

Curriculum scientifico del prof. Paolo Bellavite
(ultimo agg. Maggio 2010)



Paolo Bellavite è nato a Verona il 9 aprile 1952. È medico chirurgo, specialista in ematologia, dall'a.a. 1984/85 professore Associato di Patologia Generale presso l'Università di Verona. Ha conseguito il Master in Biotecnologia presso l'Università di Cranfield (Inghilterra) e il diploma di perfezionamento in statistica sanitaria e epidemiologia medica presso l'Università di Verona. I principali filoni di ricerca di Bellavite hanno riguardato gli aspetti molecolari e cellulari dell'infiammazione, con particolare riguardo alla struttura, la biochimica e la funzione (normale e patologica) dei granulociti (neutrofili e basofili) del sangue e dei tessuti. Ha messo a punto numerosi micrometodi di laboratorio e si è occupato anche di fisiopatologia e farmacologia delle piastrine e di patologie da radicali liberi. Si interessa di ricerca scientifica nell'ambito degli approcci terapeutici complementari e in particolare dell'effetto di alte diluizioni di agonisti e farmaci su modelli cellulari e murini. Coordina l'Osservatorio per le Medicine Complementari (iniziativa in collaborazione tra Ordine dei Medici e Università di Verona) ed è referente per la Regione Veneto per tali problematiche. È autore di oltre 200 pubblicazioni tra cui 9 libri di cui l'ultimo è "La Complessità in Medicina" (Tecniche Nuove, Milano 2009). 114 sue pubblicazioni sono recensite da PubMed. Sito web ed elenco completo delle pubblicazioni: www.paolobellavite.it.

Più in dettaglio, i principali argomenti affrontati da Bellavite e dal suo gruppo di ricerca sono stati i seguenti (per brevità si riportano solo 30 pubblicazioni rappresentative):

- **Biochimica e la patologia dei fagociti (neutrofili, monociti e macrofagi).** Si tratta del filone iniziale e tradizionale dei suoi studi, in quanto sin dal tempo della tesi di laurea si è dedicato allo studio del metabolismo ossidativo di queste cellule, focalizzandosi sulla caratterizzazione dei sistemi che generano i radicali liberi dell'ossigeno. Ha portato avanti lo studio delle basi molecolari e dei meccanismi di trasduzione del segnale mediante i quali il sistema metabolico dei fagociti viene attivato, identificando vari meccanismi del funzionamento della catena di trasporto di elettroni e misurando le componenti dell'enzima in neutrofili e macrofagi. Nel periodo di lavoro presso il centro di biotecnologie di Cranfield (Inghilterra) si è dedicato al clonaggio del cDNA di una proteina della membrana presumibilmente associata al complesso ossidasico (Bellavite 1988). Al ritorno da tale periodo di ricerca, ha allestito la prima unità di ricerca in biologia molecolare attiva a Verona. Le conoscenze acquisite sui sistemi di attivazione e di trasduzione del metabolismo leucocitario hanno contribuito ad enunciare una teoria unitaria del meccanismo d'attivazione e della natura dell'enzima NADPH ossidasi (Bellavite, Bazzoni et al. 1990). Ha dimostrato inoltre per la prima volta che i sistemi di attivazione della adesione e del burst respiratorio sono notevolmente dissociabili (Bellavite, Chirumbolo et al. 1992), ha indagato i meccanismi di priming leucocitario e di risposte ad agonisti ed antagonisti fisiologici e batterici. Ha caratterizzato anche i cambiamenti indotti nei sistemi di trasduzione e nella NADPH ossidasi a seguito della migrazione in vivo nel focolaio infiammatorio con la tecnica della cosiddetta "finestra cutanea" (Bellavite, Carletto et al. 1994), l'effetto della

migrazione leucocitaria sulla composizione in acidi grassi della membrana (Bellavite, Guarani et al. 1995).

