

FACOLTÀ DI FARMACIA
E MEDICINA



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



La Facoltà di Farmacia e Medicina presenta le attività di ricerca scientifica dei Dipartimenti di afferenza.

Highlighting the Research Activity of the Sapienza Faculty of Pharmacy and Medicine.

Aula Magna del Rettorato

22 e 23 febbraio 2023

POSTER

Abstract

Biosensori e sistemi di accumulo di energia	6
Studio di complessi metallici con attività biologiche e di metaboliti in matrici alimentari mediante l'applicazione della spettrometria di massa	8
Approcci metabolomici per la determinazione di metaboliti secondari	10
Reattori a flusso a base di 9-ammino-9-desossi-9-epi-chinina supportata per l'attivazione stereoselettiva di composti carbonilici	12
Selettori chirali totalmente sintetici: un utile strumento nell'analisi di prodotti naturali chirali difficili da determinare. C'è ancora spazio per lo sviluppo di nuove strutture?	14
Nanogel di ialuronico/colesterolo per il delivery oculare di sostanze terapeutiche	16
Nuove strategie per applicazioni nella veicolazione dei farmaci e nella rigenerazione tissutale: recenti progressi del laboratorio di bio-inspired devices for technology	18
Progettazione e Sintesi di Nuovi Agenti Antitumorali	20
Design e sintesi di nuovi agenti anti-infettivi	22
Caratterizzazione degli alimenti: un approccio multi-metodologico	24
Uso delle macchine di perfusione per il ricondizionamento del fegato ai fini di trapianto	26
Uso delle macchine di perfusione per il ricondizionamento del rene ai fini di trapianto	28
Innovazione tecnica e progresso tecnologico in Chirurgia Toracica e nel recupero della funzione respiratoria	30
Ricerca in Chirurgia Toracica oncologica	32
Il trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale con anatomia ostile	34
Clinical frailty scale (CFS) come strumento predittivo di outcomes sfavorevoli in pazienti sottoposti a trattamento endovascolare per aneurisma dell'aorta toraco-addominale	36
Studio randomizzato di confronto tra dissezione del compartimento centrale del collo e nessuna dissezione chirurgica in pazienti con carcinoma tiroideo iniziale, diagnostica pre-operatoria linfonodale del collo negativa e rischio molecolare intermedio-alto	38
Attività di ricerca in chirurgia dell'apparato digerente superiore e inferiore. Studio intraoperatorio della perfusione viscerale mediante fluoroangiografia con verde indocianina (FA-ICG) nella chirurgia dell'apparato digerente superiore. Ruolo dei nuovi fluorofori in chirurgia mini-invasiva coloretale e biliare	40
La nostra esperienza nel COVID-19	42
Tecniche di supporto extracorporeo nel paziente critico	44
Ricerca di potenziali bersagli molecolari farmacologici per il trattamento della degenerazione in patologie neurologiche e psichiatriche	46

Neuropsicofarmacologia dell'apprendimento e della memoria	48
Neuropsicofarmacologia del sistema cannabinoide e dei lipidi bioattivi	50
Farmacognosia, fitoterapia, e farmacologia del sistema enterico: approcci innovativi per strategie farmacologiche green	52
Neuropsicofarmacologia dei sistemi motivazionali, affettivi e interocettivi	54
Neurofisiologia clinica delle funzioni superiori cerebrali	56
Neurofisiologia del controllo cognitivo del comportamento nell'uomo e nei primati non umani	58
Attività fisica per migliorare fitness, salute e benessere	60
Neuroni, microglia, astrociti: le loro interazioni modellano la plasticità sinaptica e la funzione cerebrale	62
Neuroni, microglia, astrociti e cellule immunitarie: le loro interazioni modulano l'omeostasi cerebrale e la neuroinfiammazione	64
Biosegnali Cognitivi ed Emozionali, Storia della Medicina e Bioetica	66
Immunità innata, risposte infiammatorie e cancro	68
La risposta immunitaria ai virus	70
Approcci multi-omici per lo studio della fisiologia e patologia: dalla ricerca di base alla ricerca traslazionale	72
Dall'analisi molecolare delle vie di segnalazione oncogenetiche alla nanomedicina	74
Evoluzione molecolare dei virus e dei batteri antibiotico-resistenti, interazione ospite-patogeno	76
Ingegneria Tissutale e Modelli Preclinici per lo Studio dei Sistemi Cardiovascolare e Scheletrico	78
Oncologia di precisione: caratterizzazione molecolare e computazionale di biomarcatori diagnostici, prognostici e predittivi	80
Dinamiche cellulari e multi-cellulari nei processi di differenziamento e trans-differenziamento	82
Oncologia molecolare e medicina di precisione: comunicazione tra cellule tumorali e microambiente	84
La valutazione e l'implementazione dei test genetici e genomici	86
Un approccio integrato per prevenire e controllare le infezioni correlate all'assistenza all'interno dell'azienda ospedaliero-universitaria Policlinico Umberto I di Roma - Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive	88
Statistica Sanitaria e Biometria: attività di ricerca	90
Sistema immunitario e malattie infettive: dalla fase acuta a quella cronica fino alla prevenzione	92
Ricerca clinica nelle Malattie Infettive: stato dell'arte	94
Tre anni di pandemia Covid-19: quello che rimane	96
Interazione ospite microrganismo	98
Approcci innovativi per monitorare e contrastare "vecchi" e "nuovi" patogeni microbici	100

Approccio One-Health in parassitologia: zoonosi neglette a trasmissione alimentare e altre malattie parassitarie da elminti	102
Zanzare vettrici, malaria ed altre malattie trasmesse da vettori	104
Il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) sulle Nuove Sostanze Psicoattive (NPS): compiti e funzioni	106
Indagini post-mortem in Sapienza Università di Roma: presentazione delle attività diagnostiche con focus sulla medicina necroscopica	108
Valutazione dei dati relativi al contenzioso del Policlinico Umberto I per una gestione integrata delle Infezioni Correlate all'Assistenza	110
Cambiamenti morfologici e immunoistochimici nel sistema nervoso enterico tra intestino normale e infiammato	112
Asse trombina/PAR1 nella regolazione delle funzioni delle cellule di Schwann in condizioni normali e patologiche	114
Analisi strumentale del movimento e intelligenza artificiale applicate alla medicina fisica e riabilitativa	116
Ricerca clinica, biomeccanica, scienza di base nelle patologie osteoarticolari: stato dell'arte	118
Aspetti fisiopatologici del testicolo dei mammiferi	120
Istologia Molecolare nel differenziamento normale e patologico	122
L'Omeostasi del tessuto muscolare in condizioni fisiologiche e patologiche	124
Attività di Bioinformatica e Biologia Computazionale presso il Dipartimento di Scienze Biochimiche	126
La biofisica molecolare come strumento per indagare la funzione delle proteine in fisiologia e patologia	128
Le Biotecnologie: dalla diagnosi alla terapia	130
Biologia strutturale di proteine coinvolte in patologie umane	132
Regolazione della segnalazione cellulare e del metabolismo nella fisiologia e nel cancro	134
Ruolo della infiammazione e delle alterazioni metaboliche nei processi di invecchiamento e nelle malattie degenerative	136
Il ruolo essenziale della metabolomica e della proteomica nello studio delle malattie infiammatorie e neurodegenerative	138
Biologia strutturale, computazionale e biofisica: strumenti e applicazioni biomediche	140
Protein factory: strumenti ed applicazioni biomediche	142
L'analisi metabolica come volano per la scoperta, la diagnosi e la terapia: strumenti e applicazioni biomediche	144
Da µmicro a nano: meccanismi molecolari intracellulari e nanoparticelle funzionalizzate ad essi ispirate per la prevenzione e la terapia di malattie infettive e non infettive	146
Caratterizzazione molecolare e applicazioni terapeutiche avanzate: verso la medicina personalizzata in ambito oncologico e rigenerativo.	148

Valutazione clinica e demografica di una popolazione di donne sovrappeso/obese con diagnosi di carcinoma mammario	150
Meccanismi molecolari immunologici e neuroimmunologici nell'infiammazione e nella carcinogenesi	152
Studi sugli effetti cardiovascolari clinici e biologici del fumo di sigarette elettroniche a tabacco riscaldato	154
Sensori indossabili per l'analisi del cammino, la previsione delle cadute, l'individuazione di anomalie subcliniche dell'andatura, l'adattamento di trattamenti riabilitativi e farmacologici e la fornitura di dispositivi di assistenza in soggetti affetti da malattie neurodegenerative, disturbi del movimento e sindromi dolorose neurogene	156
L'autofagia nelle malattie cardiovascolari	158
Identificazione di biomarcatori tissutali prognostici e predittivi nel carcinoma della mammella triplo negativo (TNBC) e nel carcinoma squamoso del distretto testa collo ricorrente/metastatico (R/M HNSCC) trattati con chemio/immunoterapia	160
Nuove prospettive cliniche provenienti dai progetti di ricerca del Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche	162
Impatto ambientale della chirurgia mini-invasiva: studio pilota retrospettivo per confrontare la prostatectomia radicale laparoscopica rispetto a quella robot assistita.	164

Biosensori e sistemi di accumulo di energia

Marco Agostini, Rosaceleste Zumpano, Francesca Polli, Cristine D'Agostino, Franco Mazzei

Abstract

Il laboratorio di Biosensori del dipartimento di chimica e tecnologie del farmaco è attivo nello studio di processi elettrochimici attraverso lo sviluppo di batterie e biosensori.

Per quanto concerne i biosensori, il loro design si basa sull'accoppiamento di un biotrasduttore (enzima, anticorpo, peptide, etc...) ed un trasduttore (elettrochimico e ottico). L'interazione tra il biotrasduttore e l'analita avviene attraverso la variazione di proprietà chimico-fisiche che possono essere rilevate dal trasduttore e convertite in un segnale elettrico. La ricerca del laboratorio è focalizzata sullo studio di nanostrutture per biosensori elettrochimici ed ottici applicati in ambito clinico, alimentare ecotossicologico.

Le linee di ricerca del laboratorio per i biosensori possono essere raggruppate in:

- i) Utilizzo della chimica supramolecolare per immobilizzazione orientata di enzimi ed anticorpi sulla superficie del sensore per aumentarne la sensibilità.
- ii) Impiego di polimeri conduttori in biosensori basati sul trasferimento elettronico.
- iii) Utilizzo di differenti tecniche, come per esempio la spettroscopia di impedenza elettrochimica (EIS) e la spettroscopia di risonanza plasmonica (SPR) per lo studio dell'interazione tra l'analita ed il biotrasduttore, in particolare in campo clinico e farmacologico.
- iiii) Sviluppo di elettrodi 3d utilizzando polimeri che contengono carbone conduttivo per applicazioni in biosensori e celle a combustibile.

Il crescente interesse nella produzione di energie rinnovabili e l'utilizzo di tale energia per dispositivi elettrici, quali le automobili, comporta lo sviluppo di sistemi di stoccaggio sempre più efficienti, quali le batterie al litio. Recentemente, il laboratorio si è interessato nello sviluppo di elettrodi a base di carbone o grafene con modifiche superficiali, per aumentare la densità di energia teorica di queste batterie, fino a 3-5 volte rispetto a quelle commerciali.

Il laboratorio di Biosensori è equipaggiato con differenti apparati strumentali per testare l'interfaccia elettrochimica (differenti galvanostati, potenziostati e impedimetri), l'interfaccia ottica (risonanza plasmonica di superficie (SPR), l'analisi a iniezione di flusso e la spettroscopia Raman. Altre tecniche di caratterizzazione disponibili per il gruppo sono: la spettroscopia di massa (ESI), il microscopio a forza atomica (AFM), la microscopia ad effetto tunnel (STM), la microscopia elettronica a scansione ad alta risoluzione (HR-SEM), la spettroscopia a infrarosso (FT-IR). Inoltre, recentemente il laboratorio ha acquistato una stampante a doppio estrusore per lo stampaggio di elettrodi avanzati.

Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco

Franco Mazzei: franco.mazzei@uniroma1.it

Biosensors & energy storage systems

Marco Agostini, Rosaceleste Zumpano, Francesca Polli, Cristine D'Agostino, Franco Mazzei

Abstract

The Biosensors laboratory at the Chemistry and drug technologies department is researching electrochemical processes by designing batteries and biosensors.

About biosensors, the research is based on coupling a biotransducer (enzymes, antibodies, peptides, etc.) to a physico-chemical transducer (mainly electrochemical and optical). The specific interaction between the analyte under examination and the biotransducer produces a change in a chemical or physical property which can be detected by the physico-chemical transducer and converted into an electrical signal. The laboratory's research is mainly focused on the development of nanostructured-based electrochemical and optical biosensors for clinical, food and ecotoxicological analysis.

The research line of the laboratory on biosensors can be following summarized:

- i) Evaluating the use of supramolecular chemistry for the oriented immobilization of enzymes and antibodies on the sensor surface to enhance biosensor sensitivity.
- ii) Investigating the use and properties of conducting polymers in biosensors based on electron transfer.
- iii) Using of different techniques such as electrochemical impedance spectroscopy (EIS) and surface plasmonic resonance (SPR) to investigate the analyte-biotransducer interaction, mainly in clinical and pharmacological fields.
- iiii) Designing 3d electrodes based on polymers containing carbon conductive materials to be employed in biosensors and/or fuel cells.

As the growing interest in renewable energy and electric vehicles exploiting electric power requires the development of new, high-capacity and long-life batteries, the laboratory recently developed materials to be used in building such devices.

Among the others, the laboratories are searching to modify carbons and graphene-based electrodes to extend the theoretical energy density of batteries' electrodes up to 3-5 times compared to commercial ones.

The Biosensors laboratory is equipped with different scientific instruments for testing the electrochemical interface (different galvanostat/potentiostat/impedimetric devices), optical interface (surface plasmonic resonance SPR device), flow injection analysis (FIA) and Raman spectroscopy. Other techniques are also available for the research group to characterize the developed materials: mass spectroscopy (ESI), atomic force microscopy (AFM), tunnel microscopy (STM), the high resolution scanning electron microscopy (HR-SEM), Fourier-Transform Infrared spectroscopy (FT-IR). Furthermore, the laboratory has recently acquired a dual extruder 3d printer for electrode development.

Department: Chemistry and Technology of Drugs

Franco Mazzei: franco.mazzei@uniroma1.it

Studio di complessi metallici con attività biologiche e di metaboliti in matrici alimentari mediante l'applicazione della spettrometria di massa

Corinti Davide, Lasalvia Alba, Rotari Lucretia, Chiavarino Barbara, Fornarini Simonetta, Crestoni Maria Elisa

Abstract

In questo contributo sarà presentata una panoramica delle attività di ricerca del gruppo "Bioinorganic Chemistry and Mass Spectrometry" con a capo la Prof.ssa Maria Elisa Crestoni. La nostra linea di ricerca è basata sulla caratterizzazione di composti di interesse biologico usando la spettrometria di massa (MS) e tecniche affini, e.g. la spettroscopia IR a dissociazione multipla di fotoni (IRMPD) e la mobilità ionica, con lo scopo di ottenere informazioni sulle loro proprietà intrinseche.

La MS accoppiata alla ionizzazione electrospray (ESI) consente di isolare e caratterizzare specie contenenti metalli facendo luce sui loro meccanismi di reazione in ambito biologico e sui siti di coordinazione di metalli in biomolecole. Ad esempio, verrà mostrato una nuova metodologia di studio dell'interazione del cisplatino, farmaco antineoplastico, con biomolecole basato sullo studio di complessi non covalenti generati in soluzione e analizzati come specie gassose isolate.¹

Il nostro gruppo è inoltre interessato allo studio dei metaboliti presenti in matrici alimentari. Ad esempio, presenteremo un lavoro sulla caratterizzazione e sulla valorizzazione della composizione fitochimica di scarti alimentari: le foglie delle bacche di Goji. La conoscenza profonda della composizione chimica di queste matrici e dei loro composti bioattivi ha permesso di riqualificarle per diverse applicazioni in ambito alimentare, farmaceutico ed industriale. A questo scopo, è stata svolta un'analisi untargeted del profilo metabolico mediante l'utilizzo della spettrometria di massa in alta risoluzione ESI Fourier-transform ion cyclotron resonance (FT-ICR). Questo metodo, veloce e sensibile, ha permesso l'identificazione di un'ampia varietà di composti bioattivi.²

Infine, verrà presentato un lavoro sulla discriminazione e sulla caratterizzazione strutturale di metaboliti isomerici, in particolare la naringenina e la naringenina calcione, polifenoli naturali con benefici sulla salute. È stato utilizzato un approccio combinato basato su ESI-MS, sulla spettroscopia IRMPD e calcoli DFT. La spettroscopia IRMPD si è rivelata essere un metodo efficace per discriminare la naringenina dal suo calcione. Modi vibrazionali caratteristici hanno chiarito la natura delle specie presenti negli estratti metanolici di pomodoro e pompelmo.

1. D. Corinti, R. Paciotti, C. Coletti, N. Re, B. Chiavarino, M.E. Crestoni, S. Fornarini, J. Inorg. Biochem. 237 (2022) 112017.

2. M. Spano, A. Maccelli, G. Di Matteo, C. Ingallina, M. Biava, M.E. Crestoni, J.X. Bardaud, A.M. Giusti, A. Mariano, A.S. D'abusco, A.P. Sobolev, A. Lasalvia, S. Fornarini, L. Mannina, Molecules. 26 (2021) 1–23.

Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco

Davide Corinti: davide.corinti@uniroma1.it

Mass spectrometry based approaches applied to the study of metal complexes with biological activities and metabolites in food matrices

Corinti Davide, Lasalvia Alba, Rotari Lucretia, Chiavarino Barbara, Fornarini Simonetta, Crestoni Maria Elisa

Abstract

In this contribution an overview of the activities of the research group “Bioinorganic Chemistry and Mass Spectrometry” headed by Prof. Maria Elisa Crestoni will be presented. Our main research interest regards the characterization of biologically relevant compounds using mass spectrometry (MS) and MS-based techniques, e.g. IR multiple photon dissociation (IRMPD) spectroscopy and ion mobility, in order to gain insights about their intrinsic properties.

The use of electrospray ionization (ESI) MS allows to capture from solution elusive metal-containing species whose characterization may shed light on reaction mechanisms of biological relevance and about coordination sites of biomolecules in binding metals. As an example, a novel way of exploring the interaction of the antineoplastic drug cisplatin with biomolecules will be presented, based on the study of non-covalent encounter complexes delivered from solution as isolated gaseous species.¹

Our group have also been interested in the study of metabolites in food and in the application of IRMPD spectroscopy to their characterization. As an example, we are presenting an investigation to valorize the phytochemical composition of a food industrial waste: Goji Berries leaves. Exploring and understanding the chemical composition of these matrices and their bioactivities is essential to evaluate their power to revalue them for their use in industrial applications. To this aim, an untargeted metabolomic profiling has been obtained by using high-resolution ESI Fourier-transform ion cyclotron resonance (FT-ICR) MS. By this fast and sensitive method, a large variety of bioactive compounds has been identified.²

Finally, we present our results on the discrimination and structural characterization of isomeric metabolites, in particular naringenin and naringenin chalcone which are natural phytochemicals found to have beneficial health effects. A combined approach based on ESI-MS, IRMPD spectroscopy and DFT calculations was employed, finding IRMPD spectroscopy to be an efficient method in distinguishing naringenin from its chalcone. Selected vibrational signatures have clarified the nature of this species present in methanolic extracts of commercial tomatoes and grapefruits.

1. D. Corinti, R. Paciotti, C. Coletti, N. Re, B. Chiavarino, M.E. Crestoni, S. Fornarini, J. Inorg. Biochem. 237 (2022) 112017.

2. M. Spano, A. Maccelli, G. Di Matteo, C. Ingallina, M. Biava, M.E. Crestoni, J.X. Bardaud, A.M. Giusti, A. Mariano, A.S. D’abusco, A.P. Sobolev, A. Lasalvia, S. Fornarini, L. Mannina, Molecules. 26 (2021) 1–23.

Department: Chemistry and Technology of Drugs

Davide Corinti: davide.corinti@uniroma1.it

Approcci metabolomici per la determinazione di metaboliti secondari

Stefania Garzoli

Abstract

L'attività di ricerca è inerente alla caratterizzazione chimica quali-quantitativa di matrici naturali vegetali, alimenti e fluidi biologici mediante tecniche di cromatografia gassosa (GC), liquida (HPLC) e di spettrometria di massa (MS).

Considerata la molteplicità dei target d'azione che caratterizzano molti prodotti naturali, lo scopo delle indagini è la rilevazione di metaboliti secondari con successiva valutazione della loro bioattività per applicazioni in campo alimentare, farmaceutico, medico e tecnologico. La determinazione dei metaboliti endogeni è di grande importanza per ottenere significative informazioni sulle componenti biologiche, le vie metaboliche e i biomarcatori di malattie.

La conoscenza del fitocomplesso attraverso un approccio metabolomico è fondamentale per una migliore consapevolezza del potenziale bioattivo del campione in esame così come per una potenziale valorizzazione delle biomasse di scarto. Risultati rilevanti sono stati ottenuti grazie a studi di correlazione tra composizione chimica e attività biologica di oli essenziali, idrolati ed estratti vegetali. A tale scopo, l'applicazione di sofisticate tecniche strumentali, consente la rilevazione di un'ampia gamma di metaboliti volatili e non-volatili anche se presenti in tracce, rappresentando così un approccio robusto ed affidabile per identificare, quantificare e caratterizzare i profili fitochimici di materie prime e di prodotti trasformati.

In particolare, l'attività di ricerca utilizza un approccio metabolomico basato sull'utilizzo dell' HPLC-MS e del metodo di campionamento dello spazio di testa-microestrazione in fase solida (HS-SPME), accoppiato alla GC-MS, come adeguate tecniche analitiche ad elevata sensibilità e strumenti di screening rapido, idonei sia per individuare nuovi prodotti naturali bioattivi sia per comprendere alcuni meccanismi metabolici, aggirando le procedure convenzionali che richiedono tempi molto lunghi. In quest'ultimo contesto, particolarmente significativi sono stati i dati ricavati dalle analisi su campioni biologici per la determinazione degli acidi grassi a catena corta, i cui livelli sono strettamente correlati al benessere del microbiota intestinale.

Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco

Stefania Garzoli: stefania.garzoli@uniroma1.it

Metabolomic approaches to bioactive secondary metabolites discovery

Stefania Garzoli

Abstract

The activity research is inherent in the qualitative and quantitative chemical characterization of natural matrices such as food, vegetable and biological fluids by means of gas (GC) and liquid chromatography (HPLC) and mass spectrometry (MS) techniques.

Considering the multiplicity of action targets that characterize many natural products, the purpose of the investigations is the detection of secondary metabolites with consequent evaluation of their bioactivity for applications in the food, pharmaceutical, medical and technological fields. The determination of endogenous metabolites is of great importance to obtain significant information on biological components, metabolic pathways and disease biomarkers.

The knowledge of the phytocomplex through a metabolomic approach is fundamental for a better awareness of the bioactive potential of the sample under examination as well as for a potential enhancement of waste biomass. Important results have been obtained thanks to correlation studies between chemical composition and biological activity of essential oils, hydrolates and plant extracts.

For this purpose, the application of sophisticated instrumental techniques allows the detection of a wide range of volatile and non-volatile metabolites even if present in traces, thus representing a solid and reliable approach to identify, quantify and characterize the phytochemical profiles of raw materials and processed products.

In particular, the activity research uses a metabolomic approach based on HPLC-MS and of the sampling method of Headspace-Solidphase Microextraction (HS-SPME), coupled to GC-MS, as suitable high-sensitivity analytical techniques and rapid screening tools, both to discover natural products with bioactivity and to understand some metabolic mechanisms, bypassing conventional procedures which take a very long time. In the latter context, the obtained data from the analyses on biological samples for the determination of short-chain fatty acids, whose levels are closely related to the well-being of the gut microbiota, were significant.

Department: Chemistry and Technology of Drugs

Stefania Garzoli: stefania.garzoli@uniroma1.it

Reattori a flusso a base di 9-ammino-9-desossi-9-epi-chinina supportata per l'attivazione stereoselettiva di composti carbonilici

Claudio Villani, Shilashi Oljira Badasa, Alessia Ciogli, Martina de Angelis, Simone Manetto, Marco Pierini, Andrea Sorato, Giulia Mazzocanti

Abstract

Gli organocatalizzatori supportati su matrici solide sono oggi molto attraenti per il loro potenziale in condizioni di flusso continuo [1, 2]. Nel campo dell'aminocatalisi asimmetrica, la 9-ammino-9-deossi-epi-chinina è un ottimo catalizzatore in molte reazioni che coinvolgono intermedi di ioni enamina o imminio ed è noto che la sua attività è potenziata dalla presenza di un co-catalizzatore acido di Brønsted in quantità equimolare o in eccesso rispetto all'ammina. Recentemente, abbiamo sviluppato un sistema catalitico a supporto solido con ammina e co-catalizzatore ancorati su particelle di silice da utilizzare in reazioni eterogenee [3]. Abbiamo utilizzato il sistema in modalità di reazione a flusso con un reattore a letto impaccato per eseguire addizioni di Michael enantioselettive. La reazione modello (addizione di cicloesanone al trans- β -nitrostirene) è stata utilizzata per valutare il tempo di residenza ottimale (2 μ L/min di flusso) e ha raggiunto un alto livello di stereoselezione (83% ee). Mentre, la reazione tra 4-idrossicumarina e 4-fenil-3-buten-2-one ha prodotto warfarin con una resa isolata del 95% con il 78% di ee. Sono stati preparati e valutati anche reattori a flusso alternativi con la 9-ammino-9-deossi-epi-chinina supportata. In questi nuovi sistemi catalitici, la natura del supporto solido o l'attivazione acida in situ dell'alcaloide della china è stata modificata per migliorare l'attività e la scalabilità

[1] C. Rodriguez-Esrich et al, Eur J. Org. Chem., 1173-1188 (2015).

[2] A. E. Allen, et al, Chem. Sci., 3, 633-658 (2012).

[3] A. Ciogli et al, Eur J. Org. ,10, 2020-2028.2019 (2019).

Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco

Giulia Mazzocanti: giulia.mazzocanti@uniroma1.it

Supported 9-amino-9-deoxy-9-epi-quinine based flow-reactors for stereoselective activation of carbonyl compounds

Claudio Villani, Shilashi Oljira Badasa, Alessia Ciogli, Martina de Angelis, Simone Manetto, Marco Pierini, Andrea Sorato, Giulia Mazzocanti

Abstract

Solid-supported organocatalysts are very attractive today due to their potential in continuous flow conditions [1, 2]. In the field of asymmetric aminocatalysis, 9-amino-9-deoxy-epi-quinine successfully works in many transformations involving enamine or iminium ion intermediates. Its activity is enhanced by the presence of a Brønsted acid co-catalyst in an equimolar amount or in excess respect to the amine. Recently, we developed a solid-supported catalytic system with both amine and co-catalyst anchored on silica particles to be used in heterogeneous reactions [3]. We used the system in flow reaction mode with a packed-bed reactor to perform enantioselective Michael additions. The addition of cyclohexanone to trans- β -nitrostyrene was used to evaluate the optimal residence time (2 μ L/min flow rate) and reached a high level of stereoselection (83% ee). The reaction of 4-hydroxycoumarin with 4-phenyl-3-buten-2-one yielded warfarin in 95% isolated yield with 78 % ee. Alternative flow reactors with the solid-supported 9-amino-9-deoxy-epi-quinine were also prepared and evaluated. In these new catalytic systems, the nature of solid support or the in-situ acid activation of cinchona alkaloid was modified to improve activity and scalability.

References

- [1] C. Rodriguez-Esrich et al, Eur J. Org. Chem., 1173-1188 (2015).
- [2] A. E. Allen, et al, Chem. Sci., 3, 633-658 (2012).
- [3] A. Ciogli et al, Eur J. Org. ,10, 2020-2028.2019 (2019).

Department: Chemistry and Technology of Drugs

Giulia Mazzocanti: giulia.mazzocanti@uniroma1.it

Selettori chirali totalmente sintetici: un utile strumento nell'analisi di prodotti naturali chirali difficili da determinare. C'è ancora spazio per lo sviluppo di nuove strutture?

Claudio Villani, Shilash Oljira Badasa, Alessia Ciogli, Martina de Angelis, Maria Aurora Guarducci, Simone Manetto, Marco Pierini, Andrea Sorato, Giulia Mazzocanti

Abstract

La risoluzione stereochimica diretta si basa sull'equilibrio di associazione non covalente, rapido e reversibile, tra molecole funzionalmente e/o strutturalmente complementari. In pratica, quando l'analita chirale (selectand SA) incontra un agente chirale enantiomericamente puro (chiral selector CS), i diastereoisomeri transitori che si formano possono essere discriminati in base alla loro differenza di energia libera. Quando un CS è ancorato a una matrice solida (come le particelle di silice) per formare una fase stazionaria chirale (CSP), è praticabile la separazione degli enantiomeri mediante cromatografia. Tuttavia, essendo la cromatografia una tecnica comparativa, uno dei principali problemi che si incontrano nell'analisi stereoselettiva di molecole complesse con uno o più elementi stereogenici è che l'enantiomero minoritario, o a volte anche il racemo, spesso non è disponibile come campione di riferimento ed è molto difficile da sintetizzare. Questo è soprattutto il caso dei prodotti naturali, solitamente prodotti dalla pianta come singolo enantiomero; o, frequentemente, come miscele enantiomericamente arricchite con un eccesso enantiomerico (ee) estremo. Diventa quindi evidente l'importanza di determinare la purezza enantiomerica, in campioni naturali, così come la valutazione dell'efficienza stereochimica delle vie sintetiche enantioselettive, anche in miscele di reazione grezze non o parzialmente purificate. Per ovviare a tali inconvenienti, particolarmente interessante è risultato l'approccio fondato sullo scambio tra due CSP aventi lo stesso selettore totalmente sintetico, ma con configurazione opposta (i.e. CSP di tipo Pirkle), con l'obiettivo di invertire l'ordine di eluizione di una coppia enantiomerica.[1] Questa tecnica, denominata "Inverted Chirality Columns Approach" (ICCA),[2] è molto utile per l'identificazione di una coppia enantiomerica in una miscela complessa e per l'analisi di enantiomeri presenti in tracce. In questo contributo viene mostrato come l'approccio ICCA, basato su colonne Whelk-O1, permetta di stabilire che tutti e quattro gli stereoisomeri del cannabinoide Δ^9 -tetraidrocannabinolo (Δ^9 -THC) sono prodotti naturali.[3] Inoltre, abbiamo progettato un selettore totalmente sintetico per esplorare la possibilità di espandere il pool di selettori di tipo Pirkle. L'utilizzo dell'appropriato sintone di partenza enantiopuro ha permesso di ottenere questo selettore in entrambe le configurazioni (R,R)- e (S,S)-. La capacità di enantiocognizione è stata studiata mediante tecniche spettroscopiche ($^1\text{H-NMR}$) e legando il selettore su gel di silice mercaptopropilica (Kromasil Silica 5 μm) tramite reazione click tiolo-ene, ottenendo due CSP per la preparazione di due colonne cromatografiche.

[1] V. Schurig, *Molecules*. 21 (2016). 1535

[2] E. Badaloni, W. Cabri, A. Ciogli, R. Deias, F. Gasparrini, F. Giorgi, A. Vigevani, C. Villani, *Anal. Chem.* 79 (2007) 6013–6019.

[3] M.A. Schafroth, G. Mazzocanti, I. Reynoso-Moreno, R. Erni, F. Pollastro, D. Caprioglio, B. Botta, G. Allegrone, G. Grassi, A. Chicca, F. Gasparrini, J. Gertsch, E.M. Carreira, G. Appendino, *J. Nat. Prod.* 84 (2021) 2502–2510

Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco

Giulia Mazzocanti: giulia.mazzocanti@uniroma1.it

Fully Synthetic Chiral Selectors: A useful tool in the analysis of difficult-to-determine chiral natural products. Is there still room for the development of new structures?

Claudio Villani, Shilash Oljira Badasa, Alessia Ciogli, Martina de Angelis, Maria Aurora Guarducci, Simone Manetto, Marco Pierini, Andrea Sorato, Giulia Mazzocanti

Abstract

The direct stereochemical resolution counts on the fast and reversible non-covalent association equilibrium between functionally and/or structurally complementary partners. Namely, when the chiral analyte (selectand SA) meets an enantiomerically pure chiral agent (chiral selector CS), transient diastereomers can be discriminated based on their difference in free energy. When a CS is anchored to a solid matrix (such as silica particles) to form a chiral stationary phase (CSP) the separation of enantiomers by chromatography is viable. However, being chromatography a comparative technique, one of the principal problems encountered in the stereoselective analysis of complex molecules with one or more stereogenic elements is that the minor enantiomer, or the racemate, is often not available as reference samples and frequently are very difficult to synthesize. This is especially the case of natural products, usually produced as single enantiomer; or, frequently, as enantiomerically enriched mixtures with an extreme enantiomeric excess (ee). Hence, it becomes evident the importance of determining the enantiomeric purity, in naturally occurring samples, as well as the evaluation of stereochemical efficiency of enantioselective synthetic pathways, even in non or partially purified crude reaction mixtures. To overcome such drawbacks, particularly interesting was the approach founded on the swapping between two CSPs having the same totally synthetic bound selector but with an opposite configuration (i.e., Pirkle-type CSPs), with the aim of reversing the elution order of a given enantiomeric pair.[1] This technique, named the “Inverted Chirality Columns Approach” (ICCA),[2] is very useful for the identification of an enantiomeric couple in a complex mixture, and for the enantiomeric trace analysis. In this contribution is shown how the ICCA approach, based on Whelk-O1 columns, allows establishing that all four stereoisomers of the cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) are natural products.[3] Moreover, we have designed a totally synthetic selector to explore the possibility of expanding the pool of Pirkle-type selectors. The use of the appropriate enantiopure starting material allowed to obtain this selector in both configurations (R,R)- and (S,S)-. Their enantiorecognition abilities have been studied through spectroscopic techniques (¹H-NMR) and binding them on mercaptopropyl silica gel (Kromasil Silica 5 μ m) via click thiol-ene reaction, obtaining two CSPs for the preparation of two chromatographic columns.

References:

[1] V. Schurig, *Molecules*. 21 (2016). 1535

[2] E. Badaloni, W. Cabri, A. Ciogli, R. Deias, F. Gasparrini, F. Giorgi, A. Vigevani, C. Villani, *Anal. Chem.* 79 (2007) 6013–6019.

[3] M.A. Schafroth, G. Mazzocanti, I. Reynoso-Moreno, R. Erni, F. Pollastro, D. Caprioglio, B. Botta, G. Allegrone, G. Grassi, A. Chicca, F. Gasparrini, J. Gertsch, E.M. Carreira, G. Appendino, *J. Nat. Prod.* 84 (2021) 2502–2510

Department: Chemistry and Technology of Drugs

Giulia Mazzocanti: giulia.mazzocanti@uniroma1.it

Nanogel di ialuronico/colesterolo per il delivery oculare di sostanze terapeutiche

L. Paoletti, N. Zoratto, L. Forcina, A. Musarò, R. Matassa, G. Familiari, L. Mosca, M. Mattei, C. Di Meo, P. Matricardi

Abstract

L'anatomia e la fisiologia dell'occhio sono sempre state un limite alla somministrazione locale di farmaci in quanto la cornea rappresenta la principale barriera che limita la diffusione di molecole sia idrofile che idrofobiche nella camera anteriore dell'occhio. L'uso di nanocarriers in grado di incapsulare efficacemente sostanze terapeutiche può dunque essere una strategia efficace per facilitare la permeazione e migliorare la somministrazione topica oculare dei farmaci [1]. Tra i nanosistemi polimerici, i nanogel a base di polisaccaridi (NHs) offrono numerosi vantaggi, quali la biocompatibilità, biodegradabilità e mucoadesività [2-3]; tra tutti, l'acido ialuronico (HA) rappresenta il miglior candidato per la preparazione di NHs [4].

A tal fine, è stato sintetizzato un derivato anfifilico dell'HA (HA-CH), ottenuto derivatizzando la catena polimerica con molecole di colesterolo, è stato utilizzato per realizzare NHs in grado di caricare sia farmaci idrofobici (desametasone DEX e piroxicam PIR) che idrofili (tobramicina TOB e diclofenac DCF). È stato infatti dimostrato che le catene polimeriche di HA-CH sono in grado di autoassemblarsi in ambiente acquoso formando NHs mediante una procedura di preparazione facile e veloce ed è stata valutata la capacità di tali NHs di comportarsi come permeation enhancers mediante esperimenti di permeazione transcorneale ex vivo. Studi mediante microscopia a fluorescenza e test di mucoadesività hanno mostrato che i NHs di HA-CH possono interagire con i componenti corneali, permanendo sulle cornee suine, usate come modello, ma non sono in grado di penetrare nello stroma.

DEX e PIR sono stati caricati nei NHs con un'efficienza di incapsulamento (%EE) rispettivamente del 57% e del 37%, grazie alle interazioni con il colesterolo presente nei domini interni dei NHs. L'incapsulamento di TOB è stato eccellente (77% EE), grazie alla formazione di interazioni elettrostatiche tra il farmaco caricato positivamente e i NHs caricati negativamente, al contrario del DCF, anionico a pH fisiologico (14% EE). Gli esperimenti di permeazione ex vivo eseguiti su cornee suine hanno mostrato che la permeazione dei farmaci idrofili è fortemente aumentata dai NHs rispetto a quella delle soluzioni dei farmaci liberi, mentre la permeazione di quelli idrofobici è fortemente dipendente dalla solubilità in acqua delle molecole native.

In conclusione, i risultati suggeriscono che le formulazioni basate sui NHs possono migliorare la biodisponibilità oculare dei farmaci instillati aumentandone il tempo di ritenzione preoculare (farmaci idrofobici) o facilitandone la permeazione (farmaci idrofili), aprendo così la strada all'applicazione di NHs a base di HA nel trattamento delle malattie del segmento oculare anteriore.

