impronta epigenetica in modo genere-specifico, interferiscano con i meccanismi di base del processo di differenziazione sessuale del cervello.

ROBERTO COSIMO MELCANGI

Università degli Studi di Milano

Enzima 5alfa-reduttasi nel cervello: una storia ancora complicata

L'enzima 5alfa-riduttasi è un importante passaggio enzimatico della steroidogenesi che permette la conversione del testosterone e del progesterone nei loro rispettivi metaboliti che, in molte circostanze, hanno un'efficacia maggiore rispetto ai loro precursori. Questa via metabolica e le successive che sono a lei strettamente correlate, come ad esempio la 3alfa- e la 3beta-idrossisteroide ossidoreduttasi, hanno inoltre un profondo impatto sul meccanismo d'azione di queste molecole steroidee. Infatti coinvolge non solo classici meccanismi d'azione mediati dai recettori nucleari, ma anche meccanismi non classici mediati da recettori di membrana come ad esempio il recettore GABA-A. Come è stato ampiamente dimostrato i metaboliti del testosterone e del progesterone esplicano un importante ruolo fisiologico nell'ambito della regolazione neuroendocrina, comportamento, mielinizzazione, sopravvivenza neuronale, plasticità gliale, neurogenesi, neuroinfiammazione e dolore. Inoltre, i loro livelli cerebrali risultano alterati in diverse malattie neurodegenerative e psichiatriche e come dimostrato in diversi studi clinici e modelli sperimentali, queste molecole esplicano anche importanti effetti neuroprotettivi. Recentemente, il ruolo fisiologico dell'enzima 5 alfa-riduttasi a livello cerebrale è stato ulteriormente convalidato da osservazioni ottenute in pazienti affetti da alopecia androgenica ed in terapia con un inibitore di questo enzima, cioè la finasteride. In particolare, nonostante l'efficacia della finasteride a livello del bulbo pilifero in alcuni di questi pazienti sono stati riscontrati, sia durante il trattamento che in sua sospensione, numerosi effetti collaterali che coinvolgono la funzionalità cerebrale, come depressione, disfunzioni comportamentali e sessuali ed una alterata sintesi della neurosteroidogenesi. Queste osservazioni confermano quindi un importante ruolo dei metaboliti 5alfa-ridotti nel controllo della funzionalità cerebrale. D'altra parte, occorre anche osservare che non sempre queste molecole esplicano un effetto benefico. Infatti come recentemente dimostrato in modelli

sperimentali di malattie del sistema nervoso come il Parkinson, encefalopatia epatica, schizofrenia, disturbi del sonno e sindrome di Tourette l'inibizione di questo enzima, e quindi una diminuzione dei metaboliti 5alfa-ridotti, mostra un effetto terapeutico. In conclusione, queste osservazioni confermano un ruolo importante a livello cerebrale di questo passaggio enzimatico che presenta tuttavia ancora molti aspetti che necessitano di essere ulteriormente esplorati.

ANGELO POLETTI

Università degli Studi di Milano

Androgeni e cervello: dalla fisiologia alla patologia

Tra i vari steroidi sessuali, gli androgeni nel cervello esercitano una spiccata attività regolatoria mascolinizante. La loro funzione principale è quella di regolare le funzioni sessuali maschili, agendo primariamente sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi maschili. Accanto a queste attività gli androgeni esercitano un'azione profonda sul comportamento, influenzando sia il comportamento sessuale, che l'aggressività, la capacità di apprendimento, la risposta all'ansia e la depressione, la personalità, ecc. Queste azioni sono mediate dall'azione degli ormoni androgenici e dai loro derivati, che agiscono su particolari circuiti neuronali organizzandoli e programmandoli già nella vita fetale e mantenendoli poi nell'età adulta.

Diversi studi hanno messo in luce come gli androgeni provenienti dalle gonadi maschili tramite il torrente circolatorio, e in particolare il testosterone (T), vengono attivati a livello del sistema nervoso centrale (SNC) a derivati più attivi, quali il diidrotestosterone (DHT), grazie all'azione dell'enzima 5alfa-riduttasi (5alfa-R). Anche se con potenza ed effetti diversi, entrambe queste androgeni attivano il recettore androgenico (AR). La localizzazione delle isoforme della 5alfa-R e dell'AR nel SNC è primariamente neuronale, ma variabile in alcune fasi della vita e modulata dagli androgeni stessi nelle strutture più androgeno-sensibili, quali l'ipotalamo, l'ippocampo e sorprendentemente motoneuroni localizzati nelle corna anteriori del midollo spinale che si connettono direttamente al muscolo. I motoneuroni esprimono anche elevati livelli della isoforma 2 della 5alfa-R, considerata quella maggiormente responsabile dell'attivazione di T in DHT nei tessuti androgeno-sensibili. Anche il muscolo scheletrico è particolarmente ricco di AR, sebbene privo di 5alfa-R2, e gli androgeni esercitano una potente azione anabolizzante in questo tessuto. Tuttavia, la presenza contemporanea di AR nei motoneuroni e nelle cellule muscolari suggerisce che gli

androgeni siano direttamente implicati nel controllo integrato che regola le funzioni motorie nel maschio. Diversi studi hanno dimostrato che gli androgeni aumentano la capacità rigenerativa di alcuni nervi dopo danno, quali il nervo facciale e che controllano l'espressione di geni specifici responsabili della plasticità sinaptica, quali la neuritina, un probabile mediatore dell'attività androgenica sui motoneuroni.

La presenza dell'AR nei motoneuroni è però stata correlata anche ad una particolare malattia neurodegenerativa, nota come Atrofia Muscolare Spinale e Bulbare (SBMA) o sindrome di Kennedy simile per molti aspetti alla Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Sebbene estremamente rara, la SBMA ha avuto un notevole impatto sulle conoscenze attuali dei processi molecolari responsabile della morte neuronale nelle malattie neurodegenerative. Non solo è stata la prima malattia neurodegenerativa associata ad una specifica mutazione genica, ma questa stessa mutazione è stata poi identificata in altre otto proteine non correlate tra loro, ciascuna di esse responsabile di una diversa malattia neurodegenerativa (es. corea di Huntington o atassie spinocerebellari). Ciò ha permesso di capire che la mutazione porta ad una alterazione della conformazione matura dell'AR che deve quindi essere riconosciuto ed eliminato tramite il sistema di controllo di qualità proteico. Tuttavia, ciò porta a disfunzioni dei sistemi degradativi creando un ciclo vizioso che consente l'accumulo di AR mutato nei motoneuroni e la loro morte. I processi alla base di questa neurotossicità dell'AR mutato e le possibili modalità di contrastarne gli effetti avversi saranno discusse nella relazione.

ROBERTO MAGGI

Università degli Studi di Milano

Regolazione della fertilità: arte e neuroscienze

Anche se il concetto di fertilità (*'che porta raccolte abbondanti'*) è da ricondurre a diversi ambiti delle scienze, quando legato al controllo della funzione riproduttiva si pone, insieme alla nutrizione, come una caratteristica fondamentale dello sviluppo e dell'evoluzione delle specie animali. Il mistero della riproduzione umana è stato da sempre un tema affascinante ed ampiamente rappresentato nell'arte, da scultori e pittori, attraverso i tempi e le diverse culture, essendo essa stessa arte. La cultura cristiana pone le diverse raffigurazioni della natività di Gesù Cristo al centro dell'iconografia della maternità, ma non dobbiamo dimenticare come nell'antichità, ma anche nell'arte moderna, l'allegoria della riproduzione sia ampiamente oggetto dell'arte figurativa. L'opera che raccoglie i diversi aspetti di tale importante funzione fisiologica è sicuramente 'la Primavera' di Sandro Botticelli. In essa, secondo le diverse interpretazioni, sono richiamati i principi del matrimonio, della fertilità e del desiderio di procreazione attraverso una ricca rappresentazione di personaggi mitologici (Venere/Giunone, Zefiro, Flora, le grazie) e concetti simbolici (la primavera, i fiori e i frutti ecc.) .

