



Biometec
Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche
Università degli Studi di Catania

Department **Book**

Giugno 2016

Direttore: Prof. Filippo Drago

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche

Le ultime dal Dipartimento

Catania International Summer School of Neuroscience 2016



INTERNATIONAL SUMMER SCHOOL OF NEUROSCIENCE

Noto, Italy - 11/15 July, 2016

CANNABINOID RECEPTORS: THEIR ROLE IN PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY

FACULTY

Alberto Bacci CNRS Institut du Cerveau et de la Moelle Epiniere (ICM), Paris (France)
Luigi Bellochio INSERM Neurocentre Magendie, Bordeaux (France)
Daniela Cota INSERM Neurocentre Magendie, Bordeaux (France)
Vincenzo Di Marzo CNR, Pozzuoli (Italy)
Manuel Guzman Complutense University, Madrid (Spain)
Markus Lewke Heidelberg University (Germany)
Beat Luca University Medical Center, Mainz (Germany)
Giovanni Marsicano INSERM Neurocentre Magendie, Bordeaux (France)
Oscar Sasso I.T. Genova (Italy)
Carsten Wotjak Max Planck Institute of Psychiatry, Munich (Germany)

CISSN Coordinator

Prof. Filippo Drago
BIOMETEC
University of Catania (Italy)

CISSN 2016 Scientific Director

Prof. Giovanni Marsicano
INSERM, Neurocentre Magendie
Bordeaux (France)

Visit the website: <http://biometec.unict.it/events/CISSN2016/Home>

La "Catania International Summer School of Neuroscience" (CISSN), nell'ambito del programma del Dottorato Internazionale in Neuroscienze dell'Università degli Studi di Catania, si sta svolgendo in questi giorni (11-15 luglio) presso Hotel Villa Favorita di Noto. L'evento organizzato dal Prof. Filippo Drago (CISSN Coordinator) in collaborazione con il Prof. Giovanni Marsicano, CISSN Scientific Director 2016, dal titolo "Cannabinoid receptors: Their role in Physiology and Pathology", ha l'obiettivo di formare e aggiornare Ph.D. students e Post-doc, provenienti da tutta Europa, sul ruolo fisiologico e patologico del sistema endocannabinoide nel cervello. In particolare, alcuni tra i più autorevoli esperti mondiali nel campo, terranno

delle lectures interattive per permettere ai partecipanti di interagire tra loro e discutere degli argomenti trattati.



Reminiscenze...

Il referendum

Estratto da "Una stanza in Ateneo" di F. Drago
Bollettino d'Ateneo del 2001.

Ci hanno chiesto di scegliere: gli studenti, dentro o fuori della città universitaria. I posti per le automobili sono insufficienti e si pone la questione se devono essere condivisi oppure assegnati solo ai docenti. In realtà, la città universitaria sta scoppiando e manca una qualsiasi regolamentazione dell'accesso veicolare che possa consentire un'utilizzazione appena sufficiente degli spazi destinati al parcheggio degli automezzi. Qualche giorno fa un autobus, che era entrato dall'ingresso di Via S. Sofia, non è più potuto uscire: le automobili parcheggiate in modo disordinato ai due lati della strada ne hanno impedito sia la prosecuzione sia l'inversione di marcia. E' rimasto lì per ore, come un pesce nella nassa. Oppure, come il monumento più esplicito all'immobilismo (di chi dovrebbe decidere)...

Il Prof. Luca Pani ospite di BIOMETEC



Il prossimo 15 luglio alle ore 10 presso l'Aula Magna del Palazzo Centrale dell'Università, Il Prof. Luca Pani, Direttore Generale dell'Agenda Italiana del Farmaco, terrà una Lectio Magistralis sul tema: "AIFA e l'accesso ai farmaci innovativi"

Controversies in Neurodegeneration

Convegno Monotematico della Società Italiana di Farmacologia



Il 9 e 10 giugno scorsi si è svolto con successo a Catania, presso la prestigiosa sede del Monastero dei Benedettini, il convegno monotematico promosso dalla Società Italiana di Farmacologia (SIF) dal titolo “Controversies in Neurodegeneration”. Organizzato congiuntamente dai gruppi di lavoro SIF “Malattie Neurodegenerative” ed “Infiam-mazione”, il convegno ha rappresentato un importante momento di confronto sulle