[1] J. C. Cuggino et al – J. of Controlled Release, 2019, 307, 221

[2] R. Ilka et al – Int. J. of Biol. Macromol., 2018, 109, 955

[3] M. A. Grimaudo – Int. J. of Pharm., 2020, 576, 118986

[4] N. Zoratto et al – Pharmaceutics, 2021, 13, 1781

Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco

Pietro Matricardi: pietro.matricardi@uniroma1.it

Hyaluronan-cholesterol nanogels for the enhancement of the ocular delivery of therapeutics

L. Paoletti, N. Zoratto, L. Forcina, A. Musarò, R. Matassa, G. Familiari, L. Mosca, M. Mattei, C. Di Meo, P. Matricardi

Abstract

The anatomy and physiology of the eye have always been a limit to the local delivery of therapeutics; cornea represents the main mechanical and chemical barrier limiting the diffusion of both hydrophilic and hydrophobic drugs into the anterior camera of the eye. Thus, the use of nanocarriers able to efficiently encapsulate therapeutics appears as an attractive strategy to facilitate the permeation and enhance ocular drug delivery [1]. Among all the polymeric nanocarriers that have been formulated to improve the bioavailability of ophthalmic drugs, polysaccharide-based nanogels (NHs) offer several advantages, such as biocompatibility, biodegradability, and mucoadhesive properties [2-3]. Since its abundance in the eyes, hyaluronic acid (HA) represents a good candidate for the preparation of NHs [4].

On this basis, an HA's amphiphilic derivative was obtained by grafting the polymeric backbone with cholesterol moieties (HA-CH), and it was used to prepare NHs able to load both hydrophobic (dexamethasone DEX and piroxicam PIR) and hydrophilic (tobramycin TOB and diclofenac DCF) drugs. In fact, it has been shown that the polymeric chains of HA-CH are able to spontaneously self-assemble in aqueous environment thus forming NHs by an easy-fast preparation procedure and ex vivo transcorneal permeation experiments were performed to assess the capability of such NHs to behave as permeation enhancers. Ex vivo studies by fluorescence microscopy and in-tube analyses with mucin showed that HA-CH NHs can interact with corneal components, being retained on porcine corneas, but they weren't able to penetrate the stroma.

Furthermore, DEX and PIR were successfully loaded into NHs with an encapsulation efficiency (%EE) of 57% and 37% respectively, thanks to the interactions with the internal hydrophobic cholesterol domains. The encapsulation of TOB was excellent (77% EE), due to the formation of electrostatic interactions between the drug and the NHs, whereas very low for DCF, which is negatively charged at physiological pH (14% EE).

Finally, ex vivo permeation experiments performed on porcine corneas showed that the permeation of the hydrophilic drugs is highly enhanced by NHs compared to the free drug solutions, whereas the permeation of the hydrophobic ones is strongly dependent on the water solubility of the entrapped molecules.

In conclusion, results suggest that NHs formulations can improve the ocular bioavailability of the instilled drugs by increasing their precorneal retention time (hydrophobic drugs) or facilitating their permeation (hydrophilic drugs), thus opening the route to the application of HA-based NHs in the treatment of anterior eye segment diseases.

[1] J. C. Cuggino et al – J. of Controlled Release, 2019, 307, 221

[2] R. Ilka et al – Int. J. of Biol. Macromol., 2018, 109, 955

[3] M. A. Grimaudo – Int. J. of Pharm., 2020, 576, 118986

[4] N. Zoratto et al – Pharmaceutics, 2021, 13, 1781

Department: Chemistry and Technology of Drugs

Pietro Matricardi: pietro.matricardi@uniroma1.it

Nuove strategie per applicazioni nella veicolazione dei farmaci e nella rigenerazione tissutale: recenti progressi del laboratorio di bio-inspired devices for technology

Maria Antonietta Casadei, Patrizia Paolicelli, Stefania Petralito, Laura Di Muzio, Vito Cosimo Carriero, Barbara Bigi

Abstract

L'attività di ricerca del LABORATORIO DI BIO-INSPIRED DEVICES FOR TECHNOLOGY è focalizzata sullo sviluppo di nuovi sistemi a base polimerica e/o lipidica per applicazioni biomediche o farmaceutiche. Le principali linee di ricerca sono: 1) Sintesi e caratterizzazione di derivati biopolimerici impiegati come sistemi di drug delivery modificati o come scaffold per l'ingegneria tissutale; 2) Sintesi e caratterizzazione di derivati biopolimerici da impiegare nel bioprinting tridimensionale (3D); 3) Progettazione e sviluppo di film sottili polimerici per il drug delivery; 4) Progettazione e sviluppo di sistemi di rilascio di farmaci ibridi, come i sistemi Gel-in-Liposome (GiL), liposomi innovativi con un nucleo interno gelificato; 5) Progettazione e sviluppo di nanosistemi responsivi agli stimoli per il rilascio di farmaci "on demand". L'attività di ricerca è stata dedicata a vari aspetti del rilascio modificato (sostenuto e/o modulato) da matrici preparate con polimeri naturali quali polisaccaridi (scleroglucano, destrano, gellano) e poliamminoacidi e loro derivati. In particolare, gli studi riguardano la sintesi di nuove reti polisaccaridiche ottenute per crosslinking chimico e/o fisico tra le catene macromolecolari, la caratterizzazione della loro struttura ed il rilascio di farmaci da formulazioni di dosaggio preparate con tali matrici. Alcuni di questi derivati sono stati utilizzati anche per la stampa 3D, per ottenere strutture adatte ad applicazioni di ingegneria tissutale. Altri studi riguardano la preparazione di micro e nanoparticelle polimeriche e a base lipidica. Quest'ultima tecnologia è stata utilizzata per proteggere e veicolare molecole bioattive naturali, utilizzabili in campo farmaceutico e cosmetico.

Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco

Maria Antonietta Casadei: mariaantonietta.casadei@uniroma1.it

Envisioning new strategies for drug delivery applications and tissue regeneration: the recent progress of the laboratory of bio-inspired devices for technology

Maria Antonietta Casadei, Patrizia Paolicelli, Stefania Petralito, Laura Di Muzio, Vito Cosimo Carriero, Barbara Bigi

Abstract

The research activity of the LABORATORY OF BIO-INSPIRED DEVICES FOR TECHNOLOGY is focused on the development of new polymeric- and/or lipid-based systems for biomedical or pharmaceutical applications. The main research lines are: 1) Synthesis and characterization of bio-polymeric derivatives employed as modified drug delivery systems or as scaffold for tissue engineering; 2) Synthesis and characterization of bio-polymeric derivatives to employ in three-dimensional (3D) bioprinting; 3) Design and development of polymeric thin films for drug delivery; 4) Design and development of hybrid drug delivery systems, such as Gel-in-Liposome (GiL) systems, innovative liposomes with a gelled internal core; 5) Design and development of stimuli responsive nano-systems for “on demand” drug release.

The research activity has been devoted to various aspects of modified release (sustained and/or modulated) from matrices prepared with natural polymers such as polysaccharides (scleroglucan, dextran, gellan) and polyaminoacids and their derivatives. In particular, the studies regard the synthesis of new polysaccharidic networks obtained by chemical and/or physical crosslinking among the macromolecular chains, the characterization of their structure and the drug release from dosage formulations prepared with such matrices. Some of these derivatives were also used for 3D printing, to obtain structures suitable for tissue engineering applications. Other studies concern the preparation of polymeric and lipid-based micro- and nanoparticles. This last technology has been used to protect and delivery natural bioactive molecules, usable in pharmaceutical and cosmetic field.

Department: Chemistry and Technology of Drugs

Maria Antonietta Casadei: mariaantonieta.casadei@uniroma1.it

Progettazione e Sintesi di Nuovi Agenti Antitumorali

Mai Antonello, Fioravanti Rossella, Rotili Dante, Valente Sergio, Zwergel Clemens, Secci Daniela, Chimenti Paola, Granese Arianna, Guglielmi Paolo, Silvestri Romano, Coluccia Antonio, La Regina Giuseppe, Nalli Marianna

Abstract

Sviluppo di nuovi modulatori di target epigenetici

Mai A., Fioravanti R., Rotili D., Valente S., Zwergel C.

Il gruppo Mai ha una vasta esperienza nello sviluppo di composti che agiscono come modulatori epigenetici. Il loro obiettivo è contribuire alla ricerca di nuovi trattamenti per malattie come il cancro ed i disturbi metabolici. Tra i target epigenetici studiati si ricorda la lisina demetilasi LSD1, contro la quale sono stati sviluppati sia inibitori covalenti basati sulla tranilcipromina, che non covalenti, come quelli a struttura chinazolinica. Il gruppo Mai si è anche focalizzato sulla modulazione delle istone deacetilasi (HDAC), contro le quali sono stati recentemente riportati inibitori piridinici attivi in leucemia. Inoltre, sono stati sviluppati attivatori specifici delle sirtuine SIRT3, SIRT5 o SIRT6. Infine, il gruppo Mai applica la spettrometria di massa nativa per valutare l'influenza di piccole molecole sull'attività e le interazioni dei target studiati.

Inibitori dell'anidraasi carbonica (CA) come agenti antitumorali

Secci D., Chimenti P., Granese A., Guglielmi P.

Le isoforme IX e XII dell'anidraasi carbonica umana (hCA) sono sovraesprese nei tumori solidi ipossici e sono considerate uno strumento prognostico e un bersaglio terapeutico per il cancro. Nuovi derivati, sintetizzati dal nostro gruppo, basati sul nucleo saccarino e su quello piran-2-onico, hanno dimostrato di possedere un'attività inibitoria potente e selettiva nei confronti delle isoforme IX e XII dell'anidraasi carbonica umana legate ai tumori, in un range nanomolare basso. I derivati saccarinici e piran-2-onici caratterizzati dal miglior profilo di inibizione dell'anidraasi carbonica sono stati valutati su un modello cellulare di tumore alla mammella (MCF7) dimostrando un'azione coadiuvante in associazione con doxorubicina.

Ferroptosi e DVL1 come strategie promettenti per lo sviluppo di farmaci antitumorali

Silvestri R., Coluccia A., La Regina G., Nalli M.

Un derivato ARDHEP ha indotto tipicamente ferroptosi e ha inibito la vitalità delle cellule GBM U-87 MG e OC OVCAR-3 con IC50 a valori nanomolare. Noi ipotizziamo che il nuovo inibitore della tubulina ARDHEP possa interagire con i canali voltaggio-dipendenti (VDAC), interferendo con l'attività mitocondriale. L'interazione tra tubulina e VDAC è stata descritta come nuovo target per l'induzione di ferroptosi nelle cellule tumorali. Il composto incubato con microsomi epatici umani è risultato metabolicamente stabile, mostrando una clearance intrinseca di 36 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ proteina.

La via di segnalazione Wingless/integrasi-1 (WNT)/ β -catenina controlla organogenesi, sviluppo embrionale e la differenziazione cellulare negli organismi adulti. Studi di screening virtuale hanno permesso di individuare RS4690, un inibitore selettivo di DVL1. L'enantiomero (S) è risultato superiore rispetto all'enantiomero (R). I test di inibizione del legame e la valutazione biologica cellulare hanno confermato il meccanismo d'azione, il blocco della via di segnalazione di (WNT)/ β -catenina e l'attività antitumorale.

Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco

Giuseppe La Regina: giuseppe.laregina@uniroma1.it

Drug Design and Synthesis of New Anticancer Agents

Mai Antonello, Fioravanti Rossella, Rotili Dante, Valente Sergio, Zwergel Clemens, Secci Daniela, Chimenti Paola, Granese Arianna, Guglielmi Paolo, Silvestri Romano, Coluccia Antonio, La Regina Giuseppe, Nalli Marianna

Abstract

Development of novel modulators of epigenetic targets

Mai A., Fioravanti R., Rotili D., Valente S., Zwergel C.

The Mai group has extensive expertise in the development of small molecule epigenetic modulators. Their primary goal is to contribute to the search for new treatments for diseases ranging from cancer to metabolic disorders. The targeted epigenetic proteins include the lysine-specific demethylase 1 (LSD1), against which they developed both tranylcypromine-based covalent inhibitors as well as non-covalent ones (e.g., quinazoline-based ones). Another protein family investigated by the Mai group are histone deacetylases (HDACs) against which they have recently reported pyridine-based inhibitors active in leukaemia. Moreover, they have recently developed activators of sirtuins, specifically targeting SIRT3, SIRT5, or SIRT6. Finally, the Mai group also applies native mass spectrometry to assess the influence of small molecules on both protein activity and interactions.

Carbonic Anhydrase (CA) inhibitors as antitumor agents

Secci D., Chimenti P., Granese A., Guglielmi P.

Human carbonic anhydrase (hCA) isoforms IX and XII are over-expressed in solid hypoxic tumors and they are considered a prognostic tool and a therapeutic target for cancer. New derivatives, synthesized by our group, based on the saccharin and pyran-2-one cores showed to be endowed with potent and selective inhibitory activity against the tumor-related human carbonic anhydrase isoforms IX and XII in the low nanomolar range. The saccharin and pyran-2-one derivatives exhibiting the best hCA inhibitory activity were further investigated in a tumoral biological in vitro model represented by MCF7 breast adenocarcinoma cells demonstrating to act as chemosensitizer and adjuvant in combination with doxorubicin.

Ferroptosis and DVL1 are promising strategies for anticancer drug development

Silvestri R., Coluccia A., La Regina G., Nalli M.

An ARDHEP derivative exhibited the hallmarks of ferroptosis and inhibited the cell viability of human GBM U-87 MG and OC OVCAR-3 cells with nanomolar IC₅₀ values. We hypothesize that the novel tubulin polymerization inhibitor may interact with tubulin-associated-voltage-dependent anion channel (VDAC), thereby interfering with the function of the mitochondrial activity. The interaction between tubulin and VDCA has been reported as novel target for inducing ferroptosis in cancer cells. Compound ARDHEP was metabolically stable when incubated with human liver microsomes and showed a medium intrinsic clearance of 36 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ protein. Structure-based virtual screening studies led to the discovery of RS4690 as a selective DVL1 inhibitor. The enantiomer (S) showed greater inhibition of DVL1 than the (R)-enantiomer. Binding competition assays and in cells biological evaluation confirmed the mechanism of action, the block of the WNT pathway and the anticancer activity.

Department: Chemistry and Technology of Drugs

Giuseppe La Regina: giuseppe.laregina@uniroma1.it

Design e sintesi di nuovi agenti anti-infettivi

Sara Consalvi, Chiara Tamaro, Michela Guida, Benedetta Salvucci, Giovanna Poce, Mariangela Biava, Manuela Sabatino, Eleonora Proia, Filippo Umberto Sapienza, Rino Ragno, Valentina Noemi Madia, Valeria Tudino, Antonella Messore, Davide Ialongo, Elisa Patacchini, Merve Arpacioğlu, Luisa Seguella, Giuseppe Esposito, Roberto Di Santo, Roberta Costi, Luigi Scipione

Abstract

Inibitori degli Enterovirus B

Abbiamo identificato dei composti attivi contro i sierotipi CVA9 e CVB3 degli Enterovirus B grazie allo screening di una in-house library. Studi sul meccanismo d'azione di questi inibitori suggeriscono che agiscano legandosi direttamente al capsido delle particelle virali.

Derivati antitubercolari

Lo sviluppo di ceppi farmaco-resistenti è uno dei maggiori ostacoli al trattamento della tubercolosi. Stiamo sviluppando due classi di composti con meccanismi d'azione innovativi: una di 6-fluorobenzoidrazidi, che inibiscono la crescita del micobatterio alterando la biosintesi del Trp, e una di pirazoli, che agiscono come inibitori MmpL3.

Derivati antimalarici con attività transmission-blocking

Lo sviluppo di composti in grado di interrompere la trasmissione del *P. falciparum* è un'innovativa strategia per l'eradicazione della malaria. In questo contesto, abbiamo individuato una serie di composti con attività gametocitocidica e, parallelamente, dei derivati dotati di una potente e selettiva attività negli stadi asessuati del *P. falciparum* e una potenziale attività nel ciclo sporogonico nella zanzara.

L'uso di oli essenziali quali potenziali agenti antiinfettivi

Gli oli essenziali (OE) sono una forma concentrata ed innaturale delle essenze presenti nelle piante dalle quali possono essere quindi estratti con diverse tecniche. Sono quindi classificati come derivati di origine naturale e composti da miscele complesse di diverse molecole organiche che sono caratterizzate dal fatto di avere una spiccata volatilità. Negli ultimi anni le vendite globali di oli essenziali hanno registrato un significativo tasso di crescita annuale composto del 7,3% che è stato previsto raggiungere il 7.7% entro il 2032. Il laboratorio Rome Center for Molecular Design (RCMD) è da anni impegnato nella ricerca sugli OE dimostrando che sono effettivamente utili come agenti antivirali, antibatterici e antifungini ed inoltre come potenziatori dell'attività dei classici farmaci antiinfettivi. Più recentemente in una serie di articoli il gruppo di ricerca RCMD ha anche evidenziato l'efficacia degli OE nel diminuire la produzione di biofilm batterico, nonché alcune loro capacità antitumorali.

Analoghi del miconazolo come inibitori del CYP51 di *Naegleria fowleri* che attraversano la barriera ematoencefalica

La meningoencefalite amebica primaria causata da *Naegleria fowleri* è un'infezione cerebrale con tasso di mortalità maggiore del 97%.¹ Una combinazione di metodi computazionali, fenotipici e target-based ha portato all'identificazione di inibitori del CYP51 di *N. fowleri* che attraversano la BEE.² Il primo hit fenotipico, con struttura simile a quella del miconazolo, è stato co-cristallizzato con l'enzima consentendo la progettazione e sintesi di una library di analoghi. La valutazione biologica di questi ultimi ha portato all'individuazione di potenti inibitori del CYP51 attivi contro il parassita a concentrazione basso micromolare e permeabili alla BEE in modelli murini.

Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco

Sara Consalvi: sara.consalvi@uniroma1.it

Drug Design and Synthesis of New Anti-Infective Agents

Sara Consalvi, Chiara Tammaro, Michela Guida, Benedetta Salvucci, Giovanna Poce, Mariangela Biava, Manuela Sabatino, Eleonora Proia, Filippo Umberto Sapienza, Rino Ragno, Valentina Noemi Madia, Valeria Tudino, Antonella Messori, Davide Ialongo, Elisa Patacchini, Merve Arpacioğlu, Luisa Seguella, Giuseppe Esposito, Roberto Di Santo, Roberta Costi, Luigi Scipione

Abstract

Enterovirus B inhibitors

In order to find effective antivirals against enterovirus B, we identified compounds active against CVA9 and CVB3. Identified hits were most effective when incubated directly with viruses, suggesting that they mainly bound to the virions.

Antitubercular compounds

A major constraint in reducing tuberculosis epidemic is the emergence of strains resistant to one or more antibiotics. To address this issue, we have developed two classes of potent antitubercular compounds: 6-fluorophenylbenzohydrazides, inhibiting *M. tuberculosis* growth through alteration of Trp biosynthesis, and novel pyrazole-containing compounds acting by inhibiting MmpL3.

Malaria transmission-blocking compounds

In response to the new eradication strategies against malaria, we started a research project to find new transmission-blocking agents and identified potent and selective gametocytocidal compounds. In parallel to this, we discovered new compounds endowed with selective activity towards ring and trophozoite stages in the *P. falciparum* asexual cycle and potential activity against sporogonic stages in mosquitoes.

Essential oils as potential anti-infective agents

Essential oils (EO) are a concentrate and artificial product obtained from the essences produced by plants and from which can be extracted in several ways. Notwithstanding, EO are classified as natural product and are complex mixtures of small organic molecules that are highly volatile. The global essential oils market has expanded at a compound annual growth rate (CAGR) of 7.3% and it is expected to reach 7.7% within year 2032. Since many years, the Rome Center for Molecular Design (RCMD) lab is involved in several research projects on EOs and showed that EOs are effectively useful as antiviral, antibacterial and antifungal agents and also they act potentiating the activity of classical anti-infective drugs. Recently, in a series of articles RCMD has also demonstrated EOs' effectiveness in slowing down the bacterial biofilm and their antitumoral activity.

Miconazole-like compounds as brain permeable anti-*Naegleria fowleri* agents targeting CYP51

Primary amoebic meningoencephalitis due to *Naegleria fowleri* is a brain infection with a fatality rate of over 97%.¹ We used a combination of cheminformatics, target- and phenotypic-based methods to identify inhibitors blood-brain barrier (BBB) permeable to target *N. fowleri* sterol 14-demethylase (NfCYP51).² Co-crystallization with NfCYP51 singled out a miconazole-like compound, whose S-enantiomer produced a 1.74 Å crystal. A set of analogs was synthesized and evaluated, confirming the superiority of the S-configuration and the advantage of ether over ester linkage. The two best acting derivatives exhibited improved EC₅₀ and KD compared to hit and comparable to miconazole. Notably, both proved to pass the BBB in in vivo experiments. Data coming from biological assays will be shown and discussed.

Department: Chemistry and Technology of Drugs

Sara Consalvi: sara.consalvi@uniroma1.it

Caratterizzazione degli alimenti: un approccio multi-metodologico

Cesa Stefania, Cairone Francesco, Spano Mattia, Di Matteo Giacomo, Ambroselli Donatella, Masciulli Fabrizio, Romano Enrico, Proietti Federica, Ingallina Cinzia, Salvo Andrea, Mannina Luisa

Abstract

I gruppi di ricerca del settore scientifico Chimica degli Alimenti, afferenti al Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco, svolgono attività di ricerca utilizzando un approccio multi-metodologico, che comprende analisi targeted e untargeted. Le linee di ricerca sviluppate sono di seguito descritte:

- Caratterizzazione chimica di matrici alimentari e di piante officinali. Il profilo metabolomico di diversi alimenti (mele, patate, prodotti derivati dalla canapa, pomodori, bacche di goji, oli extravergine di oliva, fragole, amarene, scorze di melograno, scorze di kiwi) e di piante officinali (genziana, melissa, tarassaco, bardana) è ottenuto mediante l'applicazione di protocolli analitici propriamente sviluppati, coinvolgendo metodologie untargeted quali spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare (NMR), e targeted quali cromatografia liquida ad alte prestazioni (HPLC). L'identificazione e la quantificazione dei metaboliti presenti e la successiva elaborazione statistica, mediante analisi chemiometrica, consentono di ottenere informazioni riguardanti tematiche importanti quali l'autenticità alimentare (effetto genetico, condizioni pedoclimatiche, provenienza geografica) e influenza delle pratiche agronomiche (irrigazione, fertilizzazione, periodo di raccolta) sul profilo chimico delle matrici studiate. Queste informazioni possono essere utili per suggerire le condizioni più adatte ad ottenere prodotti con un profilo chimico e proprietà ben definite.
- Monitoraggio di diete e aspetti nutrizionali. Studio dell'effetto di un singolo alimento (es. mirtillo) o di un intero regime dietetico (dieta mediterranea) sulle vie metaboliche umane mediante un approccio metabolomico-NMR applicato ai fluidi biologici (urine). Il profilo metabolomico ottenuto consente di monitorare cambiamenti di metaboliti legati alla dieta ed endogeni, permettendo così, l'identificazione di nuovi biomarcatori di assunzione dietetica e di effetti biologici.
- Valorizzazione degli scarti orto-frutticoli. Caratterizzazione della composizione chimica dei sottoprodotti/scarti della filiera orto-frutticola (carciofi e cavolfiori, melograno e kiwi) per individuare componenti potenzialmente utili per la produzione di biostimolanti ed integratori per la salute umana. Questa ricerca è di grande interesse poiché gli scarti rappresentano un serio problema ecologico ed economico per le aziende produttrici e, negli ultimi anni, la riduzione degli scarti della produzione agricola è diventata un obiettivo strategico.
- Sviluppo e produzione di nuovi biomateriali per packaging. Formulazione di nuovi biomateriali per lo sviluppo di sistemi di imballaggio in grado di migliorare e aumentare la shelf-life dei prodotti alimentari. I nuovi biomateriali devono possedere caratteristiche chimico-fisiche, microbiologiche e meccaniche specifiche in funzione del loro utilizzo.

Parole chiave: Caratterizzazione degli alimenti; metabolomica di fluidi biologici; scarti alimentari; biofilm.

Dipartimento di Chimica e tecnologie del farmaco

Luisa Mannina: luisa.mannina@uniroma1.it

Foodstuffs characterization: a multimethodological approach

Cesa Stefania, Cairone Francesco, Spano Mattia, Di Matteo Giacomo, Ambroselli Donatella, Masciulli Fabrizio, Romano Enrico, Proietti Federica, Ingallina Cinzia, Salvo Andrea, Mannina Luisa

Abstract

The research groups of the Food Chemistry Laboratories, Department of Chemistry and Technology of Drugs, carry out research activities using a multi-methodological approach based on untargeted and targeted analyses. Main research topics are following described:

- Chemical characterization of food matrices and medicinal plants. The application of properly developed analytical protocols, which comprises untargeted and targeted methodologies, like nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and high-performance liquid chromatography (HPLC) respectively, allows to define the metabolomic profile of several foodstuffs (i.e. apples, potatoes, hemp derived products, tomatoes, goji berries, extra virgin olive oils, strawberries, sour cherries, pomegranate peels, kiwi peels) and medicinal plants (i.e. gentiana, dandelion, lemon balm, burdock). Quali-quantitative information and the subsequent chemometric analysis allowed to have different information on important issues as food authenticity (geographical origin, variety, pedoclimatic conditions) and the effect of agronomical practices (irrigation, fertilization, harvesting) on the chemical profile of the selected matrixes. This information can be useful to suggest the conditions more suitable to obtain products with a well-defined chemical profile and properties.
- Monitoring of diet and nutrition studies. Study of the effect of a single foodstuff (i.e. blueberries) or a whole pattern diet (Mediterranean diet) on the human metabolic pathways through the NMR-based metabolomic analysis of biological fluids (urine samples). The metabolic profile
- Valorisation of agro-food waste. Chemical characterization of agro-food waste/by-products (i.e. artichokes and cauliflower, pomegranate and kiwi) is carried out to identify compounds, which could be used for the development of biostimulants and supplements for human well-being. This research is of great interest since wastes represent a serious ecological and economic problem for the manufacturing companies and, in recent years, the reduction of agricultural production waste has become an important focus to achieve.
- Development and production of new biomaterials for packaging systems. New biomaterials from food-derived products for food packaging starting to improve the shelf life of foodstuffs. The new biomaterials are designed time after time with the aim to obtain chemical-physical, microbiological, and mechanical characteristics according to their specific use.

Keywords: Food characterization; biological fluids metabolomics; food waste; biofilm.

Department: Chemistry and Technology of Drugs

Luisa Mannina: luisa.mannina@uniroma1.it

Uso delle macchine di perfusione per il ricondizionamento del fegato ai fini di trapianto

Quirino Lai, Fabio Melandro, Francesco Pugliese, Gianluca Mennini, Massimo Rossi

Abstract

Il trapianto di fegato (LT) rappresenta la migliore terapia per la cura di pazienti ben selezionati affetti da epatopatie acute o croniche e tumori primitivi o secondari del fegato. Tuttavia, la scarsità di organi rappresenta un problema rilevante. Diversi centri hanno investigato la possibilità di estendere i criteri di accettazione di donatori “marginali”, tuttavia avendo come obiettivo quello di preservare la sopravvivenza del ricevente. Negli ultimi anni, l'avvento della tecnologia in grado di perfondere continuamente gli organi da trapiantare sia in ipotermia ossigenata che in normotermia ha aumentato la possibilità di utilizzare organi “marginali”.

Il presente studio mira a riportare i differenti aspetti della ricerca che il Centro Trapianti di Sapienza sta esplorando negli ultimi anni in relazione all'uso delle perfusion machines per LT.

In prima istanza, alla luce dello sviluppo massiccio dell'uso delle macchine sul territorio nazionale, un evidence-based position paper è stato proposto dalla Società Italiana Trapianti d'Organo (SITO), nel quale gli aspetti metodologici dell'uso delle macchine è stato valutato, proponendo 18 raccomandazioni in base al metodo GRADE.

L'utilizzo soprattutto dell'approccio ipotermico ossigenato è stato focalizzato all'uso di donatori con steatosi marcata. Una ampia revisione di letteratura ha generato una systematic review focalizzata sull'uso sicuro delle macchine nel fegato steatosico, seguita da una proof-of concept clinica nella quale un fegato con severa steatosi epatica è stato perfuso e successivamente trapiantato in un paziente con epatocarcinoma, mostrando eccellenti outcome dopo trapianto.

L'evoluzione dell'uso delle macchine ha necessitato di varie valutazioni in itinere da parte della comunità scientifica, con survey atte a valutare l'eterogeneità di approccio su scala nazionale.

Soprattutto nell'ambito del donatore a cuore fermo, l'uso contemporaneo della perfusione normotermica regionale nel donatore e di quella ipotermica ossigenata nel fegato da trapiantare rappresentano interessantissimi ambiti di ricerca clinica, oltre che un validissimo metodo per aumentare le possibilità trapiantologiche di pazienti con severe condizioni cliniche o tumore avanzato.

Ovviamente, accanto all'evoluzione tecnologica e all'implementazione delle possibilità cliniche, numerosi ambiti di ricerca di basic science sono stati parallelamente generati, con studi condotti su modello animale sull'uso di perfusione normotermica, sulle potenziali implicazioni dei fattori mediatori dell'infiammazione durante la perfusione, e le avveniristiche gene e cell therapies in fegati perfusi.

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

Quirino Lai: quirino.lai@uniroma1.it

Use of perfusion machines for reconditioning liver grafts in the setting of transplantation

Quirino Lai, Fabio Melandro, Francesco Pugliese, Gianluca Mennini, Massimo Rossi

Abstract

Liver transplantation (LT) represents the best therapy for the treatment of well-selected patients suffering from acute or chronic liver disease and primary or secondary liver tumors. However, organ shortage is a relevant issue. Several centers have investigated the possibility of extending the acceptance criteria for "marginal" donors, however with the aim of preserving the recipient survival rates. In recent years, the advent of perfusion machines with an oxygenated hypothermic or normothermic approach has increased the possibility of using "marginal" organs.

The present study aims to report the research issues explored by the Sapienza Transplant Center in recent years in relation to the use of perfusion machines for LT.

In light of the relevant improvement in the use of machines on the national territory, an evidence-based position paper was proposed by the Italian Organ Transplant Society (SITO). Several methodological aspects focused on the use of perfusion machines were evaluated, with 18 proposed recommendations based on the GRADE method.

In our experience, the use of the oxygenated hypothermic approach has been mainly focused on the use of donors with a marked steatosis. An extensive literature review generated a systematic review focused on confirming the safe use of machines in steatotic liver. This study was followed by a clinical proof-of concept, in which a liver with severe hepatic steatosis was perfused and subsequently transplanted into a patient with hepatocellular carcinoma, showing excellent outcomes after transplantation.

The evolution of the use of perfusion machines has required various ongoing assessments by the Italian scientific community, with surveys aimed at evaluating the heterogeneity of the approach on a national scale.

Especially in the context of the donation after circulatory death, the simultaneous use of the regional normothermic perfusion in the donor and the oxygenated hypothermic perfusion in the graft represent interesting areas of clinical research, as well as a valid method to increase the transplantological possibilities of patients with severe clinical conditions or advanced cancer.

Obviously, alongside the technological evolution and the implementation of clinical possibilities, numerous basic science research fields have been generated in parallel, with studies conducted on animal models on the use of normothermic perfusion, on the potential implications of inflammation-mediating factors during perfusion, and futuristic aspects like gene and cell therapies in perfused livers.

Department: General and Specialist Surgery

Quirino Lai: quirino.lai@uniroma1.it

Uso delle macchine di perfusione per il ricondizionamento del rene ai fini di trapianto

Quirino Lai, Silvia Quaresima, Franco Ruberto, Francesco Pugliese, Massimo Rossi

Abstract

Il trapianto di rene (KT) rappresenta la migliore terapia per la cura di pazienti affetti da chronic end-stage renal disease con sostituzione dialitica. Tuttavia, la scarsità di organi rappresenta un problema rilevante. Diversi centri hanno investigato la possibilità di estendere i criteri di accettazione di donatori “marginali”, tuttavia avendo come obiettivo quello di preservare la sopravvivenza del graft trapiantato. Questo aspetto ha comportato l’espansione dell’utilizzo di organi che presentavano score istologico più avanzato. Negli ultimi anni, l’avvento della tecnologia in grado di perfondere continuamente gli organi da trapiantare in ipotermia ossigenata ha aumentato la possibilità di utilizzare organi “marginali”.

Il presente studio mira a riportare i differenti aspetti della ricerca che il Centro Trapianti di Sapienza sta esplorando negli ultimi anni in relazione all’uso delle perfusion machines per KT.

In prima istanza, si è effettuato un ampio utilizzo delle macchine di perfusione in organi con differenti gradi istologici al momento del trapianto, al fine di valutare l’impatto generale delle macchine nei differenti setting istologici.

Tale attività ha fatto sì che il Centro Trapianti di Sapienza rappresenti uno dei centri leader per volume a livello nazionale per perfusione degli organi.

Successivamente, uno studio specifico focalizzato sugli organi con istologia più severa al momento del trapianto è stato condotto. In tale studio, si è potuto constatare come l’uso delle macchine migliori in maniera rilevante l’andamento post-trapianto, con una più rapida ripresa dell’organo e una degenza inferiore.

Obiettivo futuro è quello di esplorare ulteriormente l’impatto degli organi marginali con studi multicentrici nazionali e internazionali, e di investigare il ruolo della normotermia.

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

Quirino Lai: quirino.lai@uniroma1.it

Use of perfusion machines for organ reconditioning in the setting of kidney transplantation

Quirino Lai, Silvia Quaresima, Franco Ruberto, Francesco Pugliese, Massimo Rossi

Abstract

Kidney transplantation (KT) represents the best therapy for the treatment of patients affected by chronic end-stage renal disease with dialysis replacement. However, organ shortage is a major problem. Several centers have investigated the possibility of extending the acceptance criteria of "marginal" donors, however with the aim of preserving the transplanted graft survival rates. This aspect has led to the expansion of the use of organs with more advanced histological scores. In recent years, the advent of perfusion machines with oxygenated hypothermic approach has increased the possibility of using "marginal" organs.

The present study aims to report the different aspects of the research that the Sapienza Transplant Center has been exploring in recent years in relation to the use of perfusion machines for KT.

First of all, an extensive clinical use of perfusion machines was carried out in organs with different histological grades at the time of transplantation, in order to evaluate the general impact of the machines in the different histological settings.

This activity has made the Sapienza Transplant Center one of the leading centers in terms of volume of perfused organs in Italy.

Subsequently, a specific study focused on organs with more severe histology at the time of transplantation was conducted. In this study, it was found that the use of machines significantly improved the post-transplant trend, with a more rapid recovery of the organ and a shorter hospital stay.

Future aim is to further explore the impact of marginal organs in national and international multicentre studies, and to investigate the potential use of a normothermic approach.

Department: General and Specialist Surgery

Quirino Lai: quirino.lai@uniroma1.it

Innovazione tecnica e progresso tecnologico in Chirurgia Toracica e nel recupero della funzione respiratoria

Davide Amore, Camilla Poggi, Ylenia Pecoraro, Carolina Carillo, Jacopo Vannucci, Daniele Diso, Marco Anile, Tiziano De Giacomo, Massimiliano Bassi, Sara Cagnetti, Emilia Mottola, Martina Bianco, Rita Vaz Sousa, Anastasia Centofanti, Francesco Ferrante, Antonio Pio Evangelista, Valerio Sebastianelli, Francesco Maria Mattoccia, Federico Venuta

Abstract

La chirurgia toracica è specialità vasta affronta anche problematiche di insufficienza di organo e di funzione di numerosi sistemi. Principale campo di interesse clinico è la chirurgia per l'insufficienza respiratoria. In tale ambito le indicazioni terapeutiche dipendono dalla patologia che può avere interesse chirurgico o trapiantologico.

Il gruppo di Chirurgia toracica di Sapienza/Policlinico Umberto I è stata sede del primo trapianto di polmone in Italia. Da allora, oltre all'esecuzione del trapianto di polmone singolo o doppio, vengono sviluppate ricerche nei riguardi della patologia che può generare l'indicazione al trapianto e nei riguardi dell'evoluzione tecnica della procedura e della gestione del paziente trapiantato. Principale oggetto dell'attenzione scientifica è il rigetto acuto, il mantenimento della tolleranza del graft, valutazione dei fattori prognostici del paziente sottoposto al trapianto e le alternative al trapianto. A questo proposito, il gruppo di ricerca si occupa e sviluppa metodiche di chirurgia endoscopica per le affezioni croniche del polmone (BPCO soprattutto) e recupero della funzione respiratoria mediante riduzione di volume.

In ottica più generale, i ricercatori sono impegnati in progetti di ricerca più ampi, multidisciplinari per l'innovazione e la conoscenza di malattie emergenti come il COVID. Sono in corso d'opera ricerche riguardanti la riproducibilità e l'efficienza nella diagnostica del SARS-COV-2 nei fluidi corporei (versamento pleurico, broncolavaggio e saliva). Inoltre allo scopo di verificare il ruolo del microbioma nel contesto delle malattie respiratorie, sono in corso valutazioni di associazione tra profilo microbiologico di alcuni ambienti (canale intestinale, albero bronchiale, cavo orale) e progressione delle affezioni respiratorie.

Ulteriore ambito di interesse è la tachicardia ventricolare refrattaria al trattamento tradizionale ablativo o farmacologico. Sembra essere promettente il ruolo della simpaticectomia su cui i primi risultati hanno incoraggiato la prosecuzione del lavoro di ricerca attualmente in corso.

Studi clinici e sperimentali hanno come oggetto la patologia pleurica e la pleurodesi, la crescita polmonare compensatoria, la diagnostica mediastinica e la vaccinazione nel paziente trapiantato in era COVID.