E' facile immaginare come uno studioso, dotato di sensibilità artistica come il Prof. Luciano Martini possa essere rimasto affascinato dai meccanismi regolatori della funzione riproduttiva e dall'arte con cui essi, in modo preciso ed accurato, e coordinati dal nostro sistema nervoso, regolano la procreazione degli individui.

Oggi ben conosciamo che la capacità di riprodursi di un individuo è legata ad una serie di equilibri fisiologici e di controlli omeostatici che regolano la funzione riproduttiva durante le diverse fasi della vita e che per questo sono necessari dei precisi meccanismi in grado di controllare sia il differenziamento sessuale degli individui che la produzione dei gameti.

La regolazione delle funzioni riproduttive risiede principalmente nella funzione

dell'asse ormonale ipotalamo-ipofisi-gonadi, quindi di uno stretto rapporto tra neuroscienze e fisiologia degli apparati riproduttivi.

Sappiamo infatti che l'ipotalamo, una complessa struttura alla base del nostro encefalo sede di numerosi meccanismi omeostatici (riproduzione, alimentazione, temperatura ecc.), è in grado di controllare, mediante la produzione dei fattori di rilascio (*releasing hormones*), l'attività dell'ipofisi, definita da D. Hubble nel 1961 *'the Endocrine Orchestra'* (1), che a sua volta produrrà ormoni che agiranno sulle diverse ghiandole endocrine promuovendone lo sviluppo e le funzioni.

L'idea di un controllo ipotalamico della funzionalità ipofisaria venne postulata da Goffrey Harris nel 1948 (2), ulteriormente confermata dagli studi di Luciano Martini (3) e confermata tra gli anni '60 e '70 dall'identificazione dei primi *releasing-hormones* ipotalamici da parte di R. Guillemin e AV. Schally (4) e per questa scoperta insigniti del premio Nobel per la Medicina nel 1977.

Tra questi, il decapeptide GnRH (*Gonadotropin-Releasing Hormone*, inizialmente chiamato LHRH) rappresenta l'ormone chiave della funzione riproduttiva. Esso infatti esercita il controllo della sintesi e del rilascio delle **gonadotropine** prodotte dall'ipofisi anteriore, quali l'ormone follicolo stimolante (FSH) e l'ormone luteinizzante (LH), che promuovono lo sviluppo e le funzioni delle gonadi nonché la produzione degli ormoni sessuali, quali gli estrogeni e il testosterone. La profonda conoscenza dei meccanismi che regolano l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi permette da una parte di chiarire l'eziopatogenesi di molte patologie della riproduzione e dall'altra offre la possibilità di identificare i bersagli per eventuali interventi terapeutici, come schematicamente riassunto nella figura 1.

E' interessante sottolineare come i neuroni che producono il GnRH abbiano una derivazione embrionale esterna all'encefalo; essi infatti derivano dalla struttura embrionale che darà origine all'epitelio olfattivo (presente nelle fosse nasali) e solo grazie ad una precisa sequenza armonica di segnali genetici e biologici, essi raggiungeranno l'ipotalamo attraverso un interessante processo di migrazione neuronale, oggetto di numerosi nostri studi (5). Infatti, alterazioni dello sviluppo e della

migrazione dei neuroni GnRH sono alla base di una famiglia di patologie genetiche della riproduzione denominate ipogonadismi centrali.

Allo stesso modo con cui un'orchestra trasmette un'armonia attraverso un suono caratterizzato da intensità, frequenza e timbro, anche il GnRH sembra regolare l'attività dell'asse riproduttivo attraverso queste caratteristiche. Per una corretta attività dell'asse è infatti necessario che la secrezione del GnRH avvenga in modo pulsatile con una adeguata ampiezza, frequenza e contesto temporale (6).

Il fine controllo della secrezione pulsatile del GnRH è realizzato grazie alle migliaia di interazioni con altri neuroni e segnali che arrivano da diversi nuclei ed aree del nostro cervello. Di rilievo una classe di neuroni, che producono il peptide denominato *kisspeptina*, che inviano segnali ai neuroni GnRH regolando l'insorgenza della pubertà e mediando alcuni effetti degli ormoni sessuali.

La ritmicità con cui il GnRH viene rilasciato è il presupposto per un'efficace utilizzo terapeutico del decapeptide o dei suoi analoghi per l'induzione della fertilità; al contrario, la somministrazione continua di analoghi del GnRH viene utilizzata per ottenere il blocco dell'asse riproduttivo (castrazione chimica) e quindi la riduzione dei livelli circolanti di ormoni sessuali gonadici (6).

Variazioni della frequenza e dell'ampiezza della secrezione delle gonadotropine sono

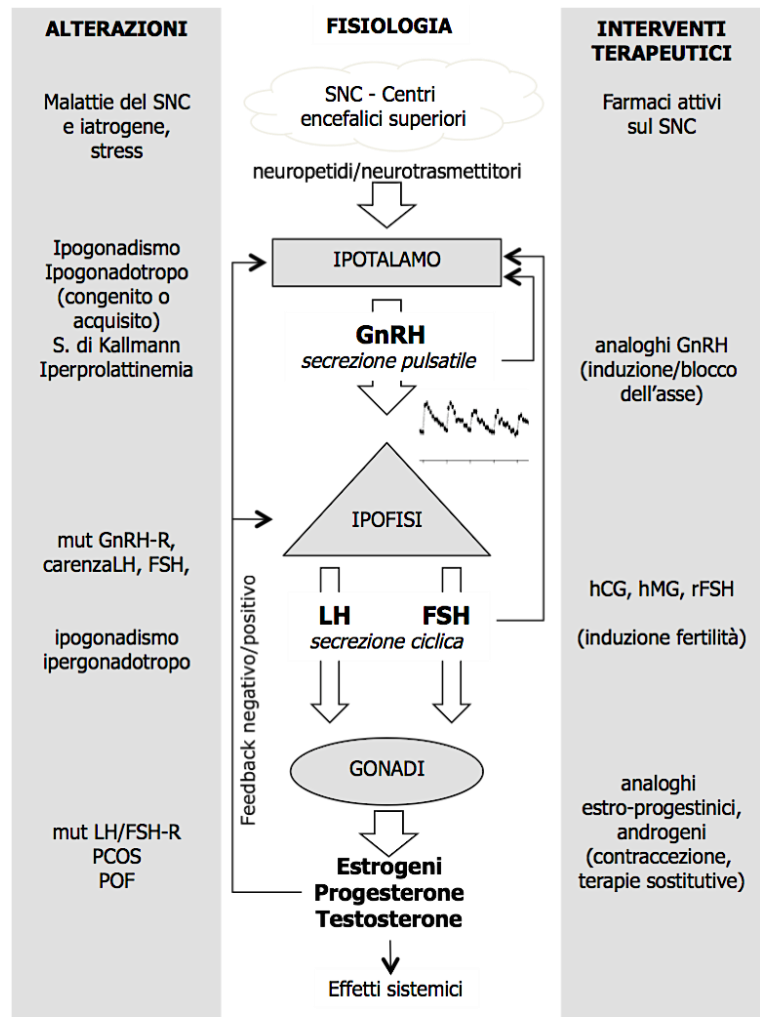


Figura 1 - L'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi.

osservabili tra uomo e donna e sono alla base dell'induzione della pubertà e del meccanismo che porta all'ovulazione nella donna, caratterizzando un vero e proprio ciclo 'ormonale'.

