

I fatti del mese

La Prof.ssa Giuseppina Cantarella, della Sezione di Farmacologia, è stata eletta, nel corso del XVII Congresso Nazionale, membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Neuroscienze (SINS) per il biennio 2018- 2020.

European Frontiers in Biomedical and Biotechnological Sciences

Lo scorso 24 novembre, la Dott.ssa Liana Fattore, Ricercatrice del CNR di Cagliari, ha tenuto una lectio magistralis dal titolo: “Synthetic Cannabinoids: Clinical Aspects and Therapy Options” nell’ambito dei seminari della serie: European Frontiers in Biomedical and Biotechnological Sciences. L’evento ha coinvolto docenti, assegnisti di ricerca, dottorandi e studenti che operano nell’ambito delle Scienze Biomediche, offrendo innumerevoli spunti di discussione.

L’articolo del mese

What evidence do we need for biomarker qualification?

Science Translational Medicine 22 Nov 2017: Vol. 9, Issue 417, eaal4599 - DOI: 10.1126/scitranslmed.aal4599

Leptak C, Menetski JP, Wagner JA, Aubrecht J, Brady L, Brumfield M, Chin WW, Hoffmann S, Kelloff G, Lavezzari G, Ranganathan R, Sauer JM, Sistare FD, Zabka T, Wholley D.

Abstract

Biomarkers can facilitate all aspects of the drug development process. However, biomarker qualification—the use of a biomarker that is accepted by the U.S. Food and Drug Administration—needs a clear, predictable process. We describe a multistakeholder effort including government, industry, and academia that proposes a framework for defining the amount of evidence needed for biomarker qualification. This framework is intended for broad applications across multiple biomarker categories and uses.

Le ultime dall’Ateneo

Vulcanologia, svelati su Nature i tempi di attivazione delle recenti eruzioni dell’Etna

Lo studio, pubblicato sulla prestigiosa rivista scientifica, è coordinato dal prof. Marco Viccaro del Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche e Ambientali dell’Università di Catania

Estratto dal Bollettino d’Ateneo del 9 gennaio 2018

di *Alfio Russo*

Una ricerca dell’Università di Catania ha portato alla definizione delle tempistiche con cui si innescano le recenti **eruzioni esplosive** del vulcano **Etna**.

Lo studio è basato sull’**elaborazione di dati micro-analitici** ottenuti tramite microsonda ionica al CNR-IGG di Pavia su cristalli portati alla luce dalle lave e piroclastiti emesse dall’Etna nel corso dell’attività eruttiva post-2011. Attraverso modelli avanzati di diffusione di specifici elementi in traccia contenuti all’interno dei cristalli, il gruppo di ricerca ha ricostruito non solo i tipi di processi magmatici che preludono alle recenti eruzioni parossistiche dell’Etna, ma soprattutto il tempo che separa questi processi dalla manifestazione eruttiva.

Coordinatore della ricerca, sviluppata in collaborazione con il CNR-IGG di Pavia è il prof. **Marco Viccaro**, docente di Geochimica e Vulcanologia presso il Dipartimento di Scienze Biologiche, Geologiche e Ambientali dell’Università di Catania.

L’idea su cui si fonda questo studio nasce dall’osservazione delle **fenomenologie vulcaniche** che stanno caratterizzando l’Etna nel corso degli ultimi anni. Il vulcano, pur essendo definibile a “condotto aperto” e in continua attività di degassamento, è comunque capace di improvvisi risvegli ed eruzioni talvolta violente ed inusuali per vulcani del suo genere. I risultati dimostrano che il processo di attivazione, in questo tipo di manifestazioni eruttive, avviene con tempi nell’ordine di 1-2 minuti e velocità medie di risalita del magma che superano i 40 m/s.

L’importanza di questo studio nella comunità scientifica vulcanologica è molteplice, poiché consentirà sia di comprendere meglio le cinetiche con le quali operano alcuni processi magmatici in profondità prima di un’eruzione sia di avere maggior consapevolezza nella valutazione dei rischi associati alla presenza di vulcani attivi in aree densamente popolate.

Le ultime dal Mondo

Nel 2018 in Sapienza nasce il primo Master in “Benessere e Scienza degli Animali da Laboratorio”.

Estratto da *Research4life.it*

La ricerca biomedica utilizza, nella stragrande maggioranza dei casi, modelli di studio che comprendono sistemi alternativi agli animali quali colture cellulari, organoidi 3 D e sistemi in silico. Tuttavia la possibilità di riprodurre con tali modelli la complessità di un organismo vivente è ancora molto lontana, e per questo motivo la medicina moderna considera la ricerca sugli animali insostituibile per lo studio di diverse patologie umane.

