



Direttore: Prof. Filippo Drago

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotechnologiche

## Le ultime dal Dipartimento

### Report del SIBBM Seminar - Catania, 27 Novembre 2018

di Vito De Pinto



Il 27 novembre, in una splendida giornata di sole in cui l'Etna innevato si stagliava all'orizzonte del nuovo edificio della Torre Biologica dell'Università di Catania, si è svolto il SIBBM Seminar intitolato "The outer mitochondrial membrane: biogenesis and functions at the interface between the organelle and the cytosol".

La Torre Biologica, inaugurata da un paio di anni, ospita il Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotechnologiche dell'Università (BIOMETEC) ed i centri servizio BRIT (Bio-Nanotech Research and Innovation Tower) and CAPIR (Center for Advanced Preclinical in vivo Research). In esso sono dislocati circa 80 docenti che rappresentano la maggior parte dei ricercatori nelle discipline biomolecolari dell'Area 05 e dei settori preclinici della Scuola di Medicina.

Il SIBBM Seminar è stato organizzato nell'Aula Magna del BIOMETEC. Dopo i saluti di rito pronunciati dal rappresentante del Magnifico Rettore e dal Direttore del Dipartimento BIOMETEC, prof. Filippo Drago, il prof. De Pinto, organizzatore dell'evento, ordinario di Biologia Molecolare e afferente allo stesso Dipartimento, ha presentato l'iniziativa. In una prima fase ha presentato la Società di Biologia Molecolare, le sue iniziative e l'ampia offerta di notizie, informazioni ed iniziative disponibili per i Soci, soprattutto grazie al ricco sito web e alla newsletter mensile. Successivamente ha presentato le finalità scientifiche dell'evento che è stato centrato sui nuovi ruoli e sulla rilevanza della membrana mitocondriale esterna nei suoi rapporti con i meccanismi e le strutture presenti nella cellula.

Il primo relatore è stato il prof. Doron Rapaport, dell'Università di Tuebingen (DE), che ha presentato una lecture di ampio respiro, intitolata "Biogenesis of mitochondrial outer membrane proteins in evolutionary context" sui meccanismi di targeting delle proteine neo-sintetizzate con mRNA di origine nucleare verso l'organello.

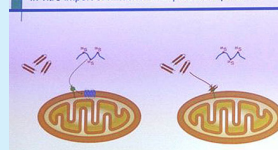
## Editoriale

di Filippo Drago

### Lo diceva Andreotti

La notizia buona è che l'Italia rappresenta il secondo Paese europeo, dopo la Germania, per numero di borse assegnate dal Consiglio Europeo della Ricerca (35 su 291) su un fondo di circa 600 milioni di euro. E' la conferma che i nostri ricercatori sono tra i migliori del Vecchio Continente. La notizia cattiva è, però, che il nostro Paese è solo l'ottavo più scelto dai ricercatori destinatari di queste borse per svolgere la propria ricerca. E mi sovviene il dubbio che la sfiducia di questi brillanti ricercatori nei confronti dell'Università di provenienza non è solo dovuta alla possibile limitata disponibilità di attrezzature, né all'incertezza del futuro percorso professionale, ma anche alla sospettosità e diffidenza dei colleghi del luogo. Effetto della gelosia casalinga di chi teme di essere messo in ombra da un collega più bravo? A pensar male si fa peccato, ma spesso ci si azzecca...

In vitro import of mitochondrial precursor proteins



Il prof. Rapaport con esperimenti di mutagenesi e di inserzione post-traduzionale ha contribuito a chiarire in modo definitivo

le sequenze responsabili dell'indirizzamento delle proteine alla membrana mitocondriale esterna e dei macchinari transmembrana coinvolti in questo meccanismo. In particolare il prof. Rapaport ha descritto i meccanismi inserzionali in gioco per la classe di proteine transmembrana a beta-barrel, una classe di proteine esclusive della membrana esterna, tra cui si annoverano la porina (o VDAC), i canali Tom40 e Sam50, questi ultimi i componenti che permettono alle catene polipeptidiche di passare attraverso la membrana idrofobica per raggiungere i siti di folding ed il subcompartimento di destinazione finale.