Le gonadotropine svolgono le loro azioni mediante il legame a specifici recettori le cui mutazioni sono causa di diverse forme di insufficienza gonadica. Nel maschio l'FSH stimola le cellule di Sertoli del testicolo, mentre nella femmina è responsabile delle prime fasi della crescita dei follicoli ovarici. L'LH ha un effetto trofico sulle cellule di Leydig testicolari e ed è responsabile, nella femmina, della completa maturazione dei follicoli ovarici e della stessa ovulazione. Esso inoltre stimola la steroidogenesi testicolare e ovarica, con produzione di testosterone nell'uomo e di estrogeni e progesterone nella donna.

L'asse quindi funge da vero e proprio *sistema di amplificazione a cascata* dove un piccolo segnale neuronale di controllo produrrà, anche indirettamente, effetti sull'intero organismo attraverso le azioni sistemiche esercitate proprio degli ormoni sessuali. Questo sistema offre il vantaggio di essere altamente controllabile ad ogni livello della cascata ormonale. Infatti esso è caratterizzato da una serie di sistemi di controllo retroattivo (feedbacks) positivo o negativo come quelli esercitati dallo stesso GnRH sulla propria secrezione (feedback ultracorto), dalle gonadotropine sulla secrezione del decapeptide e dagli steroidi sessuali sulla liberazione sia di gonadotropine che di GnRH (figura 1).

D'altro canto, la funzionalità dell'asse riproduttivo può essere modificata anche dall'azione di altri ormoni dell'ipofisi, quali l'ormone della crescita GH, l'ormone tireotropo TSH, e, non per ultimo, dall'eccessiva secrezione di prolattina. Anche lo stress e fattori nutrizionali possono alterare questi delicati e armonici meccanismi che governano l'attività dell'asse riproduttivo.

Di rilievo le più recenti evidenze che portano a proporre l'interessante ipotesi che l'efficienza delle funzioni riproduttive sia un possibile 'orologio biologico' in grado di determinare l'invecchiamento dell'organismo, ancora una volta con il diretto coinvolgimento del GnRH ipotalamico (7)

L'interazione anatomo-fisiologica tra ipotalamo-ipofisi-gonadi si realizza quindi attraverso un sistema ormonale di controllo integrato della fertilità che è in relazione ad un più complesso assetto ormonale dell'individuo, alla sua situazione fisiologica e al suo stato di salute, per il raggiungimento di un ottimale successo riproduttivo.

Se quindi è possibile definire 'arte' ogni attività umana volta, con abilità e capacità, a creare opere di valore estetico, penso che lo sviluppo da parte dell'evoluzione umana di meccanismi complessi controllati dal nostro cervello e dotati della meravigliosa capacità di creare nuovi individui, sia assimilabile ad una vera espressione artistica.

Desidero esprimere il mio affettuoso ricordo e il più vivo ringraziamento al Prof. Luciano Martini per avermi guidato in un campo della ricerca scientifica estremamente affascinante, che ancora oggi è in grado di produrre nuove, sorprendenti e, talvolta emozionanti, scoperte.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Hubble D. 1961 *Br Med J.* 25;1(5225):523-8.
2. Harris GW. 1948 *Physiol Rev.* 28(2):139-79.
3. Martini L. 1955 *Ann Endocrinol (Paris)* 16(4):670-5; Del Vecchio A, Genovese E, Martini L. 1958 *Proc Soc Exp Biol Med.* 98(3):641-4; Martini L, Mira L, Pecile A, Saito S. 1959 *J Endocrinol.* 18(3):245-50; Martini L, Fraschini F, Motta M. 1968 *Recent Prog Horm Res.* 24:439-96; Motta M, Martini L. 1972 *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 196: Suppl 196:191; Motta M, Piva F, Martini L. 1973 *J Reprod Fertil Suppl.* 20(0):27-52.
4. Schally AV, Bowers CY. 1964 *Endocrinology.* 75:608-14
5. Cariboni A, Maggi R, Parnavelas JG *Trends Neurosci.* 2007 30:638-44; Cariboni A, Maggi R 2006 *Cell Mol Life Sci* 63:2512-2526; Cariboni A, Pimpinelli F, Colamarino S, Zaninetti R, Piccolella M, Rumio C, Piva F, Rugarli E, Maggi R 2004 *Hum Mol Gen* 13:2781-2791; Maggi R, Pimpinelli F, Molteni L, Milani M, Martini L, Piva F 2000 *Endocrinology* 141:2105-2112
6. Maggi R, Cariboni AM, Marelli MM, Moretti RM, Andre V, Marzagalli M, Limonta P. 2016 *Hum Reprod Update* 22; Maggi R. 2016. *MOJ ANATOMY & PHYSIOLOGY* 2:5; Limonta P, Marelli MM, Moretti R, Marzagalli M, Fontana F, Maggi R. 2018. 107:27-66.

PAOLO MAGNI

Università degli Studi di Milano

***Metabolismo energetico e riproduzione:
due facce della stessa medaglia***

Gli organismi viventi posseggono numerose funzioni fisiologiche. Tra queste alcune sono assolutamente comuni a tutte le specie animali e quindi anche a quella umana. Ci riferiamo al controllo della funzione riproduttiva e a quello del metabolismo energetico, che, intuitivamente, sono fenomeni fondamentali per la sopravvivenza dell'individuo e della specie. Ricerche condotte nell'arco di molti anni nel nostro laboratorio, per lungo tempo con la supervisione del Prof. Luciano Martini, hanno contribuito a collegare queste due funzioni basilari per la vita. Infatti, si è osservato come numerosi fattori molecolari comuni contribuiscano alla regolazione sia della riproduzione, sia del metabolismo energetico e cioè dell'assunzione di alimenti e della spesa energetica. Una sede anatomica peculiare ove ha luogo questa interazione è certamente l'ipotalamo, una parte del cervello che integra una quantità enorme di impulsi e che, momento dopo momento, regola una svariata serie di funzioni fisiologiche, tra cui anche queste due. A questo livello, tra le molecole di maggior interesse vi è il neuropeptide Y, che non è solo il più potente stimolatore dell'appetito, ma partecipa anche alla regolazione del primo tratto dell'asse riproduttivo: il sistema gonadotropin-releasing hormone-gonadotropine. Interessante è anche il dialogo tra organi periferici, come il tessuto o meglio l'"organo" adiposo, e strutture centrali. Infatti, l'adiposo produce ormoni detti adipochine, come la leptina, che, raggiungendo l'ipotalamo, promuove il senso di sazietà riducendo il rilascio di neuropeptide Y. La leptina stessa però è anche un fondamentale fattore permissivo per l'attivazione del sistema riproduttivo. In sintesi, funzioni fondamentali come il controllo di metabolismo energetico e riproduzione sono di fatto regolate in parte dalle stesse molecole, ciò che ne suggerisce una profonda relazione reciproca.

PATRIZIA LIMONTA

Istituto Lombardo - Università degli Studi di Milano

Funzione riproduttiva e azione antitumorale: due ruoli diversi dell'ormone ipotalamico GnRH

Il decapeptide GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone, ormone di rilascio delle gonadotropine), la cui sequenza aminoacidica è stata scoperta nel 1971 dal gruppo di ricerca del Dr. A.W. Schally, è stato inizialmente identificato come l'ormone ipotalamico che svolge un ruolo chiave nel controllo delle funzioni riproduttive. Questo ormone, infatti, legandosi a recettori specifici (GnRH-R) a livello ipofisario, stimola la sintesi e la secrezione delle due gonadotropine (LH e FSH) e, di conseguenza, la produzione di steroidi a livello gonadico. Attualmente, questi recettori rappresentano il target molecolare dei trattamenti farmacologici standard per i tumori ormono-sensibili, quale il tumore prostatico ormono-dipendente. Infatti, nei pazienti affetti da questo tipo di tumore, la somministrazione cronica di agonisti del GnRH induce la desensitizzazione dei GnRH-R ipofisari, e di conseguenza la soppressione della produzione degli androgeni testicolari. Il ruolo fisiologico del GnRH nel sistema riproduttivo, e la sua regolazione, hanno rappresentato uno dei temi principali di ricerca del Prof. Martini e dei suoi collaboratori.