Gli attuali progetti di ricerca in corso sono:

1. Ex vivo lung perfusion
2. ECMO come terapia ponte al trapianto di polmone e come alternativa alla circolazione extracorporea standard
3. Terapia immunosoppressiva e antibiotica nel paziente trapiantato: metodiche integrati
4. Ricerca del Sars-COV-2 e fattori prognostici della positività nel BAL, liquido pleurico e saliva
5. COVID e paziente trapiantato: nuovo scenario.
6. progressione della pneumopatia e microbioma bronchiale: quali associazioni?
7. Ruolo della simpaticectomia nella TV refrattaria alla terapia medica

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

Jacopo Vannucci: jacopo.vannucci@uniroma1.it

Technical innovation and technological progress in Thoracic Surgery and in the respiratory function treatment

Davide Amore, Camilla Poggi, Ylenia Pecoraro, Carolina Carillo, Jacopo Vannucci, Daniele Diso, Marco Anile, Tiziano De Giacomo, Massimiliano Bassi, Sara Cagnetti, Emilia Mottola, Martina Bianco, Rita Vaz Sousa, Anastasia Centofanti, Francesco Ferrante, Antonio Pio Evangelista, Valerio Sebastianelli, Francesco Maria Mattoccia, Federico Venuta

Abstract

Thoracic surgery is a large specialty and thoracic surgeons are interested in many organs and systems loss of function. The main field of interest is surgery for respiratory insufficiency. In this regard, therapeutic indications follow a detailed diagnosis and might have a surgical or organ transplantation approach. The thoracic Surgery Unit of Policlinico Umberto I /Sapienza University of Rome has been the site of the first lung transplantation in Italy over 30 years ago. Since then, beside the routine performance of single and double lung transplantation, the research group develops and designs research projects regarding all chronic end-stage lung diseases that bring patients in the transplantation list waiting for a suitable organ along with experimental and clinical studies on the technical development and patient management. The most important research interests regarding lung transplantation are acute rejection, the maintenance of tolerance of graft and graft-versus-host, the evaluation of prognostic factors in the patients who received a lung transplantation and alternatives to transplantation. In this regard, the dedicated research group shows particular interest and attention to endoscopic techniques aimed at improving respiratory conditions due to COPD-related lesions and ventilation improving by means of lung volume reduction procedures. In the thoracic surgery scenario, apart from surgical oncology and transplantation, there are uncountable topics of interest; some of those are of particular interest for our scientists. These fields of research are usually multidisciplinary and show a large spectrum. One of the best examples is COVID. Investigations regarding reliability, predictive value, reproducibility of diagnostic techniques for a prompt and effective diagnosis of COVID. Consequently, we are investigating the role and the prognostic value of SARS-COV-2 in body fluids such as bronchial lavage, pleural effusion and saliva. Moreover, recent advances in the role of microbioma has generated interest in the possible role of microbioma and the development of solid neoplasms. A research project has been thus recently started (preliminary phase) to eventually highlight the association between the microbiological profile in some body districts (oral cavity, bronchial tree, lower GI, foregut) and progression of chronic progressive respiratory diseases. Another recent and very promising field of research is the potential role of the sympathetic denervation in the ventricular tachycardia when medical therapy has no results. In case of ventricular tachycardia, when the patient is completely refractory to medical therapy, sympatricotomy may have a role in tachycardia relief. Preliminary results have encouraged a new phase with more enrolled patients and new criteria. Clinical and experimental studies are ongoing concerning pleural disease and pleurodesis, compensatory lung growth, endoscopic and invasive mediastinal evaluation, and vaccination of transplant patients in the COVID era. Current ongoing research projects are: 1. Ex vivo lung perfusion. 2. ECMO as a bridge to lung transplantation and as alternative to standard extracorporeal by-pass 3. Immunosuppressive therapy and antibiotic therapy in the transplant patient: integrated treatment. 4. SARS-COV-2 in the bronchial lavage, pleural effusion and saliva: prognostic significance. 5. COVID and transplant patient: new scenario 6. Pulmonary disease progression and bronchial microbioma: which association? 7. Role of sympathetic denervation in the medical therapy refractory ventricular tachycardia

Department: General and Specialist Surgery

Jacopo Vannucci: jacopo.vannucci@uniroma1.it

Ricerca in Chirurgia Toracica oncologica

Massimiliano Bassi, Camilla Poggi, Ylenia Pecoraro, Carolina Carillo, Jacopo Vannucci, Daniele Diso, Marco Anile, Tiziano De Giacomo, Davide Amore, Sara Cagnetti, Emilia Mottola, Martina Bianco, Rita Vaz Sousa, Anastasia Centofanti, Francesco Ferrante, Antonio Pio Evangelista, Valerio Sebastianelli, Francesco Maria Mattoccia, Federico Venuta

Abstract

Il cancro del polmone rappresenta la più comune e letale neoplasia nell'uomo. Nel corso degli anni sono state sviluppate numerose terapie e tecnologie per un più solido trattamento ed uno staging dettagliato. Allo stato attuale non sono però presenti definitive terapie e protocolli di trattamento integrato multidisciplinare rappresentano lo schema più efficiente. In tale ambito, il nostro gruppo di ricerca sviluppa conoscenze e metodologie nei riguardi di modelli predittivi, valutazioni diagnostiche e verifiche prognostiche in ambito di ricerca clinica e sperimentale. Le ultime iniziative scientifiche hanno messo in evidenza il valore prognostico di STAS (spread through the airspaces) nell'ADC polmonare primitivo e la possibile applicazione di strumenti analitici come la radiomica per predire la presenza di STAS in fase preoperatoria. L'oncologia toracica di interesse chirurgico non si limita al cancro del polmone. Sono in corso d'opera analisi nell'utilizzo di alternative terapeutiche e strumenti a supporto del chirurgo in ambito di chirurgia esofagea (tracciante verde di indocianina per la vitalità del neo-esofago, ricostruzioni complesse, et cetera). Nell'ambito dei tumori del mediastino, il gruppo si è distinto nella ricerca clinica sul tumore del timo ed è in fase di studio il carcinoma timico nel paziente anziano. In ultimo, i membri del gruppo docente MED/21 partecipano a vari gruppi di ricerca, registri e gruppi di interesse nell'ambito della chirurgia oncologica mininvasiva, delle metastasi polmonari, delle neoplasie della parete toracica e nelle conferenze tra specialisti su innovazioni diagnostiche e terapeutiche emergenti da genetica applicata, oncobiologia traslazionale e sperimentazioni animali

I progetti attualmente in corso sono:

1. fattori prognostici dell'adenocarcinoma polmonare primitivo resecato a scopo curativo: analisi dell'estensione della resezione in base al parametro T e N segmento-specifico.
2. valore prognostico dell'espressione delle mutazioni di metastasi encefalica asportata nel cancro del polmone oligometastatico.
3. Il carcinoma timico nell'anziano: valore prognostico delle eventuali differenze clinico-patologiche di questa sotto-classificazione nosologica.
4. STAS: valore integrato di questo parametro nel contesto della pianificazione terapeutica del cancro del polmone
5. supporto tecnologico alla circolazione per la chirurgia resettiva delle masse giganti del mediastino.
6. pleurodesi: qual è l'agente modello? Tra ricerca di base e ricerca sperimentale

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

Jacopo Vannucci: jacopo.vannucci@uniroma1.it

Research in Thoracic Surgical Oncology

Massimiliano Bassi, Camilla Poggi, Ylenia Pecoraro, Carolina Carillo, Jacopo Vannucci, Daniele Diso, Marco Anile, Tiziano De Giacomo, Davide Amore, Sara Cagnetti, Emilia Mottola, Martina Bianco, Rita Vaz Sousa, Anastasia Centofanti, Francesco Ferrante, Antonio Pio Evangelista, Valerio Sebastianelli, Francesco Maria Mattoccia, Federico Venuta

Abstract

Lung cancer represents the most common and lethal neoplasm of the human beings. During the past years, many therapeutic schemes and technologies have been developed to achieve a more effective treatment and a more detailed staging. Up to date, the lack of a definitive treatment strategy gives a crucial role to a multidisciplinary integrated approach that is the most efficient protocol. In this regard, our research group is involved in the development of skills, methodologies and basic knowledge concerning predictive models diagnostic evaluation, disease work up and verified prognosticators to be used in clinical research after experimental trials. The most recent projects have shown the prognostic value of STAS (spread through the air spaces) in primitive pulmonary adenocarcinoma and the consequent employment of this technology and analytical tools such as radiomics and computational imaging features analysis to predict the presence of STAS in the affected lung in the preoperative phase.

Thoracic surgical oncology is not only lung cancer surgery. Many ongoing projects focus on other thoracic neoplasm. In our department esophageal cancer is cured and investigated. Alternative technical options (surgical techniques) and new instruments supporting the surgical techniques are evaluated and improved (i.e. indocyanine green for tissue perfusion, complex upper GI reconstruction). Regarding the wide spectrum of mediastinal tumors, our group is distinctive for a long lasting interest for thymoma and thymic carcinoma. Published research and pieces of work are primarily clinical studies and currently the main project focuses on the thymic carcinoma in the elderly.

Finally, professors and scientists, Med/21 research group members of Sapienza University participate in several national and International research groups, national and scientific societies controlled registries, groups of interest on different topics such as minimally invasive thoracic surgery, surgical oncology, pulmonary metastasis, chest wall resection and reconstruction, chest wall tumors, specialty and general conferences on diagnostic innovations and new therapeutic strategies emerging from applied genetics, translational oncobiology and animal model experimental laboratory.

Currently ongoing projects are:

1. Prognostic factors of resected primary pulmonary adenocarcinoma with curative intent: analysis of the extent of resection considering T and segment-specific N parameters
2. Prognostic value of mutations and genetic expression of resected brain metastasis in oligometastatic lung cancer
3. Thymic carcinoma in the elderly: prognostic significance of clinical and pathological features of this sub-classified malignancy.
4. STAS: integrated significance of this parameter in the context of therapeutic planning for lung cancer patients.
5. Technological support to circulation in the giant mediastinal mass surgery
6. Pleurodesis: which is the ideal agent? Basic science and clinical research

Department: General and Specialist Surgery

Jacopo Vannucci: jacopo.vannucci@uniroma1.it

Il trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale con anatomia ostile

Mansour Wassim, Sirignano Pasqualino, Speziale Francesco, Sbarigia Enrico, Gattuso Roberto, Martinelli Ombretta, Cuzzo Simone, Di Girolamo Alessia, di Marzo Luca

Abstract

Introduzione: il trattamento endovascolare delle patologie aortiche dilatative in presenza di anatomie complesse è una valida e sicura alternativa alla chirurgia tradizionale, specialmente nei pazienti ad alto rischio. Obiettivo è riportare l'attività di ricerca della Chirurgia Vascolare nel trattamento endovascolare degli aneurismi dell'aorta addominale (EVAR) con anatomie complesse, specialmente con colletto aortico ostile, mediante l'uso di endoprotesi innovative OVATION ed ALTO Endologix LLC. Materiali e Metodi: dal 2013 ad oggi, sono stati eseguiti presso il nostro centro più di 150 trattamenti con endoprotesi OVATION e ALTO. Queste rappresentano una rivoluzione tecnica nell'EVAR, separando la zona di fissazione da quella di sigillatura. La fissazione è garantita da stent soprarenali e ancoraggi, mentre la sigillatura è assicurata da anelli gonfiabili riempiti con un polimero a bassa viscosità, non embolico e radiopaco, il tutto incluso in un sistema a basso profilo di diametro. Risultati: nel suddetto arco temporale, abbiamo pubblicato 8 lavori citati in letteratura (Pubmed) di cui: 2 case report (1,2), 1 esperienza monocentrica retrospettiva (3), 1 esperienza multicentrica retrospettiva (4), 1 commentary article (5), 1 protocol study (6), 1 registro prospettico multicentrico (7) ed un monovolume (8). Attualmente il nostro centro partecipa al registro internazionale multicentrico (9) sull'uso della ALTO. La nostra esperienza ha documentato un eccellente tasso di successo tecnico intraoperatorio ed una bassa mortalità operatoria ed a breve-medio termine, nonostante l'anatomia ostile. Conclusioni: EVAR mediante endoprotesi Ovation è una soluzione sicura ed efficace a medio termine in caso di anatomia aortica complessa.

Bibliografia:

1. Spontaneous Sealing of a Type Ia Endoleak after Ovation Stent Graft Implantation in a Patient with On-Label Aortic Neck Anatomy. Pranteda C, et al. Ann Vasc Surg. 2016 Jul;34:270.e19-24.
2. Emergent Treatment of a Ruptured Thoracoabdominal Aortic Aneurysm by Off-Label Rescue Implantation of the Ovation Stent Graft in Nonagenarian Patients. Pranteda C, et al. Ann Vasc Surg. 2017 Apr;40:296.e15-296.e19. doi: 10.1016/j.avsg.2016.07.102.
3. Pushing forward the limits of EVAR: new therapeutic solutions for extremely challenging AAAs using the Ovation® stent-graft. Sirignano P, et al. J Cardiovasc Surg (Torino). 2016 Dec;57(6):839-845
4. Real-Life Experience with Ovation Stent Graft: Lesson Learned from the First One Hundred Fifty Treated Patients. Sirignano P, et al. Ann Vasc Surg. 2017 Nov;45:253-261.
5. Not Only the Proximal Neck. Comment on "Initial Single-center Experience with the Ovation Stent-graft System in the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: Application to Challenging Iliac Access Anatomies". Sirignano P, et al. Ann Vasc Surg. 2015 Oct;29(7):1480-2.
6. Rationale for a new registry on EVAR: The EXTREME study. Sirignano P, et al. Ann Med Surg (Lond). 2017 Jul 18;21:7-8. doi: 10.1016/j.amsu.2017.07.035.
7. Endovascular aortic repair in patients with challenging anatomies: the EXTREME study. Sirignano P, et al. EuroIntervention. 2021 Apr 2;16(18):e1544-e1550.
8. Ultra low-profile polymer-filled stent graft for abdominal aortic aneurysms treatment Speziale F, et al. ISBN-10 978-88-7711-981-0.
9. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair With Ovation Alto Stent Graft: Protocol for the ALTAIR (ALTo endogrAft Italian Registry) Study. de Donato G, et al. JMIR Res Protoc. 2022 Jul 11;11(7).

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

Wassim Mansour: wassim.mansour@uniroma1.it

Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms with hostile anatomy

Mansour Wassim, Sirignano Pasqualino, Speziale Francesco, Sbarigia Enrico, Gattuso Roberto, Martinelli Ombretta, Cuzzo Simone, Di Girolamo Alessia, di Marzo Luca

Abstract

Introduction: endovascular treatment of aortic aneurysms in complex anatomies is a safe alternative to open surgery, especially in high risk patients. Aim is to report the research activity of our Vascular Surgery Unit, regarding the endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms (EVAR) with complex anatomies, especially regarding the hostile aortic neck, using the latest generation of innovative endograft OVATION and ALTO Endologix LLC. Materials and Methods: since 2013, more than 150 treatments have been performed using the OVATION/ALTO endograft. These are a technical revolution in EVAR, by using a new concept separating the fixation zone from the sealing one. Fixation is ensured by suprarenal stents and anchors, while sealing is ensured by inflatable rings filled with a low viscosity, non-embolic and radiopaque polymer, all included in a low-profile in diameter device. Results: in the above time period, 8 papers were published (Pubmed): 2 case reports (1,2), 1 retrospective single center study (3), 1 retrospective multicenter study (4), 1 commentary article (5), 1 protocol study (6), 1 multicenter prospective registry(7), and a multichapter book (8). Currently, our center participates in an international prospective multicenter registry (9) on the use of the ALTO device. Our results showed excellent intraoperative technical success rates and a low perioperative aneurysm-related mortality rate, despite the hostile anatomy. Conclusions: Endovascular treatment of abdominal aortic aneurysms using Ovation stent grafts is a safe and effective solution at short and mid-term results in cases of complex aortic anatomy. Long-term results should be confirmed by ongoing prospective studies.

References:

1. Spontaneous Sealing of a Type Ia Endoleak after Ovation Stent Graft Implantation in a Patient with On-Label Aortic Neck Anatomy. Pranteda C, et al.. Ann Vasc Surg. 2016 Jul;34:270.e19-24.
2. Emergent Treatment of a Ruptured Thoracoabdominal Aortic Aneurysm by Off-Label Rescue Implantation of the Ovation Stent Graft in Nonagenarian Patients. Pranteda C, et al. Ann Vasc Surg. 2017 Apr;40:296.e15-296.e19. doi: 10.1016/j.avsg.2016.07.102.
3. Pushing forward the limits of EVAR: new therapeutic solutions for extremely challenging AAAs using the Ovation® stent-graft. Sirignano P, et al. J Cardiovasc Surg (Torino). 2016 Dec;57(6):839-845
4. Real-Life Experience with Ovation Stent Graft: Lesson Learned from the First One Hundred Fifty Treated Patients. Sirignano P, et al. Ann Vasc Surg. 2017 Nov;45:253-261.
5. Not Only the Proximal Neck. Comment on "Initial Single-center Experience with the Ovation Stent-graft System in the Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: Application to Challenging Iliac Access Anatomies". Sirignano P, et al. Ann Vasc Surg. 2015 Oct;29(7):1480-2.
6. Rationale for a new registry on EVAR: The EXTREME study. Sirignano P, et al. Ann Med Surg (Lond). 2017 Jul 18;21:7-8. doi: 10.1016/j.amsu.2017.07.035.
7. Endovascular aortic repair in patients with challenging anatomies: the EXTREME study. Sirignano P, et al. EuroIntervention. 2021 Apr 2;16(18):e1544-e1550.
8. Ultra low-profile polymer-filled stent graft for abdominal aortic aneurysms treatment Speziale F, et al. ISBN-10 978-88-7711-981-0.
9. Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair With Ovation Alto Stent Graft: Protocol for the ALTAIR (ALTo endogrAft Italian Registry) Study. de Donato G, et al. JMIR Res Protoc. 2022 Jul 11;11(7).

Department: General and Specialist Surgery

Wassim Mansour: wassim.mansour@uniroma1.it

Clinical frailty scale (CFS) come strumento predittivo di outcomes sfavorevoli in pazienti sottoposti a trattamento endovascolare per aneurisma dell'aorta toraco-addominale

Ombretta Martinelli, Enrico Sbarigia, Luca Di Marzo, Roberto Gattuso, Alessia Di Girolamo, Pasqualino Sirignano, Wassim Mansour, Simone Cuzzo (presentatore del poster)

Abstract

Introduzione: L'evoluzione delle tecniche e delle endoprotesi per le procedure di riparazione endovascolare (TEVAR) dell'aneurisma dell'aorta toraco-addominale (TAAA) ha ampliato le indicazioni al trattamento anche di pazienti anziani e fragili, considerati ad alto rischio per la chirurgia open (OS). L'età e le comorbidità sono gli strumenti predittivi attualmente adottati per valutare il rischio operatorio. Tuttavia non sono sempre in grado di prevedere gli esiti clinici a breve e medio termine. Recentemente, una più accurata valutazione della fragilità dei pazienti è stata considerata per una indicazione più selettiva all'intervento di TEVAR in elezione. La fragilità può essere valutata con una varietà di scale tra le quali la Scala di fragilità clinica (CFS) Rockwood.

Materiali e Metodi: È in corso uno studio di coorte prospettico ed è stato effettuato uno studio retrospettivo su 31 pazienti (23 maschi, età media $75,5 \pm 7,9$ anni) sottoposti a TEVAR in elezione e in urgenza (1/31, 3,2%) per TAAA (dicembre 2016 - ottobre 2022). Tutte le procedure sono state eseguite da un team di chirurghi vascolari esperti nell'impiego di endoprotesi fenestrate/ramificate per le procedure TEVAR. La fragilità cognitiva e motoria dei pazienti è stata valutata con un team di geriatri. Sulla base della classe CFS, i pazienti sono stati divisi in due gruppi (gruppo A ≥ 6 ; gruppo B < 6). Morbilità e mortalità correlate alla TEVAR, incidenza di re-interventi, durata della degenza sono stati valutati in entrambi i gruppi. Il follow-up è stato effettuato mediante esami ad ultrasuoni (DUS) a 1, 3, 6 mesi ed una angio-TC (CTA) è stata eseguita 1, 12 e 24 mesi dopo l'intervento chirurgico. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando l' SPSS (versione 25; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) e l' Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Risultati: Nello studio restrospektivo, 4 pazienti (4/31; 12,9%) di età media $82,5 \pm 3,4$ anni (range, 78-86) sono stati classificati come CFS ≥ 6 (gruppo A, fragilità da moderata a grave) e 27 pazienti (87,1%) sono stati inclusi nel gruppo B (pazienti in buono stato o con fragilità lieve, CFS < 6). Il follow-up medio è stato di $38,23 \pm 27,9$ mesi (range, 0,5-71,6). Nel gruppo A si sono osservate complicanze maggiori in tre pazienti deceduti (3/4, 75%). Nel gruppo B, 8 pazienti hanno avuto una complicanza maggiore e un decesso intervento correlato (1/27, 3,7%). L'analisi statistica ha dimostrato che il tasso di complicanze non è correlato alla classe CFS ($p = ns$). Tuttavia, la mortalità è stata maggiore nel gruppo A ($p = ,035$) ed il grado di fragilità di questo gruppo di pazienti è risultato strettamente correlato alla comparsa di complicanze maggiori ed alla necessità di re-interventi ($p = ,024$). La classe CFS ≥ 6 è stata anche associata a una degenza ospedaliera più lunga ($p = ,0002$).

Conclusioni: La CSF scale dovrebbe essere inclusa nella valutazione preoperatoria dei pazienti candidati a TEVAR per TAAA. La classe CFS ≥ 6 di fragilità sembra essere significativamente correlata all'incidenza di complicanze maggiori, re-interventi, tempi più lunghi di degenza post-operatoria e più lento recupero funzionale. Medici e chirurghi dovrebbero essere sensibilizzati sull'importanza della valutazione della fragilità in questi pazienti allo scopo di adottare misure di miglioramento dello stato clinico preoperatorio.

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

Ombretta Martinelli: ombretta.martinelli@uniroma1.it

Clinical frailty scale (CFS) as a predictor tool of adverse outcomes in patients undergoing endovascular thoraco-abdominal aortic aneurysm repair

Ombretta Martinelli, Enrico Sbarigia, Luca Di Marzo, Roberto Gattuso, Alessia Di Girolamo, Pasqualino Sirignano, Wassim Mansour, Simone Cuozzo (presentatore del poster)

Abstract

Background: Endovascular technical updates and improvements in stent-graft technologies have extended the treatment of thoraco-abdominal aortic aneurysm (TAAA) also to elderly and frail patients, considered at high risk for open surgery (OS). Age and major comorbidities are the currently adopted predictor tools of surgical risk. Nonetheless, these tools are not always able to predict short- to mid-term clinical outcomes. In recent years, the frailty score has been proposed to overcome this issue to assess when an intervention is likely to be futile or not. Frailty may be assessed with a variety of tools, including the Rockwood Clinical Frailty Scale (CFS).

Methods: Prospective and retrospective cohort study of 31 patients (23 male, mean age 75,5±7,9 years) who underwent elective or urgent (1/31, 3,2%) TAAA repair between December 2016 and October 2022. All the endovascular procedures were performed by a team of vascular surgeons experienced in fenestrated/branched stent-graft procedures. The patients' cognitive and motor frailty was assessed together with a team of geriatricians. Based on their CFS class, the patients were divided into two groups (group A ≥6; group B <6). Postoperative morbidity, reintervention, in-hospital length-of-stay, and surgery-related mortality, were evaluated in both groups. Follow-up consisted of duplex ultrasounds examination (DUS) at 1, 3 and 6 months. A control computed tomography angiography (CTA) was performed 1, 12 and 24 months after surgery. A descriptive analysis of variables was performed. SPSS (Version 25; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) and Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) were used for statistical analysis.

Results: Four patients (4/31; 12,9%) with a mean age of 82,5 ±3,4 years (range, 78-86) were classified as CFS class ≥6 (group A), whereas 27 patients (87,1%) were included in the group B (healthy or mild frailty patients, CFS <6). The mean follow-up time was 38,23 ±27,9 months (range, 0,5-71,6). In the group A (moderate-to-severe frailty patients) major complications were observed in three patients; three patients unfortunately died during the hospitalization (3/4, 75%). In the group B, 8 patients suffered a major complication, and one intervention-related death was registered (1/27, 3,7%). Statistical analysis showed that complications rate is not related to the CFS class (p= ns). Nevertheless, intervention-related mortality was greater in the group A (p= ,035) and seems strictly related to the appearance of major complications and reintervention (p= ,024). CFS class ≥6 is also associated with a significant longer in-hospital length-of-stay (p= ,0002).

Conclusions: Our experience suggests that frailty scoring should be included in the preoperative assessment of patients undergoing endovascular thoraco-abdominal aortic aneurysm repair. CFS class ≥ 6, major complications and reinterventions are predictor tools of worse clinical outcomes in these patients, as a longer hospitalization, and a slower and worse recovery after surgery. Physicians and surgeons should be sensitized to the importance of frailty assessment in patients undergoing vascular surgery. Larger studies and meta-analysis are mandatory to confirm this evidence.

Department: General and Specialist Surgery

Ombretta Martinelli: ombretta.martinelli@uniroma1.it

Studio randomizzato di confronto tra dissezione del compartimento centrale del collo e nessuna dissezione chirurgica in pazienti con carcinoma tiroideo iniziale, diagnostica pre-operatoria linfonodale del collo negativa e rischio molecolare intermedio-alto

Laura Giacomelli; Marco Biffoni; Cosimo Durante; Fabrizio Consorti

Abstract

Il PTC è una neoplasia dalla prognosi molto favorevole, con tassi di sopravvivenza a 10 anni superiori al 90%. Presenta tuttavia una spiccata propensione alla metastatizzazione per via linfatica. È dimostrato che quando i linfonodi sono coinvolti al momento del trattamento chirurgico iniziale, la loro rimozione riduce il rischio di recidiva loco-regionale e migliora anche la sopravvivenza. Al contrario, è fortemente dibattuto il ruolo di una linfadenectomia profilattica nel comparto cervicale centrale (pCND).

Al fine di migliorare l'out come dei pazienti con diagnosi iniziale preoperatoria di PTC cT1-T2 in assenza di adenopatie del collo e/o di estensione di malattia extra-tiroidea, possiamo individuare all'interno di questa popolazione, definita da un basso rischio clinico, una sottopopolazione, caratterizzata dalla determinazione di un carcinoma tiroideo allo stadio clinico iniziale ma esprime un profilo genetico-molecolare associato ad un rischio prognostico intermedio-elevato per malattia avanzata. Questa popolazione sarà oggetto del nostro studio. Prenderanno parte a questa ricerca circa 200 pazienti candidati ad intervento di tiroidectomia totale (TT); i pazienti saranno arruolati all'interno dell'ambulatorio chirurgico della UOSD Chirurgia del sistema endocrino -SCHD06, Policlinico Umberto I, Roma, Università "La Sapienza". Tutti i pazienti dovranno eseguire prima dell'intervento un'ecografia del collo presso il Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione e un agoaspirato dedicato su cui verrà valutata la performance di un pannello molecolare per Next-generation sequencing (NGS). A questo punto i pazienti verranno randomizzati in:

Gruppo 1: TT senza dissezione del comparto linfonodale centrale,

Gruppo 2: TT con dissezione del comparto linfonodale centrale.

Scopo dello studio è di confrontare l'impatto sulla qualità di vita all'interno della popolazione oggetto di studio, ovvero per ciascuno dei due gruppi di cui uno solo sottoposto a dissezione profilattica del compartimento centrale e confrontare il tasso di recidiva a breve termine (1 aa di follow up) nei due gruppi presi in esame. Un importante vantaggio di questo studio è la possibilità di eseguire un'accurata e mirata valutazione diagnostica che consenta di riscontrare o escludere pre-operatoriamente un coinvolgimento linfonodale rilevante, nonché un'analisi della stratificazione del rischio molecolare-genetico della patologia basata sulla determinazione di quelli che sono ritenuti i marcatori predittivi di rischio di progressione della patologia in esame. L'obiettivo è quello di migliorare la qualità della vita dei pazienti con carcinoma tiroideo in stadio iniziale come conseguenza del minor trauma chirurgico e della minore incidenza di complicanze legate all'intervento.

Referenze: Cisco RM et al. *Curr Treat Options Oncol.* 2012; McLeod DSA et al., *Lancet* 2013; Haugen et al. 2016; Mar Agrawal N, et al. 2017; Huges DT. Et al; *Ann Surg Oncol.* 2018 Sep; Yip L et al., *Cancer.* 2021 Jun; AIOM, "Linee guida tumori della tiroide," 2021

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

Laura Giacomelli: laura.giacomelli@uniroma1.it

Randomized-comparison study on dissection of the central compartment of the neck and no surgical dissection in patients with initial thyroid cancer, negative pre-operative neck lymph-node diagnosis and intermediate–high molecular risk

Laura Giacomelli; Marco Biffoni; Cosimo Durante; Fabrizio Consorti

Abstract

Papillary carcinoma of the thyroid (PTC) has a very favorable prognosis, with 10-year survival rates exceeding 90%. However, it has a marked propensity to metastasize by the lymphatic route. There is evidence that when lymph nodes are clearly involved at the time of initial surgical treatment, their removal reduces the risk of loco-regional recurrence and also improves survival. The role of a prophylactic lymphadenectomy in the central cervical compartment (pCND) is strongly debated.

In order to improve the outcomes of patients with an initial preoperative diagnosis of cT1–T2 PTC in the absence of neck adenopathy and/or extension of extra-thyroidal disease, we can identify a sub-population, characterized by the determination of a thyroid cancer at the initial clinical stage but expressing a genetic–molecular profile associated with an intermediate–high prognostic risk of advanced disease: this population is the subject of our research.

Around 200 patients from the Policlinico Umberto I in Rome, University of Rome "La Sapienza", will take part in this study. The patients, candidate for total thyroidectomy (TT), will be enrolled in the UOSD Surgery of the endocrine system -SCHD06- upon first admission to the clinic.

All patients will undergo an ultrasound of the neck before surgery at the Department of Translational and Precision Medicine. A dedicated needle aspiration will be performed on all patients or, alternatively, a molecular sample will be obtained from archival cytological preparations and the material evaluated by a molecular panel for next-generation sequencing (NGS). Patients will be randomized as follows:

- Group 1: TT without dissection of the central lymph-node compartment;
- Group 2: TT with dissection of the central lymph-node compartment.

Aims of this study are to compare the impact of prophylactic dissection of the central compartment on the patients' quality of life within the study population, i.e., in each of the two groups, only one of which was subjected to the procedure and to compare the short-term recurrence rates (1 follow-up year) in the two groups. An important advantage of this study is the opportunity it offers to perform an accurate and targeted diagnostic evaluation that allows the pre-operative detection or exclusion of relevant lymph-node involvement, as well as an analysis of the molecular–genetic-risk stratification of the disease based on the determination of what are currently considered the predictive markers of the risk of its progression. The goal is to improve the quality of life of patients with early-stage thyroid cancer by reducing surgical trauma and the incidence of complications related to the operation, such as vascular lesions, nerve lesions, seroma and hypoparathyroidism, even in the long term.

References: Cisco RM et al. *Curr Treat Options Oncol.* 2012; McLeod DSA et al., *Lancet* 2013; Haugen et al. 2016; Mar Agrawal N, et al. 2017; Huges DT. Et al; *Ann Surg Oncol.* 2018 Sep; Yip L et al., *Cancer.* 2021 Jun; AIOM, "Linee guida tumori della tiroide," 2021

Department: General and Specialist Surgery

Laura Giacomelli: laura.giacomelli@uniroma1.it

Attività di ricerca in chirurgia dell'apparato digerente superiore e inferiore. Studio intraoperatorio della perfusione viscerale mediante fluoroangiografia con verde indocianina (FA-ICG) nella chirurgia dell'apparato digerente superiore. Ruolo dei nuovi fluorofori in chirurgia mini-invasiva coloretale e biliare

Alessandro M. Paganini, Giancarlo D'Ambrosio*, Silvia Quaresima, Delia Proposito, Massimo Chiaretti, Pietro Ursi, Ingrid Cordova Herencia, Eleonora Rapanotti, Germana Ginevra Perrone, Francesca De Laurentis, Edoardo Sebastian Rachele, Michela Caramuta, Andrea Picchetto*

**co-primi autori*

Abstract

Il gruppo coordinato da Alessandro M. Paganini ha condotto le seguenti ricerche:

La valutazione intraoperatoria della perfusione gastrica con angiografia a fluorescenza con verde indocianina, durante la sleeve gastrectomy (LSG) e il bypass gastrico laparoscopico (LGB), è sicura, fattibile e promettente nella previsione e prevenzione della deiscenza ischemica delle anastomosi confezionate. La fluorescenza con verde indocianina (ICG) durante l'esofagectomia in tre campi secondo McKeown è risultata affidabile nel mappare il drenaggio linfonodale dall'esofago e sembra migliorare l'accuratezza e la completezza della dissezione e della stadiazione, oltre a permettere la valutazione intraoperatoria della vascolarizzazione dell'anastomosi al fine di ridurre il rischio di deiscenza ischemica. La chirurgia bariatrica rappresenta il gold standard per il trattamento dell'obesità patologica e delle sue comorbidità. Il Bypass Duodeno-Ileale con Sleeve Gastrectomy (SADI-S) è stato introdotto come chirurgia primaria e di revisione, e lo studio in corso ha lo scopo di confrontare i risultati rispetto al bypass gastrico su ansa ad Y sec. Roux (RYBG) nei pazienti con weight regain e/o reflusso gastro-esofageo dopo Sleeve Gastrectomy.

Il gruppo coordinato da Giancarlo D'Ambrosio ha condotto le seguenti ricerche:

In questo studio prospettico monocentrico è stata valutata l'efficacia del fluoroforo Alkylamine Perylene Monoimide (APMI) tramite la Fluorescenza vicino all'infrarosso (NIRF) per l'identificazione degli ureteri nel ratto. Nonostante alcuna fluorescenza è stata osservata negli ureteri, promettenti risultati possono essere attesi per quanto concerne la visualizzazione intraoperatoria delle vie biliari. La deiscenza anastomotica (AL) rappresenta la più importante complicanza in chirurgia coloretale. In questo studio prospettico monocentrico, condotto su pazienti sottoposti a emicolectomia o resezione anteriore del retto VLS, l'angiografia a fluorescenza (FA) con colorante vitale verde indocianina (ICG) risulta fattibile ed attendibile per la valutazione della vascolarizzazione del moncone colico prossimale e potrebbe diminuire il tasso di AL. Le lesioni iatrogene delle vie biliari durante colecistectomia videolaparoscopica sono potenzialmente fatali. In questo studio, la sintesi e l'efficacia di una nuova classe di fluorofori a base di Alkylamine Perylene Monoimide (APMI) sarà valutata per quanto concerne lo studio intraoperatorio delle vie biliari.

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

Alessandro Maria Paganini, Giancarlo D'Ambrosio: alessandro.paganini@uniroma1.it,
giancarlo.dambrosio@uniroma1.it

Research activities in upper and lower gastrointestinal surgery. Intraoperative perfusion assessment by indocyanine green fluoroangiography (FA-ICG) in upper GI surgery. Role of new fluorophores in mini-invasive colorectal and biliary surgery

Alessandro M. Paganini, Giancarlo D'Ambrosio*, Silvia Quaresima, Delia Proposito, Massimo Chiaretti, Pietro Ursi, Ingrid Cordova Herencia, Eleonora Rapanotti, Germana Ginevra Perrone, Francesca De Laurentis, Edoardo Sebastian Rachele, Michela Caramuta, Andrea Picchetto*

**co-first authors*

Abstract

The group headed by Alessandro M. Paganini has conducted the following research: Intraoperative assessment of Gastric perfusion with Indocyanine Green Fluorescence Angiography, during Sleeve Gastrectomy (LSG) and laparoscopic gastric bypass (LGB), has proven to be a safe, feasible and promising procedure to predict and to prevent ischemic leaks. Indocyanine green fluorescence (ICG) during three-fields McKeown esophagectomy has proven reliable in detecting lymph node drainage from the esophagus and seems to improve the accuracy and thoroughness of lymph node dissection and staging in addition to intraoperatively assess the anastomotic vascularization to reduce ischemic-based anastomotic leakage. Bariatric surgery is recognized as the gold standard for the treatment of obesity and its co-morbidities. Recently, the Duodeno-Ileal Bypass with Sleeve Gastrectomy (SADI-S) has been introduced, both for primary bariatric and revision surgery, and the study aims are to compare the results of SADI-S with those of Roux-Y gastric bypass (RYBG) in patients with weight regain and/or gastroesophageal reflux after Sleeve Gastrectomy.

The group headed by Giancarlo D'Ambrosio has conducted the following research: In this prospective monocentric study, the efficacy of Alkylamine Perylene Monoimide (APMI) fluorophore for the identification of ureters by Near Infrared Fluorescence (NIRF) in rat model was evaluated. Although no fluorescence was observed in ureters, promising results can be expected for the intraoperative visualization of the biliary tree. Anastomotic leakage (AL) still remains the most important complication in colorectal surgery. In this monocentric prospective study, carried out on a group of patients undergoing laparoscopic hemicolectomy or anterior rectal resection (ARR), fluorescence angiography (FA) with Indocyanine Green (ICG) was demonstrated to be safe and reliable for evaluating the perfusion of the proximal colonic stump and it could decrease AL rate. Iatrogenic biliary tract injuries during laparoscopic cholecistectomy are potentially fatal and burdened by high rates of morbidity and mortality. In this study, the safety and efficacy of a new class of fluorophores based on Alkylamine Perylene MonoImide (APMI) for noninvasive intraoperative study of biliary tract will be tested.

Department: General and Specialist Surgery

Alessandro Maria Paganini, Giancarlo D'Ambrosio: alessandro.paganini@uniroma1.it,
giancarlo.dambrosio@uniroma1.it

La nostra esperienza nel COVID-19

Francesco Alessandri, Franco Ruberto, Guglielmo Tellan, Pierangelo Di Marco, Federico Bilotta, Maria Luisa Borgia, Fabrizio Fattorini, Maurizio Bufi, Francesco Pugliese

Abstract

L'attività di ricerca che ha caratterizzato gli ultimi tre anni a seguito dell'alto flusso di pazienti affetti da infezione da SARS-CoV2 si è focalizzata su pazienti critici ricoverati in terapia intensiva, indagando l'impatto clinico di questa sindrome sul sistema respiratorio in termini di meccanica respiratoria nella ventilazione invasiva e non invasiva e valutando l'effetto di metodiche di supporto extracorporeo: un primo studio multicentrico ha stratificato la mortalità sulla base della compliance e del valore del D-dimero dimostrando una correlazione del fenotipo bassa compliance alto D-dimero con la mortalità; un secondo lavoro ha descritto un punteggio costruito sulla base di fattori di rischio presenti all'ingresso in pazienti ammessi in pronto soccorso in grado di predire la risposta alla ventilazione non invasiva, con l'obiettivo di identificare i pazienti che più si giovano di questa modalità non-invasiva di ventilazione. Diversi spunti di riflessione hanno invece offerto le esperienze fatte nel paziente in ECMO in confronto con pazienti precedentemente trattati per H1N1.

