

CONNECTOMIC NEURODEGENERATION AND CARCINOGENESIS (CONNETTOMICA NEURODEGENERAZIONE E CARCINOGENESI)

Responsabile Scientifico: Prof Michele Papa

Componenti:

Prof. A. De Luca

Prof. A. Mezzogiorno

Prof. C. Passiatore

Prof. B. Valentino

DESCRIZIONE SINTETICA DELLE LINEE DI RICERCA

1) Analisi del Connettoma in modelli animali mediante two photon imaging e in soggetti umani affetti da Disordini della Coscienza mediate fMRI

La valutazione dei pazienti affetti da disturbi della coscienza (DOC) a seguito di lesioni cerebrali è attualmente condotta sulla base della storia e dell'esame clinico e dell'imaging strutturale. Tuttavia, la diagnosi è suscettibile di notevoli variazioni in base alla metodologia e all'esperienza del clinico. Inoltre, la diagnosi fonda molto sulla capacità del paziente di essere consapevole di sé e dell'ambiente, mediante risposte motorie riproducibili e coerenti verso stimoli specifici. Quest'approccio è pertanto soggetto ad errori, perché i pazienti possono essere incapaci di produrre in modo chiaro risposte, indipendentemente dal grado di coscienza. Per questo motivo, pazienti con minima coscienza possono essere indistinguibili da quelli in stato vegetativo. Lo scopo del nostro studio è quello di implementare il valore diagnostico e prognostico delle tecniche di neuroimaging funzionale come un complemento nella valutazione clinica in pazienti affetti da DOC, specialmente in pazienti post-anossici, che rappresentano un gruppo in incremento, a seguito del miglioramento delle tecniche di rianimazione, e hanno la prognosi peggiore. Pazienti post-anossici affetti da DOC, saranno studiati per sei mesi, periodo durante il quale sarà ripetuta la valutazione neuropsicologica e effettuate almeno tre scansioni fMRI. Sarà valutata la connettività funzionale nello stato di riposo in rapporto al tempo, e nel corso delle tre osservazioni la relazione tra struttura, funzione e valutazione clinica, tenendo conto dei possibili effetti della riabilitazione e dei trattamenti farmacologici. Nel contempo, mediante specifici paradigmi di stimolazione sarà valutata la persistenza residua di una potenziale capacità cognitiva

2) Neurodegenerazione in un modello sperimentale di MS

Correlazione spazio-temporale tra deficit neurologico (funzioni motorie e sensitive) ed attivazione gliale (analisi in-situ di markers gliali nella corteccia e nel midollo spinale) a vari stadi della patologia (da pre-clinico a patologico) rispetto ad animali controllo (SHAM). Meccanismi molecolari associati all'astrogliosi reattiva.

Costruzione di "network maps" delle interazioni proteina-proteina Caratterizzazione dei meccanismi molecolari associati all'astrogliosi reattiva mediante studi biochimici e morfomolecolari (immunoblot, immunocitochimica, citofluorimetria, trascrittoma, inibizione farmacologica e tecniche siRNA) di meccanismi che modulano: plasticità synaptica (componenti Glutamatergica/GABAergica, ed in-vivo live-imaging dei transienti di Ca²⁺ neuronale/astrocitico mediante TPLM); metabolismo (maturazione, degradazione e secrezione) di neurotrofine (analisi di proNGF/NGF e proBDNF/BDNF ed attività di metalloproteinasi (MMPs) e calpaine Ca²⁺-dipendenti); meccanismi di eccitotossicità, sopravvivenza neuronale e funzionalità mitocondriale/stress ossidativo; metabolismo energetico; cross-talk apoptosi/autofagia; e relativi meccanismi epigenetici (fattori trascrizionali, HDAC e profili di metilazione).

Costruzione ed analisi di un database funzionale che correli dati di trascrittoma Utilizzo dei risultati delle analisi biomolecolari (trascrittoma e meccanismi epigenetici) e funzionali

(mitocondri, flussi metabolici ed autofagici) per identificare i networks regolativi a livello neurogliale che sostengono il fenotipo patologico.

Identificazione dei pathways alterati Costruzione di modelli matematici dei networks.