A partire dagli anni '80/'90 è diventato sempre più chiaro che il GnRH ed i suoi recettori sono espressi anche in differenti tipi di tumore, sia correlati che non correlati al sistema riproduttivo; questo loop autocrino è coinvolto nel controllo della crescita tumorale. In particolare, i recettori del GnRH sono espressi in cellule di tumore prostatico avanzato, detto anche resistente alla castrazione (per il quale le opzioni terapeutiche sono ancora limitate) e la loro attivazione mediante analoghi del GnRH è associata ad una significativa attività antiproliferativa, antimetastatica e antiangiogenica. Questi effetti biologici opposti (stimolazione delle gonadotropine a livello dell'ipofisi ed azione antiproliferativa a livello tumorale) sono correlati alle specifiche vie di trasduzione del

segnale associate a questi recettori nei diversi tessuti.

Sulla base di queste osservazioni, i GnRH-R espressi sulle cellule tumorali vengono attualmente considerati nuovi targets per lo sviluppo di terapie innovative ('targeted therapies'). Queste si basano sull'utilizzo di molecole complesse formate da un agonista del GnRH legato ad un agente chemioterapico standard. Il razionale di questo intervento terapeutico si basa sul fatto che l'agonista del GnRH va a legarsi in modo specifico ai suoi recettori presenti sulle cellule tumorali, trascinando con sé il chemioterapico. A livello tumorale il complesso viene internalizzato e successivamente degradato nei lisosomi; in questo modo l'agente chemioterapico viene direttamente indirizzato e rilasciato dentro le cellule tumorali così da sviluppare la sua azione proapoptotica in modo specifico in queste cellule, 'risparmiando' le cellule non tumorali.

In conclusione, il GnRH ed i suoi recettori sono espressi non solo sull'ipofisi ma anche in diversi tipi di tessuti tumorali. I recettori del GnRH a livello tumorale vengono attualmente considerati un efficace bersaglio molecolare per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

¹con i Maestri e i colleghi con i quali ho condiviso lo studio della *Biologia Applicata alle cellule tumorali*, Marcella Motta, Donatella Dondi, Roberta Moretti e Marina Montagnani Marelli

FERNAND LABRIE

Laval University, Quebec City, Canada

A walk through Luciano's role in international meetings and the road to a novel understanding of sex steroid physiology

Luciano Martini has been a remarkable ambassador of Italian endocrinology through the world and has been, especially through the organisation of international meetings, a major promoter of science, including his support for the new science of intracrinology. Following demonstration of the essential role of intracrinology in prostate cancer in 1982 by the development in Quebec City of combined androgen blockade, the most efficacious treatment of prostate cancer recognized worldwide as most efficacious androgen blockade, intracrinology has now been found to be the exclusive mechanism of sex steroid formation after menopause.

At menopause, the secretion of estrogens stops while the secretion of dehydroepiandrosterone (DHEA), which started decreasing earlier at the age of 30 years, is already decreased, on average, by 60% and continues to decrease thereafter. Accordingly, after menopause, DHEA becomes the exclusive source of both estrogens and androgens made intracellularly in each peripheral tissue. Since sex steroids are inactivated inside the cells, intracrinology maintains the circulating levels of estrogens at very low and biologically inactive concentrations, thus avoiding stimulation of the endometrium and a possible action in other tissues.

In three independent 12-week prospective, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical studies, the effect of daily intravaginal 0.50% (6.5 mg) prasterone was examined on the four co-primary objectives required by the US FDA in women having moderate to severe (MS) pain at sexual activity (dyspareunia), a main symptom of vulvovaginal atrophy (VVA) due to menopause. In 436 women treated with prasterone and 260 women who received placebo, an average 35.1% decrease over placebo in the percentage of parabasal cells ($P < 0.0001$), an average 7.7% increase in the percentage of superficial cells ($P < 0.0001$), and a mean 0.72 pH unit decrease in

vaginal pH ($P<0.0001$) were observed. The severity score of the most bothersome symptom dyspareunia was decreased by 0.46 unit (49%) ($P<0.0001$ over placebo), whereas the severity score of MS vaginal dryness decreased by 0.31 unit ($P<0.0001$ over placebo). A very positive evaluation was obtained on the acceptability of the technique of administration of the insert, whereas the male partners reported a very positive evaluation of the changes observed in their sexual partner. Most importantly, all serum sex steroids remained within normal values, thus explaining the absence of systemic effects. Intrarosa® has been approved by both the US FDA and EMA for all European Union countries.

Conclusion: In order to correct VVA/genitourinary syndrome of menopause (GSM), the logical objective of therapy should simply be to remove the cause of the problem. The lack of DHEA availability, not the lack of estrogens, is the main cause of the symptoms of menopause. Such a strategy is essentially based upon the physiology of sex steroids in women or intracrinology and corrects the symptoms of VVA/GSM with no systemic safety different from normal.

Non solo scienza

FLAVIO PIVA
Università degli Studi di Milano

Lo storico

Ho lavorato con il Professor Martini per 47 anni. Durante questo lungo periodo di vita in comune ho imparato non solo un po' di cose nel campo dell'endocrinologia, ma anche tanto altro. Come per osmosi ho assorbito un po' delle sue curiosità; presto constatammo di avere un interesse comune sulla storia del novecento ed in particolare sui fasti e nefasti del fascismo e del nazismo. La cosa si rivelò vantaggiosa per me; nella sua qualità di frequentatore di bancarelle di libri usati il Professor Martini scovava spesso delle chicche di cui mi rendeva partecipe. Una volta mi fece leggere un volume sui medici dei lager nazisti, da cui risultava che un ginecologo ancora attivo negli anni settanta era stato effettivamente uno "sperimentatore" a danno delle internate, come in effetti si mormorava tra gli addetti ai lavori. Mano a mano che la nostra familiarità aumentava divenne sua abitudine regalarmi in occasione del Natale qualche volume sugli argomenti che ci interessavano. E' così che troneggiano oggi nella mia libreria la monumentale biografia di Mussolini scritta da Renzo De Felice e l'altrettanto poderosa storia del partito comunista italiano di Paolo Spriano. A lato delle letture c'erano spesso le "esercitazioni sul campo". Ovvero, i nostri viaggi a congressi ci davano l'opportunità di visitare luoghi che avevamo imparato a conoscere dai libri, come la birreria di Hitler a Monaco di Baviera, e, vicino a Monaco, il campo di concentramento di Dachau. Abbiamo anche attraversato il muro di Berlino al famoso checkpoint Charlie (e questo non lo avevamo imparato sui libri: era triste cronaca dell'epoca). Il Professor Martini mi ha fatto scoprire l'uso dei presidenti degli Stati Uniti di fondare librerie-museo ove raccogliere oggetti e documenti di interesse per i posteri, salvo le testimonianze del loro periodo presidenziale, e l'ho accompagnato a vedere la libreria creata dal presidente Reagan e quella istituita da Nixon. Il professor Martini si era prefissato di visitare tutte queste fondazioni, ma non so se ci sia riuscito. Negli ultimi anni della sua attivissima vita il Professor Martini si è cimentato in prima persona nello scrivere di

storia, soprattutto biografie di persone che avevano avuto una particolare importanza per la sua formazione, come il preside del suo liceo.