Da diversi anni oramai la Comunità Europea e il Governo Italiano hanno regolamentato l'uso degli animali nella ricerca biomedica, incrementando il livello e la frequenza dei controlli nei laboratori dove sono attivi protocolli sperimentali che prevedano la ricerca su animali. In particolare la comunità scientifica è sensibilizzata a rispettare, in ogni esperimento, il principio delle 3 erre, che fa proprio riferimento alla necessità di cercare sempre di **Ridurre** il numero di animali da utilizzare, **Raffinare** l'approccio sperimentale per eliminare qualsiasi tipo di sofferenza fisica e psicologica per l'animale, e **Rimpiazzare** gli animali con modelli sperimentali alternativi, ove possibile.

Questo sforzo, oltre a rappresentare un dovere morale per gli scienziati stessi, è essenziale anche per assicurare la qualità e la riproducibilità dei risultati sperimentali tra i diversi laboratori, prerequisito di qualsiasi attività di ricerca.

L'interazione uomo-animale è da sempre un argomento di discussione impegnativo, con risvolti di etica e filosofia della scienza. I ricercatori che lavorano con animali per la ricerca scientifica devono confrontarsi innanzi tutto con la propria sensibilità, ma sicuramente anche con la sensibilità dell'opinione pubblica, che mai come oggi chiede a ragione di conoscere le modalità della ricerca, le motivazioni che portano all'uso degli animali, e la relazione tra ricerca preclinica e lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per le patologie dell'uomo. Un approccio scientifico moderno al problema del rapporto con gli animali utilizzati ai fini sperimentali deve comprendere: 1) una profonda conoscenza della fisiologia e del comportamento degli animali, 2) la capacità di mantenere gli animali in condizioni di benessere psicologico e fisico, 3) le conoscenze statistiche necessarie per valutare la numerosità dei dati necessari per effettuare delle valutazioni significative dal punto di vista scientifico; 4) la conoscenza dei rischi sanitari per gli animali e per le persone a contatto con gli animali stessi; 5) la conoscenza della legislazione europea e nazionale che regola la sperimentazione con animali.

La finalità del Master in “Benessere e Scienza degli Animali da Laboratorio” è quella di fornire le conoscenze adeguate alle persone interessate a sviluppare una conoscenza professionale nel campo della ricerca scientifica preclinica che si svolge in strutture universitarie, in strutture prettamente di ricerca, o nell'ambito di industrie farmaceutiche, per assicurare un uso rispettoso del benessere e della dignità degli animali.

Tumore al pancreas, il vaccino italiano funziona

Un team di ricerca italiano ha messo a punto un vaccino efficace contro il tumore del pancreas, prolungando la vita degli animali trattati. Per la sperimentazione sull'uomo saranno necessarie ulteriori indagini, ma gli scienziati sono ottimisti.

Estratto da *Fanpage.it* del 27 novembre 2017

Un vaccino contro il tumore del pancreas, uno dei più letali, risulta efficace sugli animali, prolungandone sensibilmente l'aspettativa di vita. Il promettente farmaco è stato messo a punto da un team di ricerca italiano composto da scienziati dell'Ospedale le Molinette di Torino e del Centro Oncologico ed Ematologico Subalpino (COES), che tuttavia dovrà condurre ulteriori indagini per poter passare dalla fase preclinica a quella clinica, ovvero alla sperimentazione sull'uomo.

Il farmaco è stato sviluppato sulla base di un precedente lavoro, dal quale è emerso che la maggior parte dei pazienti malati di tumore al pancreas esprime specifici anticorpi contro un enzima chiamato alfa-enolasi. Si è scoperto che chi manifesta i suddetti anticorpi risponde meglio alle terapie anticancro. Partendo da queste conoscenze è stato approntato il vaccino, la cui sperimentazione su modelli murini, ovvero sui topi, ha dato esiti estremamente significativi e promettenti.

L'obiettivo dei ricercatori è quello di affiancarlo come arma antitumorale ai farmaci immunoterapici e alle moderne forme di chemioterapia, un vero e proprio 'arsenale' da utilizzare in sinergia con lo scopo di prolungare la vita dei pazienti. Al momento una delle soluzioni più efficaci, il farmaco nab-paclitaxel basato sulle nanotecnologie, sfrutta le proprietà dell'albumina come vettore per colpire specificatamente le cellule malate.

Il tumore del pancreas è noto per essere uno dei più aggressivi e letali, e soltanto l'8 per cento dei malati sopravvive a cinque anni dalla diagnosi. Va inoltre considerato che si sta diffondendo sempre di più, e nel 2020 si stima che strapperà la seconda posizione per numero di decessi al cancro al seno (al momento in Europa è la quarta causa di morte per tumore).