3) Carcinogenesi

Il Glioblastoma multiforme umano (GBM) è la forma più maligna dei tumori cerebrali umani. Una caratteristica del GBM è la marcata presenza nel tumore di un infiltrato composto da microglia / macrofagi e linfociti. Lo scopo del nostro studio è diretto alla comprensione del ruolo del sistema delle chemochine CX3CL1 e del suo recettore CX3CR1 nel modello murino GL261 di glioma maligno. L'analisi di "in situ hybridization" ha identificato CX3CL1 e CX3CR1 nei tumori GL261. Il significato della delezione di CX3CR1 sulla crescita dei gliomi GL261 intracraniche e l'infiltrazione di cellule immunitarie sarà studiata in C57BL /6 con gene-deleto CX3CR1. Lo scopo è di valutare il ruolo del sistema delle chemochine sulla gliomagenesi e sulla migrazione di microglia e linfociti in GL261

ATTIVITÀ NEL TRIENNIO 2011-2013

a) Partecipazione a progetti di ricerca

- 1) Sperimentazione in vitro ed in vivo dell'attività analgesica ed antinfiammatoria dell'adenosina-5-trifosfato-2,3-dialdeide (oATP) (MEDESTEA R&P S.p.A)
- 2) Peptidi da NGF quali farmaci innovativi nelle malattie neurodegenerative periferiche (PRIMM S.r.l.)
- 3) Progetto "SYSBIONET" infrastruttura di ricerca prevista nella ROADMAP ESFRI (Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare del CNR)

b) Prodotti

1. Marcello L, Cavaliere C, Colangelo AM, Bianco MR, Cirillo G, Alberghina L, Papa M. Remodelling of supraspinal neuroglial network in neuropathic pain is featured by a reactive gliosis of the nociceptive amygdala. *Eur J Pain*. 2013 Jul;17(6):799-810. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00255.x. Epub 2012 Nov 27. PubMed PMID: 23193101.
2. Maggio N, Cavaliere C, Papa M, Blatt I, Chapman J, Segal M. Thrombin regulation of synaptic transmission: implications for seizure onset. *Neurobiol Dis*. 2013 Feb;50:171-8. doi: 10.1016/j.nbd.2012.10.017. Epub 2012 Oct 25. PubMed PMID: 23103417.
3. Cirillo G, De Luca D, Papa M. Calcium imaging of living astrocytes in the mouse spinal cord following sensory stimulation. *Neural Plast*. 2012;2012:425818. doi: 10.1155/2012/425818. Epub 2012 Oct 2. PubMed PMID: 23091738; PubMed Central PMCID: PMC3468146.
4. Bianco MR, Cirillo G, Petrosino V, Marcello L, Soleti A, Merizzi G, Cavaliere C, Papa M. Neuropathic pain and reactive gliosis are reversed by dialdehydic compound in neuropathic pain rat models. *Neurosci Lett*. 2012 Nov 14;530(1):85-90. doi: 10.1016/j.neulet.2012.08.088. Epub 2012 Sep 12. PubMed PMID: 22981978.
5. Bruno MA, Fernández-Espejo D, Lehembre R, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Gosseries O, Lommers E, Napolitani M, Noirhomme Q, Boly M, Papa M, Owen A, Maquet P, Laureys S, Soddu A. Multimodal neuroimaging in patients with disorders of consciousness showing "functional hemispherectomy". *Prog Brain Res*. 2011;193:323-33. doi: 10.1016/B978-0-444-53839-0.00021-1. PubMed PMID: 21854972.
6. Colangelo AM, Cirillo G, Lavitrano ML, Alberghina L, Papa M. Targeting reactive astrogliosis by novel biotechnological strategies. *Biotechnol Adv*. 2012 Jan-Feb;30(1):261-71. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.06.016. Epub 2011 Jul 5. Review. PubMed PMID: 21763415.