Questi pochi cenni su uno solo degli interessi culturali del Professor Martini possono lasciare immaginare quanto fosse stimolante la sua frequentazione e quanto sia stata importante nello sviluppo e maturazione della mia personalità; per dirla con le parole di una sua assistente dei tempi dell'Università di Perugia, sede della sua prima cattedra, il Professor Martini mi ha rivelato un mondo intero: di questo gli sarò sempre riconoscente.

RENATO MASSA

Università degli Studi di Milano

Lo scrittore e il letterato

Luciano Martini fu un personaggio multiforme, intelligente e accurato che nella vita avrebbe potuto giocare molti ruoli diversi e che in effetti lasciò anche ampie tracce di questa grande versatilità. Nel mio intervento parlo della sua opera letteraria.

La sua opera prima è un saggio dedicato alla figura di Geo Chavez, un giovane che si appassionò alle prime aeromobili che in Francia ebbero un momento straordinario nei primi anni del ventesimo secolo. Chavez era destinato ad arrivare per primo a valicare le Alpi col mezzo aereo, purtroppo schiantandosi e perdendo la vita al suo arrivo a Domodossola, nel mese di settembre del 1910.

Dunque, possiamo anche affermare che la scelta del personaggio di Chavez da parte di Martini si basi su una profonda stima e anche affinità sui valori civili ed etici.

Tra i numerosi argomenti affrontati nel libro ce n'è uno in particolare di cui devo occuparmi oggi: i motivi della caduta fatale che costò la vita al giovane aviatore, motivi che non furono mai completamente sviscerati e che Martini affronta con un piglio degno di un professore che difende la memoria di un giovane allievo perito in servizio. Martini esclude decisamente che la caduta potesse essere ricondotta a un errore umano di manovra in fase di atterraggio. No, il giovane Chavez era abbastanza esperto da non potere assolutamente cadere in una simile, rudimentale trappola. Molto più realistica appare l'ipotesi di un cedimento strutturale.

“È voce unanime che, quando il suo aereo era giunto a 10-12 metri dal suolo, l'ala destra del Blériot 11 si è reclinata verso l'alto, piegandosi proprio nel punto di giuntura con la carlinga: un guasto meccanico inatteso che ha immediatamente sbilanciato il piccolo velivolo. È anche voce unanime che Geo non si sia minimamente dato per vinto. Tutti i presenti hanno potuto notare che dopo avere acceso il motore, egli ha tentato, con rapidità estrema, una immediata manovra correttiva per cercare

di riequilibrare il suo aereo, spostando i timoni di profondità e di direzione... (Omissis). Purtroppo, anche se tecnicamente corretta, l'estrema duplice manovra tentata da Geo non aveva alcuna probabilità di riuscire.

L'aereo, dunque, precipita, si affloscia, implode e si rovescia rovinosamente, provocando al suo pilota, Geo Chavez, le gravi ferite che purtroppo gli saranno fatali tre giorni dopo il suo ricovero all'ospedale di Domodossola. La tesi di Martini è dunque che si sia trattato di un cedimento strutturale avvenuto in corrispondenza di una forte sollecitazione come quella imposta dalle manovre di atterraggio: le ali, malamente inserite con un sistema a baionetta troppo corta, sollecitate improvvisamente per le manovre di atterraggio, si sono letteralmente staccate dalla carlinga una dopo l'altra con un risultato disastroso.

Icaro ha compiuto il volo che aveva promesso ma il sole implacabile ha sciolto la cera delle sue ali facendolo precipitare, e il fatto che la caduta si verifici da soli dieci metri di altezza non sarà motivo di consolazione né di salvezza.

VALERIO MAGNAGHI

Università degli Studi di Milano

Il didatta

Nel pensare a come organizzare il mio discorso in ricordo del prof. Luciano Martini, fin da subito ho percepito una certa preoccupazione, dato lo spessore umano, scientifico e culturale del “Professore”. Avrei voluto percorrere un filo sottile, sospeso fra il ricordo affettuoso per un grande maestro e la consapevolezza di non cadere nel tranello della banale adulazione. Mi ha imbarazzato anche solo il pensiero di dover raccontare i sentimenti miei, e di interpretare quelli dei miei colleghi, che da vicino hanno vissuto gli anni dei preziosi insegnamenti del prof. Luciano Martini.

Ha insegnato l’endocrinologia a tutti noi, con la solidità e la sapienza raffinata di un maestro che ti guida verso il sapere senza eccessive imposizioni, capace di incuriosirti, con aneddoti e parafrasi che son valse più di mille formule. Le sue lezioni di endocrinologia, di cui era cattedratico per il corso di laurea in Farmacia, ma anche per il corso di Specializzazione in Endocrinologia Sperimentale, nonché per il Dottorato in Scienze Endocrinologiche e Metaboliche, erano un appuntamento a cui nessuno voleva mancare e che nessuno di noi dimentica. Il fascino dei suoi gesti, il magnetismo della sua persona fin da sempre hanno arricchito il suo sapere rendendolo affascinante per generazioni di discenti. Ho ricevuto molti insegnamenti dal prof. Luciano Martini, le nozioni, la scienza, il modo di insegnarla e divulgarla. Soprattutto ho imparato il fascino della disciplina, l’importanza del trasmetterla, l’epistemologia e il proselitismo della scienza.

Per tutto questo, interpretando anche il sentire dei colleghi più vicini, non posso fare altro che ricordarlo in questa sede a lui tanto cara, l’Istituto Lombardo Accademia di Scienze e Lettere.

FRANCESCO CLEMENTI

Istituto Lombardo - Università degli Studi di Milano

L'uomo delle istituzioni

Difficile dire nuove parole su Luciano Martini dopo una giornata così intensa nella quale è ben emerso il suo valore scientifico, il suo impegno nella endocrinologia e nelle neuroscienze con un percorso estremamente ricco che, iniziato da una parte sperimentale è arrivato fino alle applicazioni cliniche. Anzi, che partendo dalle osservazioni cliniche e cercando di dar loro una base scientifica è arrivato alla scoperta di importanti sistemi di regolazione della funzione endocrina e neuro endocrina, dei fini meccanismi molecolari e cellulari che li governano e della loro perturbazione nella patologia.

Io vorrei sottolineare due punti che penso siano importanti per meglio comprendere la figura di Martini: i suoi inizi nella carriera scientifica e il suo impegno nelle istituzioni culturali. Quello che sorprende di più considerando tutta la sua brillante storia scientifica sono i suoi inizi. Si pensi che la carriera scientifica di Luciano è iniziata negli anni cinquanta del secolo scorso, pochi anni dopo la fine della seconda guerra mondiale in una Università che per merito di pochi illuminati docenti, riprendeva con fatica, ma con entusiasmo, il gusto della ricerca approfondita dopo un lungo periodo di chiusura dei laboratori e di perdita dei contatti internazionali (Le immagini della fig. 1 indicano con evidenza la differenza anche a livello di strutture). E' anche da considerare che per molte delle discipline biomediche i punti di riferimento e propulsione della ricerca durante il periodo bellico e post bellico erano passati dalla comunità germanica a quella anglosassone con un cambio impressionante di paradigma, di strategia e di impostazione della ricerca e degli istituti scientifici. La fortuna di Luciano Martini è stata quella di trovare sulla sua strada di giovane ricercatore la figura di un grande maestro, il Prof. Emilio Trabucchi, farmacologo, che era da pochi anni arrivato a Milano e vi aveva introdotto un modo di fare ricerca moderno, interdisciplinare, aperto all'esplorazione delle frontiere della medicina di

base, non invidioso delle scoperte di colleghi e collaboratori con il solo limite della serietà, dell'impegno al lavoro, del rispetto per la scienza nei suoi metodi e nei fini.

