



Biometec
Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche
Università di Catania

Department Book

Maggio 2018

Direttore: Prof. Filippo Drago

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche

Le ultime dal Dipartimento

Nuove Prospettive nella Terapia della Malattia di Parkinson

PROGRAMMA

10:00 Introduzione al corso Filippo Drago, Mario Zappia	12:30 Discussione
10:30 Basi neurobiologiche della malattia di Parkinson: il ruolo della neuroinfiammazione Bianca Marchetti	13:15 Light lunch
11:00 Fattori di rischio nel Parkinson: implicazioni per il trattamento Alessandra Nicoletti	13:15 La malattia di Parkinson: aspetti clinici Moderatori: Letteria Margante, Paolo Girlanda
11:30 La terapia dopaminergica nella malattia di Parkinson Giovanni Mastile	14:00 Le discinesie indotte da L-DOPA Bianca Marchetti
12:00 Nuove strategie di drug development e nuovi farmaci nel trattamento della malattia di Parkinson Filippo Caraci	14:30 I sintomi non motori nella malattia di Parkinson Marco D'Amelio
	15:00 I disturbi del controllo degli impulsi nella malattia di Parkinson Francesco Margante
	15:30 Il declino cognitivo nella malattia di Parkinson Roberto Monastero
	16:00 Discussione
	16:30 Conclusioni e chiusura dei lavori Filippo Drago, Mario Zappia
	16:40 Compilazione questionario ECM

Iscrizione dei partecipanti h. 9:30
Destinatari dell'Evento Formativo: Medico Chirurgo, Geriatria, Neurologia, Neurochirurgia, Neurofisiopatologia, Genetica Medica, Medicina Fisica e Riabilitazione, Medicina Generale-Medici di Famiglia, Psichiatria.
Possono partecipare come uditori dell'evento Specializzandi in Neurologia e in Psichiatria.

Evento ECM - 5.3 crediti

Iscrizione presso:
<http://biometec.unict.it/eventi/nuove-prospettive-nella-malattia-del-parkinson/>
Per informazioni:
chiera.giustina@unict.it e segreteria@comgr.unict.it - Tel. 095 4781201

Lo scorso 5 aprile, presso la Torre Biologica "Ferdinando Latteri" dell'Università degli studi di Catania, si è svolto il congresso "Nuove Prospettive nella Terapia della Malattia di Parkinson", organizzato dai proff, Filippo Drago e Mario Zappia.

L'argomento di discussione ha visto come punto focale, oltre agli aspetti neurobiologici del Parkinson, i nuovi farmaci, recentemente approvati dall'FDA.

Editoriale

di Filippo Drago

Del Direttore Generale

Non deve sorprendere se dedico questo spazio alla vicenda delle dimissioni (ritirate) del Direttore Bellantoni. L'ho conosciuto quando era ancora al vertice dell'apparato amministrativo dell'Università di Milano Bicocca e ho visto subito in lui la persona dotata delle qualità giuste per risolvere i grossi problemi nei quali si dibatteva l'ateneo di Catania in quel momento. Difronte ai fatti di questi giorni mi sono trovato a domandarmi cosa avevo visto in quell'uomo. Doti di grande manager? Facile dimostrarle in una piccola Università come quella di Bicocca. Integrità morale? Si può essere moralmente integri fino a diventare integralisti. Simpatia e umanità? Io stesso posso spesso apparire antipatico ma penso di garantire un buon rapporto umano con tutti coloro che interagiscono con me. Allora cosa? In quella persona ho visto saggezza, quella rara virtù che vale più dell'intelligenza e della forza, della bontà e del coraggio. L'uomo saggio, infatti, deve saper integrare le proprie capacità con quelle di chi collabora con lui nell'ottica di un giusto equilibrio tra energie spese ed energie risparmiate. Diceva infatti Confucio che "il saggio esige il massimo da sé, l'uomo da poco si attende tutto dagli altri".

European Frontiers in Biomedical and Biotechnological Sciences

Lo scorso 8 Giugno, il Prof. Liberato Berrino, dell'Università degli Studi della Campania "Vanvitelli" ha tenuto una lectio magistralis dal titolo: "Antineoplastici e Cardiotossicità: Focus sulla Doxorubicina" 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.



