



**Biometec**  
 Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche  
 Università degli Studi di Catania  
 Direttore: Prof. Filippo Drago

Department Book Febbraio 2019

Direttore: Prof. Filippo Drago

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche

## Le ultime dal Dipartimento

### IT-ARVO 2019 - Terapie avanzate in Oftalmologia



Catania ha ospitato, nell'aula magna della Torre Biologica "Ferdinando Latteri", il congresso del branch italiano dell'Association for Research in Vision and Ophthalmology (IT-Arvo) dal titolo "Terapie avanzate in Oftalmologia". Il comitato organizzatore, presieduto dal Prof. Filippo Drago e dal Prof. Teresio Avitabile, è riuscito ad allestire un programma scientifico ricco e molto interessante.

Il congresso ha ospitato oltre 30 *invited speakers* suddivisi in 6 sessioni scientifiche, che hanno fatto il punto sulla ricerca preclinica e clinica in campo oftalmologico e sul rapporto collaborativo tra industria farmaceutica e mondo accademico.

Sono stati discussi diversi ambiti della farmacologia oculare (*drug delivery*, degenerazione maculare senile, retinopatia diabetica, glaucoma, etc.), molto importanti sia dal punto di vista scientifico sia in termini socioeconomici considerando che patologie come la retinopatia diabetica, il glaucoma e altre patologie retiniche neurodegenerative sono causa di cecità irreversibile, qualora non diagnosticate o curate per tempo.



Il congresso ha accolto come ospite d'onore il Prof. Heping Xu (Queen's University, UK), che ha presentato la sua linea di ricerca incentrata su "Immune regulation in the aging retina".

Il dipartimento BIOMETEC ha partecipato al congresso con i contributi presentati da, Claudio Bucolo, Velia D'Agata, Rosario Giuffrida, Giovanni Li Volti, Gabriella Lupo e Chiara B.M. Platania.

Ancora una volta, il legame tra l'Università di Catania e l'industria farmaceutica oftalmologica, insieme all'impegno profuso dai Prof. Filippo Drago e Teresio Avitabile, si costituisce come il volano per la farmacologia oculare italiana.

## Editoriale

di Filippo Drago

### Pecunia non olet

Le cifre sono da capogiro: due milioni e mezzo per pubblicare ricerche scientifiche che probabilmente, senza spendere un euro, nessuna rivista avrebbe pubblicato. È la scelta di chi apre il portafogli per leggere il proprio nome su riviste pseudo-scientifiche, o meglio riviste predatorie, che pubblicano tutto quello che arriva. Si chiamano anche open access, perché il testo delle pubblicazioni è disponibile on-line e può essere ottenuto gratis da chiunque. Il libero accesso alla rivista ne aumenta il livello di citazioni e conseguentemente l'h-index dell'autore. Sono riviste che si definiscono peer reviewed, ma di fatto l'unico ostacolo che si frappone alla pubblicazione di qualsiasi articolo è il costo della pubblicazione stessa, talvolta veramente elevato e certamente superiore ai duemila euro. Questo fenomeno, noto a tutti i ricercatori italiani, è stato oggetto di uno studio pubblicato da Mauro Sylos Labini (ricercatore del Dipartimento di Scienze Politiche dell'Università di Pisa) che ha passato al setaccio il curriculum di 46mila tra ricercatori e professori che si sono candidati nella prima tornata degli esami di Abilitazione Nazionale. Circa il 5% (oltre 2000 ricercatori universitari) hanno utilizzato una rivista predatoria almeno una volta per la pubblicazione di proprie ricerche. I settori scientifici più interessati da questo fenomeno sono quelli di Economia Aziendale, e Organizzazione e Finanza aziendale; in qualche misura meno frequente il fenomeno riguarda le riviste di area biomedica, dove però la spesa sale vertiginosamente in quanto la pubblicazione su riviste predatorie costa in media 2200 euro. Apprendo che numerose università estere pubblicano periodicamente delle liste nere che riportano il nome delle riviste predatorie di più bassa lega. Un esempio celebre è quello della pubblicazione della trama di una puntata della serie Star Trek, che un ricercatore dal nome fittizio Zimmerman è riuscito a pubblicare presentandola come una problematica di tipo psichiatrico.