La dr. Daniela Vitali, una Marie Curie PhD italiana che ha lavorato nel laboratorio del prof. Rapaport, ha completato la relazione precedente prendendo in esame i meccanismi di indirizzamento ed inserzione delle proteine che si ancorano nella membrana mitocondriale esterna grazie ad una o due alfa eliche transmembrana.



Il terzo relatore è stato il dr. Andrea Magri, assegnista di ricerca “Umberto Veronesi” presso l’Università di Catania, che ha riportato i risultati di caratterizzazione delle due isoforme del VDAC (Voltage Dependent Anion-selective Channel) della membrana mitocondriale esterna nel

lievito *S. cerevisiae*. La relazione ha riportato dati appena pubblicati ed altri ancora sottomessi, che dimostrano come le due isoforme hanno la stessa attività funzionale. In condizioni fisiologiche vi è un’enorme disproporzione di espressione fra le due isoforme (la  $\gamma$ VDAC2 è pochissimo rappresentata) e dall’analisi microarray non risulta che vi sia un’immediata regolazione reciproca fra i due geni. Tale regolazione, intesa come espressione compensatoria di una isoforma in assenza dell’altra, si verifica solo a seguito di stimoli particolari.



Il successivo relatore è stato il prof. Michelangelo Campanella dell’Università di Londra (RVC, UK), che recentemente ha conseguito l’ERC consolidator, il quale ha riportato importantissimi risultati in via di pubblicazione su *Nature* che descrivono la capacità della membrana esterna

mitocondriale di formare contatti stabili con la membrana nucleare. La proteina responsabile della connessione sarebbe un’altra proteina della membrana mitocondriale esterna, denominata TSP0, una volta conosciuta come recettore periferico delle benzodiazepine, la cui funzione primaria non era stata finora definita o chiarita.



Infine la prof. Angela Messina, associato di Biologia Molecolare nel Dipartimento di Biologia e Geologia dell’Università di Catania, ha descritto le sue recenti scoperte sul funzionamento del gene per la isoforma 1 del VDAC di *Drosophila melanogaster*. Nell’insetto vengono espressi

due mRNA alternativi, che si differenziano soltanto per la 5’UTR ma hanno identica sequenza codificante. Uno dei due trascritti non produce la proteina, mentre l’altro è funzionante in questo rispetto. Per mezzo di un’ampia analisi della trascrizione dei due messaggi, delle proteine e degli RNA che con essi interagiscono, è stato scoperto che il mRNA alternativo non produttivo compete sul ribosoma e contribuisce a mantenere sotto controllo i livelli di proteina nella cellula. Infatti una marcata sovra-espressione del VDAC sarebbe dannosa per la cellula, per la potenzialità della proteina canale di inserirsi aspecificamente anche in altre membrane alterando gli equilibri ionici.

In conclusione, il Seminario SIBBM ha avuto pieno successo, catalizzando la presenza e l’interesse di un centinaio di studenti di master, dottorato o scuola di specializzazione e di numerosi ricercatori e docenti, presenti sino alla fine. È stata l’occasione per fare il punto su un compartimento cellulare, la membrana mitocondriale esterna, piuttosto negletta nei tempi passati, ma la cui funzione di confine fra l’organello detentore dei metabolismi energetici ed il resto della cellula, che sfrutta la produzione dello stesso, deve essere considerata di strategica importanza. Non è un caso che negli ultimi anni alcune delle strutture di questa membrana siano state proposte come potenziali target farmacologici.

Infine è stato riconosciuto il contributo che la SIBBM produce nel promuovere la diffusione della ricerca e della cultura scientifica in generale, una funzione che è sempre più importante e che nel Sud del paese riveste un valore speciale.