Secondo gli ultimi dati dell'Airtum, l'Associazione italiana dei registri tumori, nel 2017 i nuovi casi attesi sono 13.700, con diagnosi in crescita soprattutto per il sesso maschile. Per queste ragioni si nutrono molte speranze sul vaccino messo a punto dai ricercatori italiani.

Alpha-enolase (ENO1) controls alpha v/beta 3 integrin expression and regulates pancreatic cancer adhesion, invasion, and metastasis.

Principe M, Borgoni S, Cascione M, Chattaragada MS, Ferri-Borgogno S, Capello M, Bulfamante S, Chapelle J, Di Modugno F, Defilippi P, Nisticò P, Cappello P, Riganti C, Leporatti S, Novelli F.

J Hematol Oncol. 2017 Jan 13;10(1):16. doi: 10.1186/s13045-016-0385-8.

Abstract

Background: We have previously shown that in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) cells, the glycolytic enzyme alpha-enolase (ENO1) also acts as a plasminogen receptor and promotes invasion and metastasis formation. Moreover, ENO1 silencing in PDA cells induces oxidative stress, senescence and profoundly modifies PDA cell metabolism. Although anti-ENO1 antibody inhibits PDA cell migration and invasion, little is known about the role of ENO1 in regulating cell-cell and cell-matrix contacts. We therefore investigated the effect of ENO1 silencing on the modulation of cell morphology, adhesion to matrix substrates, cell invasiveness, and metastatic ability.

Methods: The membrane and cytoskeleton modifications that occurred in ENO1-silenced (shENO1) PDA cells were investigated by a combination of confocal microscopy and atomic force microscopy (AFM). The effect of ENO1 silencing was then evaluated by phenotypic and functional experiments to identify the role of ENO1 in adhesion, migration, and invasion, as well as in senescence and apoptosis. The experimental results were then validated in a mouse model.

Results: We observed a significant increase in the roughness of the cell membrane due to ENO1 silencing, a feature associated with an impaired ability to migrate and invade, along with a significant downregulation of proteins involved in cell-cell and cell-matrix adhesion, including alpha v/beta 3 integrin in shENO1 PDA cells. These changes impaired the ability of shENO1 cells to adhere to Collagen I and IV and Fibronectin and caused an increase in RGD-independent adhesion to vitronectin (VN) via urokinase plasminogen activator receptor (uPAR). Binding of uPAR to VN triggers integrin-mediated signals, which result in ERK1-2 and RAC activation, accumulation of ROS, and senescence. In shENO1 cancer cells, the use of an anti-uPAR antibody caused significant reduction of ROS production and senescence. Overall, a decrease of in vitro and in vivo cell migration and invasion of shENO1 PDA cells was observed.

Conclusion: These data demonstrate that ENO1 promotes PDA survival, migration, and metastasis through cooperation with integrins and uPAR.

'Dark matter' DNA influences brain development

Estratto da Nature News

Researchers are finally figuring out the purpose behind some genome sequences that are nearly identical across vertebrates.

A puzzle posed by segments of 'dark matter' in genomes — long, winding strands of DNA with no obvious functions — has teased scientists for more than a decade. Now, a team has finally solved the riddle.

The conundrum has centred on DNA sequences that do not encode proteins, and yet remain identical across a broad range of animals. By deleting some of these 'ultraconserved elements', researchers have found that these sequences guide brain development by fine-tuning the expression of protein-coding genes.

The results¹, published on 18 January in *Cell*, might help researchers to better understand neurological diseases such as Alzheimer's. They also validate the hypotheses of scientists who have speculated that all ultraconserved elements are vital to life — despite the fact that researchers knew very little about their functions.

"People told us we should have waited to publish until we knew what they did. Now I'm like, dude, it took 14 years to figure this out," says Gill Bejerano, a genomicist at Stanford University in California, who described ultraconserved elements in 2004².

When nothing happens

Bejerano and his colleagues originally noticed ultraconserved elements when they compared the human genome to those of mice, rats and chickens, and found 481 stretches of DNA that were incredibly similar across the species. That was surprising, because DNA mutates from generation to generation — and these animal lineages have been evolving independently for up to 200 million years.

Genes that encode proteins tend to have relatively few mutations because if those changes disrupt the corresponding protein and the animal dies before reproducing, the mutated gene isn't passed down to offspring. On the basis of this logic, some genomicists suspected that natural selection had similarly weeded out mutations in ultraconserved regions. Even though the sequences do not encode proteins, they thought, their functions must be so vital that they cannot tolerate imperfection.

But this hypothesis hit a road block in 2007, when a team reported knocking out four ultraconserved elements in mice — and found that the animals looked fine and reproduced normally³. "That was shocking — those mice should have been dead," says Diane Dickel, a genomicist at the Lawrence Berkeley National Laboratory in California, and first author of the study in *Cell*¹.