7. Stanziano M, Foglia C, Soddu A, Gargano F, Papa M. Post-anoxic vegetative state: imaging and prognostic perspectives. *Funct Neurol*. 2011 Jan-Mar;26(1):45-50. Review. PubMed PMID: 21693088; PubMed Central PMCID: PMC3814506.
8. Soddu A, Vanhauzenhuysse A, Demertzi A, Bruno MA, Tshibanda L, Di H, Mélanie B, Papa M, Laureys S, Noirhomme Q. Resting state activity in patients with disorders of consciousness. *Funct Neurol*. 2011 Jan-Mar;26(1):37-43. Review. PubMed PMID: 21693087; PubMed Central PMCID: PMC3814510.
9. Cirillo G, Colangelo AM, Bianco MR, Cavaliere C, Zaccaro L, Sarmientos P, Alberghina L, Papa M. BB14, a Nerve Growth Factor (NGF)-like peptide shown to be effective in reducing reactive astrogliosis and restoring synaptic homeostasis in a rat model of peripheral nerve injury. *Biotechnol Adv*. 2012 Jan-Feb;30(1):223-32. doi: 10.1016/j.biotechadv.2011.05.008. Epub 2011 May 18. PubMed PMID: 21620945.
10. Bianco MR, Berbenni M, Amara F, Viggiani S, Fragni M, Galimberti V, Colombo D, Cirillo G, Papa M, Alberghina L, Colangelo AM. Cross-talk between cell cycle induction and mitochondrial dysfunction during oxidative stress and nerve growth factor withdrawal in differentiated PC12 cells. *J Neurosci Res*. 2011 Aug;89(8):1302-15. doi: 10.1002/jnr.22665. Epub 2011 May 6. PubMed PMID: 21557293.
11. Cavaliere C, Cirillo G, Bianco MR, Adriani W, De Simone A, Leo D, Perrone-Capano C, Papa M. Methylphenidate administration determines enduring changes in neuroglial network in rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Jan;22(1):53-63. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.04.003. Epub 2011 May 6. PubMed PMID: 21550213.
12. Soddu A, Vanhauzenhuysse A, Bahri MA, Bruno MA, Boly M, Demertzi A, Tshibanda JF, Phillips C, Stanziano M, Ovadia-Caro S, Nir Y, Maquet P, Papa M, Malach R, Laureys S, Noirhomme Q. Identifying the default-mode component in spatial IC analyses of patients with disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp*. 2012 Apr;33(4):778-96. doi: 10.1002/hbm.21249. Epub 2011 Apr 11. PubMed PMID: 21484953.
13. Campioni M., Severino A., Manente L., De Luca A., La Porta R., Vitiello A., Fiore P., Toldo S., Spugnini E.P., Paggi M.G., Baldi A. (2011): Identification of protein-protein interactions of human HtrA1. *Frontiers in Bioscience* 3:1493-1499.
14. Manente L., Sellitti A., Lucariello A., Laforgia V., De Falco M., De Luca A. (2011): Effects of 4-nonylphenol on the proliferation of AGS gastric cells. *Cell Proliferation* 44: 477-485.
15. Baldi A, De Luca A, Esposito V, Campioni M, Spugnini EP, Citro G. (2011): Tumor suppressors and cell-cycle proteins in lung cancer. *Patholog Res Int*. 1-12.
16. De Falco M., Manente L., Lucariello A., Baldi G., Fiore P., Laforgia V., Alfonso Baldi A., Iannaccone A., De Luca A. (2012): Localization and distribution of wolfram in human tissues. *Frontiers in Bioscience* 4: 1986-1998.
17. Mazzarella G., Esposito V., Bianco A., Ferraraccio F., Prati M.V., Lucariello A., Manente L., Mezzogiorno A., De Luca A. (2012): Inflammatory effects on human lung epithelial cells after exposure to diesel exhaust micron sub particles (PM1.0) and pollen allergens. *Environmental Pollution* 161: 64-69.
18. Esposito V., Manente L., Viglietti R., Parrella G., Parrella R., Gargiulo M., Sangiovanni V., Perna A., Baldi A., De Luca A., Chirianni A. (2012): Comparative transcriptional profiling in HIV-infected patients using human stress arrays: clues to metabolic syndrome. *In Vivo* 26: 237-242.
19. Mazzarella G., Bianco A., Lucariello A., Savarese L., Fiumarella A., Cerasuolo F., Ferraraccio F., De Luca A. (2012): Cardiovascular prosthetic surgery: an analysis of cellular and molecular patterns underlying valve implantation failure. *In Vivo* 26: 271-275.
20. Manente L., Lucariello A., Costanzo C., Viglietti R., Parrella G., Parrella R., Gargiulo M., De Luca A., Chirianni A., Esposito V. (2012): Suppression of pre adipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by anti-HIV drugs. *In Vivo* 26 :287-291.