Un altro importante filone di ricerca ha riguardato le alterazioni della coagulazione e l'infiammazione con diversi studi riguardanti il D-dimero e l'albumina. Ipoalbuminemia e coagulopatia coesiste nei pazienti con grave COVID-19 e sono associati a disordini vascolari. Un altro nostro studio porta a ipotizzare che l'analisi dell'albuminemia possa essere utilizzata per identificare i pazienti COVID-19 a maggior rischio di morte. Un'ulteriore analisi suggerisce che in pazienti con D-dimero elevato e bassa albumina sierica, la somministrazione di albumina potrebbe essere un nuovo strumento terapeutico per contrastare l'ipercoagulabilità nella SARS-CoV-2. Interessanti indagini sono state condotte sull'aggregazione piastrinica di malati COVID-19: l'adesione delle piastrine al fattore Von Willebrand (vWF) può rappresentare un marcatore per prevedere possibili complicanze e delineare meglio le strategie terapeutiche nei pazienti con COVID-19. Anche se sono necessari studi clinici randomizzati per definire in modo definitivo l'efficacia e la sicurezza di diverse dosi di LMWH nei pazienti con infezione grave da COVID-19 il nostro studio tra i primi ha dimostrato che l'uso di una dose più elevata di LMWH, come profilassi trombotica, ha ridotto l'incidenza di complicanze trombotiche senza un aumento degli eventi emorragici.

Inoltre l'utilizzo di dispositivi di protezione ha profondamente modificato il quadro delle infezioni nosocomiali intercorse nel reparto intensivo. Tale aspetto è stato accuratamente valutato in una serie di lavori svolti che individuano i fattori di rischio di infezioni nosocomiali ed in particolare *Acinetobacter baumannii* nel paziente critico, la maggiore incidenza di infezioni opportuniste da *Candida* nei pazienti COVID-19 sottoposti ad ECMO, il ruolo dei probiotici nel modificare il microbiota di questi pazienti e l'effetto della teicoplanina nell'ostacolare l'ingresso del virus.

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

Francesco Alessandri: francesco.alessandri@uniroma1.it

Our experience in COVID-19

Francesco Alessandri, Franco Ruberto, Guglielmo Tellan, Pierangelo Di Marco, Federico Bilotta, Maria Luisa Borgia, Fabrizio Fattorini, Maurizio Bufi, Francesco Pugliese

Abstract

Research activity over the past three years has focused on critically ill COVID-19 patients admitted to the intensive care unit. The clinical impact of this syndrome on the respiratory system has been investigated. Respiratory mechanics in invasive and noninvasive ventilation and the effect of extracorporeal organ support has been evaluated. A first multicenter study stratified compliance and D-dimer values demonstrating a correlation of the low compliance and high D-dimer phenotype with mortality. In a second article, a structured score based on risk factors present on admission in patients admitted to the emergency department has been described to predict the response to noninvasive ventilation. Several insights, on the other hand, were offered by the experiences made in the patient on ECMO in comparison with patients previously treated for H1N1.

Another important strand of research has focused on coagulation alterations and inflammation with several studies concerning D-dimer and albumin. Hypoalbuminemia and coagulopathy coexist in patients with severe COVID-19 and are associated with vascular disorders.

Another study of our group hypothesized that albuminemia analysis can be used to identify COVID-19 patients at higher risk of death. Further analysis suggests that in patients with high D-dimer and low serum albumin, albumin administration could be a new therapeutic tool to counteract hypercoagulability in SARS-CoV-2 infection. Interesting investigations have been conducted on platelet aggregation of COVID-19 patients: platelet adhesion to Von Willebrand factor (vWF) may be a marker to predict possible complications and better define therapeutic strategies in patients with COVID-19. Although randomized clinical trials are needed to definitively define the efficacy and safety of different doses of LMWH in patients with severe COVID-19 infection our study showed that the use of a higher dose of LMWH as thromboembolic prophylaxis reduced the incidence of thrombotic complications without an increase in bleeding events.

In addition, the use of protective devices has profoundly changed the picture of nosocomial infections that have occurred in the intensive care unit. This has been carefully evaluated in a number of works done identifying the risk factors for nosocomial infections and in particular *Acinetobacter baumannii* in the critically ill patient. It has been assessed the higher incidence of *Candida* opportunistic infections in COVID-19 patients undergoing ECMO, the role of probiotics in modifying the microbiota of these patients, and the effect of teicoplanin in hindering virus entry.

Department: General and Specialist Surgery

Francesco Alessandri: francesco.alessandri@uniroma1.it

Tecniche di supporto extracorporeo nel paziente critico

Francesco Alessandri, Franco Ruberto, Guglielmo Tellan, Pierangelo Di Marco, Federico Bilotta, Maria Luisa Borgia, Fabrizio Fattorini, Maurizio Bufi, Francesco Pugliese.

Abstract

Negli ultimi anni il ruolo dell'anestesista rianimatore è sempre più considerato lo specialista del danno d'organo e il supporto d'organo avanzato è ormai uno strumento entrato a far parte sempre di più delle competenze del nostro ruolo. Da diversi anni ormai il nostro gruppo ha sviluppato competenza nella ricerca clinica associata all'uso di queste nuove tecnologie extracorporee.

Diversi studi pubblicati dal nostro gruppo hanno descritto l'utilizzo del supporto polmonare parziale ECCO2R in diverse tipologie di pazienti: dall'utilizzo perioperatorio nel paziente candidato al trapianto di polmone, non solo come bridge a trapianto ma anche come metodica utile nell'intraoperatorio e nello svezzamento dalla ventilazione meccanica. Una recente revisione ha descritto i principi e le prime evidenze di questa tecnica nel paziente BPCO. Il nostro centro ha partecipato ai primi studi multicentrici sull'utilizzo della rimozione extracorporea di CO2 nel paziente ARDS consentendo l'applicazione di una ventilazione ultraprotettiva 4 ml/Kg di peso corporeo predetto. Tale risultato è stato recentemente confermato anche in due studi che hanno utilizzato la tecnica in combinazione con la tecnica sostitutiva renale CRRT migliorando lo stimolo infiammatorio alla base del cross-talk rene-polmone.

Diverse pubblicazioni hanno descritto l'utilizzo delle tecniche extracorporee nella gestione dell'insufficienza epatica: L'utilizzo prolungato del molecular absorbing recirculating system MARS è fattibile nei pazienti in insufficienza epatica acuta come ponte verso il trapianto. Abbiamo osservato un miglioramento delle funzioni emodinamiche ed epatiche con riduzione dei livelli di citochine proinfiammatorie e di lattati, parametri che, in associazione al Model for End-stage Liver Disease (MELD), forniscono criteri predittivi per la sopravvivenza a lungo termine dopo il trattamento con il MARS.

Nel paziente settico, ed in particolare nella popolazione di pazienti trapiantati, la rimozione di endotossina e di citochine infiammatorie guidate dal monitoraggio dell'attività endotossinica EAA è fattibile come evidente in una pubblicazione di settore in linea con i dettami della medicina di precisione rivolta ad identificare i pazienti che più di tutti si giovano di questa tipologia di blood purification.

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialistica

Francesco Alessandri: francesco.alessandri@uniroma1.it

Extracorporeal organ support in critically ill patients

Francesco Alessandri, Franco Ruberto, Guglielmo Tellan, Pierangelo Di Marco, Federico Bilotta, Maria Luisa Borgia, Fabrizio Fattorini, Maurizio Bufi, Francesco Pugliese.

Abstract

In recent years, the role of the intensivist is increasingly considered the organ damage specialist, and advanced organ support is now a tool that has increasingly become part of the expertise of our role. For several years now, our group has developed expertise in clinical research associated with the use of these new extracorporeal technologies. Several studies published by our group have described the perioperative use of partial lung support ECCO2R in lung transplant candidate. It was not only a bridge to transplantation but also as a useful method in intraoperative and weaning from mechanical ventilation. A recent review described the principles and early evidence for this technique in the COPD patient. Our center participated in the first multicenter studies on the use of extracorporeal CO2 removal in the ARDS patient allowing the application of ultraprotective ventilation 4 ml/Kg of predicted body weight. This result was also recently confirmed in two studies that used the technique in combination with renal replacement therapy CRRT by decreasing the inflammatory stimulus underlying the kidney-lung cross-talk. Several publications have described the use of extracorporeal techniques in the management of liver failure. Prolonged use of the molecular absorbing recirculating system MARS is feasible in patients in acute liver failure as a bridge to transplantation. We observed an improvement in hemodynamic and hepatic functions with reduced levels of proinflammatory cytokines and lactates, that in association with the Model for End-stage Liver Disease (MELD), provides predictive criteria for long-term survival after MARS treatment. In the septic patient, and particularly in the transplant patient population, removal of endotoxin and inflammatory cytokines guided by monitoring of endotoxin EAA activity is feasible as evident in an industry publication in line with the dictates of precision medicine aimed at identifying patients who would most benefit from this type of blood purification.

Department: General and Specialist Surgery

Francesco Alessandri: francesco.alessandri@uniroma1.it

Ricerca di potenziali bersagli molecolari farmacologici per il trattamento della degenerazione in patologie neurologiche e psichiatriche

Battaglia Giuseppe, Bruno Valeria, Caruso Alessandra, Iacovelli Luisa, Lattanzi Roberta, Melchiorri Daniela, Nicoletti Ferdinando, Orlando Rosamaria, Saso Luciano, Scuderi Caterina

Abstract

La neuroprotezione è ancora un'esigenza insoddisfatta e si sta cercando di identificare nuovi bersagli molecolari per il trattamento farmacologico della neurodegenerazione, processo comune alle malattie neurologiche e psichiatriche. Per identificare potenziali bersagli molecolari, studiamo le interazioni neurone-neurone, neurone-glia e glia-glia, la neurotrasmissione glutammatergica – in particolare i recettori metabotropici per il glutammato (mGlu), la neuroinfiammazione, il sistema endocannabinoide e il sistema dello stress ossidativo e il loro coinvolgimento nella fisiopatologia di malattia di Parkinson e di Alzheimer, SLA, ischemia cerebrale, sclerosi multipla, epilessia, schizofrenia, atassia cerebellare, disturbi dello spettro autistico e disturbi alimentari. Usiamo tecniche analitiche, di biologia molecolare, istologiche ed immunoistochimiche, con analisi comportamentali in modelli sperimentali di patologie umane. L'obiettivo è identificare le basi molecolari e le vie di segnalazione che portano a disfunzioni delle interazioni neuroni-glia e valutare il potenziale ruolo protettivo di ligandi selettivi che agiscono sui nuovi bersagli molecolari identificati, con valenza traslazionale. In particolare, studiamo:

Recettori mGlu nella fisiopatologia e nel trattamento dei disturbi neurologici e psichiatrici (G. Battaglia, V. Bruno, D. Melchiorri, F. Nicoletti) Utilizziamo modelli animali sperimentali di malattie neurodegenerative per studiare i meccanismi fisiopatologici, le vie di segnalazione molecolare intracellulare accoppiata ai recettori mGlu in condizioni fisiologiche e condizioni patologiche e i potenziali effetti neuroprotettivi di ligandi selettivi dei sottotipi dei recettori mGlu.

Coinvolgimento dei recettori mGlu nell'eccitotossicità (V. Bruno) Utilizziamo colture di cellule primarie miste (cellule gliali + neuroni) corticali, ippocampali, striatali e di midollo spinale per studiare le vie di segnalazione intracellulari dei recettori mGlu in condizioni fisiologiche e in paradigmi "rapidi" e "lenti" di eccitotossicità.

Segnalazione intracellulare dei recettori mGlu (L. Iacovelli, A. Caruso, R. Orlando) Studiamo le vie di segnalazione intracellulare, canoniche e non canoniche, accoppiate a vari sottotipi di recettori mGlu in sistemi di espressione eterologa.

Il ruolo della prokineticina 2 nei processi neurodegenerativi (R. Lattanzi) Studiamo la prokineticina 2 nel sangue e nei neuroni olfattivi di pazienti affetti da malattia di Parkinson come potenziale biomarcatore e/o bersaglio terapeutico farmacologico.

L'omeostasi redox nei disordini neurodegenerativi (L. Saso) Studiamo il fattore di trascrizione NRF2 come componente fondamentale del controllo dell'omeostasi redox e le sue funzioni antinfiammatorie nei disordini neurodegenerativi, un nuovo potenziale approccio terapeutico.

Interazioni neurone-glia e glia-glia nei disturbi cerebrali (C. Scuderi) Studiamo a livello cellulare, molecolare e funzionale il comportamento delle cellule gliali nei disturbi neurodegenerativi e psichiatrici così come le loro interazioni con i neuroni per identificare nuovi bersagli terapeutici.

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer"

Giuseppe Battaglia: giuseppe.battaglia@uniroma1.it

Searching potential druggable molecular targets for the treatment of degeneration in neurological and psychiatric disorders

Battaglia Giuseppe, Bruno Valeria, Caruso Alessandra, Iacovelli Luisa, Lattanzi Roberta, Melchiorri Daniela, Nicoletti Ferdinando, Orlando Rosamaria, Saso Luciano, Scuderi Caterina

Abstract

Neuroprotection is still an unmet need in the neuroscience field and neuroscientists are struggling to identify novel molecular targets for the pharmacological treatment of the ongoing degeneration in neurological and psychiatric diseases. In order to identify potential molecular targets, we study the complex neuron-neuron, neuron-glia and glia-glia interactions, the glutamatergic neurotransmission, the neuroinflammation, the endocannabinoid system, and the oxidative stress system in the pathophysiology of Parkinson's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, brain ischemia, multiple sclerosis, epilepsy, schizophrenia, cerebellar ataxia, autism spectrum disorders, and eating disorders. We aim at modulating metabotropic glutamate (mGlu) receptors, endocannabinoid system, neuroinflammation, and oxidative stress using selective agonists, antagonists, or positive and negative allosteric modulators. We dissect the molecular basis and the intracellular molecular pathways leading to neuron-glia dysfunctions in cell cultures and we use experimental models mimicking human pathologies to test the potential protective role of selective ligands acting on identified novel molecular targets with a translational value to the clinic. As a readout we run biochemical, molecular biology, histology and immunohistochemistry techniques coupled with behavioural analysis in experimental models of human pathologies. Our research focuses on:

mGlu receptors in the pathophysiology and treatment of neurological and psychiatric disorders (G. Battaglia, V. Bruno, D. Melchiorri, F. Nicoletti) We use different experimental models to study the pathophysiology, the intracellular molecular signalling coupled to mGlu receptors in physiological and pathological conditions, and the potential neuroprotective effects of subtype-selective mGlu receptor ligands.

Involvement of mGlu receptors in excitotoxicity (V. Bruno) We use mixed (glial cells + neurons) primary cortical, hippocampal, striatal and spinal cord cell cultures to study the mGlu receptor intracellular signaling in physiological conditions and after exposure to "fast" and "slow" paradigms of excitotoxicity.

mGlu receptor intracellular signalling (L. Iacovelli, A. Caruso, R. Orlando) We study canonical and non-canonical intracellular signalings coupled to mGlu receptor subtypes in heterologous expression systems.

The role of prokineticin 2 in neurodegenerative processes (R. Lattanzi) We study the prokineticin 2 in blood and olfactory neurons of Parkinson's disease patients as a potential biomarker and/or pharmacological therapeutic target.

The redox homeostasis in neurodegenerative disorders (L. Saso) We study the transcription factor NRF2 as a pivotal player in the control of redox homeostasis and its anti-inflammatory effects in neurodegeneration as a novel therapeutic approach.

Neuron-glia and glia-glia cross-talks in brain disorders (C. Scuderi) We study at cellular, molecular, and functional levels the behavior of glial cells in neurodegenerative and psychiatric disorders as well as their interactions with neurons to identify new druggable targets.

Department: "Vittorio Erspamer" Physiology and Pharmacology

Giuseppe Battaglia: giuseppe.battaglia@uniroma1.it

Neuropsicofarmacologia dell'apprendimento e della memoria

G.S. Alemà, E. Blasi, P. Campolongo, D. Caprioli, P. Casolini, B. Di Cesare, G. D'Ottavio, A. Gaetano, I. Lanni, G.F. Mancini, C. Marchetti, M. Morena, F. Nicoletti, E. Papagianni, S. Pezza, A. Pisaneschi, A. Pizzichini, E. Riccardi, S. Scaccianoce, F. Soami Zenoni, A.R. Zuena

Abstract

Nel nostro Dipartimento vi è una lunga tradizione e esperienza nello studio delle funzioni cognitive, che va dallo studio delle basi neurobiologiche sottese ai processi di apprendimento e memoria sino all'identificazione di potenziali strategie terapeutiche innovative per patologie neurologiche e psichiatriche caratterizzate da alterazioni di tali funzioni.

- **Acquisizione ed estinzione della memoria in modelli murini (S. Alemà, P. Casolini, A. Zuena):** Abbiamo evidenziato che l'acquisizione e l'estinzione della memoria spaziale nel topo sono associate a cambiamenti nel signaling del recettore mGlu5 nell'ippocampo e nella corteccia prefrontale suggerendo che i recettori mGlu5 possano rappresentare dei bersagli farmacologici per le patologie associate ad alterazioni delle funzioni cognitive o dell'estinzione dei ricordi.
- **Psicofarmacologia della memoria (P. Campolongo):** La nostra ricerca è volta a chiarire quali siano gli effetti indotti dallo stress e dalle emozioni sulla memoria attraverso lo studio del ruolo di diversi circuiti neuronali che mediano tali funzioni. Il nostro scopo è volto all'identificazione di strategie terapeutiche innovative per patologie caratterizzate da alterazioni della memoria (e.g. PTSD e malattia di Alzheimer). Ci occupiamo, inoltre, di studiare le funzioni cognitive in una popolazione di individui con memoria autobiografica altamente superiore (HSAM).
- **Disturbi neuropsichiatrici ed interazione sociale (D. Caprioli):** La tossicodipendenza è un disturbo psichiatrico caratterizzato dall'uso compulsivo di sostanze a scapito dell'interazione sociale. Un link tra l'eccessivo uso di sostanze e l'emergenza di deficit sociali è stato suggerito. Il nostro gruppo ha sviluppato un modello preclinico di isolamento sociale indotto da esposizione cronica ad oppioidi ed ha l'obiettivo di caratterizzarne i correlati neurobiologici che la sottendono.
- **Circuiti neurali coinvolti nella modulazione della memoria aversiva e dello stress e implicazioni per la farmacoterapia dei disturbi psichiatrici (M. Morena):** La ricerca studia come lo stress interferisce con i processi di memoria aversiva e i meccanismi attraverso i quali l'interazione sociale contrasta gli effetti negativi dello stress sulla memoria, a livello molecolare, circuitale e comportamentale.
- **Traiettorie di sviluppo e vulnerabilità a disfunzioni della memoria (S. Scaccianoce):** Eventi avversi durante i periodi critici dello sviluppo possono plasmare la traiettoria di sviluppo dell'individuo e aumentare la vulnerabilità a diversi disturbi. Abbiamo osservato nel ratto che lo stress perinatale influisce sul profilo emotivo e cognitivo e influenza le vie GABAergiche e glutammatergiche.

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer"

Patrizia Campolongo, Sergio Scaccianoce: patrizia.campolongo@uniroma1.it

Neuropsychopharmacology of learning and memory

G.S. Alemà, E. Blasi, P. Campolongo, D. Caprioli, P. Casolini, B. Di Cesare, G. D'Ottavio, A. Gaetano, I. Lanni, G.F. Mancini, C. Marchetti, M. Morena, F. Nicoletti, E. Papagianni, S. Pezza, A. Pisaneschi, A. Pizzichini, E. Riccardi, S. Scaccianoce, F. Soami Zenoni, A.R. Zuena

Abstract

In our department, we have a long tradition and a strong expertise in the study of learning and memory function, spanning from its neurobiological underpinnings to the identification of potential therapeutic treatment in pathological states.

- Memory acquisition and extinction in mice (S. Alemà, P. Casolini, A. Zuena): We highlight that acquisition and extinction of spatial memory in mice are associated with robust changes in mGlu5 receptor signaling in the hippocampus and prefrontal cortex, suggesting that mGlu5 receptors are candidate drug targets for disorders in which cognitive functions are impaired or aversive memories are inappropriately retained.
- Psychopharmacology of memory modulation (P. Campolongo): Our research focuses on the effects of stress and emotions on memory function, investigating the role of different neural circuits that mediate behaviour in response to stress. We aim at identifying innovative therapeutic strategies for cognitive-related disorders (e.g. PTSD and Alzheimer disease). We also study the neurological underpinnings of memory function in a unique Italian human population with highly superior autobiographic memory (HSAM).
- Social determinant of neuropsychiatric disorders (D. Caprioli): Opioid addiction is a mental disorder characterized by compulsive drug use and social isolation. A link between excessive opioid use and social deficits has been suggested. Our group has developed a preclinical model of opioid-induced voluntary social isolation to investigate the neurobiological mechanisms that sustain this maladaptive behavioural feature
- Neural circuitry of stress and fear memory and implications for pharmacotherapy of psychiatric disorders (M. Morena): The research investigates how stress and arousal systems interfere with aversive memory processes and the mechanisms by which social interaction buffers against the negative effects of stress on memory at the molecular, circuit and behavioral levels of analyses.
- Developmental trajectory and increased vulnerability to memory dysfunction (S. Scaccianoce): Adverse events during critical periods of development may shape the individual's developmental trajectory and increase vulnerability to several disorders. We observed in the rat that perinatal stress affects the emotional and cognitive profile and influences GABAergic and glutamatergic pathways.

Department: "Vittorio Erspamer" Physiology and Pharmacology

Patrizia Campolongo, Sergio Scaccianoce: patrizia.campolongo@uniroma1.it

Neuropsicofarmacologia del sistema cannabinoide e dei lipidi bioattivi

*Campolongo Patrizia, Esposito Giuseppe, Gaetani Silvana, Manduca Antonia ,
Morena Maria, Romano Adele, Scuderi Caterina, Seguella Luisa*

Abstract

Il sistema endocannabinoide regola una varietà di processi fisiologici, tra cui la risposta allo stress, processi cognitivi e il controllo del bilancio energetico. Il sistema endocannabinoide opera di concerto con mediatori lipidici simili agli endocannabinoidi, i paracannabinoidi, come l'oleoiletanolamide e la palmitoiletanolamide che sinergizzano o antagonizzano l'azione degli endocannabinoidi stessi e presentano proprietà antinfiammatorie, analgesiche e di regolazione dell'omeostasi energetica. Utilizzando diversi approcci sperimentali, che spaziano dall'analisi cellulare a quella comportamentale, la nostra ricerca si propone di studiare come gli endocannabinoidi e i paracannabinoidi possano regolare processi fisiologici e patologici centrali per l'identificazione di nuovi bersagli farmacologici per il trattamento di diverse patologie.

Cannabinoidi nel trattamento delle alterazioni cognitive ed emotive nei disturbi neuropsichiatrici (Campolongo P). L'attività di ricerca si focalizza sullo studio del ruolo del sistema endocannabinoide e di altri lipidi neuroattivi nella modulazione dei processi mnestici in condizioni sia fisiologiche che patologiche in modelli animali e in pazienti affetti da PTSD o sindrome metabolica.

Probiotici ingegnerizzati nelle patologie gastrointestinali ed extra-intestinali (Esposito G, Seguella L). Noi sviluppiamo probiotici geneticamente modificati per la produzione "su richiesta" di lipidi bioattivi (ALIAmides) ed endocannabinoidi e studiamo la loro possibile applicazione nel trattamento di infiammazione intestinale, disbiosi, sindrome da leaky-gut, e neuropatologie.

Effetti diretti centrali del fattore di sazietà oleoiletanolamide (Gaetani S). L'attività di ricerca è attualmente incentrata su studi preclinici per la valutazione dei possibili effetti diretti del fattore di sazietà oleoiletanolamide a livello del sistema nervoso centrale per approfondire il suo meccanismo d'azione e valutare i suoi potenziali benefici per il trattamento di patologie spesso associate all'obesità e ai disturbi del comportamento alimentare, comprese le condizioni neurodegenerative e le patologie neuropsichiatriche.

Effetti neurocomportamentali dell'esposizione prenatale alla cannabis (Manduca A). La ricerca studia i meccanismi attraverso i quali l'esposizione fetale ai cannabinoidi influenza la vulnerabilità della prole ai rischi dello sviluppo di disturbi neurologici in modelli animali.

Endocannabinoidi e regolazione dei circuiti cerebrali che mediano la risposta allo stress e alla paura (Morena M). La ricerca studia il ruolo del sistema endocannabinoide nella modulazione della memoria avversiva e la sua interazione con lo stress ed esamina l'efficacia di interventi terapeutici a base di cannabinoidi nel trattamento dei disturbi trauma-correlati in modelli animali e pazienti.

N-aciletanolammine nel trattamento delle patologie con base infiammatoria (Romano A). La nostra ricerca attualmente studia la regolazione dei meccanismi autofagici da parte di N-aciletanolamidi come approccio promettente per il trattamento di malattie su base infiammatoria, tra cui disordini neurodegenerativi e metabolici.

Cannabinoidi naturali e/o sintetici e molecole correlate per il trattamento della malattia di Alzheimer (Scuderi C). Studiamo il ruolo del sistema endocannabinoide nel controllo della reattività gliale e neuroinfiammazione che si verificano nella malattia di Alzheimer, e la possibilità che i cannabinoidi naturali e/o sintetici possano rappresentare farmaci innovativi nel trattamento di questa malattia.

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer"

Maria Morena: maria.morena@uniroma1.it

Neuropsychopharmacology of the cannabinoid system and bioactive lipids

Campolongo Patrizia, Esposito Giuseppe, Gaetani Silvana, Manduca Antonia, Morena Maria, Romano Adele, Scuderi Caterina, Seguella Luisa

Abstract

The endocannabinoid system (ECs) regulates a variety of physiological processes, including the response to stress, memory processes, and the control of energy balance. However, the ECs does not operate alone: endocannabinoid-like lipid mediators (paracannabinoids) including oleoylethanolamide and palmitoylethanolamide have been identified; they either synergize with or antagonize the endocannabinoids and present anti-inflammatory, analgesic, and anorexic properties. Using different experimental approaches, spanning from the cellular to the behavioral level of analyses, our research aims at examining how endocannabinoids and paracannabinoids regulate central physiological and pathological processes for the identification of novel pharmacological targets for the treatment of a variety of diseases.

Cannabinoid-based neuropharmacological approaches for the treatment of cognitive and emotional alterations in neuropsychiatric disorders (Campolongo P). The research investigates the role of the endocannabinoid system and other neuroactive lipids in the modulation of memory and cognitive processes in physiological and pathological states in animal models and in patients with PTSD or metabolic syndrome.

Engineered probiotics in gastrointestinal and extra-intestinal diseases (Esposito G, Seguella L). We develop genetically engineered probiotics for on-demand production of bioactive lipids (ALIAmides) and endocannabinoids and study their possible application in the treatment of intestinal inflammation, dysbiosis, leaky-gut syndrome, and neuropathologies.

Central direct effects of the satiety factor oleoylethanolamide (Gaetani S). We are performing a preclinical evaluation of the possible direct effects of the satiety factor oleoylethanolamide in the central nervous system to elucidate the pharmacological mode of action of this molecule and evaluate its potential benefits for the treatment of pathologies often associated to obesity and eating disorders, including neurodegenerative conditions and neuropsychiatric pathologies.

Neurobehavioral consequences of prenatal cannabis exposure (Manduca A). The research aims to investigate the mechanisms through which fetal exposure to cannabinoids influences offspring vulnerability to brain disease risks in rodent models.

Endocannabinoid regulation of stress and fear-related brain networks (Morena M). We investigate the role of the endocannabinoid system in the modulation of fear memory processes and its interaction with stress and emotional arousal and examine the efficacy of cannabinoid-based therapeutic interventions for the treatment of trauma-related disorders in animal models and human patients.

N-acylethanolamines in the treatment of inflammatory-based diseases (Romano A). We study the regulation of autophagy processes by N-acylethanolamines as a promising approach for the treatment of inflammatory-based diseases, including neurodegeneration and metabolic disorders.

Natural and/or synthetic cannabinoids and related molecules for the treatment of Alzheimer's disease (Scuderi C). We study the role of the endocannabinoid system in the control of glial reactivity and neuroinflammation occurring in Alzheimer's disease, and the possibility that natural and/or synthetic cannabinoids may represent innovative drugs in the treatment of this disease.

Department: "Vittorio Erspamer" Physiology and Pharmacology

Maria Morena: maria.morena@uniroma1.it

Farmacognosia, fitoterapia, e farmacologia del sistema enterico: approcci innovativi per strategie farmacologiche green

Annabella Vitalone, Antonella Di Sotto, Silvia Di Giacomo, Marco Gullì, Ester Percaccio, Luisa Seguella, Chiara Corpetti, Alessandro Del Re, Irene Palenca, Silvia Basili Franzin, Giuseppe Esposito

Abstract

Lo studio dei prodotti naturali e/o molecole derivanti da sistemi biologici rappresentano approcci innovativi nella terapia farmacologica con ridotto impatto ambientale ("Green Pharmacology"). In questo contesto si inseriscono le linee di ricerca dei gruppi di Farmacognosia, Fitoterapia e Farmacologia del Sistema Enterico, descritte di seguito.

Monitoraggio della sicurezza di impiego dei prodotti naturali (Vitalone A., Di Giacomo S.). In collaborazione con il Sistema di Fitovigilanza, sono monitorate le sospette reazioni avverse a prodotti a base vegetale (e.g., integratori alimentari) e ne è valutato il nesso di causalità, tramite algoritmi specifici.

Studi descrittivi su piante medicinali (Vitalone A.) Vengono condotte indagini, anche di tipo monografico, per valutare le indicazioni e l'uso razionale dei prodotti "naturali".

Studio farmaco-tossicologico di piante medicinali, alimenti e scarti della produzione (Di Sotto A.). Matrici vegetali e loro fitocostituenti (es. acidi fenolici, alchilamidi) sono caratterizzate per le proprietà farmaco-tossicologiche (e.g., genotossicità, attività antiossidante, antinfiammatoria) ed i meccanismi molecolari (e.g., STAT3, Nrf2, sistema endocannabinoide), con ricadute in ambito farmaceutico e nutraceutico. Si valuta anche l'impatto di processi innovativi di coltivazione e preparazione sulle proprietà del prodotto.

Sostanze naturali ad azione chemiopreventiva e chemiosensibilizzante nella ricerca sul cancro (Di Giacomo S., Di Sotto A.). Sono valutate le proprietà protettive e i meccanismi molecolari (eg., trasportatori) di sostanze naturali verso il rischio cancerogeno e la chemioresistenza da inquinanti ambientali, oltreché le proprietà chemiosensibilizzanti in associazione con farmaci antitumorali, al fine di ottimizzarne l'efficacia terapeutica.

Probiotici ingegnerizzati nelle malattie gastrointestinali ed extra-intestinali (Esposito G.). I batteri geneticamente modificati rappresentano una nuova strategia per il rilascio di molecole terapeutiche nell'intestino per terapie innovative per le malattie gastrointestinali. Sviluppiamo probiotici geneticamente modificati per la produzione su richiesta di lipidi bioattivi (ALIAmidi) ed endocannabinoidi per la loro possibile applicazione nel trattamento dell'infiammazione intestinale, della disbiosi, della sindrome dell'intestino permeabile e delle neuropatologie.

Asse gut-brain come target terapeutico nelle malattie neuropsichiatriche/neurologiche (Seguella L.). Studiamo le differenze morfologico/funzionali del sistema nervoso enterico (ENS) attraverso il tratto digestivo, concentrandoci sul ruolo della glia enterica come elemento chiave che collega l'iperpermeabilità della mucosa enterica alla comparsa di markers neuropatologici cerebrali per trovare una connessione che colleghi le precoci alterazioni dell'ENS alla progressione delle malattie neuropsichiatriche allo scopo di sviluppare nuovi farmaci che possano inibire la neuropatologia agendo extra CNS.

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer"

Annabella Vitalone, Giuseppe Esposito: annabella.vitalone@uniroma1.it, giuseppe.esposito@uniroma1.it

Pharmacognosy, phytotherapy and enteric system pharmacology: innovative approaches for green pharmacological strategies

Annabella Vitalone, Antonella Di Sotto, Silvia Di Giacomo, Marco Gullì, Ester Percaccio, Luisa Seguella, Chiara Corpetti, Alessandro Del Re, Irene Palenca, Silvia Basili Franzin, Giuseppe Esposito

Abstract

Studying the natural products and/or molecules arising from biological systems represents innovative approaches in the pharmacological therapy also lowering the environmental impact ("Green Pharmacology"). The research topics of the Pharmacognosy, Phytotherapy and Enteric System Pharmacology groups well fit into this context as described below.

Safety monitoring of the natural product use (Vitalone A., Di Giacomo S.). In collaboration with the Phytovigilance System, the suspected adverse reactions to several herbal products (e.g., food supplements) are monitored and their causality assessment established, through specific algorithms.

Descriptive studies on medicinal plants (Vitalone A.) Surveys, including monographs, are conducted to evaluate the indications and rational use of "natural" products.

Pharmaco-toxicological study of medicinal plants, foods and plant waste (Di Sotto A.). Several plant matrices and their phytochemicals (e.g., phenolic acids, alkylamides) are characterized for their pharmacological and toxicological properties (e.g., genotoxicity, antioxidant, anti-inflammatory activities) and the underlying mechanisms (e.g., STAT3, Nrf2, endocannabinoid system) with implications in pharmaceutical and nutraceutical fields. The effect of innovative cultivations and preparation processes on the plant-based extract properties are evaluated too.

Chemopreventive and chemosensitizing natural compounds in cancer research (Di Giacomo S., Di Sotto A.). The protective properties and the molecular mechanisms (eg., transporters) of natural substances towards the carcinogenic risk and chemoresistance by environmental pollutants, along with their chemosensitizing effects in combination with anticancer drugs, to improve the therapeutic efficacy, are evaluated.

Engineered probiotics in gastrointestinal and extra-intestinal diseases (Esposito G.). Genetically modified bacteria are a new strategy to release therapeutic molecules in the intestine and represent promising therapies for gastrointestinal diseases. We develop genetically engineered probiotics for on-demand production of bioactive lipids (ALIAMides) and endocannabinoids and study their possible application in the treatment of intestinal inflammation, dysbiosis, leaky-gut syndrome, and neuropathologies."

Gut-brain axis route linking enteric nervous system to brain: (Seguella L.). We study functional and morphological differences of enteric nervous system (ENS) across the digestive tract in both health and disease. We focus on the role of enteric glia as key element bridging mucosal hyperpermeability to the appearance of brain neuropathological hallmarks to find an early connection linking ENS alterations to neuropsychiatric and neurologic diseases progression, to achieve new information for innovative drug impacting on neuropathology by extra-CNS route.

Department: "Vittorio Erspamer" Physiology and Pharmacology

Annabella Vitalone, Giuseppe Esposito: annabella.vitalone@uniroma1.it, giuseppe.esposito@uniroma1.it

Neuropsicofarmacologia dei sistemi motivazionali, affettivi e interocettivi

Aldo Badiani, Patrizia Campolongo, Daniele Caprioli, Silvana Gaetani, Roberta Lattanzi, Antonia Manduca, Maria Morena, Adele Romano, Sergio Scaccianoce

Abstract

Il trait d'union tra gli studi sottoelencati è la relazione tra gli stati affettivi e i processi motivazionali e cognitivi; i problemi metodologici che le moderne neuroscienze comportamentali devono risolvere; l'applicazione di questa conoscenza nel campo della neuropsichiatria.

Ricerca traslazionale sulla neuropsicofarmacologia delle tossicodipendenze (A. Badiani): Lo studio della risposta affettiva ed interocettiva alle sostanze d'abuso in modelli animali e in persone con disturbo d'uso di sostanze ha dimostrato differenze basilari tra psicostimolanti (p.es, cocaina) e oppioidi (p. es, eroina). Tali risultati sono incompatibili con i prevalenti modelli 'unitari' di gratificazione farmacologica e tossicodipendenza.

Patologie stress correlate (P. Campolongo): studiamo gli effetti dello stress (in funzione dell'età e del genere) su suscettibilità/resilienza allo sviluppo di alterazioni della sfera emozionale e cognitiva. Lo sviluppo di nuovi target per il trattamento di disturbi psichiatrici legati allo stress dà valore traslazionale alla nostra ricerca.

Disturbi neuropsichiatrici ed interazione sociale: (D. Caprioli; A. Manduca): Puntiamo a caratterizzare i meccanismi neuronali alla base dell'interazione sociale in condizioni fisiologiche e patologiche, utilizzando un modello operante di interazione sociale, sviluppato per caratterizzare i meccanismi alla base dell'effetto protettivo dell'interazione sociale su vari disturbi psichiatrici.

Fame edonica (S. Gaetani): Studio il sistema endocannabinoide/paracannabinoide, nello specifico l'enzima FAAH, quale bersaglio farmacologico emergente nella regolazione dell'omeostasi energetica e degli stati ansiosi associati all'astinenza da cibo palatabile in un modello preclinico di fame edonica.

Dolore neuropatico (R. Lattanzi): Vogliamo comprendere il ruolo delle pro-chinetina 2 e dei suoi recettori PKR1 e PKR2 nello sviluppo e nel mantenimento del dolore neuropatico, ma anche nella regolazione delle risposte rigenerative del sistema nervoso e se il trattamento con antagonisti dei PKRs riduce il dolore perché favorisce questi processi rigenerativi.

Stress e correlati neurocomportamentali degli stati emotivi negativi (M. Morena): Studiamo i meccanismi attraverso i quali lo stress regola gli stati emotivi a valenza negativa e l'influenza delle sostanze d'abuso sui processi cognitivi e sulla reattività emozionale in modelli animali.

Disturbi da alimentazione incontrollata (A. Romano): Stiamo valutando le proprietà farmacologiche dell'oleoiletanolamide nel regolare i circuiti cerebrali coinvolti negli aspetti motivazionali dei disturbi del comportamento alimentare, in un modello preclinico di binge-eating per lo sviluppo di efficaci strategie terapeutiche che riducano le problematiche connesse al consumo incontrollato di cibo.