- **Messa a punto di nuove metodiche laboratoristiche di indagine della funzione leucocitaria e piastrinica.** Proseguendo un filone di ricerca perseguito già nei primi anni di impegno in laboratorio, l'Autore col suo gruppo ha cercato di rendere sempre più sensibili, affidabili e versatili le metodologie con cui si valuta, a scopo di ricerca e di diagnostica clinica, la capacità dei leucociti di produrre radicali liberi e anche di aderire a particolari superfici. Ha inventato e brevettato un micrometodo su sangue intero, per la misura simultanea della produzione di superossido e della capacità opsonizzante del plasma (Bellavite, Dri et al. 1983), che è stato brevettato e è ancora utilizzato da altri sia nella diagnostica sia nella ricerca in questo campo. In collaborazione con altri, ma fornendo sempre un contributo di materiali e di idee diretto e determinante, ha utilizzato la tecnologia dei biosensori per la valutazione della produzione del superossido liberato dalla NADPH ossidasi dei neutrofili, la fotometria con sistemi automatizzati per la produzione di acqua ossigenata da parte delle stesse cellule e la tecnologia citometrica per la misura dell'aggregazione e della polarizzazione dei neutrofili. Nel suo laboratorio Bellavite ha sviluppato nuovo e particolarmente sensibili test (micrometodo su piastre a 96 pozzetti) per l'adesione leucocitaria e piastrinica (Bellavite, Andrioli et al. 1994), con cui si è potuto evidenziare il ruolo della lipoproteina a nell'adesione piastrinica (Lippi, Guidi et al. 1998) e che ha avuto inoltre numerose applicazioni sperimentali in campo clinico e farmacologico (v. sotto). Ancora, Bellavite col suo gruppo ha messo a punto una nuova metodica per la valutazione del potere antiossidante totale del plasma (Lussignoli, Fraccaroli et al. 1999). I più recenti avanzamenti metodologici si sono avuti grazie alla messa a punto, in collaborazione con gli immunologi, di un nuovo approccio citofluorimetrico allo studio della attivazione dei granulociti basofili del sangue umano (Chirumbolo, Vella et al. 2008) e di un metodo multiparametrico di analisi della tipizzazione linfocitaria (Ortolani, Bellavite et al. 2010).
- **Studio della funzionalità leucocitaria e piastrinica in soggetti in diverse condizioni fisiopatologiche.** Bellavite, attivando e promuovendo molte collaborazioni con vari gruppi della Facoltà di Medicina di Verona ed esterni, ha sempre cercato di trovare le applicazioni pratiche degli studi di laboratorio e sperimentali a livello di patologia umana. Le metodiche di analisi messe a punto dal suo gruppo sono state utilizzate in molti modelli fisiopatologici e patologie umane in cui sono coinvolti i meccanismi dell'infiammazione e/o i radicali liberi dell'ossigeno: malattia granulomatosa cronica, fibrosi cistica, in cui si è dimostrato un aumento primitivo dell'enzima alfa-glucosidasi; leucemie, in cui si è dimostrata l'esistenza di sottopopolazioni immature ma funzionalmente attive e disregolate nella produzione dei radicali; ustioni severe, in cui si sono valutati accuratamente l'attivazione in vivo dei leucociti ed il rilascio di elastasi; malattie reumatiche, in cui si è dimostrato il fenomeno del "priming" ex vivo del metabolismo leucocitario ed un aumento di migrazione leucocitaria, limitatamente alla malattia di Behcet; sportivi sottoposti a varie prove da sforzo; soggetti di diversa età ed in particolare soggetti molto anziani in cui si è dimostrata una desensibilizzazione della risposta metabolica legata a sistemi cAMP-dipendenti; soggetti con immunodeficit post-chemioterapico in cui si è dimostrato un paradossale rischio di emorragia polmonare durante il periodo di circolo (Todeschini, Murari et al. 1999). Anche la funzionalità piastrinica è stata indagata col metodo sopra descritto in varie situazioni cliniche e fisiopatologiche, come soggetti affetti da ipertensione arteriosa, sportivi, diabetici, soggetti con il genotipo PIA2 del recettore del fibrinogeno (Andrioli, Minuz et al. 2000). Bellavite ha sempre curato che gli aspetti d'interesse clinico-laboratoristico delle sue ricerche costituissero un allargamento ed un approfondimento delle acquisizioni di biologia cellulare e molecolare. L'esperimento di

natura costituito dalla patologia affiancato dall'analisi del meccanismo molecolare e cellulare ha permesso di evidenziare nuovi fenomeni e nuovi meccanismi, come ad esempio una forma di malattia granulomatosa con andamento relativamente benigno che interessa due gemelli, una forma di neutropenia legata a primario aumento dell'adesione leucocitaria e un meccanismo patogenetico della periodontite giovanile, in cui si è dimostrata l'esistenza di un difetto fattore-specifico nei leucociti, legato alla mancata o ridotta risposta al fMLP ma non ad altri agonisti.