tematiche sempre attuali dei meccanismi alla base delle patologie neurodegenerative, con particolare attenzione all'emergente coinvolgimento dei processi infiammatori. Dopo i saluti introduttivi della prof.ssa Maria Angela Sortino del BIOMETEC, che si è occupata dell'organizzazione dell'evento, la prof.ssa Monica di Luca dell'Università di Milano ha aperto il convegno puntando l'attenzione sull'originale tema della comunicazione compartimento sinaptico-nucleo. La docente ha mostrato dati recentemente pubblicati dal proprio gruppo di ricerca, focalizzati sul ruolo della proteina Ring finger protein 10 nella comunicazione diretta tra compartimento post-sinaptico e nucleo. A seguire, un ricco programma di short communication e poster che ha dato ampio spazio soprattutto ai giovani che svolgono la loro attività di ricerca in laboratori di tutta Italia. I topic trattati erano incentrati su nuovi approcci terapeutici e/o sulla comprensione dei meccanismi alla base di patologie neurodegenerative quali malattia di Alzheimer, Sclerosi Multipla, morbo di Parkinson e Sclerosi Laterale Amiotrofica. A conclusione della prima giornata, la lecture del giovane ricercatore Nunzio Iraci, da poco entrato a far parte della famiglia BIOMETEC dopo una quinquennale esperienza presso i laboratori del NIHR Biomedical Research Centre di Cambridge, UK. In una coinvolgente presentazione il dott. Iraci ha trattato un tema di estrema attualità, il ruolo delle vescicole extracellulari, prodotte da cellule staminali neurali, nel mediare un cross-talk con il sistema immunitario. La discussione sul tema è stata particolarmente vivace e sono emerse diverse potenzialità sull'utilizzo delle vescicole extracellulari a fini diagnostici e/o terapeutici. La seconda giornata di convegno è stata onorata dalla presenza del prof. Pierre Magistretti, Direttore del Brain and Mind Institute di Losanna, Svizzera e attualmente impegnato anche presso la King Abdullah University of Science and Technology di Jeddah in Arabia Saudita. Il Prof. Magistretti è attualmente Presidente dell'International Brain Research Organization (IBRO), di cui ha ricoperto anche il ruolo di Segretario ed è anche stato Presidente della Federation of European Neuroscience Societies (FENS). L'illustre scienziato ha ripercorso le tappe più significative della sua lunga carriera scientifica che lo hanno portato tra l'altro, dall'Università di Ginevra, dove ha conseguito la laurea in Medicina, al Salk Institute e all'Università di California in San Diego. Il Prof. Magistretti ha presentato il suo lavoro trentennale sulla biochimica del crosstalk metabolico glia-neuroni, e in particolare sui meccanismi molecolari del metabolismo energetico cerebrale. La ricerca del Prof. Magistretti rappresenta la base per la comprensione dei meccanismi di diverse tecniche di imaging funzionale cerebrale.

Inoltre, le sue più recenti ricerche sottolineano il ruolo della “plasticità metabolica” come meccanismo che sottende i fenomeni di plasticità sinaptica e neuroprotezione. La seconda giornata è stata completata ancora da comunicazioni dei giovani ricercatori divise in due sessioni, sulla base delle tematiche trattate. Al termine del convegno tre dei giovani relatori hanno ricevuto un riconoscimento per la chiarezza espositiva e il messaggio scientifico lasciato dal loro contributo.



Screening per la leucodistrofia di Krabbe al BIOMETEC

di Vera Cardile

Negli ultimi mesi, presso la sezione di Fisiologia del Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche (BIOMETEC), Direttore il Prof. Filippo Drago, dell'Università di Catania, è possibile effettuare uno screening per identificare eventuali portatori sani asintomatici della leucodistrofia di Krabbe o a cellule globoidi. Il progetto finanziato dall'associazione non profit “Progetto Grazia Associazione Italiana per la Ricerca sulla Leucodistrofia di Krabbe”, di cui è responsabile scientifico la Prof.ssa Venera Cardile e responsabili dell'esecuzione degli esperimenti le Dott.sse Giovanna Pannuzzo e Adriana C.E. Graziano con il supporto della Dott.ssa Rosanna Avola, prevede lo svolgimento di un'indagine su popolazione per ricavare dati numerici e stime statisticamente utili sulla variabilità genetica di questa patologia rara presente in Sicilia e in particolare nella zona della provincia di Catania. Il test viene realizzato su cellule di tampone buccale con metodo assolutamente indolore, rapido e sensibile.