## Le ultime dall’Ateneo Saperi e Mirabile siciliane, in mostra al Palazzo centrale il patrimonio dell’Ateneo

Inaugurata questa mattina la mostra rappresentativa di tutti i beni materiali e immateriali che l’Ateneo possiede (a cura del SiMuA)

Estratto dal Bollettino d’Ateneo 2 dicembre 2018

di Mariano Campo



All’ingresso il visitatore viene accolto da un antico gonfalone del Sicularum Gymnasium e dagli austeri busti di Mario Rapisardi e Luigi Capuana, che ne furono insigni docenti. Varcando le altre stanze, è invece un susseguirsi di collezioni scientifiche, archeologiche, botaniche, minerali e naturalistiche, che vogliono offrire al pubblico una prima ma concreta idea di quel cospicuo patrimonio dei saperi e dei beni che sono il frutto dello svolgersi della secolare attività di ricerca, di didattica e di divulgazione dell’Ateneo catanese, il più antico della Sicilia.

S’intitola proprio così, “**I Saperi e le Mirabilia siciliane**” la mostra che è stata inaugurata questa mattina dal rettore Francesco Basile e dall’assessore regionale al Turismo Sandro Pappalardo, nei locali al piano terra del Palazzo centrale dell’Università di Catania.

L’esposizione curata dal Sistema Museale d’Ateneo (Simua) con il contributo dell’Assessorato ai Beni culturali e all’Identità Siciliana della Regione Siciliana, sarà visitabile gratuitamente fino al prossimo 22 dicembre, dal lunedì al sabato dalle 10 alle 14 e dalle 15 alle 19 (esclusi festivi), e offre un ‘assaggio’ di tutto ciò che è esposto nelle varie strutture museali universitarie già esistenti (Monastero dei Benedettini, Orto Botanico, Museo di Zoologia e Casa delle farfalle, Villa Zingali Tetto, Torre Biologica, Città della Scienza): collezioni, raccolte, patrimonio storico-artistico, ma anche tradizioni della ricerca e ritratti e testimonianze di grandi personalità dell’Ateneo.

Ceramiche e reperti archeologici, antichi testi e documenti, come le pergamene di laurea settecentesche, crani, scheletri e reperti anatomici, antichi microscopici e strumenti di misurazione, tavole e progetti di illustri architetti siciliani, minerali, insetti, sementi rappresentative delle biodiversità siciliane, animali impagliati, e altro ancora: “In queste sale – ha sottolineato la delegata al Simua, **Germana Barone**, curatrice della mostra – è esposta solo una piccola parte di questo immenso patrimonio, che noi invitiamo ad andare a scoprire presso le altre strutture universitarie”.

“E’ una mostra davvero molto importante – ha osservato il rettore **Basile**, ringraziando tutti coloro che hanno contribuito alla sua realizzazione –, perché testimonia il nostro tentativo di valorizzare e rendere fruibile questo patrimonio scientifico, chiamando a raccolta un pubblico di visitatori che non sia soltanto accademico e, perché no? anche molti turisti che giornalmente visitano il Palazzo centrale dell’Università. Per questo siamo grati alla Regione siciliana che non ha fatto mancare il proprio sostegno”. “Il governo Musumeci non poteva perdere questa occasione – ha aggiunto l’assessore **Pappalardo** –, che testimonia ancora una volta la vivacità dell’Ateneo e la sua capacità di progettare iniziative di ampio respiro che oltretutto contribuiscono ad arricchire l’offerta turistica per tutti coloro che visitano Catania”.



I percorsi didattico-educativi a disposizione dei visitatori riguardano la storia dell'Ateneo (con materiali provenienti da Collezione storico-artistica, Archivio Storico, Archivio Ceramografico), la giurisprudenza e la ricerca storica (con materiali custoditi nella Collezione storico-artistica e nel Fondo storico della Biblioteca di Scienze giuridiche), il progresso nella ricerca medica e fisica (con materiali custoditi nel Museo di Biologia e Anatomia Umana "Lorenzo Bianchi" e nella Collezione di strumenti antichi della Fisica), la progettazione del territorio e la ricerca con materiali custoditi nel Museo della Rappresentazione, l'archeologia del territorio e la ricerca (con materiali custoditi nel Museo di Archeologia, nel Museo della Fabbrica del Monastero dei Benedettini, e nella Collezione archeologica del Polo regionale di Catania per i siti culturali) e, infine, l'ambiente naturale e la ricerca (con materiali che provengono dai Museo di Mineralogia, Petrografia e Vulcanologia, di Paleontologia, di Zoologia e Casa delle farfalle, dall'Orto Botanico ed Herbarium, e dalle collezioni di Strumenti di misura di Scienze della Terra, Entomologica, di Agrobiodiversità e dalla Banca del Germoplasma).