I fatti del mese

Nomine

La **Prof. ssa Daniela Pozzo**, è stata nominata come membro del *Program Committee responsabile dell'organizzazione del Society for Neuroscience (SfN) Annual Meeting per il triennio 2018-2021 nell'ambito Alzheimer's disease and Memory.*

L'articolo del mese

Nat Med. 2018 Jun;24(6):792-801. doi: 10.1038/s41591-018-0021-y. Epub 2018 May 28.

Convergence of placenta biology and genetic risk for schizophrenia.

Ursini G, Punzi G, Chen Q, Marengo S, Robinson JF, Porcelli A, Hamilton EG, Mitjans M, Maddalena G, Begemann M, Seidel J, Yanamori H, Jaffe AE, Berman KF, Egan MF, Straub RE, Colantuoni C, Blasi G, Hashimoto R, Rujescu D, Ehrenreich H, Bertolino A, Weinberger DR.

Abstract

Defining the environmental context in which genes enhance disease susceptibility can provide insight into the pathogenesis of complex disorders. We report that the intra-uterine environment modulates the association of schizophrenia with genomic risk (in this study, genome-wide association study-derived polygenic risk scores (PRSs)). In independent samples from the United States, Italy, and Germany, the liability of schizophrenia explained by PRS is more than five times greater in the presence of early-life complications (ELCs) compared with their absence. Patients with ELC histories have significantly higher PRS than patients without ELC histories, which is confirmed in additional samples from Germany and Japan. The gene set composed of schizophrenia loci that interact with ELCs is highly expressed in placenta, is differentially expressed in placentae from complicated in comparison with normal pregnancies, and is differentially upregulated in placentae from male compared with female offspring. Pathway analyses reveal that genes driving the PRS-ELC interaction are involved in cellular stress response; genes that do not drive such interaction implicate orthogonal biological processes (for example, synaptic function). We conclude that a subset of the most significant genetic variants associated with schizophrenia converge on a developmental trajectory sensitive to events that affect the placental response to stress, which may offer insights into sex biases and primary prevention.

PMID: 29808008 DOI: 10.1038/s41591-018-0021-y

Le ultime dall'Ateneo

Ranking QS: l'Università di Catania promossa nella serie A della ricerca scientifica

Estratto dal Bollettino d'ateneo del 7 giugno 2018

L'Ateneo migliora anche su altri indicatori quali l'academic reputation e la presenza di docenti e studenti stranieri .

La nuova classifica internazionale delle università **QS World University Rankings**, pubblicata ieri a Londra da Quacquarelli Symonds (QS), una delle più prestigiose classifiche internazionali degli atenei, registra quest'anno per la prima volta l'inclusione dell'Ateneo di Catania nella categoria "Very High Research Intensive", quella associata agli atenei con la produttività scientifica più elevata.

Nell'edizione precedente del QS World University Rankings, da Roma in giù, afferivano a questo gruppo solo tre atenei e ne risultavano esclusi anche molti del Nord Italia. La "promozione" dell'Ateneo è dovuta al notevole miglioramento registrato su un importante criterio di valutazione della qualità della ricerca che è il numero medio di citazioni per docente riportato sui database bibliometrici.

L'Ateneo catanese ha ottenuto un valore normalizzato di 44,2 a fronte di una mediana mondiale di 34,1, ed ha fatto registrare un incremento del 26% rispetto alla rilevazione precedente. Questo risultato appare

indicativo dell'elevata qualità dei ricercatori etnei, specie se si confrontano le strutture ed i finanziamenti alla ricerca in Italia con quelle delle università del Nord America e del Nord Europa.

Gli altri indicatori che hanno fatto registrare una buona performance da parte dell'Università di Catania sono anche l'*academic reputation*, determinata da QS sulla base di interviste ad un campione di docenti di altri atenei, il rapporto docenti su studenti, la proporzione di docenti stranieri e la proporzione di studenti stranieri.

"L'Università di Catania è riuscita a scalare diverse posizioni invertendo il trend negativo degli ultimi anni – commenta il rettore **Francesco Basile** –, sono grato a tutti i docenti per l'impegno dimostrato e ringrazio anche il prof. Angelo Mazza, mio delegato al monitoraggio della performance di Ateneo, che ha curato la raccolta e l'analisi dei dati conferiti a QS. Questo risultato rappresenta una ventata di ottimismo e ci fa guardare con fiducia al grande lavoro che ancora ci aspetta".