- **Studio del meccanismo d'azione di farmaci e altre sostanze biologicamente attive in modelli in vitro e in vivo.** Nei modelli sperimentali da lui messi a punto e sopra descritti, Bellavite ha testato gli effetti di molti tipi di sostanze, utilizzate come sonde al fine di identificare i meccanismi cellulari soggetti a modulazione. Sui neutrofili, ha dimostrato gli effetti di inibitori delle proteasi, inibitori del metabolismo delle prostaglandine ed in particolare della lipoossigenasi, morfina, adenosina, colchicina, pentossifillina. Sulle piastrine, ha dimostrato gli effetti inibitori ex vivo della ticlopidina, mentre in vitro si sono visti gli effetti paradossali (pro-adesivi) del diclofenac e del flurbiprofene e si è dimostrato che i nitroderivati degli antiinfiammatori non-steroidi hanno meccanismi d'azione diversi dalle molecole originali (Lechi, Andrioli et al. 1996). Inoltre, vanno segnalati gli importanti studi condotti nel laboratorio di Bellavite sulle cellule ottenute da volontari sani sottoposti a diete diversificate per contenuto di acidi grassi: tale manipolazione dietetica induce significativi cambiamenti (in attivazione od inibizione a seconda della composizione) sia nei neutrofili (Guarini, Bellavite et al. 1998) che nelle piastrine (Andrioli, Carletto et al. 1999). Più recentemente, il gruppo ha dimostrato un effetto recettore-specifico della quercetina (una sostanza naturale contenuta negli alimenti) sui basofili umani, suggerendo che essa possa svolgere un ruolo duplice: sia ridurre i sintomi da allergia, sia aumentare le difese contro le infezioni (Chirumbolo, Conforti et al. 2010). Bellavite e il suo gruppo hanno prestato attenzione alla farmaco genetica, dimostrando per la prima volta che le piastrine dei soggetti portatori del polimorfismo piastrinico PIA2 hanno una sensibilità all'inibizione da acido acetilsalicilico circa 10 volte superiore ai soggetti normali (Andrioli, Minuz et al. 2000). In collaborazione con ricercatori dell'Istituto di Farmacologia e di Immunopatologia dell'Università di Verona, Bellavite ha indagato i meccanismi con cui si esercita l'induzione della tolleranza verso antigeni esogeni artritogenici nel ratto, dimostrando che basse dosi di micobatteri proteggono dall'artrite da adiuvante (Conforti, Lussignoli et al. 1997).
- **Medicine complementari.** Un particolare filone di ricerca ha riguardato le possibili basi scientifiche delle medicine complementari (Fitoterapia, Medicine orientali, Omeopatia, Omotossicologia), un argomento di attualità per il grande interesse della popolazione e la necessità di qualificare gli operatori sanitari nell'ambito del SSN. A seguito dell'attività svolta con l'Osservatorio per le Medicine Complementari, nel 2002 Bellavite è stato chiamato a tenere la relazione magistrale al convegno nazionale di tutti gli Ordini dei Medici sul tema della possibile integrazione di diversi approcci medici (Bellavite and Pomari 2002). In questo filone Bellavite e il suo gruppo, in collaborazione anche con altri ricercatori, ha adottato un approccio critico e sperimentale. In particolare per l'omeopatia ha contribuito a indagare il cosiddetto "principio di similitudine" (Bellavite, Ortolani et al. 2007), rielaborato in chiave moderna utilizzando sia modelli di laboratorio (Bellavite, Conforti et al. 2006b; Chirumbolo, Brizzi et al. 2009), sia modelli animali (Bellavite, Conforti et al. 2006a; Magnani, Conforti et al. 2010). Molto recentemente Bellavite ha partecipato ad un gruppo internazionale attivatosi per delineare la relazione tra ormesi (effetto positivo di piccole dosi di sostanze tossiche) e omeopatia, precisandone analogie e differenze (Bellavite, Chirumbolo et al. 2010). Tutti gli esperti concordano che è necessario e

raccomandabile che in questo campo controverso si eseguano più ricerche e di migliore qualità. La sua competenza in questo campo gli è valsa anche la nomina da parte del Ministero della Sanità quale esperto nella Commissione Nazionale costituita ai sensi del D.Lvo 185/95 per regolamentare l'introduzione dei medicinali omeopatici nella farmacopea italiana. Nel 2005/7 ha pubblicato una rassegna su importante rivista internazionale indicizzata (Evidence-based Complementary and Alternative Medicine), in sei puntate, in cui ha fatto il punto delle connessioni tra moderna immunologia e omeopatia.