Credere nella ricerca significa anche trovare la collocazione più adeguata per la pubblicazione e la diffusione dei dati di una sperimentazione. La scelta di una rivista a pagamento è certamente come svendere i propri dati buttandoli al macero, o meglio pubblicandoli su una rivista accreditata. Non è così?

## Premi e riconoscimenti

### ARVO Gold Fellow Medal al Prof. Claudio Bucolo

Lo scorso 28 aprile il Prof. Claudio Bucolo, in occasione del Meeting della società ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology), ha ricevuto a Vancouver (Canada) il prestigioso riconoscimento "ARVO Gold Fellow Medal" con la seguente motivazione: "In honor of outstanding service to the eye and vision community". L'annuncio del conferimento della "Gold Fellow Medal" è stato fatto dal presidente della società, Prof. Steven Fliesler, durante l'introduzione della Keynote lecture tenuta dal premio Nobel Randy Schekman. La società ARVO conta circa 12000 membri e il congresso annuale rappresenta il punto di riferimento a livello internazionale della ricerca di base nel campo oftalmico.

## L'articolo del mese

Sci Transl Med. 2019 Feb 27;11(481).  
doi: 10.1126/scitranslmed.aat9223.

### Patients with autism spectrum disorders display reproducible functional connectivity alterations.

Holiga Š, Hipp JF, Chatham CH, Garces P, Spooren W, D'Ardhuy XL, Bertolino A, Bouquet C, Buitelaar JK, Bours C, Rausch A, Oldehinkel M, Bouvard M, Amestoy A, Caralp M, Gueguen S, Ly-Le Moal M, Houenou J, Beckmann CF, Loth E, Murphy D, Charman T, Tillmann J, Laidi C, Delorme R, Beggiano A, Gaman A, Scheid I, Leboyer M, d'Albis MA, Sevinjy J, Czech C, Bolognani F, Honey GD, Dukart J

#### Abstract

Despite the high clinical burden, little is known about pathophysiology underlying autism spectrum disorder (ASD). Recent resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) studies have found atypical synchronization of brain activity in ASD. However, no consensus has been reached on the nature and clinical relevance of these alterations. Here, we addressed these questions in four large ASD cohorts. Using rs-fMRI, we identified functional connectivity alterations associated with ASD. We tested for associations of these imaging phenotypes with clinical and demographic factors such as age, sex, medication status, and clinical symptom severity. Our results showed reproducible patterns of ASD-associated functional hyper- and hypoconnectivity. Hypoconnectivity was primarily restricted to sensory-motor regions, whereas hyperconnectivity hubs were predominately located in prefrontal and parietal cortices. Shifts in cortico-cortical between-network connectivity from outside to within the identified regions were shown to be a key driver of these abnormalities. This reproducible pathophysiological phenotype was partially associated with core ASD symptoms related to communication and daily living skills and was not affected by age, sex, or medication status. Although the large effect sizes in standardized cohorts are encouraging with respect to potential application as a treatment and for patient stratification, the moderate link to clinical symptoms and the large overlap with healthy controls currently limit the usability of identified alterations as diagnostic or efficacy readout.

Copyright © 2019 The Authors, some rights reserved; exclusive licensee American Association for the Advancement of Science. No claim to original U.S. Government Works.

## Le ultime dall'Ateneo

### Elezione degli Organi Istituzionale del Distretto Biomedico per l'Alta Tecnologia della Sicilia

L'Assemblea generale del Distretto Biomedico per l'Alta Tecnologia della Sicilia ha eletto i suoi organi istituzionali, ieri 6 maggio in una riunione svoltasi presso la Torre Biologica dell'Università di Catania. L'organismo è adesso nella sua piena funzionalità, pronto ad affrontare le sfide per l'acquisizione di finanziamenti e la razionalizzazione delle proprie eccellenze provenienti dell'expertise in ambito tecnologico dei suoi associati pubblici (in primo luogo, gli Atenei di Catania, Palermo e Messina) e privati (tra cui la SIFI, l'Oasi M.S. di Troina, il Centro Clinico Morgagni, l'Istituto Oncologico del Mediterraneo, la Medivis, e altri).