Le ultime dal Mondo

Raddoppiati i casi di morbillo in UK - Medici inglesi accusano l'Italia

Estratto dal CorriereSalute.it del 05/07/2018

Di Luigi Ippolito

La malattia «importata» dai visitatori che sono stati nel nostro Paese dove è diffusa a causa delle scarse vaccinazioni. La stampa inglese accusa Lega e 5 Stelle.

Gran Bretagna in allarme per il morbillo in arrivo dall'Italia. L'agenzia per la salute in Inghilterra ha dichiarato l'emergenza nazionale dopo aver riscontrato che i casi di morbillo sono più che raddoppiati quest'anno rispetto all'anno scorso. E molto spesso si tratta di una malattia «importata» da visitatori che erano stati in Italia.

L'attacco della stampa inglese «È scoraggiante – ha dichiarato il Collegio Reale dei medici – se consideriamo quanto eravamo vicini a sradicare completamente questa malattia». Il problema è che ormai oltre cinquemila dei 21 mila casi di morbillo registrati in Europa l'anno scorso si è verificato in Italia: e ciò è dovuto al drastico calo del livello di vaccinazioni. In Gran Bretagna il tasso è del 92 per cento (comunque sotto l'obiettivo del 95), mentre in Italia si è scesi all'85 per cento. I giornali britannici puntano esplicitamente il dito contro Lega e 5 Stelle, che hanno alimentato le campagne di scetticismo verso i vaccini. «Il rifiuto dell'opinione medica generale è parte del quadro mentale dei populistici», scrive il Times, che mette sotto accusa anche il Front National di Marine Le Pen in Francia, dove pure le vaccinazioni sono in calo e il morbillo in crescita. «C'è una spaventosa ironia – commenta il Times – in un politico come Matteo Salvini, che parla del rischio-malattie dagli immigrati africani e poi fa campagna per una politica che ammazza i bambini italiani».



Nessuna modifica alla direttiva Europea sul benessere degli animali in sperimentazione

Estratto da *Research4life.it* del 05/07/2018

Come previsto, la Commissione Europea ha pubblicato la **relazione sul riesame della direttiva 2010/63/UE sulla protezione degli animali utilizzati a fini scientifici**. Il riesame è finalizzato ad una valutazione del conseguimento degli obiettivi stabiliti dalla direttiva, della sua adeguatezza e dell'eventuale necessità di aggiornamenti in considerazione dei più recenti sviluppi di carattere etico e scientifico. Questo tiene conto dei progressi nello sviluppo di metodi alternativi che non prevedono l'uso di animali, focalizzandosi in particolar modo sulla possibilità di non utilizzare più primati non umani.

La direttiva è entrata in vigore il 1° gennaio 2013, ma le ultime disposizioni nazionali sono state adottate soltanto nel 2015 e le norme comuni relative alla sistemazione e alla cura degli animali sono entrate in vigore appena nel gennaio 2017. Alla data di stesura della relazione erano **ancora in corso i controlli di conformità della Commissione europea, tra cui una serie di indagini ed eventi di infrazione che in alcuni casi potrebbero determinare modifiche della legislazione nazionale (come nel caso dell'Italia)**. Nell'arco del 2018 gli Stati membri dovranno inviare informazioni concrete circa l'attuazione pratica della direttiva. I dati statistici nazionali sono stati pubblicati per la prima volta nel 2015, ma per conoscere le tendenze nell'uso di animali su scala EU si dovrà attendere il 2019, quando saranno disponibili anche le informazioni sulle valutazioni retrospettive dei progetti. Pertanto, come anticipato, **una valutazione REFIT completa della direttiva sarà intrapresa dopo il 2019**, quando la Commissione europea disporrà di maggiori informazioni e dall'attuazione della direttiva sarà trascorso un arco di tempo sufficiente alla valutazione dei cambiamenti nel benessere degli animali e nelle pratiche d'uso. Alla luce di questo, la scadenza prevista ai sensi di legge per la presentazione del riesame è risultata molto ravvicinata, e **la relazione fornisce pertanto solo delle indicazioni preliminari dei progressi compiuti, delle aree problematiche e delle buone prassi in uso**.