## Le ultime dal Mondo

### Italian scientists protest funding for vaccine-safety investigation

**The National Order of Biologists made a €10,000 donation to a group that questions the safety of vaccines.**

*Estratto da Nature News del 13 dicembre 2018*

Some scientists in Italy are up in arms over a donation from the organization that oversees the nation's professional biology qualification to an advocacy group that opposes the country's policy of mandatory childhood vaccination.

The news comes as Italian politicians debate whether to continue with the mandatory vaccination policy, which was introduced in 2017 and requires parents to provide proof of ten routine vaccinations when enrolling their children in nurseries and preschools.

The group, Corvelva, announced that it had received €10,000 (US\$11,350) from the Italian National Order of Biologists (ONB) on 26 October and says that it plans to use the money for research that investigates the safety and efficacy of commonly used vaccines.

Corvelva says that the research it proposes is necessary because previous studies it has funded, which have not yet been published in a peer-reviewed journal, indicate that some vaccines contain impurities, or lack the active ingredients they claim to contain.

ONB president Vincenzo D'Anna told *Nature* in an e-mail interview that there is a need for truly independent vaccine research because, in his opinion, work conducted in public laboratories and at universities is usually influenced or funded by companies that produce vaccines.

"The goal is to contribute to complete the biological and chemical analyses on vaccines," he said in the interview, part of which the ONB has published in its Bulletin.

#### Rigorous testing

But many scientists dismiss the need for the additional research — on the grounds that vaccines are already rigorously tested — and are flummoxed by the ONB's decision to donate to Corvelva. "My first reaction was

bewilderment," says geneticist Gerolamo Lanfranchi of the University of Padova.

Membership in the ONB confers certification for positions in the biological sciences in Italy — such as roles in nutrition, public health or environmental services. The ONB collaborates with university biology departments, including the University of Padova, to organize qualifying examinations for membership. The order has about 50,000 members who each pay an annual membership fee of €120.

"There's solid evidence that vaccines work and are safe," says virologist Giorgio Palù at the University of Padova, who is president of the European and Italian societies for virology.

The large-scale, expensive studies that test vaccines' efficacy and monitor for adverse side effects are regulated and supervised by national and international health agencies and are "far more accurate than tests that could be done with €10,000", says Gennaro Ciliberto, a molecular biologist at the University of Catanzaro Magna Graecia and president of the Italian Federation for the Life Sciences, which includes 14 scientific societies.

Once vaccines are approved, these agencies continue to monitor them by testing batches and production facilities for safety, as well as tracking adverse reactions, he adds.

But Marchi says that studies that monitor adverse reactions don't track participants for long enough after they have been vaccinated, and so "cannot exclude the possibility that vaccines are toxic". D'Anna emphasized that the donation to Corvelva is not the full amount that will be spent on the research. "Ours was a contribution among many," he said.

Corvelva has collected more than €50,000 so far, says Marchi. The organization will use the money to check whether the components of widely used vaccines are the same as those indicated on the label, and to look for contaminants. The tests will be done by still-undisclosed private analytical services, he says.

A team of researchers funded by Corvelva posted the methodology behind the organization's earlier studies on vaccine components to F1000Research, an online platform where articles are first published and then peer reviewed by invited referees. The one reviewer who looked at the paper did not approve it. Marchi says that this reviewer has requested further data that the researchers will provide, but adds it will take several years for the analyses of the vaccine components themselves to be completed, because Corvelva plans to analyse batches of every vaccine available.