- **Studio di temi di base della Patologia Generale e della Storia della Medicina.** Oltre a trattare in forma di rassegne alcuni argomenti quali l'infiammazione ed i tumori, Bellavite ha sviluppato una serie di studi teorici e di modelli al computer per illustrare i tipici comportamenti dei sistemi complessi e lontani dall'equilibrio (feed-back, reti, sistemi caotici e frattali). Insieme ad un gruppo di ricercatori e di medici, universitari ed extra-universitari, Bellavite ha sviluppato, in relazione a queste tematiche, vari argomenti che toccano la storia della medicina, la bioetica e l'epistemologia (Bellavite, Semizzi et al. 2001; A.A.V.V. 2005; Bellavite, Conforti et al. 2005; Bellavite 2009). Come sopra accennato, egli ha anche contribuito alla fondazione dell'Osservatorio per le Medicine Complementari (prima iniziativa del genere in Italia), approvato come attività di ricerca dall'Istituto di Chimica e Microscopia Clinica dell'Università di Verona il 17 dicembre 1997 e successivamente (2 marzo 1999) istituito come iniziativa dell'Ordine dei Medici Chirurghi Odontoiatri e dell'Università. Tale Osservatorio ha curato per i tipi della Utet, a cura di vari autori tra cui Bellavite, un dossier sulle definizioni e le origini storiche di varie Medicine complementari (Bellavite, Conforti et al. 2000). In sintesi, nel percorso scientifico e culturale di Bellavite si possono evidenziare due aspetti, tra loro complementari e in continuità: un primo filone dedicato a studi di base, con approfondimenti sui meccanismi molecolari e cellulari della fisiopatologia dei globuli bianchi e delle piastrine, mentre un secondo filone è dedicato a studi applicativi nell'ambito delle patologie infiammatorie e vascolari ed al tentativo di valutare secondo criteri scientifici gli approcci terapeutici complementari.

Bibliografia essenziale

A.A.V.V. (2005) (A cura di P. Bellavite, R. Ortolani e P. Musso) Il dolore e la medicina. Alla ricerca di senso e di cure. Società Editrice Fiorentina, Firenze

Andrioli G, Carletto A, Guarini P, Galvani S, Biasi D, Bellavite P, Corrocher R (1999) Differential effects of dietary supplementation with fish oil or soy lecithin on human platelet adhesion. *Thromb.Haemost.* 82: 1522-1527

Andrioli G, Minuz P, Solero P, Pincelli S, Ortolani R, Lussignoli S, Bellavite P (2000) Defective platelet response to arachidonic acid and thromboxane A₂ in subjects with PI(A₂) polymorphism of beta(3) subunit (glycoprotein IIIa). *Br.J.Haematol.* 110: 911-918

Bellavite P (1988) The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes. *Free Radic.Biol.Med.* 4: 225-261

Bellavite P (2009) La complessità in medicina. Fondamenti di un approccio sistemico e dinamico alla salute, alla malattia e alle terapie integrate. Tecniche Nuove, Milano

Bellavite P, Andrioli G, Guzzo P, Arigliano P, Chirumbolo S, Manzato F, Santonastaso C (1994) A colorimetric method for the measurement of platelet adhesion in microtiter plates. *Anal.Biochem.* 216: 444-450

Bellavite P, Bazzoni F, Cassatella MA, Hunter KJ, Bannister JV (1990) Isolation and characterization of a cDNA clone for a novel serine-rich neutrophil protein. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 170: 915-922

Bellavite P, Carletto A, Biasi D, Caramaschi P, Poli F, Suttora F, Bambara LM (1994) Studies of skin-window exudate human neutrophils: complex patterns of adherence to serum-coated surfaces in dependence on FMLP doses. *Inflammation* 18: 575-587

Bellavite P, Chirumbolo S, Mansoldo C, Gandini G, Dri P (1992) Simultaneous assay for oxidative metabolism and adhesion of human neutrophils: evidence for correlations and dissociations of the two responses. *J.Leukoc.Biol.* 51: 329-335

Bellavite P, Chirumbolo S, Marzotto M (2010) Hormesis and its relationship with homeopathy. *Hum.Exp.Toxicol.(BELLE Newsl.)* 16: 11-18

Bellavite P, Conforti A, Lechi A, Menestrina F, Pomari S (2000) *Le medicine complementari. Definizioni, applicazioni, evidenze scientifiche disponibili.* Utet-periodici, Milano

Bellavite P, Conforti A, Ortolani R (2006a) Immunology and homeopathy. 3. Experimental studies on animal models. *Evid.Based.Complement Alternat.Med* 3: 171-186

Bellavite P, Conforti A, Piasere V, Ortolani R (2005) Immunology and homeopathy. 1. Historical background. *eCAM* 2: 441-452

Bellavite P, Conforti A, Pontarollo F, Ortolani R (2006b) Immunology and Homeopathy. 2. Cells of the Immune System and Inflammation. *eCAM* 3: 13-24