La leucodistrofia a cellule globoidi (GLD) o morbo di Krabbe è una malattia genetica neurodegenerativa rara (incidenza stimata 1/40.000 neonati) che colpisce sia il sistema nervoso centrale che periferico. La trasmissione è autosomica recessiva, quindi per manifestarsi occorre che il gene malato sia ereditato da entrambi i genitori. La malattia è provocata da un deficit della proteina galattosilcerebrosidasi

(GALC), un enzima lisosomiale coinvolto nel catabolismo di alcune componenti lipidiche della mielina, che riveste le cellule nervose e che ha azione isolante e di regolazione degli scambi metabolici. Il risultato finale è una diffusa demielinizzazione con accumulo in particolare di psicosina, sostanza tossica che porta a morte gli oligodendrociti o le cellule di Schwann (che formano la mielina nel sistema nervoso centrale o periferico). Nella forma infantile che insorge tra i tre e i sei mesi di vita, ha una progressione molto rapida con morte nel secondo anno di vita. Si conoscono anche una forma tardo infantile e forme a progressione più lenta quali la giovanile e la forma adulta. La forma infantile è particolarmente frequente nell'Europa del nord, la forma ad esordio tardo infantile ha una incidenza piuttosto elevata in Sicilia. Nel caso della forma adulta, il fenotipo clinico è estremamente variabile anche nell'ambito della stessa famiglia, nonostante si abbia la stessa mutazione genetica. Si manifesta indifferentemente in entrambi i sessi e spesso i sintomi (disabilità visiva, atassia o disturbi dell'andatura, perdita di destrezza manuale) vengono attribuiti ad altre patologie.

Il gene GALC è localizzato sul cromosoma 14 in posizione 14q24.3-q32.1, costituito da 17 esoni e 16 introni. Si conoscono circa 70 mutazioni, compresi i polimorfismi, che interessano ciascuno dei 17 esoni del gene. L'analisi molecolare del DNA (acido desossiribonucleico) di soggetti provenienti da famiglie della zona di Catania ha svelato la presenza di una mutazione non descritta prima dovuta ad una sostituzione di un amminoacido con un altro (Gly57Ser; 169G>A, presente nell'esone 1) nella proteina che riduce l'attività catalitica dell'enzima galattosilcerebrosidasi. Si tratta probabilmente di una mutazione nativa di questa area della Sicilia, scoperta supportata dal fatto che per pazienti provenienti da altre zone non è stata mai trovata questa mutazione.

Dal momento che c'è un'alta incidenza della forma tardo-infantile in Sicilia, lo studio si prefigge di identificare i portatori sani (eterozigoti) della leucodistrofia di Krabbe e le coppie nelle quali entrambi i membri siano portatori e pertanto a rischio di generare figli malati nel 25% dei casi.

Con un semplice tampone, si preleva il DNA dalle cellule della mucosa buccale. Tramite analisi High Resolution Melting (HRM) e sequenziamento dell'esone 1, si ottiene in tempi rapidi la risposta di eventuale portatore della mutazione anche per i polimorfismi a singola base.

I polimorfismi a singola base (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs) rappresentano la più grande fonte di variabilità umana, circa il 90% di tutti i polimorfismi. Lo studio degli SNPs è molto utile poiché variazioni anche di singoli nucleotidi possono influenzare lo sviluppo delle patologie. Anche se la maggior parte delle variazioni nel genoma umano sono neutre e non hanno dunque effetto sulla regolazione dell'espressione di geni o sulla loro funzione, in alcuni casi gli SNPs presenti nelle regioni codificanti (cSNPs) e regolatorie dei geni possono alterare la funzione genica. L'HRM in alta risoluzione è una tecnica che si basa sull'amplificazione di un gene di interesse tramite la reazione a catena della polimerasi (RT-PCR) e successiva analisi del DNA amplificato attraverso la denaturazione degli "ampliconi" ottenuti. L'HRM permette di distinguere le differenze di sequenza del DNA analizzando il percorso della curva di fusione (melting). Ogni duplicato (omo- o etero-duplex) esibirà un caratteristico percorso della curva di melting.

In questo primo periodo lo screening ha previsto il coinvolgimento di parenti di ammalati, di cui era nota la mutazione. Nell'ambito delle famiglie esaminate, sono stati trovati numerosi portatori di

una copia allelica difettosa. In particolare, sono stati esaminati portatori della mutazione Gly57Ser, 169G>A, presente nell'esone 1, portatori della mutazione Phe514Ser, 1541T>C, presente nell'esone 14, portatori della mutazione Gln328X, CAA>TAA, presente nell'esone 9, portatori della mutazione Ile384Thr, presente nell'esone 10, e portatori della delezione (c.1161+6532_polyA+9kdel), grande delezione di origine europea che va dall'introne 10 all'esone 17. Le mutazioni puntiformi sono state valutate con analisi della sequenza nucleotidica degli esoni 1-17 del gene GALC (regione cromosomica 14q31).