21. Esposito V., Manente L., Lucariello A., Perna A., Viglietti R., Gargiulo M., Parrella R., Parrella G., Baldi A., De Luca A., Chirianni A. (2012): Role of FAP48 in HIV-associated lipodystrophy. *Journal of Cell Biochemistry* 113: 3446-3454.
22. Esposito V., Lucariello A., Savarese L., Cinelli M.P., Ferraraccio F., Bianco A., De Luca A., Mazzarella G. (2012): Morphology changes in human lung epithelial cells after exposure to diesel exhaust micron sub particles (PM_{1.0}) and pollen allergens. *Environmental Pollution* 171: 162-167.
23. Buommino E., Donnarumma G., Manente L., De Filippis A., Francesco Silvestri F., Iaquinto S., Tufano MA., De Luca A. (2012): The *Helicobacter pylori* protein HspB interferes with Nrf2/Keap-1 pathway altering the antioxidant response of AGS cells. *Helicobacter* 17: 417-425.
24. Esposito V., Verdina A., Manente L., Spugnini EP., Viglietti R., Parrella R., Pagliano P., Parrella G., Galati R., De Luca A., Baldi A., Montesarchio V, Chirianni A. (2013): [Amprenavir inhibits the migration in human hepatocarcinoma cell in vitro and the growth of xenografts in vivo.](#) *J Cell Physiol.* 228: 640-645.
25. Lorenzi T., Lorenzi M., Altobelli E., Marzioni D., Mensà E., Quaranta A., Paolinelli F., Morroni M., Mazzucchelli R., De Luca A., Procopio A.D., Baldi A., Muzzonigro G., Montironi R., Castellucci M. (2013): [HtrA1 in human urothelial bladder cancer: A secreted protein and a potential novel biomarker](#) *Int J Cancer.*133:2650-2661
26. Lucariello A., Trabucco E., Sellitto C., Perna A., Costanzo C., Manzo F., Laforgia V., Cobellis L., De Luca A., De Falco M. (2013): [Localization and modulation of NEDD8 protein in the human placenta.](#) *In Vivo.* 27: 501-506.
27. Berretta R, Patrelli TS, Faioli R, Mautone D, Gizzo S, Mezzogiorno A, Giordano G, Modena AB. Dedifferentiated endometrial cancer: an atypical case diagnosed from cerebellar and adrenal metastasis: case presentation and review of literature. *Int J ClinExpPathol.* 2013 Jul 15;6(8):1652-7. Print 2013. Review. PubMed PMID: 23923084; PubMed Central PMCID: PMC3726982.
28. Berretta R, Patrelli TS, Faioli R, Mautone D, Gizzo S, Mezzogiorno A, Giordano G, Bacchi Modena A. Secondary Müllerian system: an atypical case of tumor originating from vestigial Müllerian cells embedded in the peritoneum. *ClinGenitourin Cancer.* 2013 Sep;11(3):365-9. doi: 10.1016/j.clgc.2013.04.028. Epub 2013 Jun 22. PubMed PMID: 23800846.
29. Mazzarella G, Esposito V, Bianco A, Ferraraccio F, Prati MV, Lucariello A, Manente L, Mezzogiorno A, De Luca A. Inflammatory effects on human lung epithelial cells after exposure to diesel exhaust micron sub particles (PM_{1.0}) and pollen allergens. *Environ Pollut.* 2012 Feb;161:64-9. doi:10.1016/j.envpol.2011.09.046. Epub 2011 Nov 2. PubMed PMID: 22230069.
30. Valentino B., Valentino T., Passiatore C. I seni paranasali: loro significato in Neuropsicomorfologia, 2013; 1125-5595 *Medicina 2000* Volume: XIX - Pagg. 57- 60
31. Valentino B., Passiatore C. Significato Morfopsicologico dell'Anatomia dell'occhio, naso, orecchio. 2012, *Medicina 2000*; 1125-5595; Vol. XVIII (2); Pagg. 53-56
32. Passiatore C., Valentino B., Valentino R., L'elettromiografia nella diagnosi precoce delle deglutizioni patologiche in età scolare. 2011 *Medicina 2000*; 1125-5595; Vol. XVII; Pagg. 47-50.