Nelle sue conclusioni, la Commissione sottolinea quindi che il riesame ha avuto luogo nelle prime fasi dell'attuazione della direttiva e che, in molti casi, è ancora troppo presto per poterne valutare gli effetti rispetto agli obiettivi prefissati. Appare chiaro tuttavia che la maggioranza delle parti interessate, interpellate ai fini del riesame, considera la direttiva rilevante e necessaria per la creazione di condizioni paritarie all'interno dell'UE e per il conseguimento degli obiettivi e delle norme sul benessere degli animali. **Al momento attuale la Commissione non propone pertanto alcuna modifica della direttiva**.

Inoltre, tenuto conto delle conclusioni della relazione del Comitato scientifico sulla salute, l'ambiente e i rischi emergenti (SCHEER) della Commissione europea, **non si propone un calendario per la progressiva eliminazione dell'uso di primati non umani**. La Commissione europea richiederà tuttavia aggiornamenti regolari del parere del Comitato scientifico per un attento monitoraggio dei progressi compiuti.

Infine, sulla base dello studio di fattibilità di cui all'articolo 10, la Commissione conclude che non vi sia motivo di estendere il periodo di transizione previsto all'**Allegato II per l'uso di primati non umani almeno di seconda generazione allevati per la sperimentazione**. Saranno tuttavia modificate le categorie di riferimento (decisione di esecuzione della Commissione 2012/707/UE) **per introdurre, tra l'altro, l'obbligo di una**

rendicontazione sistematica della generazione dei primati non umani utilizzati, anche quando provengano da colonie autosufficienti.

Per quanto riguarda i **prossimi passaggi**, il Parlamento europeo potrà decidere di rispondere con una **relazione d'iniziativa**, che non ha valore legislativo, ma è un atto di indirizzo volto ad evidenziare le posizioni dell'istituzione sul tema. La relazione ha lo scopo di attirare l'attenzione della Commissione europea su alcuni temi giudicati di particolare rilievo al fine di influenzarne l'attività.

Epatite C, siamo un Paese-modello. Verso la sconfitta della malattia

L'arrivo delle nuove rivoluzionarie terapie ha cambiato il panorama mondiale. L'Italia è in anticipo rispetto agli obiettivi dell'Oms, ma a patto di non perdere terreno.

Estratto da *Corriere della Sera* del 20/06/2018 di *Laura Cuppini*

L'Italia potrebbe essere uno dei primi Paesi a sconfiggere l'epatite C. A patto di scovare coloro che non sanno di aver contratto l'infezione e mantenere alto il numero dei trattamenti. Le nuove terapie antivirali, di fatto risolutive, hanno rivoluzionato il panorama mondiale di questa malattia causata dal virus HCV e trasmessa nella maggior parte dei casi dal contatto con sangue infetto (per esempio tramite trasfusioni). Il cammino delle terapie anti-virus C in Italia è cominciato nel 2015, quando l'Agenzia italiana del farmaco (Aifa) ha autorizzato il primo farmaco, sofosbuvir, contrattandone con l'azienda produttrice il prezzo e mettendolo a disposizione, gratuitamente, a una prima tranche di 50mila pazienti, quelli più gravi, grazie a un fondo di 500 milioni di euro stanziato dal Governo. In seguito sono state autorizzate altre combinazioni di molecole e allungata la lista dei pazienti che ne avevano diritto.

L'Italia, un modello

Entro il 2022 l'Italia raggiungerà la diminuzione del 65% delle morti correlate all'infezione, in anticipo di 8 anni sugli obiettivi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms) per l'eradicazione dell'epatite C, ovvero ridurre dell'80% il tasso di infezione e del 65% quello della mortalità entro il 2030. Lo afferma uno studio coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (Iss) pubblicato dalla rivista *Liver International*, secondo cui però servono screening mirati per riuscire ad eliminare completamente il virus. «Il nostro Paese è un modello nella lotta al virus - spiega Walter Ricciardi, presidente dell'Iss -. Possiamo dire con orgoglio che questo traguardo verrà raggiunto grazie a un approccio universalistico e solidale unico al mondo, considerando oltretutto il significativo numero dei casi. E siamo sulla buona strada per raggiungere l'eliminazione del virus entro il 2030».