Il progetto rappresenta sicuramente un'opportunità per chiunque voglia sottoporsi gratuitamente al test per conoscere la probabilità di generare un figlio malato di leucodistrofia di Krabbe, una patologia che allo stato attuale non ha ancora nessuna possibilità di cura e il cui trattamento coinvolge principalmente approcci concepiti per alleviare i sintomi. La conoscenza e la consapevolezza sono strumenti preziosi immediatamente disponibili presso la sezione di Fisiologia del BIOMETEC dell'Università degli Studi di Catania (cardile@unict.it).

Le ultime dall'Ateneo

L'Università di Catania stanZIA 4 milioni di euro per la ricerca

Le risorse saranno messe a disposizione anche dei ricercatori più giovani; a loro fianco sarà attivo un gruppo di supporto formato da specialisti di progettazione europea e nazionale.

Estratto dal "Bollettino d'Ateneo" 14 Giugno 2016

"Dati alla mano, l'Università di Catania si conferma, nelle diverse dimensioni quantitative e 'qualitative' della ricerca, tra le prime 400 università al mondo, tra le prime 15-20 del Paese e tra le prime 2-3 del Mezzogiorno con una chiara posizione di leadership in Sicilia". Con queste parole il rettore Giacomo Pignataro, insieme con il prorettore Alessandra Gentile, delegata alla Ricerca, ha evidenziato i risultati della produzione scientifica dell'Ateneo catanese sulla base del ranking 2015-2016 nel corso dell'affollata assemblea d'Ateneo che si è tenuta stamattina nell'aula magna dell'edificio della Didattica (Cittadella universitaria), annunciando poi uno stanziamento di quattro milioni per i progetti Fir.

"La posizione del nostro Ateneo, nel confronto nazionale e internazionale – ha aggiunto il rettore, tracciando lo stato dell'arte –, è sensibilmente migliorata rispetto al biennio 2010-2011, primo anno di rilevazione dell'University Ranking of Academic Performance (Urap). L'impatto della nostra produzione scientifica è leggermente superiore alla media mondiale anche se la performance è piuttosto differenziata per aree scientifiche. E' per questo che in alcune aree dobbiamo incrementare la collaborazione internazionale".

Il rettore ha anche citato i dati relativi ai progetti banditi nel periodo 2009-2015 evidenziando il finanziamento di 260 progetti su 879 presentati ai bandi emessi da associazione/fondazioni (6 su 43) e da ministeri/enti territoriali (254 su 836). "E' stato finanziato il 30% dei progetti presentati per entrate derivate da finanziamenti per oltre 12 milioni di euro – ha aggiunto il rettore – su risorse del 7° programma quadro europeo (47%), poi Italia-Malta (13%), Horizon 2020 (10%), Eranet (7%), Imi (2%), Onr (2%) e altri programmi (19%). I risultati sono da migliorare: per questo abbiamo affidato la partecipazione

ai bandi ad un gruppo di supporto tecnico formato da specialisti di progettazione europea e nazionale. L'obiettivo è incrementare il numero, migliorare l'integrazione e aumentare la competitività delle proposte, oltre all'attività di formazione del personale d'ateneo responsabile degli uffici dipartimentali di progetto".

L'Ateneo, inoltre, ha messo in campo 4 milioni di euro di risorse proprie per il nuovo bando di finanziamento della ricerca (Fir) per sostenere la ricerca dei docenti, stimolare la progettazione internazionale, il protagonismo progettuale dei docenti più giovani e il coordinamento dipartimentale delle iniziative di finanziamento della ricerca. "Nel 2014 - ha ricordato il prof. Pignataro - ne abbiamo finanziati ben 196. Adesso, col nuovo bando, abbiamo definito due linee generali di intervento: bandi competitivi europei e attività di ricerca dipartimentale".

Le ultime dal Mondo

Zika, basterà un test da due dollari per sapere se si è infettati dal virus

Analizzando un campione di saliva, nel giro di 40 minuti riesce a scovare i segni dell'infezione. La denuncia di Plotkin, inventore del vaccino contro la rosolia: «Per gli Stati Uniti il Citomegalovirus è un problema più grande rispetto a Zika»

Estratto da "il Corriere" del 6/07/2016 di Laura Cuppini

Basterà un test da 2 dollari (poco meno di 2 euro) per sapere se si è stati infettati da Zika. A mettere a punto l'ultimo (e finora più economico) esame in grado di diagnosticare il contagio del virus - colpevole di provocare difetti congeniti alla nascita - è stato un team di ricercatori dell'Università della Pennsylvania. Analizzando un campione di saliva, nel giro di 40 minuti riesce a scovare i segni dell'infezione. Una novità interessante, visto che i test usati finora sono piuttosto elaborati, richiedono apparecchiature costose e personale qualificato. Ne esistono altri a basso costo, ma non sono in grado di rilevare bassi livelli del virus. E le Olimpiadi di Rio de Janeiro si stanno avvicinando.