c) Collaborazioni scientifiche con Università ed Enti sia nazionali che internazionali

- 1) Molecular Medicine Lab, Dept. Surgical Sciences, University of Milano-Bicocca
- 2) Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare (IBFM), Segrate (MI)
- 3) Dip. Biotecnologie e Bioscienze, Università Milano-Bicocca

- 4) Talpiot Medical Leadership Program, Department of Neurology, The Chaim Sheba Medical Center, Israele
5) Department of Neurobiology, The Weizmann Institute of Science, Israele

Categorie ISI-WEB di riferimento

ANATOMY AND MORPHOLOGY,
BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY,
BIOTECHNOLOGY AND APPLIED MICROBIOLOGY,
GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY,
GENETICS AND HEREDITY,
IMMUNOLOGY,
MEDICINE, RESEARCH AND EXPERIMENTAL
NEUROIMAGING
NEUROSCIENCES
ONCOLOGY

Settori Scientifico-Disciplinari di riferimento

BIO-16

Settori ERC

LS2_13
LS5_1,
LS5_2,
LS5_11

ELENCO DEI LABORATORI

Laboratorio di Morfologia delle Reti Neuronalì (Neural network morphological lab)

Gruppo di riferimento: Connettomica Neurodegenerazione e Carcinogenesi (Connectomic Neurodegeneration and Carcinogenesis)

Responsabile scientifico: Prof. Michele Papa

Responsabile della sicurezza: Prof. Michele Papa

Categorie ISI Web:

ANATOMY AND MORPHOLOGY,
BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY,
BIOTECHNOLOGY AND APPLIED MICROBIOLOGY,
GENETICS AND HEREDITY,
IMMUNOLOGY,
MEDICINE, RESEARCH AND EXPERIMENTAL
NEUROIMAGING
NEUROSCIENCES
ONCOLOGY

Categorie ERC:

LS2_13
LS5_1,
LS5_2,
LS5_11

SSD di riferimento:

BIO-16

Laboratorio di Colture Cellulari (Cell Culture Lab)

Gruppo di riferimento: Connettomic Neurodegenerazione e Carcinogenesi (Connectomic Neurodegeneration and Carcinogenesis)

Responsabile scientifico: Prof. Antonio De Luca

Responsabile della sicurezza: Prof. Antonio De Luca

Categorie ISI Web:

ANATOMY AND MORPHOLOGY,
BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY,
BIOTECHNOLOGY AND APPLIED MICROBIOLOGY,
GENETICS AND HEREDITY,
IMMUNOLOGY,
MEDICINE, RESEARCH AND EXPERIMENTAL
NEUROSCIENCES
ONCOLOGY

Categorie ERC:

LS2_13

LS5_1,

LS5_2,

LS5_11

SSD di riferimento:

BIO-16

Laboratorio di Preparativa Microscopica e Imaging Anatomico (Laboratory of Microscopy Preparation and Anatomical Imaging)

Gruppo di riferimento: Connettomic Neurodegenerazione e Carcinogenesi (Connectomic Neurodegeneration and Carcinogenesis)

Responsabile scientifico: Prof. Michele Papa

Responsabile della sicurezza: Prof. Michele Papa

Categorie ISI Web:

ANATOMY AND MORPHOLOGY,
BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY,
BIOTECHNOLOGY AND APPLIED MICROBIOLOGY,
GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY,
GENETICS AND HEREDITY,
IMMUNOLOGY,
MEDICINE, RESEARCH AND EXPERIMENTAL
NEUROIMAGING
NEUROSCIENCES
ONCOLOGY

Categorie ERC:

LS2_13

LS5_1,

LS5_2,

LS5_11

SSD di riferimento:

BIO-16