Il concetto di Distretto tecnologico, ispirandosi al modello dei "distretti industriali" che caratterizzano l'industria italiana, è il risultato di un processo intrapreso dal 2002, tendente a razionalizzare e a stimolare le dinamiche presenti sul territorio in seno ai parchi tecnologici, ai centri di ricerca e ad altre entità simili. L'originalità del Distretto, rispetto a questi ultimi, è legata al ruolo svolto dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR) e all'importanza delle Regioni in questo processo di promozione e di trasferimento di tecnologie e innovazione. Un Distretto tecnologico è un'aggregazione territoriale di attività di alte tecnologie in seno alla quale Università e/o Centri di ricerca pubblici, Grandi Aziende, Piccole e Medie Imprese, e amministrazioni locali danno il loro contributo. Il Distretto dispone di una vera e propria struttura di governance che permette di mutualizzare le forze delle imprese e dei centri di ricerca su un unico programma di alta tecnologia che abbia ripercussioni economiche significative (creazione di imprese e di brevetti) sul mercato nazionale ed internazionale, ma anche socio-economiche (creazione di posti di lavoro e formazione altamente qualificata). Il Distretto Biomedico lavorerà quindi per sostenere e favorire politiche di sviluppo territoriale a partire da un consolidamento strutturale del sistema che consenta il recupero di risorse da destinare stabilmente allo sviluppo di un'economia virtuosa a partire dalla filiera sanità.

Tenuto conto che la Sicilia è sede di 3 importanti Università Statali e della presenza di tutti gli Enti Pubblici della Ricerca, la politica dello sviluppo e della competitività è mirata ad una più stretta e ampia collaborazione tra organismi di ricerca e comparto Industriale. In questo senso, il Distretto avrà ottime possibilità di sviluppo e quindi di ricadute in grado di fornire conoscenze d'ambito, un tessuto industriale in grado di ricevere tale conoscenza, e un sistema di Piccole e Medie Imprese che, in qualità di "partner tecnologici", potranno diventare il collante fra Università e Grandi Aziende: una filiera virtuosa che parte dalle conoscenze e coniuga nuove tecnologie.



Filippo Drago  
Professore Ordinario di Farmacologia  
Presidente del Distretto Biomedico per l'Alta Tecnologia della Sicilia

Il Distretto rappresenterà un Centro competitivo permanente per lo sviluppo di progettualità di eccellenza, con la presenza dei principali attori del settore della Ricerca e dell'Industria operanti nell'ambito della salute dell'uomo e delle tecnologie della vita, in grado di generare:

- una costellazione di progetti in rete tra Università ed Enti Pubblici della Ricerca, in grado di fornire conoscenze;
- un tessuto industriale in grado di ricevere tale conoscenza;
- un sistema di piccole e medie imprese che, in qualità di "partner tecnologici", diventino il collante tra la Ricerca e le grandi industrie;
- una filiera virtuosa che parte dalle conoscenze e coniuga nuove tecnologie.

In queste condizioni, le Piccole Industrie potranno diventare Medie, le Medie Grandi avendo la possibilità di accesso a nuove tecnologie e modelli organizzativi, mentre le Grandi potranno meglio competere sui mercati internazionali. Tali dinamiche di sviluppo, alquanto complesse, presentano una evoluzione rapida in alcuni settori abilitanti, e necessitano, pertanto, di una costante convergenza d'intenti tra i vari soggetti, indispensabile per dare vita a un cambiamento strutturale.

Solo in tal modo la Sicilia, "esclusa" finora dai circuiti internazionali e dal libero scambio, potrà acquistare il ruolo strategico che la sua posizione baricentrica nel Mediterraneo le assegna, e diventare riferimento per una parte del mondo che è in fase di sviluppo, quale quella del Medio-Oriente e dell'Africa settentrionale.