Bellavite P, Dri P, Della B, V, Serra MC (1983) The measurement of superoxide anion production by granulocytes In whole blood. A clinical test for the evaluation of phagocyte function and serum opsonic capacity. *Eur.J.Clin.Invest* 13: 363-368

Bellavite P, Guarani P, Biasi D, Carletto A, Trevisan MT, Caramaschi P, Bambara LM, Corrocher R (1995) Correlations between the intensity of fMLP-dependent respiratory burst and cellular fatty acid composition in human neutrophils. *Br.J.Haematol.* 89: 271-276

Bellavite P, Ortolani R, Pontarollo F, Pitari G, Conforti A (2007) Immunology and Homeopathy. 5. The Rationale of the 'Simile'. *Evid.Based.Complement Alternat.Med* 4: 149-163

Bellavite P, Pomari S (2002) *Medicina ufficiale e MNC: integrazione fattibile.* Atti del Convegno Nazionale FNOMCeO "La professione medica e le medicine non convenzionali: rischi e opportunità". Edizioni FNOMCEO, Roma, pp 43-74

Bellavite, P., Semizzi, M., Musso, P., Ortolani, R., and Andrioli, G. *Medicina ufficiale e terapie non convenzionali: dal conflitto all'integrazione?* *Medicina e Morale* (5), 877-904. 2001.

Ref Type: Journal (Full)

- Chirumbolo S, Brizzi M, Ortolani R, Vella A, Bellavite P (2009) Inhibition of CD203c membrane up-regulation in human basophils by high dilutions of histamine: a controlled replication study. *Inflamm.Res* 58: 755-764
- Chirumbolo S, Conforti A, Ortolani R, Vella A, Marzotto M, Bellavite P (2010) Stimulus-specific regulation of CD63 and CD203c membrane expression in human basophils by the flavonoid quercetin. *Int.Immunopharmacol.* 10: 183-192
- Chirumbolo S, Vella A, Ortolani R, DeGironcoli M, Solero P, Tridente G, Bellavite P (2008) Differential response of human basophil activation markers: a multi-parameter flow cytometry approach. *Clin.Mol.Allergy* 16: 12
- Conforti A, Lussignoli S, Bertani S, Verlato G, Ortolani R, Bellavite P, Andrighetto G (1997) Specific and long-lasting suppression of rat adjuvant arthritis by low- dose *Mycobacterium butyricum*. *Eur.J.Pharmacol.* 324: 241-247
- Guarini P, Bellavite P, Biasi D, Carletto A, Galvani S, Caramaschi P, Bambara LM, Corrocher R (1998) Effects of dietary fish oil and soy phosphatidylcholine on neutrophil fatty acid composition, superoxide release, and adhesion. *Inflammation* 22: 381-391
- Lechi C, Andrioli G, Gaino S, Tommasoli R, Zuliani V, Ortolani R, Degan M, Benoni G, Bellavite P, Lechi A, Minuz P (1996) The antiplatelet effects of a new nitroderivative of acetylsalicylic acid--an in vitro study of inhibition on the early phase of platelet activation and on TXA2 production. *Thromb.Haemost.* 76: 791-798
- Lippi G, Guidi GC, Lo Cascio C, Lussignoli S, Andrioli G, Bellavite P (1998) Evidence that lipoprotein(a) is not an adhesive and proaggregating molecule for platelets in vitro. *Eur.J.Lab.Med.* 6: 24-28
- Lussignoli S, Fraccaroli M, Andrioli G, Brocco G, Bellavite P (1999) A microplate-based colorimetric assay of the total peroxy radical trapping capability of human plasma. *Anal.Biochem.* 269: 38-44
- Magnani P, Conforti A, Zanolin E, Marzotto M, Bellavite P (2010) Dose-effect study of *Gelsemium sempervirens* in high dilutions on anxiety-related responses in mice. *Psychopharmacology (Berl)*
- Ortolani R, Bellavite P, Paiola F, Martini M, Marchesini M, Veneri D, Franchini M, Chirumbolo S, Tridente G, Vella A (2010) A comparative method for processing immunological parameters: developing an "Immunogram". *Blood Transfus.* 8: 118-125
- Todeschini G, Murari C, Bonesi R, Pizzolo G, Verlato G, Tecchio C, Meneghini V, Franchini M, Giuffrida C, Perona G, Bellavite P (1999) Invasive aspergillosis in neutropenic patients: rapid neutrophil recovery is a risk factor for severe pulmonary complications. *Eur.J.Clin.Invest* 29: 453-457