Before then, Marchi says that the group hopes to influence the national debate on whether to continue with the 2017 mandatory-vaccination policy.

#### Legal decision

In September, Italy's newly elected government, a coalition between the populist Five Star Movement and right-wing Lega parties, extended until March 2019 a measure that allows parents to self-certify that their children have been vaccinated — instead of providing a doctor's note — during enrollment in nurseries, preschools and schools.

The Italian Senate's health committee is currently debating two bills that would change the 2017 mandatory-vaccine law. One, introduced by Lega senator Paolo Arrigoni, would scrap the requirement to provide proof of vaccination. The other, introduced by Five Star Movement senator Stefano Patuanelli, calls for obligatory vaccinations only in areas where vaccination rates are low, or in cases of epidemics. If approved by the Senate's health



committee, the bills would then have to be voted on by the Senate and the House before they become law.

“We need to bring our results to politicians, now that they’re drafting legislation on obligatory vaccinations,” Marchi says.

Giovanni Maga, a molecular biologist at the National Research Council’s Institute of Molecular Genetics in Pavia, worries that, at a time of heated political debate on obligatory vaccinations, the ONB’s decision to fund this research could affect public opinion by increasing distrust of vaccines.

But D’Anna rejected this idea. On the contrary, he said, more people will choose to vaccinate their kids if “we could guarantee them the absolute safety of vaccines”. D’Anna said that neither he nor the ONB can be in any way defined as ‘no-vax’, a term that in Italy refers to people who are against vaccinations, and says that he has never questioned the efficacy of vaccines.

“The ONB and the biologists know well the merits of vaccines, and want to know all the rest about their safety,” he said.

### Ongoing debate

The debate about the donation follows criticism of a conference to celebrate the ONB’s 50th anniversary in March. Some academics and scientific societies — including the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine and Public Health — urged the ONB to revise the agenda because they were concerned that anti-vaccine ideas could be promoted, although the ONB rejects this criticism.

Both the donation and the choice of speakers at the March meeting are included in a petition calling for the Ministry of Health, which oversees the governance of the ONB, to remove D’Anna as ONB president. The petition, created by three graduate biology students who formed a group called Biologists for Science in the wake of the controversy over the March meeting, says that these and other actions by the ONB endanger public health and discredit the scientific community.

In a telephone interview with *Nature*, D’Anna said he won’t step down. And in the e-mail interview, he dismissed the seriousness of the petition because it was launched by students. He said that those who want to verify whether “hundreds of biological and chemical impurities” can harm children do not endanger public health.

Lorenzo Elli, a molecular biologist at the Circolo Hospital in Varese who is registered with the ONB, says he signed the petition to show his disapproval for the donation to Corvelva. He says that he considered not renewing his membership, but decided against it because he must be registered with the order to work in public health care.

A spokesperson for the Italian Ministry of Health says that it has received “a report on the matter” of the ONB donation to Corvelva, and that the ministry asked the ONB “to provide information on the subject”.

“As soon as the required information has been acquired, the assessments of competence will be carried out,” says the spokesperson. The ministry doesn’t fund the ONB, but it is tasked with ensuring that the governing board abides by its duties.

doi: 10.1038/d41586-018-07464-0

## Publicazioni

(da Pubmed, Ottobre 2018)

**Bucolo C, Gozzo L, Longo L, Mansueto S, Vitale DC, Drago F.** Long-term efficacy and safety profile of multiple injections of intravitreal dexamethasone implant to manage diabetic macular edema: A systematic review of real-world studies. *J Pharmacol Sci.* 2018 Nov 20. pii: S1347-8613(18)30202-0. doi: 10.1016/j.jpshs.2018.11.001. [Epub ahead of print] Review.

Stark T, Ruda-Kucerova J, Iannotti FA, D’Addario C, **Di Marco R, Pekarik V, Drazanova E, Piscitelli F, Bari M, Babinska Z, Giurdanella G, Di Bartolomeo M, Salomone S, Sulcova A, Maccarrone M, Wotjak CT, Starcuk Z Jr, Drago F, Mechoulam R, Di Marzo V, Micale V.**

Peripubertal cannabidiol treatment rescued behavioral and neurochemical abnormalities in MAM model of schizophrenia. *Neuropharmacology.* 2018 Nov 26. pii: S0028-3908(18)30876-1. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.035.