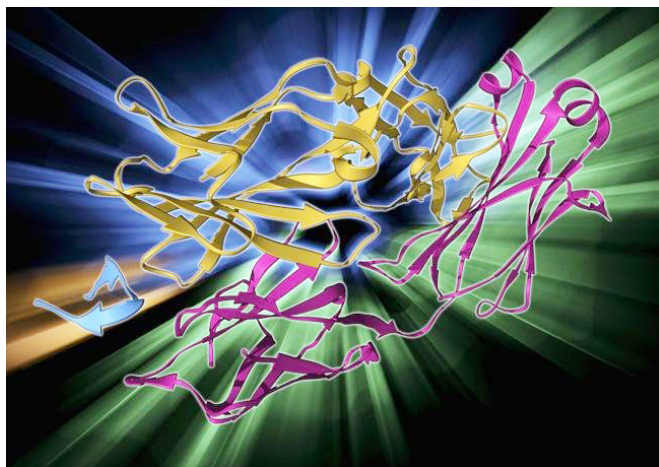
Trattare tutti i pazienti

I ricercatori dell'Iss (capofila di PITER, Piattaforma Italiana per lo studio delle Terapie dell'Epatite Virale), dell'Associazione italiana studi sul fegato (Aisf) e della Società italiana di malattie infettive (Simit), in collaborazione con Aifa e Center for Disease Analysis (Stati Uniti), hanno disegnato differenti scenari per valutare le strategie più efficaci per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione dell'HCV. Gli studiosi, guidati da Loreta Kondili, responsabile scientifico di PITER presso il Centro per la Salute Globale dell'Iss, hanno concluso che, per eradicare totalmente il virus, è fondamentale mantenere alto il numero delle persone in terapia con uno screening mirato su particolari gruppi della popolazione generale, scovando così il "sommerso". «I risultati ottenuti supportano da un punto di vista scientifico la politica già messa in atto nel 2017: trattare tutti i pazienti con infezione cronica da HCV (indipendentemente dal danno

epatico) produrrà importanti guadagni, in termini di salute delle persone con questa infezione, ma anche in termini di riduzione dei costi diretti e indiretti attesi da parte del Servizio Sanitario Nazionale - afferma Mario Melazzini, direttore generale dell'Aifa -. Questo studio è di supporto nel realizzare l'ulteriore obiettivo che si è posto l'Aifa, quello di mantenere un più alto numero di trattamenti annuali anti-HCV, tra l'altro richiesto dal Piano Nazionale Epatiti».

Screening mirato

«È facile prevedere che, nella migliore delle ipotesi, il pool di pazienti italiani si esaurirà tra il 2025-2028, lasciando però un cospicuo "sommerso" - dice Loreta Kondili -. I pazienti diagnosticati con HCV rappresentano infatti solo la parte visibile dell'iceberg dei pazienti infetti. Un numero non ben definito di persone che ha contratto l'infezione non sviluppa sintomi evidenti e dunque è difficile che venga identificata e trattata». Ecco perché i ricercatori ritengono necessario uno screening mirato su particolari gruppi della popolazione con maggiore probabilità di avere un'alta prevalenza. Gruppi che vanno ad aggiungersi alle categorie ad alto rischio come i tossicodipendenti e i carcerati che rimangono comunque "popolazioni target" di screening e di *linkage to care* (i pazienti identificati e seguiti nei centri di cura). «Si può affermare - conclude la ricercatrice - che se il numero dei trattamenti diminuisce sotto i 35mila all'anno prima del 2025, è necessario uno screening nelle coorti di nascita dal 1948 al 1978 per aumentare il numero dei pazienti diagnosticati e indirizzarli verso il percorso di cura. Se invece il numero dei pazienti trattati si mantiene alto (non inferiore a 35mila all'anno) oltre il 2028, potrebbe essere necessario uno screening mirato nelle coorti di nascita dal 1958 al 1978 per raggiungere i target dell'eliminazione».



Publicazioni

(da Pubmed, Maggio 2018)

Barbagallo C, Brex D, Caponnetto A, Cirmigliaro M, **Scalia M**, Magnano A, Caltabiano R, **Barbagallo D**, Biondi A, Cappellani A, Basile F, **Di Pietro C**, **Purrello M**, **Ragusa M**.

LncRNA UCA1, Upregulated in CRC Biopsies and Downregulated in Serum Exosomes, Controls mRNA Expression by RNA-RNA Interactions. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, Volume 12, 7 September 2018, Pages 229-241, ISSN 2162-2531, <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.05.009>.