## Imaging: new frontiers from Preclinical studies to Clinical applications

Estratto dal Bollettino d'Ateneo del 13 maggio 2019

**La prof.ssa Rosalba Parenti: «La "filiera del farmaco radioattivo" rappresenta uno strumento fondamentale per lo svolgimento di attività di ricerca preclinica in vivo nei campi dell'Imaging e dell'adroterapia»**

L'aggiornamento dei diversi approcci e delle tecniche precliniche nel campo dell'Imaging dal morfologico al molecolare, nel contesto nazionale, è stato il tema del Convegno "Imaging: new frontiers from Preclinical studies to Clinical applications" organizzato dalla prof.ssa Rosalba Parenti (Biometec - Università degli studi di Catania) e dal prof. Giacomo Cuttone (Laboratori Nazionali del Sud - INFN), in collaborazione con il dott. Giorgio Russo (Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare - CNR), il dott. Massimo Ippolito (AOE Cannizzaro) il prof. Massimo Gulisano (DSF - Università degli studi di Catania) e il prof. Roberto Lagalla (Assessore all'Istruzione e alla Formazione professionale, Regione Siciliana).

L'Imaging ha assunto un ruolo sempre più rilevante nel campo dalla ricerca preclinica per studi con ricadute cliniche rilevanti per la personalizzazione delle terapie e l'individuazione dei bersagli molecolari. Nel corso degli anni, si è assistito al consolidamento dell'Imaging multimodale, che lega le informazioni "morfologiche", volte ad evidenziare alterazioni strutturali di organi e tessuti, con quelle "molecolari", capaci di fornire risultati sempre più dettagliati sulle alterazioni funzionali e metaboliche che si manifestano nei primi stadi di una patologia. Inoltre, l'innovativo approccio molecolare ha contribuito significativamente a migliorare la tempestività delle diagnosi, il monitoraggio dell'evoluzione delle malattie e lo sviluppo di nuove terapie.



«Il convegno ha messo in risalto la natura interdisciplinare di questa area di ricerca e il nostro impegno è quello di ampliare la massa critica, puntando ad una fruttuosa sinergia di risorse e competenze - ha spiegato la prof.ssa Rosalba Parenti -. La "filiera del farmaco radioattivo" basata sulla convenzione operativa siglata tra l'Università di Catania, l'Azienda "Cannizzaro", i LNS-INFN e l'IBFM-CNR, rappresenta uno strumento fondamentale per lo svolgimento di attività di ricerca preclinica in vivo nei campi dell'Imaging e dell'adroterapia. Adesso contiamo di andare avanti senza confini territoriali con l'obiettivo fruttuoso di impedire la dispersione di competenze e le frammentazioni incontrollate ma di promuovere una promettente convergenza di sviluppo e innovazione».

## Le ultime dal Mondo

### Alzheimer: identificato nel virus herpes simplex un potenziale fattore di rischio

*La ricerca coordinata dal Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive della Sapienza, in collaborazione con il Cnr, l'Università Cattolica del Sacro Cuore e l'Irccs San Raffaele Pisana, suggerisce l'herpes come fattore di rischio per l'insorgenza della malattia di Alzheimer. Lo studio, che apre la strada a nuove strategie terapeutiche e preventive, è pubblicato sulla rivista PLoS Pathogens*

Le fastidiose vescicole provocate sulle labbra dal virus herpes simplex 1 (HSV-1), che di solito si presentano ripetutamente nel corso della vita, finora non erano mai state associate alla comparsa di patologie neurodegenerative. In particolare, poco o nulla si sapeva dei danni che le numerose recidive di tale infezione possono generare a carico del cervello.