Egli con il prof. Silvio Ranzi, Tonzig, Foà, Margaria, Crosti, Villa e pochi altri aveva riavviato un cenacolo di discussioni scientifiche, la Società Medica Lombarda, che ogni venerdì sera si riuniva al Padiglione Granelli a discutere i risultati dei giovani ricercatori in relazione anche alle ultime notizie dei risultati più brillanti annotate durante i pochi congressi internazionali (Fig. 2). L'apertura internazionale fu uno dei punti cardine per lo sviluppo della ricerca in Milano e nell'Istituto di Farmacologia Paoletti e Martini ne furono gli antesignani.

L'incontro tra Trabucchi e Martini, favorito anche da un retroterra familiare di Luciano di alta cultura e aperto alle novità economiche internazionali, fu estremamente fecondo e ha dato origine alla scuola endocrinologica milanese che tanto ha contribuito al suo sviluppo sia negli aspetti sperimentali che clinici. Io allora giovane studente di medicina partecipavo della passione con la quale la ricerca era svolta e i dati ottenuti discussi assieme (Fig 2b).

In questo ambiente il gruppo di Martini, che coinvolgeva giovani ricercatori e clinici, come è stato qui ben ricordato, era trainante, non solo per la personalità intelligente, acuta ed aperta di Luciano, ma anche per la presenza di ricercatori stranieri, a quell'epoca, soprattutto ungheresi, che vivevano nella parte "alberghiera" dell'Istituto fornito di camere monacali, di una mensa sobria e di una Cappella, ricordo dell'uso clinico dell'Istituto durante le due guerre mondiali. Spesso in questo clima gli incontri non erano solo di carattere scientifico e spesso sfociavano in nuovi progetti di vita (Fig. 2).

Le ricerche di Martini e del suo gruppo sulla secrezione dell'ormone tireotropo(TSH), delle corticotropine e gonadotropine ipofisarie i loro meccanismi di controllo a feedback da parte dell'ipotalamo, i rapporti tra stress, ipofisi, ipotalamo furono anticipatori dei releasing hormones e degli inhibitory factors che tanto hanno contribuito alla comprensione di molte patologie endocrine e alla loro risoluzione farmacologica. Questi lavori iniziali, pubblicati su Nature e su J Endocrinology, siamo negli anni 1955-

56, hanno dato a Martini e al suo gruppo un'alta considerazione scientifica internazionale che ha permesso loro di inserirsi a pieno diritto tra gli endocrinologi mondiali più rispettati e riconosciuti, e di alcuni di essi egli rimarrà amico fraterno, collaboratore e consigliere rispettato, cito solo ad esempio Gregory Pincus e Geoffrey Harris e Fernand Labrie (vedi L. Martini, E.Muller, A. Pecile, La farmacologia endocrina, in Uomini e farmaci. La farmacologia a Milano tra storia e Memoria, Berti et al. Eds, Laterza Editori, 2002). Ma la saggezza di Martini fu anche quella di costruire una scuola endocrinologica di alto profilo scientifico che ha avuto allievi non solo in Italia, ma molti anche all'estero, che hanno continuato a contribuire allo sviluppo della disciplina con serietà e costanza percorrendone tutti i risvolti, dalla parte sperimentale biologica a quella clinica, sempre analizzati con una metodologia moderna e con un approccio interdisciplinare. Il convegno di oggi ne è un esempio illuminante.

Ma oltre alla parte scientifica di Luciano Martini io vorrei ricordare la dedizione, e direi la passione, che egli poneva nell'impegno verso l'organizzazione alta e la diffusione della cultura.

Mi riferisco qui soprattutto al suo impegno nell'Istituto Lombardo, Accademia di Scienze e Lettere, nell'Accademia dei Lincei, nelle numerose società scientifiche che ha contribuito a far nascere, nelle istituzioni internazionali. L'Istituto Lombardo lo ha visto socio effettivo per molti anni e ha contribuito alla sua attività scientifica non solo attraverso la presentazione di note e memorie, suggerimenti organizzativi, apertura di nuove attività ma anche selezionando con serietà e attenzione i candidati ai numerosi premi e soprattutto proponendo per membri dell'Istituto personalità scientifiche di alta qualità professionale.

E' stato per moltissimi anni socio nazionale dell'Accademia dei Lincei distinguendosi tra gli illustri colleghi per la sua disponibilità a costruire un'Accademia meno chiusa nella sua torre d'avorio e più aperta alle domande e alle sfide che la scienza pone alla società attuale anche nei suoi risvolti sulla vita di ogni giorno. Egli assunse per più di 10 anni la carica di Accademico Amministratore, convinto che un Ente di alta cultura debba essere irreprensibile anche nella sua amministrazione e nella designazione delle

risorse, in modo da poter contribuire, anche solo simbolicamente, per indicare una via corretta all'organizzazione scientifica. In questa veste così lontana dai suoi interessi scientifici egli ha portato la serietà e la concretezza lombarda assieme all'intelligenza delle situazioni che aveva maturato nella sua lunga ricerca sperimentale che gli hanno permesso di risolvere alcune situazioni di annosa controversia e di impostare un bilancio teso a potenziare la parte scientifica dell'Accademia. Sia per questa attività di servizio accademico sia per la pacatezza dei giudizi e la rilevanza data sempre al merito nella scelta dei candidati a premi di grande rilevanza internazionale (per es. i Premi Feltrinelli), egli si è guadagnato, la stima delle due Classi Accademiche e la riconoscenza e l'amicizia di molti accademici.

Vorrei chiudere questo mio ricordo con la citazione del libro che Luciano Martini ha scritto nel centenario della trasvolata delle alpi da parte di George Chavez (fig.3). Mi sembra che sia emblematico del suo modo di intendere la partecipazione alla vita sociale che oltrepassava la sua specifica vocazione di endocrinologo. Nel 2010 ricorreva il centenario della fantastica, e purtroppo tragica, trasvolata sulle alpi, da Briga a Domodossola, da parte di questo pilota audace, ma seriamente preparato, che ha rappresentato un passaggio assai importante verso la modernità e la rivoluzione nelle comunicazioni. Martini ne racconta la vita e le imprese, documentandole con rigore e ricchezza. Una storia più volte raccontata che viene riscritta nel racconto della vita di uno dei suoi protagonisti. i protagonisti che si avvia verso il trionfo e la morte in un crescendo di emozione che coinvolge il lettore quasi fosse un romanzo della migliore tradizione della letteratura di avventura (Luciano Martini, Geo Chavez, il primo trasvolatore delle Alpi, Edizioni TARARA' Verbania). Scrisse Luigi Barzini, che seguiva il volo per conto del Corriere della Sera: *Si è distrutta la macchina e si è distrutto l'uomo. Ma del fatto prodigioso rimane la memoria che non si distruggerà mai.*

In questa stagione nella quale la memoria ha durata assai breve, la giornata di oggi è un significativo invito al ricordo delle imprese e dell'esempio di chi ci ha preceduto, preparandoci senza vane illusioni, ma indicandoci obiettivi e strategie e facilitandoci il

cammino per entrare in modo significativo ed originale in un'era scientifica così ricca di soddisfazioni intellettuali e importanti ricadute sulla nostra vita. Noi, allora giovani ricercatori ne siamo molto grati a Luciano che ha impersonato, non solo per i suoi allievi diretti, questa figura di mentore e di educatore.