A closer look

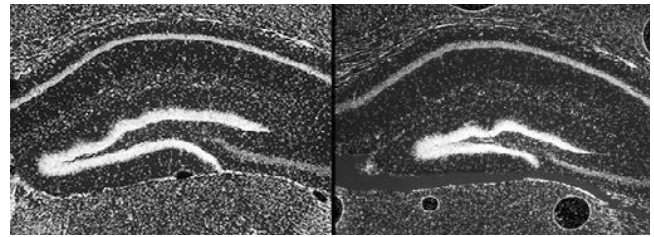
Dickel and her colleagues revisited the problem using the gene-editing tool CRISPR–Cas9. In mice, they deleted four ultraconserved elements — individually and in various combinations — that lie within regions of DNA that also contain genes important in brain development. Again, the mice looked okay. But when the investigators dissected the rodents' brains, they discovered abnormalities.

Mice lacking certain sequences had abnormally low numbers of brain cells that have been implicated in the progression of Alzheimer's disease. And those with another ultraconserved element edited out had abnormalities in a part of the forebrain that's involved in memory formation, as well as epilepsy. "Normally it looks like a blade, but in these mice, the blade was squiggly," says Dickel.

he suggests that the resulting cognitive defects would endanger mice in the wild. Therefore, variations in these ultraconserved regions would not spread through a population, because afflicted individuals would be less successful at reproducing than those who were unaffected.

Future studies might explore whether people with Alzheimer's disease, dementia, epilepsy or other neurological disorders have mutations in these overlooked non-coding sequences. Although the functions of many other ultraconserved sequences remain unknown, Bejerano feels

confident that they, too, will prove essential. But he remains perplexed by the level of conservation — up to 100% — in some of the sequences because biology often tolerates minor variations. "Mysteries are still



A normal part of the mouse forebrain (left) versus a mutated form (right).
Credit: D. Dickel et al., *Cell* 172, 1-9 Jan. 25, 2018. Elsevier Inc. 2017.

Publicazioni

(da Pubmed, Novembre 2017)

Leggio L, Vivarelli S, L'Episcopo F, Tirolo C, Caniglia S, Testa N, **Marchetti B**, **Iraci N**.

microRNAs in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches.
Int J Mol Sci. 2017 Dec 13;18(12). pii: E2698. doi: 10.3390/ijms18122698

Calabrese G, **Gulino R**, **Giuffrida R**, Forte S, Figallo E, Fabbi C, Salvatorelli L, Memeo L, Gulisano M, **Parenti R**.

In Vivo Evaluation of Biocompatibility and Chondrogenic Potential of a Cell-Free Collagen-Based Scaffold.
Front Physiol. 2017 Nov 29;8:984. doi: 10.3389/fphys.2017.00984. eCollection 2017.

Giallongo C, Parrinello NL, La Cava P, **Camiolo G**, Romano A, Scalia M, Stagno F, Palumbo GA, **Avola R**, **Li Volti G**, **Tibullo D**, Di Raimondo F.

Monocytic myeloid-derived suppressor cells as prognostic factor in chronic myeloid leukaemia patients treated with dasatinib.
J Cell Mol Med. 2017 Dec 8. doi: 10.1111/jcmm.13326. [Epub ahead of print]

Fuochi V, **Li Volti G**, **Camiolo G**, **Tiralongo F**, **Giallongo C**, **Distefano A**, **Petronio Petronio G**, Barbagallo I, **Viola M**, **Furneri PM**, **Di Rosa M**, **Avola R**, **Tibullo D**.

Antimicrobial and Anti-Proliferative Effects of Skin Mucus Derived from *Dasyatis pastinaca* (Linnaeus, 1758).
Mar Drugs. 2017 Nov 1;15(11). pii: E342. doi: 10.3390/md15110342

Pittalà V, **Fidilio A**, **Lazzara F**, **Platania CBM**, Salerno L, Foresti R, **Drago F**, **Bucolo C**.

Effects of Novel Nitric Oxide-Releasing Molecules against Oxidative Stress on Retinal Pigmented Epithelial Cells.
Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1420892. doi: 10.1155/2017/1420892. Epub 2017 Oct 12.

Picone S, Ritieni A, Fabiano A, Graziani G, Paolillo P, **Li Volti G**, **Galvano F**, Gazzolo D. Lutein levels in arterial cord blood correlate with neuroprotein activin A in healthy preterm and term newborns: A trophic role for lutein?

Clin Biochem. 2017 Nov 28. pii: S0009-9120(17)30738-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.11.017. [Epub ahead of print]

Lafranconi A, Micek A, **Galvano F**, Rossetti S, Del Pup L, Berretta M, Facchini G.

Coffee Decreases the Risk of Endometrial Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies.
Nutrients. 2017 Nov 9;9(11). pii: E1223. doi: 10.3390/nu9111223. Review