Disturbi dello spettro autistico (ASD) (S. Scaccianoce): Confrontiamo aspetti biochimici e comportamentali indotti dall'isolamento sociale post-svezzamento nei topi con quello dei topi BTBR, un modello di disturbi dello spettro autistico (ASD). Abbiamo scoperto che l'assenza di stimoli sociali nell'adolescenza induce un endofenotipo con caratteristiche di deficit sociale, che imita il fenotipo di un modello murino di ASD.

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer"

Daniele Caprioli: daniele.caprioli@uniroma1.it

Neuropsychopharmacology of motivational, affective and interoceptive systems

Aldo Badiani, Patrizia Campolongo, Daniele Caprioli, Silvana Gaetani, Roberta Lattanzi, Antonia Manduca, Maria Morena, Adele Romano, Sergio Scaccianoce

Abstract

The overarching questions underlying this collection of studies concern the place of affect in the context of motivational and cognitive processes; the methodological issues that need to be confronted; and how we can apply this knowledge and understanding to the field of neuropsychiatry.

Translational research in drug addiction (A. Badiani): our research focuses on the affective and interoceptive response to addictive drugs in animals and in people with substance use disorder. Ongoing studies have shown major differences between opioid and psychostimulant drugs, challenging prevailing assumption about drug addiction and drug reward.

Stress-related disorders (P. Campolongo): we are interested in investigating the effects of stress (at different ages and sex) on the susceptibility/resilience to developing emotional and cognitive alterations. The translational value of our research is represented by the development of novel drugable targets to treat stress-related psychiatric disorders.

Social determinant of neuropsychiatric disorders (D. Caprioli; A. Manduca): we are interested in behavior and translational research with a focus on the social component of neuropsychiatric disorders. We are currently employing our social-choice operant model to study the neural mechanisms governing social behavior, SUD, and other neuropsychiatric disorders.

Hedonic eating (S. Gaetani): we are currently oriented to the study of the endocannabinoid/paracannabinoid system, and specifically the fatty acid amide hydrolase (FAAH), as an emerging pharmacological target at the crossroad between the regulation of both energy homeostasis and anxiety-like symptoms associated with palatable food withdrawal in a preclinical model of hedonic eating.

Neuropathic pain (R. Lattanzi): we are aimed at understanding the role of prokineticin 2 and its individual receptors PKR1 and PKR2 in the development and maintenance of neuropathic pain, but also in the regulation of regenerative responses of the nervous system and if treatment with PKRs antagonists reduces pain because it favors these regenerative processes.

Stress and neurobehavioral correlates of negative emotional states (M. Morena): we are focused on investigating the mechanisms by which stress and arousal systems regulate negative valenced emotional states and the impact of commonly used drugs of abuse on cognition and emotionality in rodent models.

Binge-eating disorder (A. Romano): we are currently evaluating the regulatory role of oleoylethanolamide with respect to the brain systems involved in processing the motivational aspects of aberrant eating patterns, in a preclinical model of binge-eating disorder for the development of effective therapeutic strategies that reduce problematic overeating.

Autism spectrum disorders (ASD) (S. Scaccianoce): we compare the biochemical and behavioral profile induced by postweaning social isolation in mice with BTBR mice, a model of ASD. We found that the absence of social stimuli in adolescence induces an endophenotype with social deficit features, which mimics the phenotype of a mouse model of ASD.

Department: "Vittorio Ersamer" Physiology and Pharmacology

Daniele Caprioli: daniele.caprioli@uniroma1.it

Neurofisiologia clinica delle funzioni superiori cerebrali

Roberta Lizio, Claudio Babiloni, Filippo Carducci, Claudio Del Percio, Paolo Onorati

Abstract

Le funzioni cerebrali superiori dell'uomo, come la vigilanza, il livello di coscienza, l'umore e la cognizione, emergono dall'integrità strutturale del cervello e dalla sua relazione con l'attività neurale oscillatoria a frequenze multiple in regioni corticali distribuite. Per indagare questa relazione, tecniche di neuroimmagine strutturale e molecolare possono sondare l'integrità strutturale e le funzioni metaboliche degli esseri umani. Inoltre, l'analisi spettrale quantitativa dell'attività elettroencefalografica allo stato di riposo (rsEEG), registrata dallo scalpo, può sondare i meccanismi neurofisiologici oscillatori, alle bande di frequenza delta (< 4 Hz), theta (5-7 Hz), alfa (8-12 Hz), beta (13-35 Hz) e gamma (36-45 Hz), alla base di queste funzioni superiori. Insieme, le tecniche di neuroimmagine e neurofisiologiche possono ricavare biomarcatori di disfunzioni cerebrali in pazienti neurologici e psichiatrici. Nel complesso, la linea di ricerca #2 del dipartimento promuove indagini cooperative multimodali e multisettoriali nelle neuroscienze cliniche attraverso le attività dei seguenti tre laboratori.

- Laboratorio di Neurofisiologia delle funzioni superiori (C. Babiloni, C. Del Percio, and R. Lizio). Studiamo i meccanismi fisiopatologici alla base dei ritmi rsEEG anomali e delle transizioni veglia-sonno nell'invecchiamento patologico e nelle disfunzioni dell'asse cervello-corpo per migliorare i modelli di malattia e le applicazioni (ad esempio, la telemedicina). Inoltre, riportiamo tali ricerche in modelli murini per comprendere le basi cellulari di tali meccanismi fisiopatologici.
- Laboratorio di Neurofisiologia clinica (P. Onorati). Indaghiamo i meccanismi fisiopatologici e i relativi biomarcatori alla base dei ritmi rsEEG anomali e delle disfunzioni della vigilanza, con particolare attenzione all'età evolutiva e alle malattie infettive.
- Laboratorio di Neuroimmagini (F. Carducci). Studiamo le alterazioni strutturali, microstrutturali e funzionali cerebrali in persone sane e in pazienti neuropsichiatrici utilizzando tecniche avanzate di neuroimaging ed EEG per promuovere la salute umana e migliorare i modelli di malattia.

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Ersamer"

Roberta Lizio: roberta.lizio@uniroma1.it

Clinical Neurophysiology of Higher Brain Functions

Roberta Lizio, Claudio Babiloni, Filippo Carducci, Claudio Del Percio, Paolo Onorati

Abstract

Human higher brain functions such as vigilance, consciousness level, mood, and cognition emerge from brain structural integrity and its relationship with the neurophysiological oscillatory activity and connectivity observed in distributed cortical regions at multiple frequencies. To investigate that relationship, well-known structural and molecular neuroimaging techniques can probe humans' structural integrity and metabolic functions. Furthermore, quantitative spectral analysis of resting-state electroencephalographic (rsEEG) activity recorded from the scalp can examine oscillatory neurophysiological mechanisms at delta (< 4 Hz), theta (5-7 Hz), alpha (8-12 Hz), beta (13-35 Hz), and gamma (36-45 Hz) frequency bands underpinning those higher functions. Taken together, neuroimaging and neurophysiological techniques can derive biomarkers of brain dysfunctions in neurological and psychiatric patients. Overall, departmental research line #2 promotes joint multimodal and multisectoral investigations in clinical neurosciences through the activities of the following three labs.

- Laboratory of Neurophysiology of Higher Functions (C. Babiloni, C. Del Percio, and R. Lizio). We investigate the pathophysiological mechanisms underpinning abnormal rsEEG rhythms and wake-sleep transitions in pathological aging and dysfunctions in the brain-body axis to improve disease models and applications (e.g., telemedicine). Furthermore, we back-translate such research in mouse models to understand the cellular basis of those pathophysiological mechanisms.
- Laboratory of Clinical Neurophysiology (P. Onorati). We investigate the pathophysiological mechanisms and related biomarkers underpinning abnormal rsEEG rhythms and vigilance dysfunctions with a focus on developmental age and infectious diseases.
- Laboratory of Neuroimaging (F. Carducci). We investigate the cerebral structural, microstructural, and functional alterations in healthy persons and neuropsychiatric patients using advanced neuroimaging and EEG techniques to promote human health and improve disease models.

Department: "Vittorio Erspamer" Physiology and Pharmacology

Roberta Lizio: roberta.lizio@uniroma1.it

Neurofisiologia del controllo cognitivo del comportamento nell'uomo e nei primati non umani

Alexandra Battaglia-Mayer, Emiliano Brunamonti, Stefano Ferraina, Aldo Genovesio, Pierpaolo Pani

Abstract

La nostra attività di ricerca è complessivamente volta ad analizzare i processi neurali che guidano il nostro comportamento. Vengono studiati i meccanismi neuronali associati a varie funzioni come la memoria, l'apprendimento, i processi decisionali, la pianificazione, l'esecuzione e l'inibizione dell'azione. Utilizziamo diversi metodi elettrofisiologici, comportamentali ed analitici, su soggetti umani e primati non umani. In particolare, gli esperimenti sui macachi consentono di esaminare i processi corticali a livello neuronale, mediante registrazioni elettrofisiologiche ad altissima risoluzione su modelli animali, in grado di svolgere compiti cognitivo-motori. I nostri progetti in corso riguardano:

Basi neurali della coordinazione motoria tra individui interagenti (A. Battaglia-Mayer) Lo studio riguarda i meccanismi corticali che consentono la coordinazione tra individui, quando essi interagiscono condividendo uno scopo. L'attenzione è volta al ruolo della corteccia frontale e parietale nel controllo dell'azione durante le interazioni sociali, e i processi decisionali associati alla scelta di agire individualmente o collaborare con altri individui, sulla base del valore economico dell'azione. A questo scopo registriamo l'attività neurale (singoli neuroni, potenziali di campo locale ed EEG) simultaneamente da coppie di macachi, addestrati a coordinare la loro azione per raggiungere un obiettivo comune.

Come le reti neurali determinano i processi decisionali (E. Brunamonti, P.P. Pani, S. Ferraina) Questa linea di ricerca è volta alla comprensione di come il cervello controlla il nostro comportamento. A tal fine, progettiamo compiti comportamentali per comprendere come diversi fattori (percettivi, motivazionali, di urgenza, esperienza pregressa, ecc.) influenzano la nostra capacità di prendere decisioni tra più alternative. Indaghiamo quali aspetti computazionali a livello neurale supportano questa capacità e le strategie comportamentali messe in atto. Le nostre indagini si basano su diversi approcci analitici (spazio degli stati di sistemi dinamici, teoria dell'informazione, teoria dei grafi, ecc.) su attività neurali estratte a diverse scale spaziali e temporali nell'uomo e negli animali.

Corteccia frontale e basi neurali delle funzioni cognitive (A. Genovesio) Il laboratorio conduce ricerche sulla corteccia frontale dei primati non umani, concentrandosi sulla comprensione dei ruoli specifici di diverse aree in diversi processi cognitivi, come le interazioni sociali, la rappresentazione dei goal, e la trasformazione dei goal in azioni. Inoltre, siamo interessati a indagare la relazione tra le scale temporali di attività intrinseche dei neuroni (intrinsic timescales) e il loro ruolo nel mantenimento di informazioni in memoria. Un'area di ricerca particolarmente promettente è la corteccia frontale polare, che rimane un'area enigmatica che è stata studiata relativamente poco con metodi neurofisiologici. Nel nostro recente lavoro, abbiamo trovato una correlazione tra l'attività in quest'area e il comportamento esplorativo in compiti di apprendimento.

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer"

Alexandra Battaglia Mayer: alexandra.battagliamayer@uniroma1.it

Neurophysiology of cognitive control of motor functions In humans and non-human primates

Alexandra Battaglia-Mayer, Emiliano Brunamonti, Stefano Ferraina, Aldo Genovesio, Pierpaolo Pani

Abstract

Our research activity is aimed at the study of the neural processes underlying different forms of behavior. The neuronal mechanisms underlying functions such as memory, learning, decision-making, planning, execution and inhibition of actions are investigated in the primate brain. For this, we use different, electrophysiological, behavioral and analytical approaches on humans and non-human primates. In particular, electrophysiological recordings in behaving monkeys allow us to examine neural cortical processes at the highest spatial and temporal resolution level while performing complex cognitive-motor tasks. Our ongoing projects concern:

Neural bases of inter-individual action coordination (A. Battaglia-Mayer). The study concerns the cortical mechanisms subtending successful motor coordination among individuals sharing goals. The focus is on the role of frontal and parietal cortex on action control during social interactions, and the decision-making processes associated to the choice of acting individually or collaborating with others, on the basis of the action's economic value. To this aim we record the neural activity (single neurons, Local Field Potentials and EEG) simultaneously from pairs of macaques, trained to coordinate their action to achieve a common goal.

How neural networks compute decision making (E. Brunamonti, P. Pani, S. Ferraina) This line of research seeks to understand how the brain controls behavior. To this aim, we develop behavioral tasks to investigate how different factors (perceptual, motivational, urgency, previous experience, etc.) affect the ability to extract information from the environmental stimuli for making decisions among alternatives. We investigate behavioral strategies and which neural computations support decisions. Our investigations are based on different analytical approaches (state-space dynamical system, information theory, graph-theory, etc.) on neural activities extracted at different spatial and temporal scales in humans and animals.

Frontal cortex and the neural basis of cognition (A. Genovesio) My laboratory conducts research on the frontal cortex of non-human primates, with a focus on understanding the specific roles of different areas in various cognitive processes, such as social interactions, representation of goals, and transformation of goals into actions. Additionally, we are interested in investigating the relationship between the intrinsic timescales of neurons and their memory properties. A particularly promising area of research is the frontal pole cortex, which remains an enigmatic area that has been studied relatively little neurophysiologically and only by us. In our recent work, we have found a correlation between activity in this area and exploratory behavior in learning tasks.

Department: "Vittorio Erspamer" Physiology and Pharmacology

Alexandra Battaglia Mayer: alexandra.battagliamayer@uniroma1.it

Attività fisica per migliorare fitness, salute e benessere

Maria Chiara Gallotta, Luigi Fattorini, Marco Bernardi

Abstract

Inattività fisica e sedentarietà hanno un notevole impatto negativo sulla salute determinando le malattie croniche non trasmissibili. Viceversa, la pratica regolare di attività fisica esercita effetti salutari migliorando fitness fisica e funzioni cognitive e psicologiche. Il nostro gruppo di ricerca promuove l'attività fisica e il miglioramento della fitness fisica principalmente in 3 popolazioni: bambini e adolescenti, atleti paralimpici e lavoratori. La nostra ricerca è focalizzata allo studio di:

Attività fisica in età evolutiva (Maria Chiara Gallotta) Indaghiamo il ruolo di un approccio di tipo multilaterale, coordinativo e/o multi-sportivo, all'attività fisica giovanile, per favorire il miglioramento delle capacità coordinative, del livello di fitness e dello stato di salute, per supportare lo sviluppo di un profilo psico-sociale positivo, per migliorare la performance cognitiva e scolastica e per promuovere abitudini di vita salutari in bambini e adolescenti. Inoltre, poiché la coordinazione motoria è fondamentale per l'apprendimento delle abilità motorie, per lo sviluppo fisico, per l'integrazione sociale e per la promozione della salute, studiamo anche le caratteristiche della coordinazione grosso-motoria relativamente all'età, alle caratteristiche antropometriche, al contesto di vita e alla pratica sportiva della popolazione giovanile italiana.

Attività fisica negli Atleti Paralimpici (Marco Bernardi) Studiamo salute (screening per partecipare alle Paralimpiadi), aggiustamenti ed adattamenti ad esercizio fisico e sport e fitness cardiorespiratoria (consumo di ossigeno di picco - VO₂picco) in Atleti Paralimpici (AP). VO₂picco e suoi determinanti (gettata cardiaca e differenza arterovenosa dell'ossigeno) sono stati studiati in relazione ad aggiustamenti cardiaci e metabolici in AP con differenti impairment locomotori e praticanti numerosi sport seduti. È stato dimostrato che anche nei AP con lesione del midollo spinale, caratterizzati da ridotto ritorno venoso e quindi da minore stimolo ipertrofizzante sul cuore, avvengono, in AP con elevati valori di VO₂picco, adattamenti salutari quali incrementi di volume di scarica sistolica e massa miocardica e ridotto rischio cardiovascolare-metabolico.

Influenza della fitness fisica sui fattori di rischio lavoro correlati (Luigi Fattorini) L'attività lavorativa è uno stressor che influenza i processi fisiologici richiedendo dei meccanismi di compenso che, qualora falliscano, possono causare stati infiammatori in acuto e patologie più gravi in cronico. Ma questa influenza si accentua in contesti che si connotano per essere essi stessi induttori di stress. Si pensi alle attività eseguite su piattaforme instabili oppure quelle svolte in un ambiente iperbarico, come quelle subacquee, o eseguite alle basse temperature. Accanto a questo, fattori individuali quali la composizione corporea e lo stato di fitness sono dimostrati essere elementi capaci di modulare l'evenienza degli effetti avversi. Valutiamo, in cronico e in acuto, l'influenza dell'attività lavorativa sui parametri fisiologici e come questa vari in alcune particolari condizioni ambientali. Valutiamo, inoltre, se e come cambiano i meccanismi di compenso in funzione dei fattori individuali del lavoratore.

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer"

Marco Bernardi: marco.bernardi@uniroma1.it

Physical activity to improve fitness, health and wellbeing

Maria Chiara Gallotta, Luigi Fattorini, Marco Bernardi

Abstract

Physical inactivity and sedentary behaviour have an array of adverse health effects, resulting in chronic non-communicable diseases. Conversely, regular participation in physical activity provides health benefits, improving physical fitness and psychological and cognitive functions. Our research group promotes physical activity and the improvement of physical fitness mainly in 3 populations: children and adolescents, athletes and workers. Our research focuses on:

Physical activity in youth (Maria Chiara Gallotta) We investigate the role of a multilateral, coordinative and/or multi-sports approach to physical activity to improve coordinative abilities, physical fitness and health, to support the development of a positive psycho-social profile, to improve cognitive performance and academic performance and to promote healthy lifestyle habits in children and adolescents. Moreover, since motor coordination is fundamental in learning motor skills, physical development, social integration, and health promotion, we also study the characteristics of gross motor coordination of the Italian youth population and related to age, anthropometric characteristics, living setting and sport practice.

Physical activity in Paralympic Athletes (Marco Bernardi) We study health status (pre paralympic participation screenings), response and adaptations to exercise and sports and cardiorespiratory fitness (oxygen uptake peak - VO₂peak) in Paralympic Athletes (PA). VO₂peak and its determinants (cardiac output and arteriovenous oxygen difference) have been studied in relation to cardiac and metabolic responses to exercise in PA with different locomotor impairment and practicing numerous sitting sports. It has been demonstrated that even in PA with spinal cord injury, characterized by a reduced venous return and therefore a reduced hypertrophic stimulus on the heart, healthy adaptations, such as an increase in stroke volume and myocardial mass and reduced cardiovascular-metabolic risk, can be determined in PA with high VO₂peak values.

Physical fitness and health risk in occupational studies (Luigi Fattorini) Several occupational activities require the execution of workload handling in uncomfortable environments. Mostly, working activities have an influence requiring physiological and metabolic adaptative processes to compensate for their impact. Whether this compensation fails inflammation in acute or more invalidating in chronic states are expected. Working in specific environmental conditions, in a hyperbaric environment or standing on a vibrating platform or at low temperatures as an example, the body's effects are improved in a synergistic manner depending, other than working factors, by environmental ones. Individual workers' characteristics, body composition and physical fitness, are factors acting as protective features against all stressors work-related. We study not only the real influence on the body in performing activities in special environments but also evaluate the role of individual characteristics to counteract the negative effects on health.

Department: "Vittorio Erspamer" Physiology and Pharmacology

Marco Bernardi: marco.bernardi@uniroma1.it

Neuroni, microglia, astrociti: le loro interazioni modellano la plasticità sinaptica e la funzione cerebrale

Silvia Di Angelantonio, Maria Amalia Di Castro, Sergio Fucile, Francesca Grassi, Laura Maggi, Eleonora Palma, Davide Ragozzino, Massimiliano Renzi, Ingrid Reverte, Gabriele Ruffolo Erika Di Pietro, Eleonora De Felice, Giorgia Scaringi, Marta Morotti, Silvia Cama, Alessandro Gaeta, Tiziano D'Andrea, Gilda Chilà

Abstract

È sempre più chiaro che il dialogo tra neuroni e cellule gliali modella la funzione cerebrale in condizioni fisiologiche e patologiche. La nostra ricerca analizza la funzione neuronale e come essa sia influenzata da microglia e astrociti a livelli che vanno dall'attività di singolo canale al comportamento. Utilizziamo tecniche elettrofisiologiche e di imaging di calcio, integrate da approcci di biologia cellulare e molecolare e studi comportamentali sugli animali. In particolare studiamo:

Organoidi come modelli cerebrali (S Di Angelantonio). Produciamo organoidi cerebrali e retinici derivati da iPSC umane per studiare aspetti molecolari, cellulari e funzionali del cervello umano sano e in modelli di malattie del neurosviluppo o neurodegenerative per una loro migliore comprensione e trattamento.

Interazioni microglia-neurone nella progressione del glioma (MA Di Castro). La microglia è coinvolta nella modulazione della trasmissione sinaptica e nel rimodellamento dei circuiti neuronali. Indaghiamo il ruolo delle interazioni microglia-neurone nelle disfunzioni neuronali legate alla progressione tumorale in un modello murino di glioblastoma.

Canali ionici ligando-dipendenti e ipereccitabilità neuronale (S Fucile). L'eccessivo influsso di Na^+ o Ca^{2+} o la riduzione dell'attività dei canali per il Cl^- induce ipereccitabilità neuronale ed eccitotossicità. Studiamo la modulazione dei canali ionici ligando-dipendenti per ridurre l'ipereccitabilità corticale e la progressione del danno neuronale nell'epilessia e nei disturbi neurodegenerativi,

Rimodellamento sinaptico nella distrofia muscolare di Duchenne (F Grassi). La DMD è spesso associata a disfunzioni cognitive. In topi distrofici studiamo se l'infiammazione è presente nel cervello e se essa contribuisce a disfunzione sinaptica e problemi cognitivi.

Interazione neuroni-microglia nei disturbi dell'umore (L Maggi). La microglia contribuisce all'interfaccia tra stimoli ambientali e cambiamenti funzionali del cervello. Vogliamo comprendere le basi neurali dei disturbi dell'umore e il ruolo della microglia nella plasticità cerebrale in condizioni fisiologiche e patologiche.

Neurotrasmissione in epilessie e patologie neuromuscolari (E Palma, G Ruffolo). Il nostro gruppo studia la neurotrasmissione umana, principalmente con approcci di elettrofisiologia. In particolare ci occupiamo di epilessie rare che condividono immaturità sinaptica e di risposte colinergiche nei muscoli SLA umani.

Alterazioni sinaptiche nella depressione e nell'invecchiamento (M Renzi). Studiamo le alterazioni funzionali dei neuroni dopaminergici dell'area tegmentale ventrale in modelli murini di resilienza/depressione e la modellazione dei potenziali d'azione nei neuroni ippocampali del topo durante l'invecchiamento.

Microglia nelle memorie disadattive associate alla cocaina (D Ragozzino, I Reverte). La tossicodipendenza cronica è caratterizzata dalla persistenza di ricordi disadattivi associati alla droga, forse legata a segnalazione neuroimmune alterata. Studiamo il ruolo della microglia nella plasticità sinaptica aberrante alla base della formazione e della persistenza dei ricordi disadattivi associati al consumo di sostanze d'abuso.

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer"

Francesca Grassi: francesca.grassi@uniroma1.it

Neurons, microglia, astrocytes: their interactions shape synaptic plasticity and brain function

Silvia Di Angelantonio, Maria Amalia Di Castro, Sergio Fucile, Francesca Grassi, Laura Maggi, Eleonora Palma, Davide Ragozzino, Massimiliano Renzi, Ingrid Reverte, Gabriele Ruffolo, Erika Di Pietro, Eleonora De Felice, Giorgia Scaringi, Marta Morotti, Silvia Cama, Alessandro Gaeta, Tiziano D'Andrea, Gilda Chilà

Abstract

It is increasingly appreciated how the cross-talk among neurons and glial cells shapes brain function in health and disease. We study neuronal function and how it is influenced by microglia and astrocytes at levels ranging from single-channel function to behaviour. We use electrophysiological and calcium imaging techniques, complemented by cell and molecular biology approaches and animal behavioural studies. In particular, we study:

Organoids as brain models (S Di Angelantonio) We produce human iPSC-derived brain and retinal organoids, to study molecular, cellular, and functional aspects of the human brain in physiological conditions and in models of neurodevelopmental and neurodegenerative diseases for better understanding and treatment.

Microglia-neuron interactions in the progression of glioma (MA Di Castro) Microglia are involved in the modulation of synaptic transmission and in the remodelling of neuronal circuits. We investigate the role of microglia-neuron interactions in neuronal dysfunctions during tumour progression in a murine model of glioblastoma.

Ligand-gated ion channels and neuronal hyperexcitability (S Fucile) Excessive Na⁺ or Ca²⁺ influx or reduced activity of Cl⁻-permeable channels induce neuronal hyperexcitability and excitotoxicity. We study the modulation of ligand-gated ion channels to reduce cortical hyperexcitability and the progression of neuronal damage in epilepsy and neurodegenerative disorders,

Synaptic remodelling in Duchenne Muscular Dystrophy (F Grassi) DMD is often associated with cognitive dysfunctions. In dystrophic mdx mice, we study if inflammation contributes to synaptic dysfunction and cognitive problems

Neuron-microglia crosstalk in mood disorders (L. Maggi) Microglia contribute to the interface between environmental stimuli and brain functional changes. We aim to understand the neural basis of mood disorders and the role of microglia as an integral part of brain plasticity

Neurotransmission in epileptic and neuromuscular diseases (E Palma, G Ruffolo) Our group studies human neurotransmission, using mainly electrophysiological approaches. We focus on rare epileptic disorders that share synaptic immaturity and on the alteration of acetylcholine responses in ALS human muscles

Synaptic alterations in depression and aging (M Renzi) We study the functional alterations of dopaminergic neurons of the ventral tegmental area in mouse models of resilience/depression and the modelling of action potential firing in mouse hippocampal neurons along aging

Microglia in cocaine-associated maladaptive memories (D Ragozzino, I Reverte) Chronic drug addiction is characterized by the persistence of maladaptive drug-associated memories, possibly due to altered neuroimmune signalling. We study the role microglia in aberrant synaptic plasticity underlying the formation and persistence of drug-associated maladaptive memories

Department: "Vittorio Erspamer" Physiology and Pharmacology

Francesca Grassi: francesca.grassi@uniroma1.it

Neuroni, microglia, astrociti e cellule immunitarie: le loro interazioni modulano l'omeostasi cerebrale e la neuroinfiammazione

Paola Bezzi, Myriam Catalano, Giuseppina D'Alessandro, Stefano Garofalo, Clotilde Lauro, Cristina Limatola, Lucia Monaco, Maria Rosito, Flavia Trettel, Arianna Rinaldi, Mariassunta De Luca, Alice Reccagni, Ludovica Busdraghi, Alessandro Mormino, Germana Coccozza

Abstract

L'interazione tra neuroni, cellule gliali e cellule immunitarie modula la funzione cerebrale in condizioni di salute e di malattia. Studiamo le interazioni tra queste cellule in alcune condizioni fisio-patologiche con tecniche che vanno dall'analisi molecolare e cellulare in vitro ai modelli murini. Utilizziamo tecniche di biologia molecolare e cellulare, test comportamentali e analisi di imaging ex vivo. In particolare, studiamo:

Il ruolo degli astrociti nella formazione, maturazione e stabilizzazione delle sinapsi in condizioni fisiologiche e patologiche (P. Bezzi, C. Limatola). In modelli transgenici murini analizziamo lo sviluppo della corteccia prefrontale con tecniche come l'elettroporazione in utero, biologia molecolare e cellulare, microscopia avanzata e test comportamentali. Valutiamo le disfunzioni metaboliche degli astrociti in alcuni disturbi del neurosviluppo come nella microdelezione 22q11.2 e nella sindrome di Phelan McDermid con l'obiettivo di identificare nuovi bersagli terapeutici.

Le vescicole extracellulari (EV) derivate dalla microglia come modulatori dei tumori cerebrali (M. Catalano, C. Limatola, L. Monaco). La microglia monitora e preserva l'attività e la funzione neuronale. La comunicazione bidirezionale tra microglia e cellule tumorali è anche mediata da EV. Utilizziamo un modello murino di glioblastoma in vivo per studiare l'interazione mediata dalle EV tra microglia e cellule tumorali con l'obiettivo di identificare le EV come biomarcatori o come potenziali agenti terapeutici.

L'asse intestino-cervello nella crescita del tumore cerebrale (G. D'Alessandro, C. Limatola, M. Rosito). In un modello murino di glioblastoma studiamo quali segnali i microbi intestinali inviano al cervello, come la loro composizione modifica il microambiente del tumorale e come questi segnali sono integrati con quelli provenienti dall'ambiente esterno (dieta, antibiotici, condizioni di allevamento), influenzando l'attivazione del sistema immunitario innato e contribuendo a regolare la crescita del tumore.

Il ruolo dell'infiammazione e delle cellule immunitarie periferiche nella progressione della SLA (S. Garofalo, C. Limatola). Nella Sclerosi Laterale Amiotrofica, cellule immunitarie e gliali contribuiscono alla degenerazione dei motoneuroni. In modelli murini di SLA familiare (hSOD1G93A e TDP43A315T), studiamo il ruolo della microglia e delle cellule Natural Killer nell'insorgenza e nella progressione della malattia e nella modulazione del microambiente infiammatorio e del metabolismo energetico nelle regioni affette.

Le chemochine guidano l'interazione tra neuroni, microglia e astrociti per preservare dal danno cerebrale (C. Lauro, C. Limatola, F. Trettel). Studiamo come le chemochine mediano il cross-talk neurone-glia e come contribuiscono a preservare l'omeostasi cerebrale in condizioni patologiche. Ci concentriamo su come due promettenti chemochine, CX3CL1 e CXCL16, agiscono per contrastare il danno cerebrale e la neuroinfiammazione. Abbiamo scoperto che CX3CL1 è neuroprotettiva nell'ischemia cerebrale focale permanente. CX3CL1 spinge la microglia verso il metabolismo ossidativo, necessario per il ruolo benefico della microglia antinfiammatoria. CXCL16 riduce il danno eccitotossico da glutammato e promuove il fenotipo antinfiammatorio della microglia.

Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia "Vittorio Erspamer"

Myriam Catalano: myriam.catalano@uniroma1.it

Neurons, glia and immune cells: their interaction modulates cerebral homeostasis and neuroinflammation

Paola Bezzi, Myriam Catalano, Giuseppina D'Alessandro, Stefano Garofalo, Clotilde Lauro, Cristina Limatola, Lucia Monaco, Maria Rosito, Flavia Trettel, Arianna Rinaldi, Mariassunta De Luca, Alice Reccagni, Ludovica Busdraghi, Alessandro Mormino, Germana Coccozza

Abstract

The cross talk among neurons, glial and immune cells shapes brain function in health and disease. Our groups study the interactions among these cells in some physio-pathological conditions by techniques ranging from in vitro molecular and cellular analysis to mouse models. We use molecular and cellular biology techniques, behavioural test and ex vivo imaging analysis. We study:

How astrocytes regulate the formation, maturation and stabilization of synapses during both healthy development and disease (P. Bezzi, C. Limatola). The prefrontal cortex is our primary model system; we use techniques including mouse genetics, in utero electroporation, molecular and cellular biology, advanced microscopy and behavioral tests. We study astrocytes metabolic dysfunctions in some neurodevelopmental disorders such as in 22q11.2 deletion and Phelan McDermid syndromes, to identify new therapeutic targets for repairing synapses.

Microglia-derived extracellular vesicles (EVs) as modulators of brain tumor (M. Catalano, C. Limatola, L. Monaco). Microglia constantly monitor and preserve neuronal activity and function. Bidirectional communication among microglia and tumoral cells is also mediated by EVs. We use an in vivo mouse model of glioblastoma to study the EVs-mediated interaction between microglia and tumor cells with the aim of identifying EVs as biomarkers or as potential therapeutic agents for brain tumor.

Gut-brain axis in brain tumor growth (G. D'Alessandro, C. Limatola, M. Rosito). We study how gut microbes signal to the brain, how they modify brain tumor microenvironment and how these signals are integrated with those coming from the external environment, such as diet, antibiotics and housing conditions, affecting innate immune system activation, and contributing to regulate brain tumor growth.

The role of inflammation and peripheral immune cells in the progression of ALS (S. Garofalo, C. Limatola). In Amyotrophic Lateral Sclerosis, immune cells and glia contribute to motor neuron degeneration. Using mouse models of familial-ALS (hSOD1G93A and TDP43A315T), we study the role of microglia and Natural Killer cells in the onset and progression of the disease, and in the modulation of the inflammatory microenvironment and energy metabolism in the affected regions.

Chemokines drive interplay between neurons, microglia and astrocytes to preserve brain from damage (C. Lauro, C. Limatola, F. Trettel). We study how chemokines mediate neuron-glia cross-talk, and how they contribute to preserving brain homeostasis in pathological conditions. Our study is focused on two promising chemokines, CX3CL1 and CXCL16, counteract brain damage and neuroinflammation. We have found that CX3CL1 is neuroprotective in permanent focal cerebral ischemia. CX3CL1 induces a metabolic switch toward oxidative metabolism in microglia, necessary to the beneficial role of anti-inflammatory microglia. CXCL16 reduces glutamate excitotoxicity and promotes anti-inflammatory polarization of microglia. Both chemokines are interesting molecules to counteract brain damage.

Department: "Vittorio Erspamer" Physiology and Pharmacology

Myriam Catalano: myriam.catalano@uniroma1.it

Biosegnali Cognitivi ed Emozionali, Storia della Medicina e Bioetica

Fabio Babiloni, Gianluca Borghini, Giulia Cartocci, Gianluca Di Flumeri, Viviana Lupo, Ana C. Martinez-Levy, Stefano Menicocci, Gilberto Corbellini, Maria Conforti, Elisabetta Sirgiovanni, Silvia Marinozzi, Alessandro Aruta

Abstract

Il Museo di Storia della Medicina è aperto giornalmente a docenti, studenti, e al pubblico in genere. E' un laboratorio che propone un'esperienza di immersione nel passato e nel futuro della medicina, ma è anche sede di eventi, lezioni, seminari. Lo staff del museo, composto di docenti, personale esperto dell'area museale, studenti, lavora su diverse linee di ricerca, all'incrocio fra storia e filosofia della medicina. Medicina e Shoah è uno dei principali progetti del museo, nonché parte essenziale dell'attività di Terza Missione del Dipartimento di Medicina molecolare.

Il Laboratorio di Neuroscienze Industriali, primo in Italia dal 1989, è diretto dal Prof. Fabio Babiloni e comprende oltre 10 ricercatori e studenti di dottorato e magistrale. Il laboratorio sviluppa innovazione basata sullo studio dei biosegnali in diverse aree di ricerca:

- **APPLICAZIONI CLINICHE:** Pazienti e medici utilizzano migliaia di dispositivi medici e le prestazioni sono l'indice di successo più utilizzato, nonostante la loro scarsa sensibilità. I metodi neuroscientifici possono invece supportare la valutazione dello sforzo di ascolto in persone normoudenti e ipoacusiche, ed è quello che facciamo in collaborazione con diversi ospedali italiani per quanto riguarda le condizioni uditive e i livelli di sforzo di ascolto indotti dai processori per impianti cocleari. Inoltre, studiamo la memoria di lavoro nei bambini ipoacusici. Infine, stiamo ampliando la ricerca dal parlato alle emozioni e alla musica. L'attività di ricerca ha portato alla pubblicazione di 17 articoli ed è stata finanziata da Cochlear Ltd.
- **NEUROMARKETING:** Come consumatori facciamo centinaia di scelte, ma quali sono le basi di queste scelte? Questo è ciò che studiamo, dalla percezione della pubblicità all'usabilità dei siti web, dall'interazione con i prodotti reali agli ambienti di realtà virtuale. Nell'ultimo anno abbiamo allargato la nostra indagine alle scelte verdi dei consumatori. La ricerca in quest'area ha prodotto più di 50 articoli e ha collaborato con aziende leader come: TIM, BNL, EY, EnelX... Abbiamo anche ottenuto un finanziamento per il progetto europeo SmokeFreeBrain.
- **NEUROESTETICA:** La neuroestetica è un campo di ricerca in crescita che indaga le correlazioni neurobiologiche dell'esperienza estetica. Misure di fronte a veri capolavori di Tiziano, Vermeer, Mosè di Michelangelo sono state eseguite dal nostro laboratorio negli ultimi anni e recentemente abbiamo allargato la nostra ricerca alla Letteratura, con il "progetto NeuroDante" relativo alla percezione della Divina Commedia, in collaborazione con i Proff. R. Antonelli e P. Canettieri, con l'Accademia dei Lincei e Lucilla Giagnoni. Un ulteriore progetto riguarda la reazione all'impiego dell'intelligenza artificiale nell'arte, in collaborazione con Numero Cromatico ad ArtVerona, MAXXI e Crypta Balbi. L'area di ricerca ha portato alla pubblicazione di 7 articoli.
- **HUMAN FACTORS:** Una valutazione della formazione, di stati mentali e del lavoro di squadra inadeguata può avere un costo sociale e un impatto economico elevati, soprattutto in contesti ad alto rischio. I metodi convenzionali per valutare queste dimensioni si basano in genere sulla supervisione di esperti, sulle autodichiarazioni o sulle prestazioni. Queste misure dipendono dall'operatore, richiedono l'interruzione dei compiti e ignorano la domanda cognitiva e il profilo emotivo degli operatori. Le misure neurofisiologiche rappresentano uno strumento oggettivo e non intrusivo per determinare lo stato affettivo-cognitivo. Quest'area di ricerca ha pubblicato 98 lavori e ha ottenuto 25 finanziamenti (circa 4,2 milioni di euro) da programmi italiani ed europei.

Dipartimento di Medicina molecolare

Giulia Cartocci: giulia.cartocci@uniroma1.it

Cognitive and Emotional Biosignals, Medical History and Bioethics

Fabio Babiloni, Gianluca Borghini, Giulia Cartocci, Gianluca Di Flumeri, Viviana Lupo, Ana C. Martinez-Levy, Stefano Menicocci, Gilberto Corbellini, Maria Conforti, Elisabetta Sirgiovanni, Silvia Marinozzi, Alessandro Aruta

Abstract

The Museum of the History of Medicine is open daily to teachers, students, and the lay public. It is a testing lab for an immersive experience into the past and future of medicine, as well as the venue for events, lessons and talks. The faculty and staff at the Institute for the History of Medicine is working on a diverse array of interests, at the intersection between history and philosophy of medicine and the sciences. One of the main projects, also one of the main 'third mission' Department activities, is Medicine and Shoah.