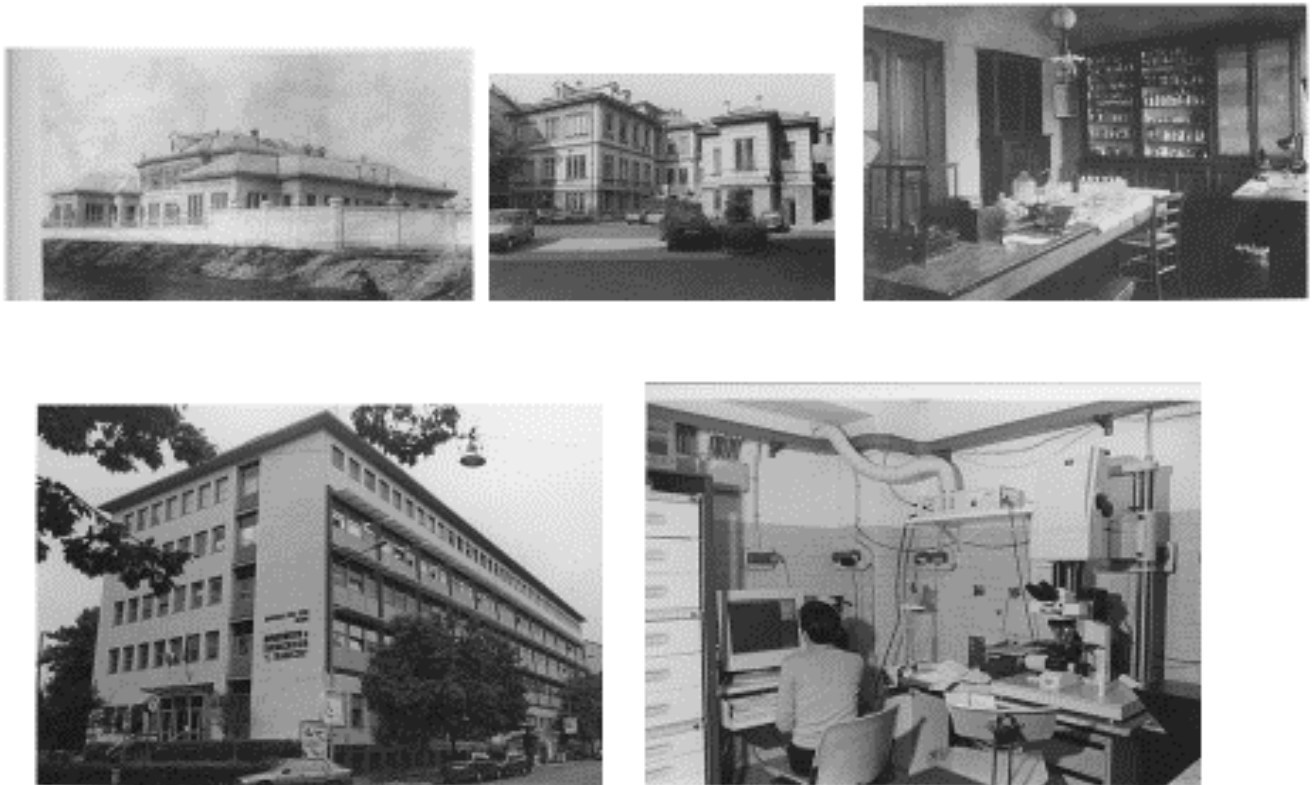


Fig. 1

L'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano, negli anni 50 e nella sua veste attuale. Esterno della villa De Marchi, il cortile interno e due laboratori di ricerca morfologica emblematici di ieri e allora.

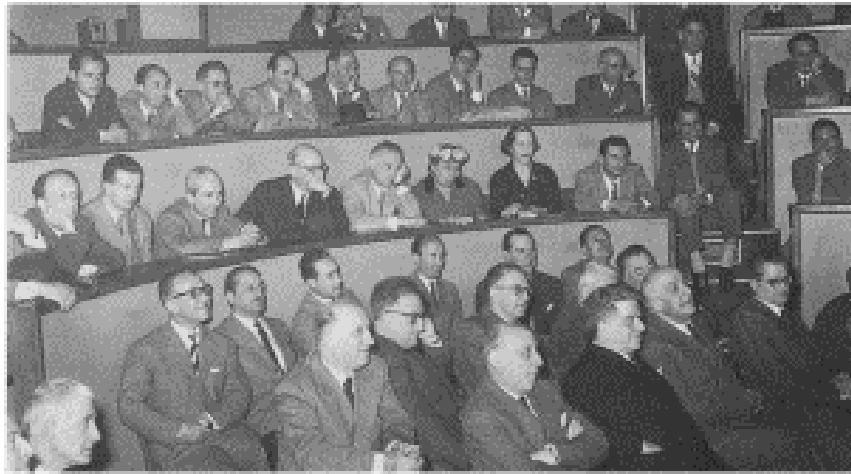


Fig. 2

Alcuni momenti di vita accademica alla fine degli anni 50 del secolo scorso. Una tipica seduta del venerdì sera presso l'Accademia Medica Lombarda, il the delle cinque all'Istituto di farmacologia prima delle discussioni scientifiche sui dati della giornata, con la presenza di Luciano Martini vicino al Prof. Emilio Trabucchi e il matrimonio tra Margrit David, ungherese, e Neil Nelson, americano, nella Cappella dell'Istituto di Farmacologia dell'Università di Milano con Luciano Martini, testimone.

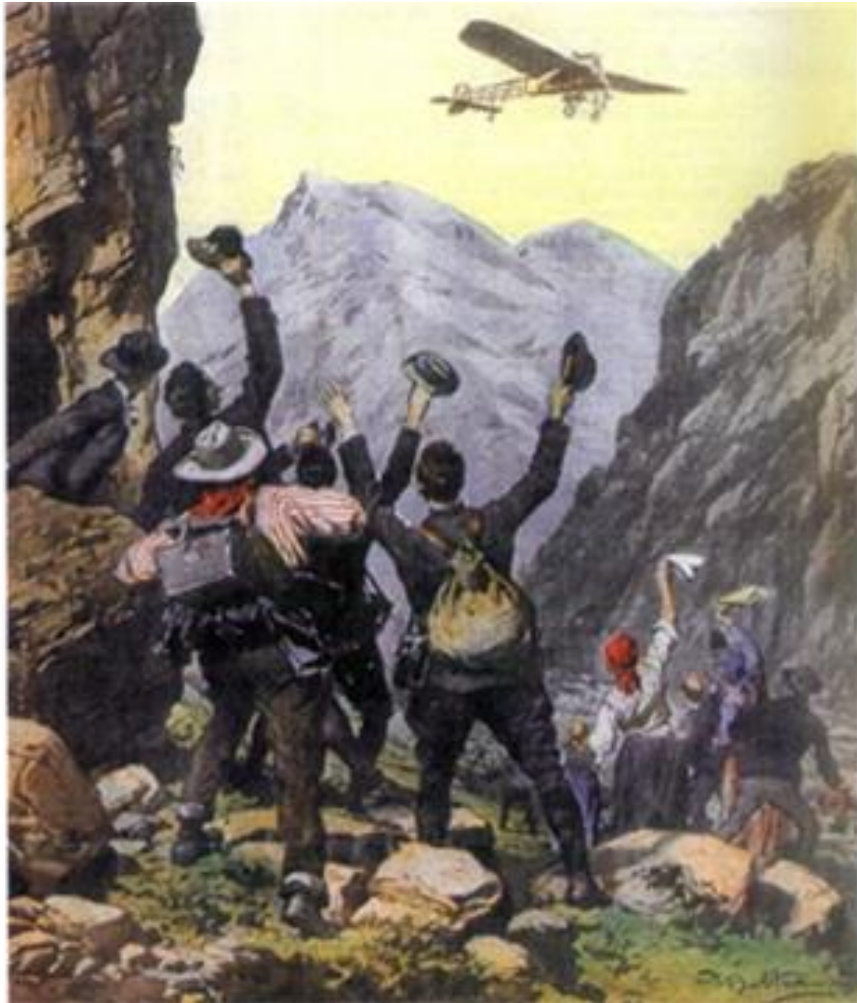


Fig.3

La copertina della domenica del Corriere sulla trasvolata di Geo Chavez.