Un nuovo studio, condotto da un team di ricercatori italiani coordinato da Anna Teresa Palamara del Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive della Sapienza, nei laboratori affiliati all'Istituto Pasteur Italia, in collaborazione con l'Istituto di Farmacologia traslazionale del Cnr di Roma (Giovanna De Chiara), l'Università Cattolica-Fondazione Policlinico A. Gemelli Irccs (Claudio Grassi) e l'Irccs San Raffaele Pisana, ha messo in luce sperimentalmente, per la prima volta, che il **virus herpes simplex può contribuire all'insorgenza dell'Alzheimer**. La ricerca, finanziata da fondi del Ministero dell'Università e della Ricerca (PRIN 2015) e pubblicata sulla rivista PLoS Pathogens, ha aggiunto un importante tassello al filone di ricerca che da anni punta a chiarire il ruolo degli agenti microbici nell'insorgenza delle malattie neurodegenerative.

Lo studio ha dimostrato, in un modello animale, che riattivazioni ripetute del virus inducono **la comparsa e l'accumulo nel cervello di biomarcatori di neurodegenerazione** tipici della malattia di Alzheimer, quali il peptide beta-amiloide (principale componente delle placche senili), la proteina tau iperfosforilata (che forma grovigli neurofibrillari) e **neuroinfiammazione**. L'accumulo di questi biomarcatori molecolari di malattia si accompagna a deficit cognitivi che diventano irreversibili con l'aumentare del numero delle riattivazioni virali.

«Le recidive delle ben note vescicole - spiega Anna Teresa Palamara - sono dovute al fatto che il virus si annida, in forma latente, in alcune cellule nervose situate fuori dal cervello. In seguito a diverse **condizioni di stress** (quali ad esempio infezioni concomitanti, calo delle difese immunitarie, esposizione a radiazioni ultraviolette, ecc.) il virus si riattiva, va incontro a **replicazione e successiva diffusione** alla regione periorale. In alcuni soggetti - aggiunge Palamara - il virus riattivato può raggiungere anche il cervello producendo in quella sede danni che tendono ad accumularsi nel tempo».

In studi precedenti, condotti in modelli cellulari, i ricercatori avevano già dimostrato che il virus herpes simplex è in grado di promuovere la formazione di biomarcatori molecolari di neurodegenerazione. «La novità più rilevante di questo lavoro - osserva Giovanna De Chiara - consiste nell'aver validato questi risultati in un modello animale (topi)



e nell'aver dimostrato che l'accumulo di questi biomarcatori si associa a **deficit di memoria**, che è senza dubbio il tratto caratterizzante della malattia di Alzheimer”.

“Non tutti coloro che soffrono di herpes labialis – aggiunge Grassi – devono temere di andare incontro a neurodegenerazione.

**In attesa di conferme di natura clinica nell'uomo**, la nostra ricerca suggerisce comunque che negli individui nei quali si stabilisce un'infezione erpetica latente nel cervello, la ripetuta riattivazione del virus nel corso degli anni costituisce un fattore di rischio aggiuntivo per l'insorgenza della malattia di Alzheimer. Risulta, pertanto, fondamentale comprendere quali siano i fattori genetici e/o metabolici dai quali dipende che il virus raggiunga il cervello e lì si annidi in forma latente”.

“I nostri risultati suggeriscono – conclude Palamara – la necessità di prestare una maggior attenzione al nesso tra agenti microbici e neurodegenerazione, e di lavorare alla messa a punto di **nuove strategie terapeutiche e/o preventive** finalizzate a limitare le riattivazioni virali e la diffusione del virus nel cervello”.

Riferimenti:

*Recurrent herpes simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice - De Chiara, G., Piacentini, R., Fabiani, M., Mastrodonato, A., Marocci, M. E., Limongi, D., Napoletani, G., Proto, V., Coluccio, P., Celestino, I., Li Puma, D. D., Grassi, C., Palamara A. T. - PLoS Pathogens 2019*

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007617>

## San Martino di Genova, «I nostri polpi ci insegnano i segreti delle neuroscienze»

Di Bruno Viani, estratto dal *Il Secolo XIX* del 12 Marzo 2019

Genova - Cosa ci fa una colonia di polpi all'ospedale San Martino? «Abbiamo molto da imparare dai cefalopodi, i più intelligenti tra gli invertebrati, sulle sinapsi e i collegamenti neurali - racconta Letizia Zullo, 42 anni, biologa dell'Iit specializzata in neuroscienze e da una vita studiosa di questi animali marini - oggi li studiamo soprattutto su due fronti: il primo è quello della rigenerazione cellulare, perché i polpi sono in grado di far ricrescere pezzi di tentacoli.