The Industrial Neuroscience Laboratory, the first in Italy since 1989, is headed by Prof. Fabio Babiloni and comprises more than 10 researchers and several PhD and master students. The laboratory develops innovation based on the study of biosignals within different research areas:

- **CLINICAL APPLICATIONS:** Patients and clinicians employ thousands of medical devices, and performances are the most used index of success, despite their poor sensitivity. Neuroscientific methods can instead support the assessment of the listening effort in normal hearing and hearing impaired persons, and this is what we do in collaboration with several Italian Hospitals with respect to auditory conditions and cochlear implant processors-induced levels of listening effort. We also investigate working memory in children with hearing loss. Finally, we are expanding the research from speech to emotions and music. The research activity, led to the publication of 17 articles and was funded by Cochlear Ltd.
- **NEUROMARKETING:** As consumers we make hundreds of choices, but what are the underpinnings of these choices? This is what we study ranging from the perception of advertising, website usability, real products interaction to virtual reality environments. In the last year we widened our investigation to green choices as consumers. The research in the area produced more than 50 articles and worked with leading companies such as: TIM, BNL, EY, EnelX... We also got funded for the SmokeFreeBrain European project.
- **NEUROAESTHETICS:** Neuroaesthetics is a growing field of research investigating the neurobiological correlations of the aesthetic experience. Measures in front of real masterpieces by Tiziano, Vermeer, Michelangelo's Moses were performed by our lab in the last years and we recently widened our research to Literature, with the "NeuroDante project" related to the perception of the Divina Commedia, in collaboration with Proff. R. Antonelli and P. Canettieri, with the Lincei Academy and Lucilla Giagnoni. A further project concerns the reaction to the employment of the artificial intelligence in art, in collaboration with Numero Cromatico at ArtVerona, MAXXI and Crypta Balbi. The area of research led to the publication of 7 articles.
- **HUMAN FACTORS:** Inappropriate training, mental states and teamwork assessment might have either high social cost and economic impacts, especially in high risks contexts. Conventional methods to assess such dimensions are typically based on expert supervision, self-reports or performance. These measures are operator-dependent, require interrupting the tasks, and ignore operators' cognitive demand and emotional profile. Neurophysiological measures represent an objective, unobtrusive, and powerful tool to determine user's affective-cognitive state. This research area published 98 papers and obtained 25 grants (around) 4.2 M Euros by Italian and European funding programs.

Department: Molecular Medicine

Giulia Cartocci: giulia.cartocci@uniroma1.it

Immunità innata, risposte infiammatorie e cancro

Bernardini Giovanni, Cerboni Cristina, Cippitelli Marco, Fionda Cinzia, Gismondi Angela, Molfetta Rosa, Paolini Rossella, Santoni Angela, Sciumè Giuseppe, Soriani Alessandra, Sozzani Silvano, Stabile Helena, Vaglio Stefania, Zingoni Alessandra.

Abstract

Le cellule natural killer (NK) sono linfociti dell'immunità innata (ILC) che ostacolano la trasformazione neoplastica e la disseminazione metastatica.

Il nostro gruppo di ricerca ha contribuito a studiare gli effetti di stimoli stressanti associati a chemioterapia sulle funzioni delle cellule NK contro il mieloma multiplo (MM). Abbiamo caratterizzato le vie di segnalazione associate alla risposta DDR e all'induzione della senescenza e i principali meccanismi epigenetici che, up-regolando in cellule di mieloma diversi ligandi per recettori NK attivatori, potenziano la capacità delle NK di riconoscere ed uccidere le cellule tumorali. Abbiamo, però, anche dimostrato che la stimolazione prolungata del recettore attivatorio NKG2D induce nelle cellule NK uno stato ipo-funzionale che dipende da un alterato equilibrio tra la segnalazione di recettori attivatori e inibitori. Infine, abbiamo dimostrato come, sia fattori solubili che microvescicole secrete dalle cellule tumorali, siano in grado di modulare le funzioni effettrici delle cellule NK. Tra i fattori solubili, abbiamo dimostrato la presenza di chemochine nel TME in grado di promuovere l'uscita dal midollo delle cellule NK e la loro entrata in circolo riducendo l'azione locale anti-tumorale.

La via di segnalazione dell'interferone di tipo I (IFN-I) associata al reclutamento/attivazione delle cellule NK caratterizza le risposte immunitarie innate coinvolte nel contrastare la progressione di numerosi tumori, incluso il cancro della cervice. L'enzima ADAR, deaminando le adenosine in inosine a livello di RNA a doppio filamento, contribuisce a generare variabilità sia nel trascrittoma che nel proteoma e regola la produzione di IFN-I. Nella maggior parte dei tumori, ADAR1 è up-regolato e promuove progressione tumorale. Abbiamo modulato l'attività enzimatica di ADAR1 e analizzato l'effetto sulla via di segnalazione dell'IFN di tipo I, sulla produzione di citochine pro-infiammatorie e sulle funzioni effettrici di NK/ILC.

I mastociti (MC) sono cellule dell'immunità innata residenti nei tessuti che spesso si ritrovano in quantità elevata nel TME dove possono rilasciare mediatori in grado di favorire la progressione del tumore o di esercitare funzioni anti-tumorali. In un modello murino di carcinoma coloretale (CRC), abbiamo riscontrato come la presenza di alti livelli di SCF e IL-33 coincida con l'accumulo intra-tumorale di MC a fenotipo connettivale che attraverso la produzione di TNF- α e IL-6 contribuiscono a promuovere una risposta pro-infiammatoria. Abbiamo, inoltre, riscontrato l'accumulo nel TME sia di cellule NK che di cellule ILC1 ad attività citotossica e stiamo attualmente sviluppando strategie diverse con la finalità di potenziare localmente la loro funzione anti-tumorale. Ciò potrebbe avere una particolare rilevanza in pazienti affetti da CRC, in quanto abbiamo osservato un'espansione selettiva di ILC1. Utilizzando modelli murini di cancro del colon associato a metastasi epatiche abbiamo identificato nuovi stadi differenziativi: ILC1 si differenziano in situ sotto l'influenza di macrofagi che esprimono TGF- β 1 e co-localizzano con cellule NK richiamate grazie all'espressione di specifici fattori chemiotattici.

Le cellule NK svolgono un ruolo importante anche nella sorveglianza immunitaria a livello del polmone dove il reclutamento dei leucociti avviene prevalentemente a livello dei capillari alveolari. In particolare, abbiamo identificato in questo compartimento del polmone l'espressione selettiva di CCRL2, un recettore chemiotattico atipico, in grado di funzionare da molecola di homing per le cellule NK.

Dipartimento di Medicina molecolare

Rossella Paolini: rossella.paolini@uniroma1.it

Innate immunity in inflammation and cancer

Bernardini Giovanni, Cerboni Cristina, Cippitelli Marco, Fionda Cinzia, Gismondi Angela, Molfetta Rosa, Paolini Rossella, Santoni Angela, Sciumè Giuseppe, Soriani Alessandra, Sozzani Silvano, Stabile Helena, Vaglio Stefania, Zingoni Alessandra.

Abstract

Natural killer (NK) cells are cytotoxic innate lymphoid cells (ILC) that prevent neoplastic development, growth, and metastatic dissemination.

In the last few years, our research team has investigated chemotherapy-mediated cellular stress pathways able to stimulate NK cell effector functions against multiple myeloma (MM). We characterized the importance of DDR, induction of senescence and epigenetic modulation in the mechanisms able to upregulate the expression of several NK cell-activating ligands in MM cells, making these cells more efficient to activate NK cell degranulation and killing. However, NK cell-activating receptor stimulation may facilitate neoplastic cell evasion by the upregulation of inhibitory receptors. The role of soluble factors and microvesicles secreted by cancer cells has also been investigated as a major regulator of TME and effector functions of cytotoxic NK cells. Among soluble factors, we have shown that the expression of specific chemokines in the MM niche promotes NK cells redistribution and egress from bone marrow into blood circulation, thus lowering their anti-tumor efficacy.

Stimulation of type I interferon (IFN-I) pathway and recruitment/activation of NK cells are hallmarks of innate immune responses involved in counteracting tumor transformation and progression, including cervical cancer (CC). Among the cytosolic proteins regulating IFN-I production is the RNA editing enzyme ADAR1 that converts adenosines to inosines within double-stranded RNA (dsRNA), leading to diversification of both transcriptome and proteome landscapes. In most tumors, elevated ADAR1 activity results in cancer progression. Thus, we dissected the impact of ADAR1 manipulation on IFN-I signaling pathway, pro-inflammatory cytokine production and on NK/ILC-mediated immune responses to develop a therapeutic strategy to antagonize ADAR1.

Mast cells (MCs) are tissue-resident innate immune cells often present in TME able to release mediators that can either favor tumor progression or exert anti-tumorigenic functions. In a murine model of intestinal-type colorectal cancer (CRC), we found that the presence of high levels of SCF and IL-33 coincides with the intra-tumoral accumulation of connective tissue MCs that through the production of TNF- α and IL-6 contributes to the establishment of a pro-inflammatory TME. We also found infiltration of cytotoxic ILC1 and NK cells and we are currently developing strategies to boost their function against cancer. Furthermore, we identified a novel differentiation state of NK cells and ILC1 in liver metastasis of patients or in mouse CRC metastasis models, respectively. The mouse model allowed us to demonstrate that these lymphocytes differentiate in situ under the influence of TGF- β 1-expressing macrophages, which colocalize with NK cells thanks to the expression of chemotactic factors such as CXCR3 ligands.

NK cells play an important role in the control of inflammation and immune surveillance of the lung. Leukocyte recruitment to the lung is confined to a special compartment, namely alveolar capillaries. At this level, we have identified the peculiar expression of CCRL2, an atypical chemotactic receptor, as a nonredundant homing molecule for NK cell localization to the lung. The role of this receptor and of other members of the atypical chemotactic receptor family, in the control of lung immunity represent a major interest of our current research.

Department: Molecular Medicine

Rossella Paolini: rossella.paolini@uniroma1.it

La risposta immunitaria ai virus

Cerboni Cristina, Fionda Cinzia, Gismondi Angela, Milito Cinzia, Molfetta Rosa, Paolini Rossella, Quinti Isabella, Santoni Angela, Sciumé Giuseppe, Sozzani Silvano, Stabile Helena, Vaglio Stefania, Zingoni Alessandra.

Abstract

I componenti del sistema immunitario innato e acquisito cooperano per ostacolare la replicazione virale. Abbiamo identificato come il citomegalovirus umano (HCMV) riesca ad eludere la risposta del sistema immunitario. Un primo meccanismo consiste nel sovvertire l'azione del fattore di restrizione anti-virale SAMHD1. Questa idrolasi normalmente agisce limitando la disponibilità di dNTPs e nelle cellule infettate viene fosforilata nel residuo che regola negativamente la restrizione virale. Ciò causa la ri-localizzazione di SAMHD1 dal nucleo al citoplasma e la sua incorporazione nelle particelle virali, due eventi che ostacolano la funzione anti-virale di SAMHD1. Il secondo meccanismo di evasione consiste nel mettere fuori gioco le cellule NK. In particolare, l'HCMV è in grado sia di "premere sul freno" attivando i recettori inibitori delle cellule NK che di "bloccare l'acceleratore" inibendo l'espressione di diversi ligandi di recettori attivatori.

Il contributo delle cellule NK è stato anche studiato nell'infezione da SARS-CoV-2. Ci siamo concentrati su due gruppi di pazienti adulti di età diversa, ospedalizzati entrambi per la necessità di ventilazione meccanica, e abbiamo analizzato i cambiamenti fenotipici e funzionali delle loro cellule NK. Nonostante l'attività citotossica delle cellule NK sia risultata compromessa in entrambi i gruppi, rispetto agli anziani il gruppo degli adulti con età inferiore ai 65 anni mostrava una minore produzione di IFN-gamma in maniera TGF-beta dipendente associata ad una ridotta ospedalizzazione. Nel complesso i risultati suggeriscono un diverso contributo delle cellule NK in funzione dell'età dei pazienti e mettono in luce il ruolo del TGF-beta nel prevenire un'eccessiva attivazione delle cellule NK.

Un altro aspetto affrontato è stato il contributo delle cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC), fonte principale di IFN di tipo I, in seguito ad infezione virale. Le pDC riconoscono tramite i TLR7/TLR8 acidi nucleici virali a singolo filamento. Nel genoma di SARS-CoV-2 sono state identificate delle sequenze immunostimolatorie a ssRNA capaci di interagire con i TLR e di attivare sia le pDC che le DC, promuovendo l'immunità T specifica e il rilascio di IFN-I. L'attivazione dei TLR potrebbe dunque rappresentare un meccanismo alla base dell'eccessiva infiammazione che si riscontra nel corso di infezioni virali.

Durante l'infezione da SARS-CoV-2, i pazienti con sindromi da immunodeficit anticorpale primario (PAD) manifestano un rischio di infezione/re-infezione prolungata ed una maggiore morbilità e mortalità. Per questi pazienti sono state messe a punto strategie profilattiche e terapeutiche che includono la vaccinazione e l'utilizzo di anticorpi monoclonali (MAbs) e/o di farmaci antivirali.

Abbiamo condotto uno studio multicentrico retrospettivo/prospettico confrontando la prevalenza e l'esito di quest'infezione in una coorte di 773 pazienti con PAD. Abbiamo dimostrato che la malattia polmonare cronica, il fenotipo severo, il trattamento immunosoppressivo cronico e le comorbidity cardiovascolari influenzano la necessità e i tempi di ospedalizzazione, e che i principali fattori di rischio per la mortalità sono l'età, la malattia polmonare cronica e le superinfezioni batteriche. I MAbs ed i farmaci antivirali hanno mostrato un effetto significativo sul rischio di ospedalizzazione. La vaccinazione con ≥ 3 dosi ha accorciato la positività al virus valutata in RT-PCR, con un effetto additivo solo nei pazienti trattati con antivirali. Ciò dimostra come un trattamento specifico debba essere riservato a sottogruppi selezionati di pazienti immunocompromessi in base alle loro condizioni preesistenti.

Dipartimento di Medicina molecolare

Rossella Paolini: rossella.paolini@uniroma1.it

Immune responses to viral infections

Cerboni Cristina, Fionda Cinzia, Gismondi Angela, Milito Cinzia, Molfetta Rosa, Paolini Rossella, Quinti Isabella, Santoni Angela, Sciumé Giuseppe, Sozzani Silvano, Stabile Helena, Vaglio Stefania, Zingoni Alessandra.

Abstract

Innate immunity is the first line of defense, shielding the host from constant attacks of invading pathogens, including viruses. It involves a complex array of cooperating cellular and soluble effectors, all capable of disrupting viral infection and replication.

In the case of HCMV, we investigated two main aspects of its remarkable ability to manipulate immune detection. The first one was the subversion of the cell intrinsic antiviral restriction factor SAMHD1. In infected cells, this nuclear dNTP hydrolase that limits the availability of intracellular dNTPs, essential components of growing cellular and viral DNAs, is phosphorylated in the key residue that negatively regulates viral restriction. This leads to SAMHD1 re-localization from the nucleus to the cytoplasm and the incorporation into viral particles, two events that may affect the anti-viral function and might represent a novel HCMV-mediated immune evasion strategy. The second aspect was based on the escape from NK cells. HCMV is not only capable of “hitting the brakes” by engaging NK inhibitory receptors, but it can also “block the gas pedal” by inhibiting the expression of several ligands of activating.

We also investigated NK cells in SARS-CoV-2 infection, focusing on age-related changes of their phenotype/function in adult and elderly patients, both requiring mechanical ventilation. Although NK cell killing is significantly compromised in both cohorts, IFN-gamma production is impaired only in adults in a TGF-beta dependent manner. This inhibitory effect was associated with their shorter hospitalization time, suggesting a role for TGF-beta in preventing an excessive NK cell activation and systemic inflammation. Our data highlight an age-dependent role of NK cells in shaping SARS-CoV-2 infection.

Another aspect we addressed is the role of plasmacytoid dendritic cells (pDC), the major source of type I IFNs upon virus detection. We described that GU-rich ssRNAs can promote pDC activation through the interaction with TLR7/TLR8. Within the SARS-CoV-2 genome, we identified immunostimulatory GU-rich ssRNA sequences and showed that they can specifically interact with TLRs and activate both pDCs and conventional DCs, promoting T cell specific immunity, IFN-I and inflammatory cytokine release. Activation of TLRs may represent a major mechanism underlying excessive inflammation during viral infections.

In SARS-CoV-2 infection, patients with primary antibody deficiencies (PAD) have an increased risk of prolonged infection/re-infection and a higher COVID-19-related morbidity and mortality compared to the general population. Since 2021, different therapeutic and prophylactic strategies were employed in these groups including vaccination, monoclonal antibodies (MAbs) and antivirals. WE compared the prevalence and outcomes of this infection between a cohort of 773 PAD patients from four Italian Centers and one cohort from the Netherlands. Chronic lung disease, “complicated” phenotype, chronic immunosuppressive treatment and cardiovascular comorbidities impacted on hospitalization, whereas risk factors for mortality were older age, chronic lung disease, and bacterial superinfections. MAbs and antivirals had a significant effect on hospitalization risk. Vaccination with ≥ 3 doses shortened RT-PCR positivity, with an additional effect only in patients receiving antivirals. This points out that specific treatment should now be reserved for selected subgroups of COVID patients, based on pre-existing conditions.

Department: Molecular Medicine

Rossella Paolini: rossella.paolini@uniroma1.it

Approcci multi-omici per lo studio della fisiologia e patologia: dalla ricerca di base alla ricerca traslazionale

Dario Benelli, Claudia Carissimi, Caterina Catalanotto, Carlo Cogoni, Valerio Fulci, Ilaria Laudadio, Carmine Mancone, Laura Stronati

Abstract

Il nostro gruppo si affida a tecnologie “omiche” (tra le quali RNA-seq, RNA-seq di singole cellule, ChIP-seq, proteomica, profilo ribosomiale, approcci NGS all’epitrascrittomica e metagenomica) per studiare i molteplici livelli di regolazione dell’espressione genica in cellule umane. Gli attuali progetti di ricerca studiano e seguenti processi biologici:

- La regolazione dell’espressione genica a livello trascrizionale da parte di fattori di trascrizione e complessi di rimodellamento della cromatina
- Il silenziamento genico post-trascrizionale tramite RNA interference (RNAi)
- La regolazione dell’espressione genica da parte di modifiche epitrascrittomiche
- La regolazione dell’inizio della traduzione e la biogenesi dei ribosomi
- Il mantenimento dei telomeri
- L’espressione proteica nei compartimenti extracellulari
- L’interazione tra ospite e microbioma
- La regolazione dell’espressione genica dell’ospite da parte di piccoli RNA virali

I modelli sperimentali di cui ci avvaliamo includono linee cellulari immortalizzate (tumore al seno, tumore pancreatico, tumore del colon), colture primarie di fibroblasti, campioni bioptici del tratto gastro-intestinale e organoidi intestinali.

La varietà di approcci e sistemi modello ci ha permesso di affrontare problematiche biologiche che spaziano dai meccanismi cellulari fondamentali (senescenza cellulare, mantenimento dei telomeri, regolazione dell’espressione genica) alla ricerca traslazionale (infiammazione intestinale cronica, microambiente tumorale, biologia dei tumori).

In particolare, le principali linee di ricerca attuali includono:

- 1) Il ruolo dell’RNAi e dei ribosomi nel mantenimento dei telomeri e nella senescenza cellulare
- 2) La cooperazione tra YAP, fattori di trascrizione e complessi di rimodellamento della cromatina nel tumore al seno
- 3) Il ruolo della m5C nei microRNA maturi
- 4) Il ruolo del fattore di trascrizione ZNF281 nell’infiammazione e nella fibrosi intestinale
- 5) Il ruolo del microbioma del tratto gastro-intestinale nelle patologie infiammatorie croniche
- 6) Il ruolo delle proteine del microambiente tumorale nel colangiocarcinoma intraepatico

Dipartimento di Medicina molecolare

Dario Benelli, Claudia Carissimi, Caterina Catalanotto, Carlo Cogoni, Valerio Fulci, Ilaria Laudadio, Carmine Mancone, Laura Stronati: valerio.fulci@uniroma1.it

Multi-Omics approaches for health and disease: from basic to translational research

Dario Benelli, Claudia Carissimi, Caterina Catalanotto, Carlo Cogoni, Valerio Fulci, Ilaria Laudadio, Carmine Mancone, Laura Stronati

Abstract

Our groups leverage Omic technologies (including bulk RNA-seq and single cell RNA-seq, ChIP-seq, proteomics, ribosome profiling, Next Generation Sequencing approaches to epitranscriptomics, metagenomics) to investigate the multiple layers of gene expression regulation in human cells. Our current research projects address the following biological processes:

- The transcriptional regulation of gene expression by transcription factors and chromatin remodeling complexes
- Post-transcriptional gene silencing by RNAi
- Gene expression regulation by epitranscriptomic modifications
- Regulation of translation initiation and ribosome biogenesis
- Telomere maintenance
- Protein expression in extracellular compartments
- Microbiome - host interactions
- Host cell gene expression regulation by virally encoded small RNAs

The experimental models we exploit include immortalized cell lines (breast cancer, pancreatic cancer, colon cancer), primary fibroblast cell cultures, gastrointestinal tract (GI) biopsies and intestinal organoids.

The variety of approaches and model systems allows us to address diverse biological problems ranging from fundamental mechanisms (cell senescence, telomere maintenance, gene expression regulation) to translational research (intestinal inflammation, tumor microenvironment, cancer biology).

In particular, major research lines are:

- 1) The role of the RNAi machinery and ribosomes in telomere maintenance and senescence.
- 2) The cooperation between YAP, transcription factors and chromatin remodeling complexes in breast cancer.
- 3) The role of m5C modification in mature microRNAs.
- 4) The role of ZNF281 transcription factor in the intestinal inflammation and fibrosis.
- 5) The role of the GI tract microbiome in inflammatory diseases.
- 6) The role of tumor microenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma

Department: Molecular Medicine

Dario Benelli, Claudia Carissimi, Caterina Catalanotto, Carlo Cogoni, Valerio Fulci, Ilaria Laudadio, Carmine Mancone, Laura Stronati: valerio.fulci@uniroma1.it

Dall'analisi molecolare delle vie di segnalazione oncogenetiche alla nanomedicina

Bellavia Diana, Campese Antonio F, Cialfi Samantha, Palermo Rocco, Talora Claudio, Caracciolo Giulio, Pozzi Daniela, Digiacomo Luca, Giulimondi Francesca, Quagliarini Erica

Abstract

LABORATORIO DI PATOLOGIA MOLECOLARE

Research team: Bellavia Diana, Campese Antonio F, Cialfi Samantha, Palermo Rocco, Talora Claudio

Il cancro è una malattia estremamente complessa di origine multifasica alla cui insorgenza e progressione concorrono numerosi meccanismi molecolari che guidano la selezione fenotipica in risposta alle pressioni ambientali. La complessità del cancro rappresenta una delle principali cause del fallimento delle terapie antitumorali. Pertanto, la comprensione dei meccanismi che sottendono a tale complessità è essenziale per progettare nuove strategie terapeutiche e migliorare la prognosi dei pazienti oncologici. L'attività di ricerca svolta nel laboratorio di Patologia Molecolare è focalizzata sullo studio del ruolo dei diversi recettori Notch e del ligando Jagged1 nello sviluppo di diverse neoplasie, tra cui il tumore della mammella, il cancro del colon-retto, il tumore al pancreas, i tumori epiteliali e la leucemia linfoblastica acuta. Più recentemente la nostra attenzione si è rivolta allo studio dei meccanismi attraverso i quali la cellula mieloide immunosoppressiva indotta da Notch influenza la risposta immunitaria antitumorale. L'attività di ricerca del laboratorio è dedicata, inoltre, allo studio del ruolo di specifici meccanismi di regolazione epigenetica coinvolti nella progressione tumorale e nella resistenza acquisita ai chemioterapici in diversi contesti tumorali. L'uso terapeutico degli inibitori canonici del signaling di Notch è fortemente limitato dalla tossicità gastrointestinale. Pertanto, un ulteriore obiettivo della nostra ricerca è l'identificazione e la validazione preclinica di molecole con attività anti-Notch potenzialmente più efficaci e con ridotti effetti collaterali.

NanoDelivery Lab

Research team: Caracciolo Giulio, Pozzi Daniela, Digiacomo Luca, Giulimondi Francesca, Quagliarini Erica

La missione del NanoDelivery Lab è generare e diffondere conoscenze fondamentali nel campo della nanomedicina combinando fisica, chimica, biologia, farmacologia e nanotecnologia e la loro traslazione in terapie e strumenti diagnostici innovativi e clinicamente applicabili. Grande enfasi è posta sullo sviluppo preclinico di sistemi di veicolazione genica e farmacologica basati sulla corona proteica, uno strato biomolecolare che si lega alle nanoparticelle non appena quest'ultime entrano a contatto con i fluidi biologici (ad esempio sangue, siero e plasma) e che ne modifica fortemente le proprietà chimico-fisiche. Nel nostro laboratorio studiamo i fattori che modellano la corona proteica e i suoi successivi effetti sulla risposta immunitaria, sulla capacità di determinare un accumulo sito specifico delle nanoparticelle, sull'assorbimento cellulare, sul traffico intracellulare e sulla localizzazione subcellulare. In una serie di studi abbiamo dimostrato che la corona proteica dei nanomateriali è personalizzata e specifica per ogni patologia. Questa scoperta ci ha permesso di sviluppare test ematici a nanoparticelle per la diagnosi del cancro. I test sono convenienti, sensibili, specifici, facili da usare, rapidi e robusti, privi di apparecchiature e disponibili per gli utenti finali, e sono uniformati con i criteri REASSURED indicati dall'OMS per lo sviluppo di tecnologie di diagnosi e screening.

Dipartimento di Medicina molecolare

Diana Bellavia (Referente del poster): diana.bellavia@uniroma1.it

From molecular dissection of oncogenetic pathways to nanomedicine

Bellavia Diana, Campese Antonio F, Cialfi Samantha, Palermo Rocco, Talora Claudio, Caracciolo Giulio, Pozzi Daniela, Digiacomo Luca, Giulimondi Francesca, Quagliarini Erica

Abstract

MOLECULAR PATHOLOGY LAB

Research team: Bellavia Diana, Campese Antonio F, Cialfi Samantha, Palermo Rocco, Talora Claudio

Cancer represents one of the most complex and dynamic human disease determined by multistep processes operating across various molecular mechanisms that drive phenotypic selection in response to environmental pressures. Such complexity continues to pose a significant impact on failure to current therapies. Thus, understanding the mechanisms that drive such complexity is essential to design novel therapeutic strategies. In the Molecular Pathology laboratory, we focus on mechanisms by which Notch receptors and ligands, mainly Jagged1, directly contribute to the development of different types of cancers, including breast -, colorectal-, pancreatic-, epithelial cancer and lymphoblastic leukemia; more recently, we are addressing how NOTCH-induced immunosuppressive myeloid cells influence the anti-tumor immune response. Our studies are also focused on the dissection of bidirectional signaling crosstalk between NOTCH pathway and epigenetic factors that may generate reciprocal activation-repression patterns of gene expression that might be involved in both tumor progression and acquired drug resistance in distinct cancer types. A major hurdle to the therapeutic application of canonical Notch inhibitors has been their prevalent dose-limiting toxicities in the intestine. Thus, our laboratory is also involved in the identification and preclinical validation of small molecules that inhibit the pathway without causing intestinal toxicity.

NanoDelivery Lab

Research team: Caracciolo Giulio, Pozzi Daniela, Digiacomo Luca, Giulimondi Francesca, Quagliarini Erica

The mission of the NanoDelivery Lab is to generate and disseminate fundamental knowledge in the field of nanomedicine by combining physics, chemistry, biology, pharmacology and nanotechnology and their translation into innovative and clinically applicable diagnostic tools and therapies. Great emphasis is placed on the preclinical development of gene and drug delivery systems based on the protein crown, a biomolecular layer which binds to the nanoparticles as soon as the latter come into contact with biological fluids (for example blood, serum and plasma) and which strongly modifies its chemical-physical properties. In our laboratory we study the factors that shape the protein crown and its subsequent effects on the immune response, the ability to determine a site-specific accumulation of nanoparticles, cellular uptake, intracellular trafficking and subcellular localization. In a series of studies we have demonstrated that the protein crown of nanomaterials is personalized and specific for each pathology. This discovery has allowed us to develop nanoparticle blood tests for cancer diagnosis. The tests are cost-effective, sensitive, specific, easy to use, rapid and robust, equipment-free and available to end users, and are aligned with the REASSURED criteria stated by the WHO for the development of diagnostic and screening technologies.

Department: Molecular Medicine

Diana Bellavia (Referente del poster): diana.bellavia@uniroma1.it

Evoluzione molecolare dei virus e dei batteri antibiotico-resistenti, interazione ospite-patogeno

Guido Antonelli, Alessandra Pierangeli, Carolina Scagnolari, Massimo Gentile, Ombretta Turriziani, Alessandra Carattoli

Abstract

Gruppo di studio sull'evoluzione molecolare dei virus ed interazione ospite-patogeno (Prof. Guido Antonelli, Prof. Carolina Scagnolari, Prof. Alessandra Pierangeli, Prof. Ombretta Turriziani, Prof. Massimo Gentile)

Le attività di ricerca condotte dal Laboratorio di Virologia del Dipartimento di Medicina Molecolare, diretto dal Prof. Guido Antonelli, affrontano diverse tematiche scientifiche. È di particolare rilevanza lo studio delle infezioni virali emergenti e riemergenti, la caratterizzazione molecolare di varianti virali e dei meccanismi immunopatogenetici dei virus respiratori, incluso SARS-CoV-2. Tali indagini sono estese alle infezioni da papillomavirus (HPV) e virus del vaiolo delle scimmie nei distretti genitali/extra-genitali, nonché lo studio dell'infezione da PV nel modello murino. Le attività del Lab. di Virologia includono l'analisi delle interazioni tra virus e risposta immunitaria innata dell'ospite nelle infezioni virali acute, persistenti, e in quelle trasmesse da zanzare. Vengono esaminati gli Interferon (IFN) di tipo I/III, le strategie di evasione virale dalla risposta immunitaria innata e il significato biologico e clinico dello sviluppo di anticorpi naturali verso l'IFN e/o geni ad esso associati. È inoltre analizzata l'espressione degli RNA non codificanti correlati alla immunità innata nell'interazione virus-ospite. Una parte dell'attività di ricerca è dedicata alla valutazione dei fattori virologici coinvolti in infezioni virali croniche, inclusi quelli associati alle strategie di latenza di HIV, e alla misurazione della viremia TTV correlata, come modello surrogato del viroma umano. In relazione all'interazione tra virus e batteri, il gruppo di ricerca ha acquisito recentemente esperienza sulla caratterizzazione del microbiota e della sua relazione con le risposte antivirali nelle infezioni acute e croniche e nella fibrosi cistica. Infine, le attività di ricerca del Lab. di Virologia comprendono le indagini sull'efficacia antivirale e virucida di composti naturali e/o sintetici, sulla risposta virologica e immunologica ai vaccini in distinti contesti clinici ed sui meccanismi di farmacoresistenza antivirale.

Gruppo di studio sui batteri resistenti ai nuovi antibiotici e nuove combinazioni di antibiotici/inibitori (Prof. Alessandra Carattoli)

Il Laboratorio di Microbiologia Molecolare, attivo dal 2019 nel Dipartimento di Medicina Molecolare della Sapienza, si pone come obiettivo l'identificazione di meccanismi genetici in batteri clinicamente rilevanti con fenotipo di resistenza agli antibiotici. Di particolare interesse è l'analisi dei cambiamenti che seguono l'introduzione di nuovi antibiotici e inibitori. Gli strumenti tradizionali che valutano la suscettibilità antimicrobica sono implementati con nuove tecnologie molecolari. Il "Whole Genome Sequencing" (WGS) è applicato su isolati da infezioni batteriche nosocomiali mediante piattaforma Oxford Nanopore Technologies, disponibile in laboratorio, affiancato da sequenziamento Illumina MiSeq. Questo approccio implementa le misure di controllo delle infezioni ospedaliere, creando una solida conoscenza epidemiologica dei batteri. Lo studio mediante WGS dei ceppi batterici permette di evidenziare similitudini e divergenze di singoli geni di resistenza agli antibiotici o di intere isole genomiche. Tracciare le connessioni epidemiologiche tra ceppi isolati in contesti diversi (per esempio tra più pazienti o reparti ospedalieri) permette di valutare le modificazioni genetiche relative alla persistenza dei batteri e la loro fitness, identificando marcatori genetici associati a cloni ad alto rischio. Questo tipo di studi amplia le conoscenze sul fenomeno della multiresistenza, descrivendo l'evoluzione dei batteri nel tempo.

Dipartimento di Medicina molecolare

Alessandra Carattoli, Carolina Scagnolari: carolina.scagnolari@uniroma1.it

Evolution of viruses and antibiotic resistant bacteria, host-pathogen interactions

Guido Antonelli, Alessandra Pierangeli, Carolina Scagnolari, Massimo Gentile, Ombretta Turriziani, Alessandra Carattoli

Abstract

Virus Evolution and Host-Pathogen Interactions Study Group (Prof. Guido Antonelli, Prof. Carolina Scagnolari, Prof. Alessandra Pierangeli, Prof. Ombretta Turriziani, Prof. Massimo Gentile).

The research activities carried out by the Virology Laboratory of the Dept. of Molecular Medicine, headed by Prof. Guido Antonelli, accomplish multiple scientific topics. The study of emerging and re-emerging viral threats such as the characterization of the epidemiology, viral genetic variants and immunopathogenic mechanisms of seasonal and emerging respiratory viruses including SARS-CoV-2. The investigation of the molecular epidemiology and immunopathogenesis of papillomaviruses (HPV) and monkeypox virus in genital/extra-genital districts as well the study of mouse PV infection are performed. The Virology Laboratory' activities also aim to examine the cross-talk between viruses and host immune response in acute, persistent, zoonotic, and mosquitoes-borne viral infections. In particular, the research activity focuses on the examination of type I/III IFN responses, viral immune evasion strategies, and the biological and clinical significance of natural antibodies against IFN and/or IFN pathways. The biological and clinical role of non-coding RNAs related to innate immune response in the host/virus interaction is also studied. The third research mission concerns the study of virological factors in chronic viral infections including those associated with HIV latency strategies and the measurement of TTV viremia as surrogate model of human virome. As far as the interplay between virus and bacteria is concerned, the research group has acquired recent experience on the study of microbiota composition and its interaction with antiviral immune responses in acute and chronic infectious diseases and in cystic fibrosis. Lastly, a part of the research activity is focused on the investigation of the antiviral and virucidal effectiveness of natural and/or synthetic compounds, on the study of virological and immunological response to vaccines in distinct clinical settings and on the mechanisms of antiviral drug resistance.

Antimicrobial Resistance Study Group: evolutionary trajectories of multi-drug resistant bacteria to new antibiotics and new antibiotic/inhibitor combinations (Prof. Alessandra Carattoli)

The Laboratory of Molecular Microbiology, active since 2019 in the Department of Molecular Medicine of Sapienza, aims to identify genetic mechanisms in clinically relevant bacteria with antibiotic resistance phenotypes. More in details, the laboratory focuses on the analysis of the changes following the introduction of new antibiotics and inhibitors. Traditional tools that assess antimicrobial susceptibility are implemented with new molecular technologies. Whole Genome Sequencing (WGS) is applied on isolates from nosocomial bacterial infections using the Oxford Nanopore Technologies platform, available in the laboratory, supported by Illumina MiSeq sequencing. This approach implements the infection control measures of the hospital, creating a solid epidemiological knowledge of the bacteria. The study of bacterial strains using WGS allows to highlight similarities and divergences of single antibiotic resistance genes or entire genomic islands. Tracing the epidemiological connections between strains isolated in different contexts (e.g. between several patients or hospital wards) allows to evaluate the genetic modifications related to the persistence of the bacteria and their fitness, identifying genetic markers associated with high-risk clones. This kind of study expands the knowledge on the phenomenon of multi-drug resistance, describing the evolution of bacteria over time.

Department: Molecular Medicine

Alessandra Carattoli, Carolina Scagnolari: carolina.scagnolari@uniroma1.it

Ingegneria Tissutale e Modelli Preclinici per lo Studio dei Sistemi Cardiovascolare e Scheletrico

Elisa Messina, Roberto Gaetani, Samantha Donsante, Biagio Palmisano, Giorgia Farinacci, Alessandro Corsi, Mara Riminucci

Abstract

Il laboratorio di ingegneria tissutale e rigenerazione cardiaca si occupa dello sviluppo in vitro di modelli 3D e costrutti tissutali per applicazioni di medicina rigenerativa e modeling tissutale. In particolare, il laboratorio si concentra sul ruolo del microambiente cardiaco nel sostenere l'omeostasi tissutale, la funzionalizzazione di costrutti 3D e il rimodellamento in seguito ad insulti ischemici e non ischemici. In laboratorio utilizza un approccio di coltura d'organo di tessuto cardiaco per isolarne le cellule stromali (CSC) e le coltiviamo sia come sferoidi che come cellule in monostrato. In particolare, quando le cellule vengono coltivate come sferoidi, queste si assemblano formando una struttura simile a una nicchia cardiaca in cui vengono attivate numerosi pathway molecolari importanti nella produzione di matrice extracellulare, meccanosensing, e rilascio di fattori di crescita e citochine rispetto alla coltura 2D. Poiché questi pathways sono attivati anche nella risposta patologica del tessuto cardiaco in seguito a lesioni ischemiche e non, utilizziamo questo modello 3D per valutare il ruolo del microambiente stromale nel supportare la crescita dei tessuti o il rimodellamento patologico. Tra gli stimoli non ischemici, la cardiotoxicità indotta da radioterapia rappresenta ancora una complicanza tardiva per molti sopravvissuti al cancro. Utilizzando un approccio di coltura d'organo, abbiamo visto come le radiazioni inducevano, in maniera dose-dipendente, un fenotipo pro-fibrotico e un'alterata attività paracrina dello stroma e che quest'ultimo possa rappresentare uno stimolo biologico per l'insorgenza tardiva di una alterata funzionalità cardiaca dopo la radioterapia toracica. In laboratorio sviluppiamo anche matrice extracellulare cardiaca decellularizzata sotto forma di idrogel da utilizzare per la medicina rigenerativa o come scaffold per lo sviluppo di tessuti 3D. Il dECM è isolato dal tessuto ventricolare sinistro suino, viene tagliato in piccoli pezzi, decellularizzato in SDS per 4 giorni e macinato in una polvere fine che viene ulteriormente digerita in pepsina prima di essere utilizzata. Attualmente stiamo studiando un nuovo approccio per ingegnerizzare sferoidi cellulari e organoidi mediante l'incorporazione di particelle di dECM. Abbiamo dimostrato che questo approccio ha il vantaggio di aumentare il numero, la vitalità e il fenotipo funzionale degli sferoidi.