FRANCESCO CAVAGNINI

Istituto Lombardo - Università degli Studi di Milano

Il musicologo

Luciano Martini amava la musica. Egli era in grado di trarre dalla musica il massimo godimento, cogliendone il significato più ampio: grazie alla sua vasta cultura, poteva infatti integrare il messaggio musicale con i messaggi di altre forme d'arte, fondendoli in una sintesi intellettualmente superiore.

Sapeva leggere gli spartiti ed era quindi in grado di apprezzare anche la bellezza del disegno musicale.

La sua preparazione lo aveva portato a firmare alcuni articoli di critica musicale e alcuni anni fa, presso l'Istituto Lombardo, aveva tenuto una conferenza su Giuseppe Verdi, illustrando alcuni aspetti meno noti della vita e dell'attività del compositore. Ultima testimonianza del suo sapere in questo campo è stata la scelta personale delle musiche che avrebbero dovuto accompagnare le sue esequie (E. de Caurroy, G.F. Ghedini, R. Schumann, G. Verdi).

Riguardo alla sua cultura musicale era piuttosto riservato, forse anche per una forma di pudore. Quando si apriva, allora poteva dar vita ad una conversazione arricchita della sua cultura e anche del suo entusiasmo.

Suonava il pianoforte. Lo faceva per sé stesso. Non si è mai esibito pubblicamente.

Dire che Luciano Martini amava la musica non è una affermazione generica. Lui, scienziato, nutriva per la musica un sentimento che andava oltre la categoria dell'interesse per entrare in quella dell'amore, quello stato d'animo nel quale l'oggetto del tuo interesse ti sovrasta, ti diventa necessario e ti costringe ad andarlo a cercare. Un amore dunque, una passione.

L'amore di Luciano per la musica spaziava dalla musica classica al melodramma. Io, appassionato del melodramma, l'ho incrociato sul secondo terreno. Insieme a questo amore ci ha trovati affiancati l'amicizia, maturata per vie diverse e scoperta con reciproca sorpresa, per un artista che ci aveva catturati per la qualità della sua voce e il

modo di offrirla: il tenore Giuseppe Di Stefano. Luciano lo aveva conosciuto nel pieno della sua carriera, io al termine della stessa, quando si erano temperati nel cantante i “bollenti spiriti e il giovanile ardore” (G. Verdi, La Traviata) che ne avevano distinto il carattere. Frequentammo insieme la casa del Maestro. Una sera, a cena da lui, restammo stupiti di noi stessi nell’osservarci assorti e ammutoliti, mentre ascoltavamo l’ultimo atto della Manon di Giacomo Puccini in una bellissima incisione con l’ormai storico binomio Di Stefano-Callas. A un certo punto, il silenzio religioso fu rotto dalla voce di Luciano che poneva un dilemma per lui inquietante: “Ogni tanto mi chiedo se sia più grande Verdi o Puccini”. Lui che, all’ingresso di casa sua, ti faceva incontrare Giuseppe Verdi in piedi, montato su un telaio, a grandezza quasi naturale! Sorprendeva e inteneriva vedere lo scienziato pragmatico, rigoroso, formale, sciogliersi e diventare un po’ bambino sull’onda delle emozioni suscitate da un’aria d’opera interpretata dal suo/nostro beniamino.

A mia moglie, che una volta stigmatizzava benevolmente la mia adesione, secondo lei eccessiva, al melodramma, rispose categorico “di più!”.

Negli ultimi anni, temi inerenti all’opera lirica passata e presente (Luciano Martini era abbonato alla stagione lirica del Teatro alla Scala da tempo memorabile) e alle qualità del grande tenore, furono l’oggetto di lunghe conversazioni telefoniche nelle quali emergevano, insieme alla passione per la musica, la sua lucidità di giudizio, la sua intelligenza.

Testimonianze

EZIO GHIGO

Città della Salute e della Scienza di Torino

“Scienza e non solo” è titolo quanto mai appropriato per ricordare Luciano ed il programma della giornata entra nel dettaglio dei suoi molteplici interessi descrivendone una cultura tanto scientifica quanto umanistica assolutamente eccezionale.

L'uomo Luciano Martini è stato una persona sicuramente eccezionale.

La sua luminosa carriera scientifica e accademica sono ben note e rimarranno nella storia internazionale della nostra disciplina. Ma è non meno importante sul piano personale, umano, potere custodire di lui un ricordo inconfondibile quale persona di estrema intelligenza; una intelligenza basata sulla sua sensibilità e capacità di penetrazione psicologica e di realismo incline all'invenzione innovativa lungimirante.

“Sapere, sapere fare, sapere dire e sapere essere” credo riassume nel modo migliore e autentico la figura di Luciano Martini.

GIUSEPPE VITA

Presidente del Comitato di Sorveglianza – Casa Editrice Axel Springer
già Ceo e Presidente del Comitato di Sorveglianza della Schering AG
già Presidente di UniCredit

Parlare di Luciano dopo tanti anni dal mio incontro con lui e la sua immancabile partner scientifica Marcella non è una cosa facile, anche se il ricordo è ancora molto vivo!

Erano gli anni 70 ed io ero rientrato da poco da Berlino, dal reparto ricerche della SCHERING AG sotto la direzione di Gerhard RASPÈ, con la collaborazione di Silke BERNHARD e Ursula LACHNIT, senza dimenticare Friedmund NEUMANN, scopritore degli Antiormoni, e tanti altri ancora.

Raspè era un ricercatore molto attento a cosa di nuovo succedeva nella ricerca e quanto pubblicato da Luciano e colleghi non era sfuggito alla sua attenzione.

Iniziò così un lungo periodo di intensa collaborazione nel campo della neuroendocrinologia, dove Luciano e il suo gruppo erano imbattibili e insostituibili per i filoni di ricerca della SCHERING, che allora dominava la ricerca nel settore degli ormoni steroidi, dagli estrogeni ai progestinici indispensabili per lo sviluppo delle pillole contraccettive e la SCHERING era la leader mondiale.

Congressi, tavole rotonde, gruppi di studio che si riunivano a Berlino, esisteva ancora il muro, o in giro per il mondo da Venezia a Londra a Parigi.

Luciano non mancava mai, e non poteva mancare!

Erano gli anni nei quali si cominciava a parlare di capacitation (Chang) fertilizzazione in vitro (Edwards e Steptoe, 25 luglio 1978 Luise Brown la prima bimba nata con questa tecnica; ad oggi 5 milioni di bambini la hanno felicemente seguita) clonazione (pecora Dolly, Ian Wilmut) etc.

Erano gli anni in cui si ponevano le basi di tante ricerche che portavano in maniera entusiasmante a tante scoperte interessanti e Luciano ha giocato un ruolo scientificamente molto importante.

Oggi ci resta solo la possibilità di dirti GRAZIE in gran silenzio e con molto rispetto per quello che hai fatto, che ci hai insegnato e ci hai lasciato. LUCIANO Ciao!

Convegno organizzato con il sostegno di:

FONDAZIONE
GIOVANNI LORENZINI
MILAN, ITALY



GIOVANNI LORENZINI
MEDICAL FOUNDATION
NEW YORK, NY, USA



**Fondazione
Umberto Veronesi**
– per il progresso
delle scienze