Ma altrettanto importante è lo studio dei meccanismi che consentono al loro cervello di coordinare il movimento di otto arti completamente snodati: è un'attività molto più complessa di quella che compiamo noi con le nostre braccia e gambe».



## Lo stabulario del San Martino

I polpi (*Octopus vulgaris*) sono gli ultimi arrivati e la colonia meno numerosa e più affascinante della struttura semplice dipartimentale di Animal facility presso il Centro di biotecnologie avanzate Cba del San Martino.

Gli altri ospiti? «Attualmente abbiamo circa 5.000 topi e alcune centinaia di ratti oggetto di studi che portano a conoscere molti meccanismi che troviamo nell'uomo - dice Michele Cilli, 60 anni, responsabile della struttura - ad esempio la replicazione delle cellule tumorali. Si parla di sperimentazione su animali, mai di vivisezione. E siamo a servizio di tutte le realtà cittadine dove si fa ricerca, dall'Iit al Gaslini».

Un tempo - ma si parla di un passato lontano - presso quasi tutti i padiglioni del San Martino esistevano degli “stabulari”, spazi per allevare animali per gli esperimenti. «Era un'epoca in cui non esisteva quasi regolamentazione e si è protratta fino a 25 anni fa».

## Publicazioni

(da Pubmed, Febbraio 2019)

**Torrisi SA, Leggio GM, Drago F, Salomone S. Therapeutic Challenges of Post-traumatic Stress Disorder: Focus on the Dopaminergic System.** Front Pharmacol. 2019 Apr 17;10:404. doi: 10.3389/fphar.2019.00404.

Raffaele M, Pittalà V, Zingales V, Barbagallo I, Salerno L, Li Volti G, Romeo G, Carota G, Sorrenti V, Vanella L. **Heme Oxygenase-1 Inhibition Sensitizes Human Prostate Cancer Cells towards Glucose Deprivation and Metformin-Mediated Cell Death.** Int J Mol Sci. 2019 May 27;20(10). pii: E2593. doi: 10.3390/ijms20102593.

Veroux M, Bottino R, Santini R, Bertera S, Corona D, Zerbo D, Li Volti G, Ekser B, Puzzo L, Raffaele M, Lo Bianco S, Giaquinta A, Veroux P, Vanella L. **Mesenteric lymph nodes as alternative site for pancreatic islet transplantation in a diabetic rat model.** BMC Surg. 2019 Apr 24;18:126. doi:10.1186/s12893-018-0452-x.

**Gulino R, Vicario N, Giunta MAS, Spoto G, Calabrese G, Vecchio M, Gulisano M, Leanza G, Parenti R. Neuromuscular Plasticity in a Mouse Neurotoxic Model of Spinal Motoneuronal Loss.** Int J Mol Sci. 2019 Mar 26;20(6). pii: E1500. doi: 10.3390/ijms20061500.

**Vicario N, Bernstock JD, Spitale FM, Giallongo C, Giunta MAS, Li Volti G, Gulisano M, Leanza G, Tibullo D, Parenti R, Gulino R. Clobetasol Modulates Adult Neural Stem Cell Growth via Canonical Hedgehog Pathway Activation.** Int J Mol Sci. 2019 Apr 23;20(8). pii: E1991. doi: 10.3390/ijms20081991. PMID: 31018557

**Vicario N, Pasquinucci L, Spitale FM, Chiechio S, Turnaturi R, Caraci F, Tibullo D, Avola R, Gulino R, Parenti R, Parenti C. Simultaneous Activation of Mu and Delta Opioid Receptors Reduces Allodynia and Astrocytic Connexin 43 in an Animal Model of Neuropathic Pain.** Mol Neurobiol. 2019 Apr 28. doi: 10.1007/s12035-019-1607-1. PMID: 31030416

A cura di Gian Marco Leggio e Domenico Sicari