L'obiettivo principale del Lab. di Fisiopatologia dello Scheletro è la generazione e l'analisi di modelli sperimentali basati su cellule staminali scheletriche (SSC) e di modelli murini transgenici di malattie ossee per studiarne patogenesi e potenziali trattamenti. I modelli basati sull'uso delle SSC, ricapitolando l'ossificazione endocondrale, sono utilizzati per riprodurre le anomalie di tale processo in malattie genetiche dello scheletro e per studiare il ruolo del midollo osseo in malattie neoplastiche e infettive. I modelli murini transgenici sono stati generati con lo scopo di riprodurre la Displasia Fibrosa umana (OMIM #174800), malattia genetica non ereditaria e orfana. Dei modelli murini transgenici generati, due riproducono fedelmente le caratteristiche della Displasia Fibrosa umana e sono utilizzati per testare gli effetti di specifici trattamenti. Altri hanno rivelato l'esistenza di una nuova popolazione osteogenica di cellule stromali del midollo osseo in cui la via Gs/cAMP gioca un ruolo chiave per l'omeostasi dell'organo osso/MO.

Dipartimento di Medicina molecolare

Elisa Messina e Mara Riminucci: alessandro.corsi@uniroma1.it

Tissue Engineering and Preclinical Models for Cardiovascular and Skeletal Research

Elisa Messina, Roberto Gaetani, Samantha Donsante, Biagio Palmisano, Giorgia Farinacci, Alessandro Corsi, Mara Riminucci

Abstract

The Tissue engineering and cardiac regeneration lab focuses on the development of 3D in vitro models and tissue constructs for regenerative medicine and tissue modeling applications. In particular, the lab also focuses on the cardiac microenvironment's role in (supporting) tissue growth, homeostasis and remodeling following both ischemic and non-ischemic insults. In the lab, we use a cardiac organ culture approach to isolate cardiac stromal cells (CSCs), and we culture them both as spheroids or monolayer cells. Specifically, when cells are cultured as spheroids, they assemble, forming a cardiac niche-like structure in which numerous signaling pathways involved in matrix production, mechanosensing, cytokine, and growth factors release are all activated as compared to the 2D culture. Since these pathways are also activated in the pathological response of cardiac tissue following ischemic and non-ischemic injuries, we use this 3D model to evaluate the role of the stromal microenvironment in supporting either tissue growth or pathological remodeling. Among the non-ischemic stimuli, radiotherapy-induced cardiotoxicity still represents a late complication for many cancer survivors. We are assessing the phenotypic and paracrine features of cardiac stromal cells early after thoracic irradiation of the heart. Using an organ culture approach CSCs were isolated from a rat model of thoracic irradiation 6 and 12 weeks after the end of the treatment and characterized. CSCs displayed altered features such as impaired cell migration, 3D growth, and increased expression of fibrotic markers, with dose- and time-dependent trends. The modified paracrine profile of CSCs following high IR doses reduced angiogenic support to endothelial cells and polarized macrophages towards a pro-inflammatory profile. Results suggest that pro-fibrotic specification and paracrine derangement of the stroma may represent a biological substrate for late-onset cardiac dysfunction after thoracic radiotherapy. In the lab, we also develop decellularized cardiac extracellular matrix in the form of hydrogel to be used for regenerative medicine or as a scaffold for 3D tissue development. The dECM is isolated from porcine left ventricular tissue. The tissue is cut into small pieces, decellularized in SDS for 4 days, and milled into a fine powder that is further digested in pepsin before being used. We are currently investigating a new approach in engineering cellular spheroids by ECM incorporation. We have demonstrated that this approach has the advantage of increasing spheroids' number, viability, and functional phenotype.

The main mission of the Skeletal Physiopathology Lab. is the generation and analysis of non-transgenic skeletal stem cell (SSC)-based and transgenic experimental models of skeletal diseases to investigate pathogenetic mechanisms and identify new therapeutic approaches. SSC-based models, which recapitulate the endochondral ossification process, are used to reproduce the endochondral ossification anomalies of genetic skeletal diseases and to study the role of bone marrow in neoplastic and infectious diseases. Transgenic models have been generated with the specific aim to reproduce human Fibrous Dysplasia (OMIM #174800), a non-inherited disease for which a definitive cure does not exist. Among the generated transgenic mice, two lines have provided a replica of the human Fibrous Dysplasia and a valid model to test the effect of specific treatments and others have revealed a new population of BM stromal osteogenic cells in which the Gs α /cAMP pathway needs to be tightly controlled for the homeostasis of the post-natal bone/BM organ.

Department: Molecular Medicine

Elisa Messina e Mara Riminucci: alessandro.corsi@uniroma1.it

Oncologia di precisione: caratterizzazione molecolare e computazionale di biomarcatori diagnostici, prognostici e predittivi

Valentina Silvestri, Chiara Nicolazzo, Carlo Capalbo, Orietta Gandini, Domenico Raimondo, Paola Gazzaniga, Laura Ottini

Abstract

L'oncologia di precisione rappresenta una rivoluzione nella gestione clinica delle patologie neoplastiche, in quanto prevede una classificazione dei tumori e un trattamento personalizzato sulla base alle caratteristiche molecolari.

Metodiche genomiche e molecolari possono essere applicate per individuare biomarcatori per la diagnosi precoce, associati alla stima del rischio oncologico, nonché di alterazioni somatiche coinvolte nella progressione tumorale, nella prognosi e nella scelta del trattamento.

La biopsia liquida consente la rapida analisi delle cellule tumorali e dei frammenti di DNA circolanti nel flusso sanguigno e in altri fluidi corporei attraverso mezzi non invasivi, fornendo preziose informazioni sulla biologia del tumore in tempo reale.

Per implementare l'utilizzo delle tecnologie multi-omiche nella pratica clinica abbiamo bisogno di integrare i dati ottenuti e di comprendere le informazioni implicite nel genoma, in particolare le funzioni delle proteine, mediante l'analisi computazionale delle strutture proteiche, delle loro funzioni ed interazioni.

L'obiettivo del gruppo di ricerca composto da tre unità di ricerca, con specifiche competenze sperimentali e computazionali, è di migliorare la prevenzione, la diagnosi e il trattamento del cancro, nell'ambito dell'oncologia di precisione.

L'unità di ricerca di Epidemiologia Molecolare del Cancro è focalizzata sulla caratterizzazione del profilo genetico e molecolare dei tumori solidi utilizzando tecnologie "omiche", per lo sviluppo di modelli di rischio poligenico per la stima personalizzata del rischio di cancro e la diagnosi precoce, e per l'identificazione di biomarcatori molecolari prognostici e predittivi.

L'unità di ricerca di Biopsia Liquida del Cancro è coinvolta nell'isolamento delle cellule tumorali circolanti e del DNA libero circolante, da sangue, urina, saliva, bile, ed effusioni pleuriche, allo scopo di identificare biomarcatori utili nella pratica clinica per la diagnosi precoce e il monitoraggio in tempo reale dell'evoluzione tumorale.

L'unità di ricerca di Bioinformatica e Biologia Computazionale propone ipotesi per far luce sui meccanismi molecolari chiave all'interno di sistemi complessi nell'ambito della progettazione di farmaci, applicando un'ampia gamma di metodi bioinformatici tra cui modellazione e analisi della struttura 3D delle proteine, docking molecolare e simulazioni computazionali avanzate.

L'integrazione delle attività di ricerca, ottenuta mediante l'integrazione di dati molecolari e computazionali, consentirà l'identificazione di biomarcatori molecolari associati all'insorgenza, al rischio di ricorrenza, alla prognosi e alla risposta al trattamento del cancro e farà avanzare l'applicazione della medicina di precisione per i pazienti oncologici.

Dipartimento di Medicina molecolare

Laura Ottini: laura.ottini@uniroma1.it

Towards precision oncology: experimental and computational characterization of diagnostic, prognostic and predictive molecular biomarkers

Valentina Silvestri, Chiara Nicolazzo, Carlo Capalbo, Orietta Gandini, Domenico Raimondo, Paola Gazzaniga, Laura Ottini

Abstract

Precision oncology has been proposed as the future of cancer treatment, providing a revolutionary understanding of cancers according to their molecular alterations.

Genetic and molecular analyses in cancer patients identify biomarkers associated with the prediction of cancer risk, as well as somatic alterations involved in tumor progression, prognosis and treatment selection.

Liquid biopsies allow the rapid analysis of tumor cells and fragments of their DNA circulating in the bloodstream and other body fluids, avoiding the need for invasive tumor biopsy and providing valuable insights into the tumor's biology in real time.

To deliver the promise of multi-omics technologies for personalized healthcare and medicine, we need to integrate data and to understand the information implicit in the genome, especially the functions of proteins that are encoded by genes, by the computational study of protein structures, functions and their interactions.

The mission of the research group, composed of three units with specific expertise in the characterization of biomarkers for cancer susceptibility, diagnosis and prognosis, and bioinformatics, is to improve cancer precision prevention, diagnosis and treatment.

The unit of Molecular Epidemiology of Cancer is focused on providing a comprehensive characterization of the genetic and molecular profiling of solid tumors using "omics" technologies, for the development of Polygenic Risk Score models for personalized cancer risk prediction and early diagnosis, and for the identification of prognostic and predictive molecular biomarkers.

The unit of Cancer Liquid Biopsy is involved in the isolation and downstream characterization of circulating tumor cells and cell-free DNA from blood, urine, saliva, bile, pleural effusions, allowing the identification of clinically actionable biomarkers useful for the early detection and real-time monitoring of cancer evolution.

The unit of Bioinformatics and Computational Biology proposes hypotheses to shed light on the key molecular mechanisms within complex questions in cancer research as well as drug design, by applying a wide range of bioinformatics methods including protein 3D structure modelling and analysis, molecular docking and advanced computational simulations.

The integration of the research activities, achieved by the integration of molecular and computational data, will allow the identification of reliable molecular biomarkers associated with cancer onset, pathology, recurrence, prognosis and response to treatment, and will advance the application of precision medicine for cancer patients.

Department: Molecular Medicine

Laura Ottini: laura.ottini@uniroma1.it

Dinamiche cellulari e multi-cellulari nei processi di differenziamento e trans-differenziamento

Tripodi Marco, Fimia Gian Maria, Amicone Laura, Battistelli Cecilia, Cicchini Carla,

Maione Rossella, Marchetti Alessandra, Strippoli Raffaele, Garbo Sabrina

Abstract

La nostra ricerca mira a svelare i meccanismi molecolari che guidano le dinamiche cellulari che consentono alla cellula di adattarsi rapidamente e rispondere agli stimoli ambientali e quindi di promuovere diversi processi biologici (tra cui proliferazione, differenziamento, risposta allo stress). Nello specifico studiamo: 1) la transizione epitelio-mesenchimale (EMT) e la transizione mesenchimale-epiteliale (MET) nel differenziamento e nella trasformazione di cellule epiteliali; la transizione mesotelio-mesenchimale (MMT) nella fibrosi peritoneale; 2) la comunicazione intercellulare mediata dalle vescicole extracellulari (EV); 3) la risposta cellulare a condizioni di stress che implicano l'autofagia.

1) L'EMT è un processo che si verifica sia durante lo sviluppo embrionale sia nella progressione del tumore, mediante il quale una cellula epiteliale subisce una conversione in un fenotipo mesenchimale, perde i contatti con altre cellule ed il substrato e migra verso siti secondari. La nostra ricerca si è tradizionalmente focalizzata sulla dinamica EMT/MET delle cellule epiteliali e ha caratterizzato il ruolo di lncRNA, fattori di trascrizione e hnRNP.

I risultati più recenti sono:

- il lncRNA oncogenico HOTAIR è necessario per l'EMT mediata da TGF β , è represso dal fattore master del differenziamento epiteliale HNF4a ed è target di un approccio terapeutico basato sull'utilizzo di RNA;
- i fattori di trascrizione che agiscono come fattori master della MET (HNF4a e HNF1a) sono inattivati durante l'EMT indotta dal TGF β ; le regolazioni reciproche tra i fattori master della dinamica EMT/MET controllano il destino delle cellule epatiche; ERK5 è un nuovo regolatore del fattore mesenchimale YAP;
- l'hnRNP SYNCRIP regola i livelli di miRNA pro e anti-EMT nell'EMT mediata da TGF β .

Riguardo la MMT, un processo cellulare implicato nella patogenesi delle patologie fibrotiche croniche delle membrane sierose del corpo, la nostra ricerca si concentra sulla definizione di determinanti epigenetici e virali. I risultati più recenti sono:

- l'inibizione dell'HDAC1 promuove l'inattivazione del fattore master dell'EMT Snail e il ripristino dell'asse WT1/miR-769-5p causando la reversione della MMT;
- le cellule mesoteliali pleuriche modulano la risposta infiammatoria/fibrotica nell'infezione da SARS-CoV-2.

2) Le EV sono mediatori chiave della comunicazione intercellulare in fisiopatologia per il loro contenuto specifico di ncRNA e proteine in grado di influenzare il comportamento delle cellule riceventi. La nostra ricerca si concentra sui meccanismi che conferiscono specificità al caricamento di ncRNA e influenzano le funzioni delle vescicole nella comunicazione cellula-cellula. I risultati più recenti sono:

- la proteina SYNCRIP media il caricamento di microRNA nelle EV in modo sequenza-specifico;
- la struttura delle EV influenza la loro funzione a lungo termine nell'infezione da HCV.

3) L'autofagia è un processo catabolico che assicura la rimozione di componenti cellulari in eccesso o danneggiati in fisiopatologia. La nostra ricerca si concentra sullo studio dei meccanismi molecolari che regolano l'autofagia. I risultati più recenti riguardo la disregolazione dell'autofagia nei disturbi neuromuscolari e nelle malattie infettive sono:

- identificazione di meccanismi molecolari che regolano la mitofagia nelle cellule neuronali e muscolari;
- identificazione di meccanismi molecolari che regolano la xenofagia nelle infezioni batteriche e virali.

Dipartimento di Medicina molecolare

Marco Tripodi: marco.tripodi@uniroma1.it

Cellular and multicellular dynamics in cell differentiation and trans-differentiation

Tripodi Marco, Fimia Gian Maria, Amicone Laura, Battistelli Cecilia, Cicchini Carla, Maione Rossella, Marchetti Alessandra, Strippoli Raffaele, Garbo Sabrina

Abstract

We aim to unravel the molecular mechanisms that drive cellular dynamics, allowing the cell to rapidly adapt and respond to environmental stimuli and therefore promoting several biological processes (including proliferation, differentiation, stress response). Specifically, our research groups study:

- 1) the Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) and the reverse Mesenchymal to Epithelial Transition (MET) in epithelial cell differentiation and transformation and the Mesothelial to Mesenchymal Transition (MMT) in peritoneal fibrosis;
- 2) the intercellular communication mediated by extracellular vesicles (EVs);
- 3) the cell response to stress conditions implying autophagy.

1) The EMT is a crucial process, occurring both during development and tumor progression, by which an epithelial cell undergoes a conversion to a mesenchymal phenotype, dissociates from initial contacts and migrates to secondary sites. Our research traditionally focused on EMT/ MET dynamics of epithelial cells and characterized the role of lncRNAs, transcription factors and hnRNPs.

The more recent results are:

- the oncogenic lncRNA HOTAIR is required for TGF β -mediated EMT; it is repressed by the master factor of epithelial differentiation HNF4a and it can be targeted by an RNA-based therapeutic approach;
- transcription factors acting as MET master factors (HNF4a and HNF1a) are inactivated during the TGF β -induced EMT; the reciprocal regulations between EMT/MET master factors control liver cell fate; ERK5 is a new regulator of the mesenchymal factor YAP;
- the hnRNP SYNCRIP regulates levels of pro- vs anti-EMT miRNAs in TGF β -mediated EMT.

With respect to MMT, the main cellular process implicated in the pathogenesis of chronic fibrotic pathologies of the serosal membranes of the body, our research focuses on epigenetic and viral determinants.

The more recent results are:

- HDAC1 inhibition promotes the inactivation of the EMT master factor Snail and the restoration of an WT1/miR-769-5p axis causing MMT reversal;
 - pleural mesothelial cells modulate the inflammatory/profibrotic response in SARS-CoV-2 infection.
- 2) EVs are key mediators of intercellular communication in patho-physiology. Their cargo (i.e. specific ncRNA and proteins) influences receiving cell behavior. Our research focuses on the mechanisms conferring ncRNA cargo specificity and influencing EVs' functions. The more recent results are:
- the RNA-binding protein SYNCRIP mediates miRNA EV-loading in sequence-specific manner;
 - EV structure (miRNA and protein content) influences long-term EV function in HCV infection.
- 3) Autophagy is a catabolic process that ensures the removal of excess or damaged cellular components in physio-pathology. Our research focuses on the study of the role of autophagy and the molecular mechanisms that regulate it. The more recent results regarding the autophagy dysregulation in neuro-muscular disorders and infectious diseases are:
- identification of molecular mechanisms regulating mitophagy in neuronal and muscular cells.
 - identification of molecular mechanisms regulating xenophagy in bacterial and viral infections.

Department: Molecular Medicine

Marco Tripodi: marco.tripodi@uniroma1.it

Oncologia molecolare e medicina di precisione: comunicazione tra cellule tumorali e microambiente

UNITÀ 1: Prof. Gianluca Canettieri, Prof. Marella Maroder, Prof. Agnese Po, Dr. Laura Di Magno, Dr. Sonia Coni, Dr. Rosa Bordone, Dr. Devon Ivy, Dr. Silvia Ripa, Dr. Giorgia Della Rocca, Dr. Rodrigo D'Amico, Luca Campea; UNITÀ 2: Prof. Lucia Di Marcotullio, Prof. Marella Maroder, Prof. Paola Infante, Dr. Francesca Bufalieri, Dr. Ludovica Lospinoso Severini, Dr. Irene Basili, Dr. Marilisa Conenna, Dr. Antonino Cucinotta, Dr. Shirin Navacci, Dr. Gennaro Adabbo, Francesca Agnoli, Jelena Vukasovic; UNITÀ 3: Prof. Giuseppe Giannini, Prof. Marella Maroder, Dr. Marialaura Petroni, Dr. Francesca Fabretti, Dr. Francesca Belardinilli, Dr. Stefano Di Giulio, Dr. Veronica La Monica, Dr. Mariaconcetta Augusto, Dr. Damiana Battaglini, Dr. Alessio Balzerano, Dr. Francesca Polonara, Dr. Debora Salerno, Dr. Emma Rullo

Abstract

L'interesse principale del gruppo di Oncologia Molecolare è comprendere i meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo e della progressione del cancro e le relazioni spazio-temporali tra cellule neoplastiche e cellule non cancerose nel contesto del microambiente tumorale. Il nostro principale obiettivo comune è identificare specifiche vulnerabilità tumorali, sulla base di ciascuna specifica competenza, e sviluppare nuovi approcci terapeutici personalizzati per trattare le neoplasie del sistema nervoso, della mammella e del colon-retto. Uniamo tecnologie all'avanguardia a sistemi di studio in vitro (colture 2D, organoidi), modelli preclinici, PDX/avatar e campioni di pazienti per realizzare approcci multi-omici.

Il nostro gruppo è composto da tre Unità indipendenti ma complementari, ciascuna specializzata su aspetti specifici della biologia dei tumori: I principali risultati e linee di ricerca delle tre unità sono:

UNITÀ 1, Cancer Metabolism and Epigenetics: 1) Identificazione e targeting delle vulnerabilità metaboliche nel cancro del colon-retto e del sistema nervoso (Studio delle alterazioni del bilancio energetico e dello stato redox nel cancro e loro targeting con specifici farmaci metabolici e approcci dietetici; scoperta di nuovi farmaci mirati all'omeostasi del NADH ; metabolismo delle poliammine ed effettori regolati dalle poliammine (EIF5A) nel trattamento del cancro e di altre malattie; 2) Alterazioni epigenetiche e trascrizionali nel medulloblastoma e nelle cellule staminali tumorali (identificazione delle modificazioni istoniche e non istoniche regolate dalla via di segnalazione di Hedgehog nello sviluppo neuronale e nel cancro; targeting di regolatori epigenetici nel medulloblastoma; identificazione di microRNA e meccanismo trascrizionale nella patogenesi del MB e nella staminalità cellulare).

UNITÀ 2, Signal Transduction and Target Therapy: 1) Approcci multi-targeting per terapie mirate nel medulloblastoma (modifiche post-traduzionali, ubiquitilazione e altri meccanismi molecolari alla base della regolazione del pathway di Hedgehog e responsabili dell'insorgenza del cancro; scoperta di nuovi bersagli terapeutici per trattamenti più efficaci e meno tossici; identificazione e validazione di nuovi farmaci molecolari); 2) Terapie a base di RNA per immunoterapie innovative nel glioblastoma (Studio del ruolo del Pattern Recognition Receptor (PRR); Identificazione di biomarcatori e bersagli terapeutici; Ruolo dei sensori dell'RNA citoplasmatico e delle proteine leganti l'RNA).

UNITÀ 3, Cancer Molecular Genetics and DNA Damage Sensing/Repair :1) Sequenziamento mediante panel multigenici di acidi nucleici derivati da tessuti e fluidi corporei per la caratterizzazione dell'insieme di mutazioni germinali (ereditarie) e somatiche del cancro; 2) Stress replicativo indotto da oncogeni come target per la terapia antitumorale 3) Identificazione di nuove funzioni del complesso sensore di danno al DNA MRN nella regolazione delle vie mitogeniche correlate al cancro; 3) Replication Stress/DNA Damage sensing e risposte immunitarie (risposte I-IFN di Tipo) in tumori MYCN-driven.

Department: Molecular Medicine

Gianluca Canettieri: gianluca.canettieri@uniroma1.it

Molecular oncology and precision medicine: understanding tumor cells and microenvironment

UNITÀ 1: Prof. Gianluca Canettieri, Prof. Marella Maroder, Prof. Agnese Po, Dr. Laura Di Magno, Dr. Sonia Coni, Dr. Rosa Bordone, Dr. Devon Ivy, Dr. Silvia Ripa, Dr. Giorgia Della Rocca, Dr. Rodrigo D'Amico, Luca Campea; UNITÀ 2: Prof. Lucia Di Marcotullio, Prof. Marella Maroder, Prof. Paola Infante, Dr. Francesca Bufalieri, Dr. Ludovica Lospinoso Severini, Dr. Irene Basili, Dr. Marilisa Conenna, Dr. Antonino Cucinotta, Dr. Shirin Navacci, Dr. Gennaro Adabbo, Francesca Agnoli, Jelena Vukasovic; UNITÀ 3: Prof. Giuseppe Giannini, Prof. Marella Maroder, Dr. Marialaura Petroni, Dr. Francesca Fabretti, Dr. Francesca Belardinilli, Dr. Stefano Di Giulio, Dr. Veronica La Monica, Dr. Mariaconcetta Augusto, Dr. Damiana Battaglini, Dr. Alessio Balzerano, Dr. Francesca Polonara, Dr. Debora Salerno, Dr. Emma Rullo

The main interest of the Molecular Oncology group is understanding the pathogenetic mechanisms underlying cancer development and progression and the spatial-temporal relationships between cancer and noncancer cells in the context of tumor microenvironment. Our main common goal is to identify specific tumor vulnerabilities, based on each specific competence, and to develop new personalized therapeutic approaches to treat malignancies of the nervous system, breast, and large intestine. We combine cutting-edge technology to in vitro systems (2D cultures, organoids), preclinical models, PDX/avatar and patients' samples to carry out multi-omics approaches. Our group consist of three independent but complimentary Units, each specialized on specific aspects of tumor biology. Key findings and directions of the three units are:

UNIT 1, Cancer Metabolism and Epigenetics: 1) Identification and targeting metabolic vulnerabilities in colorectal and brain cancer (alterations of energy balance and redox state in cancer and their targeting with specific metabolic drugs and dietary approaches; discovery of novel drugs targeting NADH homeostasis; polyamine metabolism and polyamine-regulated effectors (EIF5A) in the treatment of cancer and other diseases; 2) Epigenetic and transcriptional alterations in medulloblastoma and cancer stem cells (identification of histone and non-histone modifications regulated by the Hedgehog signaling pathway in neuronal development and cancer; targeting epigenetic regulators in SHH Medulloblastoma; identification of microRNAs and transcriptional mechanism in MB tumorigenesis and cell stemness).

UNIT 2, Signal Transduction and Target Therapy: 1) Multi-targeting approaches for tailored therapies in medulloblastoma (post translational modifications, ubiquitylation and other molecular mechanisms underlying the Hedgehog pathway regulation and responsible of cancer onset, discovery of novel therapeutic targets for more effective and less toxic treatments, dentification and validation of novel molecular drugs); 2) RNA-based therapeutics for innovative immunotherapies in glioblastoma (study the role of the Pattern Recognition Receptor (PRR); identification of biomarkers and therapeutic targets; role of cytoplasmic RNA sensors and RNA-binding proteins).

UNIT 3, Cancer Molecular Genetics and DNA Damage Sensing/Repair: 1) Multigene panel sequencing on tissue and body fluids-derived nucleic acids for the characterization of germline (inherited) and somatic cancer mutation landscape; 2) Oncogene-induced Replication Stress as a target for anti-cancer therapy 3) Identification of new functions of the DNA damage sensor MRN complex in the regulation of cancer-related mitogenic pathways; 3) Replication Stress/DNA Damage sensing and immune responses (Type I-IFN responses) in MYCN-driven tumor.

Department: Molecular Medicine

Gianluca Canettieri: gianluca.canettieri@uniroma1.it

La valutazione e l'implementazione dei test genetici e genomici

Baccolini Valentina, Migliara Giuseppe, Isonne Claudia, Bellomo Rosa Katia, De Blasiis Maria Roberta, Di Lorenzo Giuseppe, Iera Jessica, Imeshtari Valentin, Kaminska Anna Ewa, Mussetto Ilaria, Pierri Francesco, Sciurti Antonio, Siena Leonardo Maria, Soccodato Valentina, Marzuillo Carolina, De Vito Corrado, Villari Paolo

Abstract

Negli ultimi anni, la crescente disponibilità di tecnologie genetiche e genomiche ha aperto l'era della medicina personalizzata, che consente di basare le decisioni mediche su caratteristiche individuali del paziente, tra cui il profilo genetico. L'analisi dei dati genomici può infatti fornire una diagnosi migliore e tempestiva per molte patologie o determinare un trattamento più efficace, mentre un'accurata profilazione genomica sta consentendo il passaggio della pratica medica verso la prevenzione. Tuttavia, l'iniziale entusiasmo circa l'impatto della genomica sulla salute è stato smorzato dalla difficoltà di traslare la ricerca di laboratorio nella pratica clinica e di sanità pubblica. Se da un lato l'utilizzo incontrollato delle tecnologie genomiche può portare ad effetti dannosi sulla salute dei pazienti oltre a sottrarre risorse sanitarie, dall'altra parte l'identificazione delle applicazioni di comprovata efficacia e sostenibilità, che possono o devono essere considerate un "diritto" dei cittadini, è stata resa difficoltosa dalla mancanza di una solida base di evidenze scientifiche riguardo ai rischi e ai benefici connessi all'utilizzo di queste tecnologie.

La Sezione di Igiene del Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università Sapienza si occupa da vari anni delle tematiche di valutazione e sostenibilità delle tecnologie genomiche tramite la partecipazione ed il coordinamento di progetti sia nazionali che internazionali. Nel contesto nazionale, la Sezione di Igiene ha partecipato a due progetti ministeriali, conclusi tra il 2015 ed il 2017, ed è attualmente capofila di altri due progetti CCM, iniziati rispettivamente nel 2019 e nel 2021. Nel contesto internazionale, invece, il gruppo di ricerca ha partecipato ad un progetto europeo Horizon 2020, concluso nel 2018, ed è attualmente componente di un secondo progetto Marie Curie.

Nell'ambito di questi anni, le attività del gruppo di ricerca sono state focalizzate su vari aspetti relativi alla valutazione e implementazione delle tecnologie genomiche dal punto di vista della sanità pubblica. In particolare, è stata studiata la metodologia di Health Technology Assessment (HTA) tramite la quale queste applicazioni genomiche dovrebbero essere valutate, sostenendo l'utilizzo di un modello di valutazione standardizzato e condiviso a livello europeo, e il grado di preparazione del servizio sanitario nazionale nel gestirne l'introduzione nella pratica clinica corrente. Altri ambiti indagati sono stati i possibili modelli di offerta di tali applicazioni genomiche, la valutazione della loro costo-efficacia, nonché le conoscenze e le attitudini dei professionisti di sanità pubblica nei confronti delle tecnologie genomiche.

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive

Valentina Baccolini: valentina.baccolini@uniroma1.it

The evaluation and implementation of genetic and genomic testing

Baccolini Valentina, Migliara Giuseppe, Isonne Claudia, Bellomo Rosa Katia, De Blasiis Maria Roberta, Di Lorenzo Giuseppe, Iera Jessica, Imeshtari Valentin, Kaminska Anna Ewa, Mussetto Ilaria, Pierri Francesco, Sciurti Antonio, Siena Leonardo Maria, Soccodato Valentina, Marzuillo Carolina, De Vito Corrado, Villari Paolo

Abstract

In recent years, the increasing availability of genetic and genomic technologies has ushered in the era of personalized medicine, which allows medical decisions to be based on individual patient characteristics, including the genetic profile. Analysis of genomic data can provide better and earlier diagnosis for many diseases, or determine more effective treatment, while accurate genomic profiling is enabling the shift in medical practice toward prevention. However, the initial enthusiasm about the impact of genomics on health has been dampened by the difficulty of translating laboratory research into clinical and public health practice. While the uncontrolled use of genomic technologies can lead to harmful effects on patient health as well as diverting health care resources, the identification of applications of proven efficacy and sustainability, which can or should be considered citizen rights, has been made difficult by the lack of solid scientific evidence regarding the risks and benefits associated with the use of these technologies.

The Section of Hygiene of the Department of Public Health and Infectious Diseases, Sapienza University, has been working for several years on the evaluation and sustainability of genomic technologies through the participation and coordination of both national and international projects. In the national context, the Section of Hygiene participated in two ministerial projects, completed between 2015 and 2017, and is currently the lead partner in two other CCM projects, started in 2019 and 2021, respectively. In the international context, the research group participated in a European Horizon 2020 project, concluded in 2018, and is currently a component of a second Marie Curie project.

During these years, the research group's activities have been focused on a few aspects related to the evaluation and implementation of genomic technologies from a public health perspective. We studied the Health Technology Assessment methodology by which these genomic applications should be evaluated, advocating for the use of a standardized evaluation model shared at the European level, and the degree of preparedness of the National Health Service in managing the introduction of these technologies into current clinical practice. Other areas investigated were the possible delivery models for such genomic applications, the evaluation of their cost-effectiveness, and knowledge and attitudes of public health professionals toward genomic technologies.

Department: Public Health and Infectious Diseases

Valentina Baccolini: valentina.baccolini@uniroma1.it

Un approccio integrato per prevenire e controllare le infezioni correlate all'assistenza all'interno dell'azienda ospedaliero-universitaria Policlinico Umberto I di Roma - Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive

Ceparano M, Covelli A, Carluccio G, Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Marzuillo C, De Giusti M, Villari P and Hygiene and Preventive Medicine Resident Doctors

Abstract

Introduzione. Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) sono tra le complicanze più frequenti e gravi acquisite in ambito sanitario, con impatto significativo su morbosità, mortalità e costi. Obiettivo dello studio è stato quello di sviluppare un sistema integrato di sorveglianza per valutare e controllare le ICA all'interno dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto I di Roma (AOUPUI).

Materiali e Metodi. L'analisi integrata è stata eseguita tramite: studi ripetuti di prevalenza puntuale (SRPP) sulle ICA [1], osservazione dell'aderenza alle corrette procedure di igiene delle mani (IM) [2,3], monitoraggio dell'incidenza delle ICA nella terapia intensiva adulti (TIA) attraverso una sorveglianza attiva incentrata su pazienti, ambiente e microrganismi isolati.

Risultati. Gli SRPP hanno mostrato una prevalenza di ICA nell'AOUPUI pari al 12,0% nel 2018, 9,8% nel 2019, con significativo aumento nel 2021 (16,4%) per poi ridursi nuovamente nel 2022 al 13,7%. Le ICA più frequenti sono state le polmoniti, le infezioni del tratto urinario e le infezioni del torrente ematico. Gli antibiotici più utilizzati: penicilline e cefalosporine.

L'indagine sull'IM 2022 ha registrato un'aderenza complessiva del 75,3% (71,0% nel 2021), soprattutto dopo contatto con fluidi biologici (92,9%). Rispetto al '21, è diminuito l'utilizzo non corretto dei guanti (13,8% vs 16,0%) e si rileva aumento dell'aderenza prima del contatto col paziente. Le ostetriche, come nel 2021, risultano essere la categoria più aderente (82,0%), seguita da infermieri (78,3%) e medici (74,5%).

Nel periodo osservato, l'incidenza delle ICA correlate a dispositivi in TIA è passata dal 11,3% nel 2016 al 9,8% nel 2019, per aumentare nel periodo della pandemia COVID-19 fino al 39,3% (biennio 2020-21). Nel 2022 i valori sono scesi intorno al 20,9%. Le ICA più frequenti sono state le polmoniti associate a ventilazione meccanica e le infezioni del tratto urinario associate a cateterismo. I microrganismi più coinvolti sono stati *A. baumannii* e *K. pneumoniae* multi-resistenti.

A livello ambientale, le specie più riscontrate sono state *A. baumannii*, Stafilococchi coagulasi negativi e *E. faecium*. *A. baumannii*, il più diffuso sia nei pazienti COVID-19 che non-COVID-19, è stato tipizzato per analizzare le relazioni clonali degli isolati attraverso l'elettroforesi in campo pulsato. Il pattern "A" è stato quello più frequentemente rilevato in entrambe le coorti di pazienti, indicando un possibile trasferimento di microrganismi da un'unità di TIA all'altra.

Conclusioni. Integrando le informazioni raccolte dal nostro sistema di sorveglianza delle ICA si ha una visione d'insieme sul rischio di ICA e dell'ecologia microbica nell'AOUPUI. I risultati suggeriscono la necessità di implementare, parallelamente alla sorveglianza continua, interventi mirati a ridurre il rischio di infezioni, come interventi educativi per il personale sanitario, e ad incrementare il rispetto delle procedure di sanificazione dell'ambiente.

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive

Mariateresa Ceparano: mariateresa.ceparano@uniroma1.it

An integrated approach to prevent and control healthcare-associated infections within the Policlinico Umberto I teaching hospital of Rome - Department of Public Health and Infectious Diseases

Ceparano M, Covelli A, Carluccio G, Baccolini V, Migliara G, Isonne C, Marzuillo C, De Giusti M, Villari P and Hygiene and Preventive Medicine Resident Doctors

Abstract

Introduction. Healthcare-associated infections (HAIs) are among the most frequent and serious complications acquired in health care settings with a significant impact in terms of morbidity, mortality, and costs. The aim of the study was to develop an integrated surveillance system to assess and monitor HAIs within the Policlinico Umberto I teaching hospital of Rome (PUI).

Materials and Methods. The integrated analysis was performed through: repeated point prevalence (RPP) studies on HAIs [1], observation of compliance to proper hand hygiene (HH) procedures [2,3], and monitoring of HAIs in the adult intensive care unit (ICU) through the active multimodal surveillance on patients, environment, and isolated microorganisms.

Results. The RPP studies showed a prevalence of acquired HAIs in the PUI of 12.0% in 2018 and of 9.8% in 2019, with a significant increase in 2021 (16.4%) and then a decrease in 2022 to 13.7%. The most frequently diagnosed HAIs were pneumonia, urinary tract infections, and bloodstream infections. The most frequently used antibiotics were penicillins and cephalosporins.

The 2022 HH survey showed an overall compliance of 75.3% (71.0% in 2021), mostly after contact with biological fluids (93.0%). Compared with 2021, incorrect glove use decreased (13.8% vs 16.0%) and we found an increase of compliance before patient contact. Midwives, as in 2021, appear to be the most compliant category (82.0%), followed by nurses (78.3%) and physicians (74.5%).

During the study period, the incidence of device-related HAIs in ICUs ranged from 11.3 % in 2016 to 9.8 % in 2019, increasing again during the COVID-19 pandemic and reaching values up to 39.3 % in 2020-21. In 2022, however, the incidence dropped to around 20.9%. The most frequent HAIs were ventilation-associated pneumonias and catheter-associated urinary tract infections. The most involved microorganisms were *A. baumannii* and multi-resistant *K. pneumoniae*.

The species most found in the environment were *A. baumannii*, coagulase-negative Staphylococcus, and *E. faecium*. *A. baumannii*, the most prevalent microorganism in both COVID-19 and non-COVID-19 patients, was typed by pulsed field electrophoresis to analyse the clonal relationships of the isolates. The pattern "A" was the most frequently detected in both cohorts, indicating a possible transmission of microorganisms between ICU units.

Conclusions. An integrated HAI surveillance system provides insight into the risk of HAI and microbial ecology in the PUI. The results point out the need to implement, alongside the ongoing surveillance, targeted interventions to reduce the risk of infections, such as educational interventions for healthcare personnel, and increase compliance with environmental sanitation procedures.

Department: Public Health and Infectious Diseases

Mariateresa Ceparano: mariateresa.ceparano@uniroma1.it

Statistica Sanitaria e Biometria: attività di ricerca

Annarita Vestri; Patrizio Pasqualetti; Alessandra Spagnoli; Luigi Palla; Danilo Alunni Fegatelli

Abstract

L'attività di ricerca svolta è stata incentrata su vari aspetti metodologici ed applicativi della Statistica Medica.