Il team di ricercatori della Penn's School of Engineering and Applied Science, guidati da Changchun Liu e Haim Bau, ha individuato un tratto di codice genetico che è quasi identico per 19 differenti ceppi del virus Zika, ma non per altri agenti patogeni. Su questo hanno testato una tecnica di amplificazione semplificata dell'Rna (RT-LAMP) che richiede solo che il campione sia mantenuto a una temperatura specifica e costante. Hanno quindi sviluppato il nuovo dispositivo della grandezza di una bibita in lattina, che funziona senza corrente elettrica e, grazie a un colorante, rileva se nella saliva è presente la sequenza genetica del virus Zika. I risultati dello studio, supportato dai National Institutes of Health statunitensi, sono stati pubblicati sulla rivista Analytical Chemistry.

Zika fa paura, ma non tutti sono d'accordo nel considerare l'epidemia un'emergenza mondiale. A richiamare l'attenzione su un altro tema, poco noto tanto all'opinione pubblica che alle autorità sanitarie, è Stanley Plotkin, inventore del vaccino contro la rosolia, che, in un articolo apparso sul sito di Nature denuncia: «Per gli Stati Uniti, non c'è dubbio che il Citomegalovirus è un problema più grande di Zika». Un nemico molto più comune e meno "esotico" di Zika, il CMV congenito (che in Italia colpisce un bambino su 1.500, ma il numero sale anche a uno su 100 o 500 in alcuni Paesi in via di sviluppo) uccide migliaia di bambini e ne lascia altrettanti con gravissimi difetti alla nascita, tra cui la microcefalia.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità ogni anno circa 250mila bambini in tutto il mondo muoiono subito dopo la nascita per anomalie congenite, e molti altri crescono con difetti gravi. Tuttavia, «questi problemi non sono all'ordine del giorno», spiega l'immunologo statunitense. Per questo, aggiunge, «Zika è un'opportunità», per porre il tema all'attenzione dei finanziatori della ricerca e delle agenzie di salute pubblica, e per accelerare lo sviluppo di un vaccino contro il CMV. Le infezioni da questo virus in adulti e bambini sono per lo più innocue, ma è molto pericoloso per il feto. Il 10-20% di chi ne è colpito in utero riporta conseguenze, tra cui danni a fegato, polmone, cervello, problemi neurologici, perdita di vista o udito.

Publicazioni

(da Pubmed, Giugno 2016)

Leggio GM, Bucolo C, Platania CB, Salomone S, Drago F. Current drug treatments targeting dopamine D3 receptor. *Pharmacol Ther.* 2016 Jun 22. pii: S0163-7258(16)30097-3. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.007.

Colavita M, Terral G, Lemercier CE, **Drago F**, Marsicano G, Massa F.

Layer-specific potentiation of network GABAergic inhibition in the CA1 area of the hippocampus. *Sci Rep.* 2016 Jun 27;6:28454. doi: 10.1038/srep28454.

Maugeri G, Grazia D'Amico A, Reitano R, Magro G, Cavallaro S, **Salomone S, D'Agata V.**

PACAP and VIP Inhibit the Invasiveness of Glioblastoma Cells Exposed to Hypoxia through the Regulation of HIFs and EGFR Expression.

Front Pharmacol. 2016 May 31;7:139. doi: 10.3389/fphar.2016.00139. eCollection 2016.

Magri A, Di Rosa MC, Tomasello MF, **Guarino F**, Reina S, Messina A, **De Pinto V.**

Overexpression of human SOD1 in VDAC1-less yeast restores mitochondrial functionality modulating beta-barrel outer membrane protein genes. *Biochim Biophys Acta.* 2016 Jun;1857(6):789-98. doi: 10.1016/j.bbabi.2016.03.003.

Chisari M, Scuderi A, **Ciranna L**, Volsi GL, Licata F, **Sortino MA.** Purinergic P2Y1 Receptors Control Rapid Expression of Plasma Membrane Processes in Hippocampal Astrocytes.

Mol Neurobiol. 2016 Jun 18.