Statello L, Maugeri M, Garre E, Nawaz M, Wahlgren J, Papadimitriou A, Lundqvist C, Lindfors L, Collén A, Sunnerhagen P, **Ragusa M**, **Purrello M**, **Di Pietro C**, Tigue N, Valadi H. Identification of RNA-binding proteins in exosomes capable of

interacting with different types of RNA: RBP-facilitated transport of RNAs into exosomes. *PLoS One*. 2018 Apr 24;13(4):e0195969. doi: 10.1371/journal.pone.0195969. eCollection 2018. PubMed PMID: 29689087; PubMed Central PMCID: PMC5918169.

Di Pietro C, Caruso S, Battaglia R, Iraci Sareri M, La Ferlita A, Strino F, Bonaventura G, Di Mauro M, Barcellona ML, **Perciavalle V**, **Purrello M**, Cianci A.

MiR-27a-3p and miR-124-3p, upregulated in endometrium and serum from women affected by Chronic Endometritis, are new potential molecular markers of endometrial receptivity. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Apr 16:e12858. doi: 10.1111/aji.12858. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29663566.

Barbagallo D, Vittone G, Romani M, **Purrello M**.

Noncoding RNAs in Health and Disease. *Int J Genomics*. 2018 Jan 22;2018:9135073. doi: 10.1155/2018/9135073. eCollection 2018. PubMed PMID: 29568738; PubMed Central PMCID: PMC5828300.

Barbagallo D, Caponnetto A, Cirmigliaro M, Brex D, **Barbagallo C**, **D'Angeli F**, Morrone A, Caltabiano R, **Barbagallo GM**, **Ragusa M**, **Di Pietro C**, Hansen TB, **Purrello M**.

CircSMARCA5 Inhibits Migration of Glioblastoma Multiforme Cells by Regulating a Molecular Axis Involving Splicing Factors SRSF1/SRSF3/PTB. *Int J Mol Sci*. 2018 Feb 6;19(2). pii: E480. doi: 10.3390/ijms19020480. PubMed PMID: 29415469; PubMed Central PMCID: PMC5855702.

Valle MS, Lombardo L, **Cioni M**, **Casabona A**.

Relationship between accuracy and complexity when learning underarm precision throwing. *Eur J Sport Sci*. 2018 Jun 12:1-9. doi: 10.1080/17461391.2018.1484176.

Sessa F, Messina G, Russo R, Salerno M, **Castruccio Castracani C**, **Distefano A**, **Li Volti G**, Calogero AE, Cannarella R, Mongioi' LM, Condorelli RA, La Vignera S.

Consequences on aging process and human wellness of generation of nitrogen and oxygen species during strenuous exercise. *Aging Male*. 2018 Jun 27:1-9. doi: 10.1080/13685538.2018.1482866. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29950140.

Barbagallo I, **Giallongo C**, **Li Volti G**, **Distefano A**, **Camiolo G**, Raffaele M, Salerno L, Pittalà V, Sorrenti V, **Avola R**, **Di Rosa M**, Vanella L, Di Raimondo F, **Tibullo D**.

Heme Oxygenase Inhibition Sensitizes Neuroblastoma Cells to Carfilzomib. *Mol Neurobiol*. 2018 Jun 10. doi: 10.1007/s12035-018-1133-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29948946.

Caraci F, Calabrese F, Molteni R, Bartova L, Dold M, **Leggio GM**, Fabbri C, Mendlewicz J, Racagni G, Kasper S, Riva MA, **Drago F**.

International Union of Basic and Clinical Pharmacology CIV: The Neurobiology of Treatment-resistant Depression: From Antidepressant Classifications to Novel Pharmacological Targets. *Pharmacol Rev*. 2018 Jul;70(3):475-504. doi: 10.1124/pr.117.014977.

Pratico AD, Longo L, Mansueto S, **Gozzo L**, Barberi I, Tiralongo V, Salvo V, Falsaperla R, Vitaliti G, La Rosa M, Rotondo A, Avola N, Sgarlata D, Damiano A, Tirantello M, Anzelmo G, Cipolla D, Rizzo A, Russo A, Ruggieri M, **Salomone S**, **Drago F**.

Off-Label use of drugs and adverse drug reactions in pediatric units: a prospective, multicenter study.

Curr Drug Saf. 2018 Jun 19. doi: 10.2174/1574886313666180619120406.