D’Amico AG, Maugeri G, Rasà D, Federico C, Saccone S, **Lazzara F, Fidilio A, Drago F, Bucolo C, D’Agata V.** NAP modulates hyperglycemic-inflammatory event of diabetic retina by counteracting outer blood retinal barrier damage. *J Cell Physiol.* 2018 Oct 30. doi: 10.1002/jcp.27331

**Platania CBM, Leggio GM, Drago F, Salomone S, Bucolo C.** Computational systems biology approach to identify novel pharmacological targets for diabetic retinopathy. *Biochem Pharmacol.* 2018 Dec;158:13-26. doi: 10.1016/j.bcp.2018.09.016. Epub 2018 Sep 15.

Marranzano M, Ray S, Godos J, **Galvano F.** Association between dietary flavonoids intake and obesity in a cohort of adults living in the Mediterranean area. *Int J Food Sci Nutr.* 2018 Dec;69(8):1020-1029. doi: 10.1080/09637486.2018.1452900. Epub 2018 Mar 26.

Manzo G, Serra I, **Magri A, Casu M, De Pinto V, Ceccarelli M, Scorciapino MA.** Folded Structure and Membrane Affinity of the N-Terminal Domain of the Three Human Isoforms of the Mitochondrial Voltage-Dependent Anion-Selective Channel. *ACS Omega.* 2018 Sep 30;3(9):11415-11425. doi: 10.1021/acsomega.8b01536. Epub 2018 Sep 19. PubMed PMID: 30320261; PubMed Central PMCID: PMC6173511.

Saletti R, Reina S, Pittalà MGG, **Magri A, Cunsolo V, Foti S, De Pinto V.** Post-translational modifications of VDAC1 and VDAC2 cysteines from rat liver mitochondria. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018 Sep;1859(9):806-816. doi: 10.1016/j.bbabi.2018.06.007. Epub 2018 Jun 8. PubMed PMID: 29890122.

**Magri A, Reina S, De Pinto V.** VDAC1 as Pharmacological Target in Cancer and Neurodegeneration: Focus on Its Role in Apoptosis. *Front Chem.* 2018 Apr 6;6:108. doi: 10.3389/fchem.2018.00108. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 29682501; PubMed Central PMCID: PMC5897536.

Guardiani C, **Magri A, Karachitos A, Di Rosa MC, Reina S, Bodrenko I, Messina A, Kmita H, Ceccarelli M, De Pinto V.** yVDAC2, the second mitochondrial porin isoform of *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim Biophys Acta Bioenerg.* 2018 Apr;1859(4):270-279. doi: 10.1016/j.bbabi.2018.01.008. Epub 2018 Feb 2. PubMed PMID: 29408701.

Reina S, **De Pinto V.** Anti-Cancer Compounds Targeted to VDAC: Potential and Perspectives. *Curr Med Chem.* 2017;24(40):4447-4469. doi: 10.2174/0929867324666170530074039. Review. PubMed PMID: 28554318.

Reina S, **Guarino F, Magri A, De Pinto V.** VDAC3 As a Potential Marker of Mitochondrial Status Is Involved in Cancer and Pathology. *Front Oncol.* 2016 Dec 23;6:264. doi: 10.3389/fonc.2016.00264. eCollection 2016. Review. PubMed PMID: 28066720; PubMed Central PMCID: PMC5179545.

Saletti R, Reina S, Pittalà MG, Belfiore R, Cunsolo V, Messina A, **De Pinto V, Foti S.** High resolution mass spectrometry characterization of the oxidation pattern of methionine and cysteine residues in rat liver mitochondria voltage-dependent anion selective channel 3 (VDAC3). *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2017 Mar;1859(3):301-311. doi: 10.1016/j.bbmem.2016.12.003. Epub 2016 Dec 16. PubMed PMID: 27989743.