Nel contesto storico di pandemia l'attività di ricerca è stata focalizzata anche agli studi sul COVID-19. E' stata studiata la relazione tra l'inquinamento atmosferico e il COVID-19 a livello regionale, mediante l'applicazione di modelli ad effetti misti basati sulla distribuzione binomiale negativa. Uno studio su dati Real Life ha valutato la gravità di malattia applicando modelli basati sui rischi competitivi e considerando come evento concorrente la morte. La gravità di malattia ha permesso di definire diversi stati transienti e reversibili dei pazienti, il passaggio nei diversi stati è un processo aleatorio studiato mediante un modello Hidden Markov. Con i joint model, che consentono di tener conto della associazione tra il profilo longitudinale dei dati e la natura time to event dell'outcome è stata valutata l'efficacia del trattamento.

Un altro studio ha confrontato mortalità da COVID-19 ufficiale e reale, utilizzando modelli per lo studio dell'eccesso di mortalità in diverse aree geografiche italiane. Sempre in tale ambito, diversi studi hanno evidenziato come la pandemia ha avuto, e continua ad avere, un forte impatto sulla salute mentale sollevando anche preoccupazioni a causa di un aumento del comportamento suicidario, specialmente tra gli adolescenti. Nell'ambito del progetto ateneo ci proponiamo di stimare la prevalenza di soggetti con disturbi psichiatrici tra i minori, in Italia, attraverso metodi di cattura-ricattura basati su misture non parametriche di Poisson.

La differenza di efficacia tra sperimentazioni cliniche e studi Real World è in parte imputabile alla diversa aderenza al protocollo terapeutico. Per comprendere l'appropriatezza sono state stimate le preferenze dei pazienti per le varie opzioni terapeutiche. La metodologia utilizzata per stimare i driver di scelta si fonda sui disegni ortogonali, bilanciati ed efficienti della Conjoint Analysis e su procedure di analisi di tipo bayesiano.

Ulteriore campo di ricerca riguarda alcuni metodi statistici multivariati utilizzati per caratterizzare il comportamento alimentare, sia dal punto di vista dei diversi nutrienti che dalla regolarità con cui si consumano. Oltre ai disegni di studio, le misure ripetute della dieta e la diversa natura delle variabili di esposizione derivate dai metodi multivariati pongono sfide metodologiche al fine dell'inferenza causale.

Metodi a classi latenti pongono interessanti quesiti metodologici anche in ambito demografico, ad esempio per la determinazione della composizione del nucleo familiare.

Infine, diverse collaborazioni con differenti gruppi di ricerca hanno avuto come obiettivo quello di sviluppare score diagnostici la cui effettiva accuratezza è stata valutata attraverso metodi di validazione interna (cross-validation, bootstrap) ed esterna.

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive

Annarita Vestri: annarita.vestri@uniroma1.it

Medical statistic and biometry: research activity

Annarita Vestri; Patrizio Pasqualetti; Alessandra Spagnoli; Luigi Palla; Danilo Alunni Fegatelli

Abstract

The research activity carried out was focused on various methodological and applicative aspects of Medical Statistics.

In the historical context of the pandemic, the research activity was also focused on studies on COVID-19. The relationship between air pollution and COVID-19 at the regional level was studied by applying mixed-effects models based on the negative binomial distribution. A study on real-life data evaluated disease severity by applying models based on competing risks and considering death as a concurrent event. The severity of the disease has made it possible to define different transient and reversible states of the patients, the passage in the different states is a stochastic process studied using a Hidden Markov model. The efficacy of the treatment was evaluated with the joint models, which allow the association between the longitudinal profile of the data and the time-to-event nature of the outcome to be taken into account.

Another study compared official and real COVID-19 mortality, using models for the study of excess mortality in different Italian geographical areas. Also in this area, several studies have highlighted how the pandemic has had and continues to have, a strong impact on mental health, also raising concerns due to an increase in suicidal behavior, especially among adolescents. As part of the university grant, we intend to estimate the prevalence of subjects with psychiatric disorders among minors, in Italy, through capture-recapture methods based on non-parametric Poisson mixtures.

The difference in efficacy between clinical trials and Real World studies is partly attributable to the different adherence to the therapeutic protocol. The patient's preferences for the various therapeutic options were estimated to understand the appropriateness. The methodology used to estimate the drivers of choice is based on the orthogonal, balanced, and efficient designs of the Conjoint Analysis and Bayesian-type analysis procedures.

Some studies concerned the application of multivariate statistical methods (correspondence and principal component analysis, latent class analysis) to characterize the eating behavior also from the point of view of the day time and regularity of food intake, using population representative nutritional surveys. Besides the study design, repeated measures and the continuous or discrete nature of the derived exposures pose methodological challenges to causal inference that will need to be addressed. Latent class analysis also poses methodological questions in demography, e.g. to classify the family structure.

Finally, various collaborations with different research groups have had the objective of developing diagnostic scores whose actual accuracy has been evaluated through internal (cross-validation, bootstrap) and external validation methods.

Department: Public Health and Infectious Diseases

Annarita Vestri: annarita.vestri@uniroma1.it

Sistema immunitario e malattie infettive: dalla fase acuta a quella cronica fino alla prevenzione

(ordine alfabetico) Al Ismail D, Ajassa C, Aronica R, Belvisi V, Bugani G, Carraro A, Cavallari EN, Celani L, Ciardi MR, Ciccone F, Cogliati Dezza F, Curtolo A, D'Agostino C, d'Ettore G, De Angelis M, Del Borgo C, Dominelli F, Garattini S, Gentilini Cacciola E, Guardiani M, Kertusha B, Lazzaro A, Lichtner M, Maddaloni L, Mancarella G, Marocco R, Mauro V, Mengoni F, Miele MC, Oliva A, Parente A, Pasculli P, Perri V, Russo G, Santinelli L, Savelloni G, Siccardi G, Tieghi T, Tortellini E, Vassalini P, Vullo V, Zingaropoli MA, Zuccalà P, Mastroianni CM (*Direttore Sezione di Malattie Infettive)*

Abstract

Una compromissione del sistema immunitario può predisporre a gravi infezioni. Il gruppo di ricerca si propone di investigare le risposte immunologiche in corso di infezioni acute e croniche (HCV, HIV, HBV, JCPyV, SARS-CoV-2, Monkeypox) in risposta terapie, mediante citometria a flusso e saggi immunoenzimatici. Nell'infezione da HCV cronica, un aumento dei subsets cellulari circolanti potrebbe promuovere la risposta antivirale durante i regimi basati su IFN e prevedere l'esito del trattamento.

Il confronto tra pazienti affetti da sclerosi multipla HIV-negativi con PML e HIV-positivi con PML ha evidenziato un pattern comune di riarrangiamento della NCCR di JCPyV, caratterizzato da una delezione, necessario per la sviluppo della PML.

I pazienti HIV+ trattati con terapia antiretrovirale hanno mostrato riduzione dei linfociti della lamina propria attivati rispetto ai pazienti naïve. Questi marcatori erano maggiormente espressi dai linfociti nelle donne sia nell'intestino che nel sangue periferico. La supplementazione con la terapia batterica orale porta ad un recupero della ricchezza di specie batteriche e della biodiversità, un aumento delle dimensioni e del numero dei mitocondri e un miglioramento della struttura dell'AJC nei pazienti HIV+.

L'infezione da SARS-CoV-2 in donne HIV-1-positivo era associata a un aumento dei livelli di IFN α / β -mRNA e all'attivazione delle cellule T. È stato osservato un alto grado di MT e ID nei pazienti con COVID-19, associati al ricovero in ICU e una bassa percentuale di cellule NKT nel sangue periferico indipendentemente associati con la gravità della malattia. Coloro che hanno sviluppato ARDS mostravano un aumento dei livelli plasmatici di sCD163 e sCD14, la cui valutazione precoce potrebbe avere utilità clinica nel predire la gravità di COVID-19 e i cui livelli sono efficacemente down regolati dal trattamento con tocilizumab. Durante il COVID-19, l'ARDS potrebbe essere associato al danno del sistema nervoso centrale, ancora rilevabile dopo la dimissione nel sangue dei pazienti COVID-19.

Dall'introduzione della vaccinazione ad mRNA contro SARS-CoV-2, nei PLWH, la vaccinazione mRNA ha suscitato una risposta specifica, sebbene qualitativamente inferiore rispetto ai donatori sani, nei pazienti con SM, la risposta umorale e delle cellule T sembra essere influenzata dal trattamento della SM; nei pazienti LuT, le risposte cellulari possono essere montate anche in assenza di una risposta umorale positiva, sebbene questa risposta cellulare sia disfunzionale e parzialmente dannosa.

Un'elevata attività in vitro della N-acetilcisteina contro CR-Kp e CR-Ab migliora la suscettibilità dei beta-lattamici nei ceppi testati.

Il DNA di MPXV è stato rilevato nelle lesioni cutanee nel sangue, nel rinofaringe e nel retto di un maschio con proctite grave. Nella fase iniziale è stato osservato un aumento delle cellule T citotossiche e attivate, mentre è stata osservata una riduzione delle cellule NK CD56dimCD57+.

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive

Claudio Maria Mastroianni: claudio.mastroianni@uniroma1.it

Immune system and infectious diseases: from acute to chronic phase up to prevention

(alphabetical order) *Al Ismail D, Ajassa C, Aronica R, Belvisi V, Bugani G, Carraro A, Cavallari EN, Celani L, Ciardi MR, Ciccone F, Cogliati Dezza F, Curtolo A, D'Agostino C, d'Ettorre G, De Angelis M, Del Borgo C, Dominelli F, Garattini S, Gentilini Cacciola E, Guardiani M, Kertusha B, Lazzaro A, Lichtner M, Maddaloni L, Mancarella G, Marocco R, Mauro V, Mengoni F, Miele MC, Oliva A, Parente A, Pasculli P, Perri V, Russo G, Santinelli L, Savelloni G, Siccardi G, Tieghi T, Tortellini E, Vassalini P, Vullo V, Zingaropoli MA, Zuccalà P, Mastroianni CM** (*Director Infectious Disease Section)

Abstract

The impairment of the immune system can predispose to severe infections. The research group investigates the immunological responses during acute and chronic infectious diseases (HCV, HIV, HBV, JCPyV, SARS-CoV-2 and Monkeypox) and different therapeutic strategies by flow cytometry and immunoassays. An increase in circulating specific cell subsets could promote antiviral response during IFN-based regimens and could help in predicting the outcome of treatment in some patients affected with chronic HCV. The comparison of HIV-positive and HIV-negative multiple sclerosis patients with PML, evidenced the presence of a common pattern of JCPyV NCCR rearrangement, characterized by specific deletions, which could be needed for the development of PML. Long-term ART-treated people living with HIV (PLWH) showed lower levels of CD38+ and/or HLA-DR+ lamina propria lymphocytes compared to ART-naïve. Immune activation markers expressed on CD4+ and CD8+ T cells were higher in women than in men both in the gut and in blood. PLWH receiving oral bacteriotherapy exhibited a restoration of bacterial richness and biodiversity, increased mitochondria size and number and amelioration of AJC. SARS-CoV-2 infection in HIV-1-positive females was associated with increased levels of IFN α/β -mRNAs and T cell activation.

Compared to healthy controls, a high degree of MT and ID was observed in COVID-19 patients. ICU patients had higher levels of MT, but not of ID. Patients with a high degree of MT and low ID were likely to be admitted to ICU.

A low percentage of NKT cells in peripheral blood and an independent association with the severity of the disease was observed in COVID-19 patients. An increase in sCD163 and sCD14 plasmatic levels was observed especially in patients developing ARDS, which could help in predicting the severity of COVID-19. Finally, CNS damage was still detectable after discharge in blood of COVID-19 patients who developed ARDS during hospitalization.

Since the introduction of mRNA vaccine campaigns against SARS-CoV-2, in PLWH, mRNA vaccination elicited a specific response, although qualitatively inferior compared to healthy donors; in MS patients humoral and T-cell response seems to be influenced by the MS treatment; in LuT patients, the cellular responses can be mount even in the absence of a positive humoral response, although is dysfunctional and partially detrimental.

A high in vitro activity of N-acetylcysteine against CR-Kp and CR-Ab was able to enhance beta-lactams' susceptibility in the tested strains.

In a male with severe proctitis, MPXV DNA was detected in skin lesions, blood, the nasopharynx, and the rectum. At the early stage, an increase of cytotoxic and activated T cells, while a reduction in CD56dimCD57+ NK cells compared with recovery time point was observed.

Department: Public Health and Infectious Diseases

Claudio Maria Mastroianni: claudio.mastroianni@uniroma1.it

Ricerca clinica nelle Malattie Infettive: stato dell'arte

(ordine alfabetico) Alessi F, Cacace S, Cacciola EG, Cancelli F, Carraro A, Cavallari EN, Ceccarelli G, Ciardi MR, Cogliati Dezza F, Curtolo A, D'Agostino C, d'Ettorre G, Del Borgo C, Di Bari S, Fondaco L, Gavaruzzi F, Kertusha B, Lazzaro A, Lichtner M, Marocco R, Mauro V, Oliva A, Pasculli P, Perri V, Recchia GE, Russo G, Santinelli L, Siccardi G, Tieghi T, Valeri S, Vassalini P, Venditti M, Volpicelli L, Vullo V, Zingaropoli MA, Mastroianni CM * (*Direttore Sezione di Malattie Infettive)

Abstract

La ricerca clinica della sezione di Malattie Infettive è principalmente basata sullo studio delle infezioni da patogeni antimicrobico-resistenti (AMR), infezioni virali (SARS-CoV-2, HIV, co-infezioni HIV/HCV, HIV/HPV) e popolazioni speciali a rischio di infezioni. Una caratteristica aggiuntiva è quella di valutare i potenziali benefici di strategie terapeutiche innovative nei confronti di AMR e infezioni virali. Di seguito, vengono presentate le principali linee di ricerca della sezione.

AMR: è stato studiato l'effetto sulla mortalità a 30 giorni dell'aggiunta della fosfomicina a ceftazidime/avibactam per il trattamento delle infezioni batteriemiche da *Klebsiella pneumoniae* carbapenem resistente (CR-Kp). Sebbene non siano state trovate differenze nella mortalità, la fosfomicina era associata a un minore tasso di infezioni secondarie. E' stato inoltre evidenziato che l'aggiunta della N-acetilcisteina alla terapia antibiotica era associata a una minore mortalità nei pazienti con shock settico da AMR.

SARS-CoV2: il coinvolgimento polmonare e la carica virale erano associati alla severità dell'infezione. Inoltre, i pazienti con neoplasia ematologica presentano un peggior outcome. Come trattamento, l'uso del tocilizumab è risultato efficace nelle polmoniti moderate-severe. Tra le strategie innovative, l'aggiunta dell'ozono alla terapia standard risultava associata a una minore necessità di ossigeno. La fatica cronica è una condizione comune dopo l'infezione da SARS-CoV2; il gruppo di ricerca ha dimostrato che la somministrazione di probiotici durante l'ospedalizzazione contribuiva a prevenirne lo sviluppo.

LA PANDEMIA HA AVUTO UN EFFETTO SU AMR? Prima della pandemia, è stato mostrato come l'utilizzo di un bundle di 10 elementi era in grado di ridurre in modo significativo la colonizzazione da CR-Kp, mentre questa aumentava dopo l'inizio della pandemia. Inoltre, pazienti in condizioni critiche con COVID-19 più spesso svilupparono infezioni da CR-Ab, con associata maggiore mortalità.

HIV, HIV/HCV e HIV/HPV: I regimi terapeutici basati sul raltegravir e la combinazione bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarato sono risultati efficaci e sicuri nei pazienti con infezione da HIV (PLWH), inclusi i soggetti anziani, con un miglioramento dei profili immunologici e lipidici.

L'infezione da HCV è prevalente nei PLWH: lo studio delle differenze immunologiche tra i soggetti monoinfetti da HCV (mHCV) e quelli con co-infezione HCV/HIV è cruciale per comprendere il ruolo dello stato di fibrosi nei pazienti con mHCV e la replicazione di HIV nonostante la terapia nei soggetti HCV/HIV. L'infezione anale da HPV è comune in HIV. Strategie terapeutiche innovative basate sulla somministrazione dei probiotici erano associate a un maggior tasso di regressione della displasia e di clearance di HPV.

POPOLAZIONI AD ELEVATO RISCHIO DI INFEZIONE: PAZIENTI CON SCLEROSI MULTIPLA. Le terapie che modificano il corso della malattia sono largamente utilizzate nei pazienti con sclerosi multipla (SM): tuttavia, possono essere associate a un aumentato rischio infettivo. Pertanto, la stratificazione del rischio infettivo prima o durante la terapia è cruciale per il management ottimale di questa popolazione fragile.

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive

Claudio Maria Mastroianni: claudio.mastroianni@uniroma1.it

Clinical research in Infectious Diseases field: state of the art

(alphabetical order) Alessi F, Cacace S, Cacciola EG, Cancelli F, Carraro A, Cavallari EN, Ceccarelli G, Ciardi MR, Cogliati Dezza F, Curtolo A, D'Agostino C, d'Ettorre G, Del Borgo C, Di Bari S, Fondaco L, Gavaruzzi F, Kertusha B, Lazzaro A, Lichtner M, Marocco R, Mauro V, Oliva A, Pasculli P, Perri V, Recchia GE, Russo G, Santinelli L, Siccardi G, Tieghi T, Valeri S, Vassalini P, Venditti M, Volpicelli L, Vullo V, Zingaropoli MA, Mastroianni CM * (*Director Infectious Disease Section)

Abstract

Research of the Infectious Diseases section is mainly based on clinical studies on bacterial infections sustained by antimicrobial-resistant (AMR) microorganisms, viral infections (SARS-CoV-2, HIV and HIV/HCV HIV/HPV co-infections) and special populations at-risk of infections. An additional feature of the clinical research is to investigate potential beneficial effects of innovative therapeutic strategies during the course of AMR and viral infections. Herein, we present the main research lines of the section.

AMR: the effect on 30-d mortality of the addition of fosfomycin to ceftazidime/avibactam for the treatment of bloodstream infection due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CR-Kp) was evaluated. Although no difference was found in overall mortality, fosfomycin was associated with a lower rate of secondary infections. Moreover, the addition of N-acetyl cysteine to antibiotics was associated with a lower mortality in patients with CR-Kp and CR *A. baumannii* (CR-Ab) septic shock.

SARS-CoV2: Lung involvement at presentation and viral load were associated with infection severity and mortality. Furthermore, patients with haematological malignancy have a worse outcome. As for treatment, tocilizumab was effective in moderate-to-severe COVID-19 pneumonia. Innovative therapeutic strategies included the addition of systemic medical Ozone to the available therapy, resulting in less oxygen support during infection. Since chronic fatigue is common following SARS-CoV2 infection, the research group found that the administration of probiotics during hospitalization may prevent the development of this condition.

DID THE PANDEMIC AFFECT INFECTIONS CAUSED BY AMR MICROORGANISMS? Before pandemic, the use of a bundle of 10 elements significantly reduced CR-Kp colonization, while it increased after pandemic onset. Furthermore, critically ill patients with COVID-19 were more likely to present CR-Ab infections, which were associated with high mortality rates.

HIV, HIV/HCV and HIV/HPV. Raltegravir-based regimens and bictegrovir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate combination were effective, safe and well tolerated in patients living with HIV (PLWH), including older ones, with an amelioration of immunological and lipidic profiles.

HCV infection is prevalent among PLWH: the study of the immunological differences between HCV mono-infected (mHCV) or co-infected HCV/HIV patients is crucial to understand the role of advanced fibrotic status in mHCV and the HIV replication despite therapy in HIV/HCV patients. Anal HPV infection is common in HIV, too. Innovative therapeutic strategy based on oral bacteriotherapy was associated with higher rate of anal dysplasia regression and HPV clearance.

POPULATION AT HIGH RISK OF INFECTION: PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS (MS). Disease-modifying therapies (DMTs) are largely used in MS and may result in higher infectious risk. The risk stratification before starting, switching or during DMT is crucial for the optimal management of this frail population.

Department: Public Health and Infectious Diseases

Claudio Maria Mastroianni: claudio.mastroianni@uniroma1.it

Tre anni di pandemia Covid-19: quello che rimane

Angela Tramontano, Alessandra Iacovelli, Paolo Palange

Abstract

L'imperversare della pandemia Covid-19 ha reso questi anni passati una sfida per il nostro team. La necessità di impiegare numerose risorse nella gestione di un reparto dedicato al trattamento dell'insufficienza respiratoria da SARS-CoV2 ha ridotto notevolmente la possibilità di impiegarne altrettante nella ricerca clinica. Tuttavia, il nostro sforzo è andato oltre queste difficoltà: sin dall'inizio il nostro impegno in prima linea ha sottolineato come l'importanza dei sintomi e delle manifestazioni cliniche fosse superiore alla semplice esecuzione di un tampone naso-faringeo nella diagnosi dei pazienti con infezione da SARS-CoV2, data l'elevata frequenza di risultati falsamente negativi, soprattutto durante la prima ondata [Di Paolo et al. ERJ Open Res 2020]. Siamo riusciti a mettere in evidenza come l'utilizzo dell'ossigenoterapia in maniera indiscriminata possa avere dei risvolti negativi sull'outcome dei pazienti con polmonite [Iacovelli et al. ERJ Open Res 2022] e quanto le coinfezioni e le sovrainfezioni batteriche possano incidere sulla mortalità [Iacovelli et al. BMC Pulm Med. 2023]. Ancora, abbiamo stressato l'importanza della valutazione del rapporto PaO₂/FiO₂ in base a valori standardizzati di PaO₂ e PaCO₂ (P/F standard), sottolineandone il ruolo nel predire la mortalità intraospedaliera del paziente con insufficienza respiratoria da SARS-CoV2 [Prediletto et al. Eur J Intern Med. 2021]. Grazie a collaborazioni con altri team di ricerca, abbiamo investigato i possibili risvolti immunologici di questa infezione, differenziando i diversi fenotipi di risposta immunitaria nelle forme asintomatiche, lievi e gravi [Carsetti et al. Front. Immunol. 2020], e andando a valutare il ruolo delle cellule NK senescenti sulle manifestazioni cliniche [Fionda et al. Front. Immunol. 2022]. In collaborazione con la scuola di Cardiologia abbiamo valutato gli effetti dell'Infezione da SARS-CoV2 sull'apparato cardiocircolatorio al momento dell'infezione primaria e ad un anno di follow-up [Maestrini et al. Int J Cardiol. 2021].

Questi anni ci hanno insegnato che, al di là della crescita individuale, la migliore strategia possibile, per la gestione e lo studio di problematiche di tale impatto, resta la collaborazione reciproca. E, proprio in virtù di questa collaborazione, siamo riusciti a portare avanti importanti lavori sul ruolo del test da sforzo cardiopolmonare nella valutazione clinica e prognostica dei pazienti con patologie polmonari [Laveneziana et al. Eur Respir Rev 2021] e nella stratificazione del rischio dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare [Badagliacca et al. J Heart Lung Transplant. 2022]. Guardando in avanti, alla possibilità di offrire al malato strumenti diagnostici sempre più accurati e meno invasivi, abbiamo sperimentato nuovi possibili approcci tecnologici per lo screening delle sindromi respiratorie durante il sonno [Manoni et al. Sensors (Basel) 2020] e per l'utilizzo della pulsossimetria come monitoraggio in pazienti con patologie cardio-respiratorie croniche [Marinari et al. Sensors (Basel) 2022].

C'è ancora molto che la ricerca clinica può fare per il paziente respiratorio; la forza e la determinazione che ci hanno guidato in questi difficili anni continueranno ad alimentare il nostro impegno nel prossimo futuro.

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive

Angela Tramontano: a.tramontano@uniroma1.it

Three years of Covid-19 pandemic: what is left

Angela Tramontano, Alessandra Iacovelli, Paolo Palange

Abstract

Overwhelmed by Covid-19 pandemic storm, these last years have been a challenge for our research team. The necessity to dedicate part of our medical team in the management of a newly established sub-intensive care unit to treat SARS-CoV2 patients with acute respiratory failure has reduced our possibility to be fully focused on research projects. Nevertheless, our efforts have gone beyond these limits: since the beginning, our commitment on the front line has highlighted the importance of clinical manifestations and symptoms over the simple sample of a nasal swab specimen in the diagnosis of patients with SARS-CoV2 infection, given the high number of false-negative results, most of all in the first pandemic wave [Di Paolo et al. ERJ Open Res 2020]. We emphasized the possible negative outcomes linked to an indiscriminate use of supplemental oxygen therapy in the treatment of patients with SARS-CoV2 pneumonia [Iacovelli et al. ERJ Open Res 2022] and the burden of coinfection and superinfection on mortality [Iacovelli et al. BMC Pulm Med. 2023]. We underlined the importance of the evaluation of PaO₂/FiO₂ ratio standardized for PaO₂ and PaCO₂, and its critical role in determining in-hospital mortality in patients with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV2 infection [Prediletto et al. Eur J Intern Med. 2021]. In collaboration with other research teams, we investigated the possible immunological responses of this infection, differentiating immunological phenotypes of asymptomatic, mild and severe forms [Carsetti et al. Front. Immunol. 2020], and evaluating the role of age-dependent NK cell dysfunction on clinical manifestations [Fionda et al. Front. Immunol. 2022]. In concert with the Division of Cardiology we also evaluated the effects of SARS-CoV2 infection on the cardiovascular system during the acute phase and after one-year of follow-up [Maestrini et al. Int J Cardiol. 2021].

These years revealed to us that, beyond individual growth, the best possible strategy, to fight and focus on such global problems, is mutual collaboration. And, thanks to the power of collaboration, we managed to pursue important works on the prognostic and clinical value of cardio-pulmonary exercise test in respiratory patients [Laveneziana et al. Eur Respir Rev 2021] and in risk stratification of patients with pulmonary arterial hypertension [Badagliacca et al. J Heart Lung Transplant. 2022]. Looking forward to the possibility of offering to the patient even accurate and less invasive diagnostic tools, we experimented new possible technological approaches for the screening of respiratory syndromes during sleep [Manoni et al. Sensors (Basel) 2020] and for the use of pulse oximetry for monitoring patients with cardio-pulmonary chronic diseases [Marinari et al. Sensors (Basel) 2022].

There is still a lot that can be made with the help of clinical research for respiratory patients; the strength and the determination that guided us in these troubled years will keep us committed to the cause in the next future.

Department: Public Health and Infectious Diseases

Angela Tramontano: a.tramontano@uniroma1.it

Interazione ospite microrganismo

(ordine alfabetico) *Ambrosi C., Angiolella L., Artini M., Brunetti F., Cellini A., Conte A.L., Conte M.P., D'auria F.D., De Angelis M., Di Pietro M., Dwyanti-Tagueha A., Filardo S., Longhi C., Marcocci M.E., Maurizi L., Miteva M.T., Nencioni L., Palamara A.T., Pantanella F., Papa R., Pietropaolo V.A., Prezioso C., Protto V., Radocchia G., Raponi G., Rosa L., Schippa S., Scribano D., Selan L., Sessa R., Toscanelli W., Trancassini M., Trecca M., Zagaglia C.*

Abstract

Gli esseri umani sono il risultato di una rete intricata, affascinante e sorprendente di interazioni con i microrganismi. Il corpo umano rappresenta, infatti, un ecosistema in cui i microrganismi possono cooperare sia tra loro che con le cellule umane, oppure possono competere per colonizzare la loro nicchia replicativa. Gli studi sul microbiota umano hanno dimostrato l'enorme impatto dei microrganismi sullo stato di salute e malattia, accelerando lo sviluppo di tecnologie e modelli sperimentali per approfondirne il ruolo. Sfruttando queste nuove metodologie, i gruppi di ricerca della sezione di Microbiologia studiano le malattie infettive analizzando le interazioni ospite-microrganismo a livello molecolare. Le attività di ricerca di base e clinica mirano a caratterizzare la biologia dei microrganismi - batteri, funghi e virus - ed il loro ruolo sullo stato di salute e malattia nonché i loro meccanismi di virulenza all'instaurarsi delle patologie infettive, infiammatorie e cronico-degenerative. I meccanismi di virulenza vengono analizzati utilizzando sistemi avanzati come le co-colture primarie, gli organoidi, le colture cellulari con interfaccia aria-liquido, nonché utilizzando modelli in vivo. Grazie alla continua interazione con l'Unità Operativa Complessa di Microbiologia Clinica del Policlinico Umberto I, i ricercatori possono collezionare e studiare i patogeni circolanti ed identificare le modificazioni genotipiche/fenotipiche che portano all'insorgenza dei ceppi resistenti. Tutti questi studi consentono lo sviluppo di nuove strategie per contrastare la virulenza microbica, per modulare il microbiota umano, per stimolare le risposte dell'ospite contro la colonizzazione microbica ed interferire con i pathways cellulari sfruttati dai virus (host cell-targeted approaches).

Nella sezione di Microbiologia sono presenti diversi laboratori di Batteriologia, Micologia e Virologia che ospitano personale specializzato (docenti, post-doc, dottorandi e studenti di Lauree Magistrali), oltre ad attrezzature per effettuare le analisi di microbiologia clinica, biologia cellulare e molecolare, biochimica e bioinformatica. Le apparecchiature avanzate includono il sistema di imaging nell'infrarosso Odyssey per le analisi In-Cell Western, il microscopio a fluorescenza Leica DM5000B, il lettore multiplex MAGPIX Luminex, il sistema BioFlux TM per studi di biofilm in condizioni dinamiche, il fermentatore CDC-Biofilm Reactor per l'analisi simultanea della formazione di biofilm su diversi materiali, la cappa per anaerobiosi e microaerofilia Baker-Ruskinn e il sistema di micromanipolazione e microiniezione TrasferMan4r/InjectMan4. Inoltre, la sezione di Microbiologia dispone di laboratori specializzati con personale qualificato tra cui, il Laboratorio Organoidi per lo sviluppo e la coltura di organoidi, il Laboratorio di Microbiologia Computazionale per studi sul microbiota umano e il Laboratorio dedicato allo studio di virus emergenti.

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive

Lucia Nencioni (coordinatore della Sezione Microbiologia): lucia.nencioni@uniroma1.it

Host-microorganism interaction

(alphabetical order) *Ambrosi C., Angiolella L., Artini M., Brunetti F., Cellini A., Conte A.L., Conte M.P., D'auria F.D., De Angelis M., Di Pietro M., Dwyanti-Tagueha A., Filardo S., Longhi C., Marcocci M.E., Maurizi L., Miteva M.T., Nencioni L., Palamara A.T., Pantanella F., Papa R., Pietropaolo V.A., Prezioso C., Protto V., Radocchia G., Raponi G., Rosa L., Schippa S., Scribano D., Selan L., Sessa R., Toscanelli W., Trancassini M., Trecca M., Zagaglia C.*

Abstract

Humans are the result of an intricate, fascinating and amazing network of interactions with microorganisms. Indeed, the human body represents an ecosystem where microorganisms can cooperate with each other and with human cells or they can compete to establish their replicative niche. Studies on human microbiota demonstrated the enormous impact of microorganisms on human health and disease, accelerating the development of technologies as well as experimental models to unravel their role. Taking the advantage of these new methodologies, the research groups of the Microbiology section study infectious diseases by analyzing host-microorganism interactions at molecular level. Basic and clinical research activities aim at characterizing the biology of microorganisms including bacteria, fungi and viruses, their role in health and disease and their virulence mechanisms in the pathogenesis of infectious, inflammatory and chronic-degenerative diseases. Virulence mechanisms are analyzed by using advanced in vitro systems such as primary co-cultures, organoids, air-liquid interface cell cultures as well as by using in vivo models. Thanks to the continuous interaction with the Complex Operative Unit of Clinical Microbiology of Policlinico Umberto I, researchers can collect and study circulating pathogens and they can explore the genotypic/phenotypic modifications leading to the onset of antimicrobial resistance strains. All these studies allow for the development of new strategies to affect microbial virulence, to shape human microbiota, to stimulate the host responses against microbial colonization and to interfere with cell pathways exploited by viruses (host cell-targeted approaches).

Several Bacteriology, Mycology and Virology labs are located in the Microbiology section hosting specialized staff (professors, post-Doc, PhD and master students) as well as specific equipment for medical microbiology, cellular and molecular biology, biochemistry and bioinformatic analyses. Advanced equipments include the Near-Infrared Imaging System Odyssey for In-Cell Western analyses, the fluorescence microscope Leica DM5000B, the multiplex reader MAGPIX Luminex, the BioFlux™ system for dynamic biofilm, the CDC reactor to analyze simultaneously biofilm formation on different materials, the Baker-Ruskinn concept anaerobic and microaerophilic workstation, and the micromanipulator and microinjector system TrasferMan4r/InjectMan4. Furthermore, the Microbiology section has specific facilities with trained staff including the Organoid Lab for organoid development and culture, the Computational Microbiology Lab for studies on human microbiota, and the Emerging Viruses Lab.

Department: Public Health and Infectious Diseases

(Lucia Nencioni (coordinator of Microbiology section): lucia.nencioni@uniroma1.it)

Approcci innovativi per monitorare e contrastare “vecchi” e “nuovi” patogeni microbici

(ordine alfabetico) *Ambrosi C., Angiolella L., Artini M., Brunetti F., Cellini A., Conte A.L., Conte M.P., D'auria F.D., De Angelis M., Di Pietro M., Dwyanti-Tagueha A., Filardo S., Longhi C., Marcocci M.E., Maurizi L., Miteva M.T., Nencioni L., Palamara A.T., Pantanella F., Papa R., Pietropaolo V.A., Prezioso C., Protto V., Radocchia G., Raponi G., Rosa L., Schippa S., Scribano D., Selan L., Sessa R., Toscanelli W., Trancassini M., Trecca M., Zagaglia C.*

Abstract

Nel 1992 il Dr. Mitchell Cohen, specialista in malattie infettive del Centers for Disease Control and prevention di Atlanta, pubblicò un articolo dal titolo “Epidemiology of Drug Resistance: Implications of a Post-Antimicrobial Era” (Cohen 1992) e “l’era post-antimicrobici” iniziò. L’antimicrobico resistenza è “lo tsunami silenzioso” che diffonde microrganismi resistenti in tutto il mondo (Uppsala University 2017). La crisi degli antibiotici, l’emergere di nuovi ceppi patogeni e la mancanza di farmaci per la cura di alcune infezioni virali, hanno costretto gli scienziati a modificare l’approccio per il trattamento delle malattie infettive. A tal fine, diverse strategie possono essere perseguite come ad esempio la ricerca di nuovi bersagli microbici per sviluppare molecole con attività anti-virulenza e/o antimicrobica, analisi dell’attività antimicrobica di composti naturali e sintetici già disponibili per accelerarne l’uso in pratica clinica, ingegnerizzazione di predatori microbici per colpire i ceppi resistenti e caratterizzazione di bersagli della cellula ospite per sviluppare strategie antivirali innovative (host cell-targeted approaches). Inoltre, questi approcci sono supportati da sistemi all’avanguardia di drug delivery come le nanoparticelle e dall’uso di modelli avanzati come il modello in vitro della barriera ematoencefalica. I gruppi della sezione di Microbiologia svolgono attività di ricerca in tutti questi ambiti. Inoltre, è importante sottolineare che il monitoraggio ambientale del resistoma nell’acqua potabile e nel compostaggio consente la caratterizzazione dei geni di resistenza che contaminano questi siti e la loro diffusione. Grazie alla continua interazione con l’Unità Operativa Complessa di Microbiologia Clinica del Policlinico Umberto I, i ricercatori possono collezionare e studiare i patogeni circolanti e ceppi multi-resistenti che sono poi utilizzati per valutare gli approcci descritti sopra.

Nella sezione di Microbiologia sono localizzati diversi laboratori di Batteriologia, Micologia e Virologia che ospitano personale specializzato (docenti, post-doc, dottorandi e studenti magistrali), oltre ad attrezzature per effettuare analisi di microbiologia clinica, biologia cellulare e molecolare, biochimica e bioinformatica. Le apparecchiature avanzate comprendono il sistema di imaging nel vicino infrarosso Odyssey per le analisi In-Cell Western, il microscopio a fluorescenza Leica DM5000B, il lettore multiplex MAGPIX Luminex, il sistema BioFlux TM per studi di biofilm in dinamico, il reattore CDC per l’analisi simultanea della formazione di biofilm su diversi materiali, la cappa per anaerobi Baker-Ruskinn e il sistema di micromanipolazione e microiniezione TrasferMan4r/InjectMan4. Inoltre, la sezione di Microbiologia dispone di laboratori specializzati con personale qualificato tra cui, il Laboratorio Organoidi per lo sviluppo e la coltura di organoidi, il Laboratorio di microbiologia computazionale per studi sul microbiota umano e il Laboratorio per lo studio di virus emergenti.

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive

Lucia Nencioni (coordinatore della Sezione di Microbiologia): lucia.nencioni@uniroma1.it

Innovative approaches to monitor and counteract old and new microbial pathogens

(alphabetical order) *Ambrosi C., Angiolella L., Artini M., Brunetti F., Cellini A., Conte A.L., Conte M.P., D'auria F.D., De Angelis M., Di Pietro M., Dwyanti-Tagueha A., Filardo S., Longhi C., Marcocci M.E., Maurizi L., Miteva M.T., Nencioni L., Palamara A.T., Pantanella F., Papa R., Pietropaolo V.A., Prezioso C., Protto V., Radocchia G., Raponi G., Rosa L., Schippa S., Scribano D., Selan L., Sessa R., Toscanelli W., Trancassini M., Trecca M., Zagaglia C.*

Abstract

In 1992 Dr. Mitchell Cohen, a specialist in infectious diseases of the Centers for Disease Control and prevention of Atlanta, published an article titled "Epidemiology of Drug Resistance: Implications of a Post-Antimicrobial Era" (Cohen 1992) and the "Post-Antimicrobial Era" began. The antimicrobial resistance is "the silent tsunami" spreading resistant microorganisms all over the world (Uppsala University 2017). The antibiotic crisis, the emergence of new pathogenic strains as well as the lack of drugs to treat some viral infections, forced scientists to change the approach to handle infectious diseases. To this end, different strategies can be pursued such as finding novel microbial targets to develop molecules with anti-virulence and/or antimicrobial activities; antimicrobial activity testing of available natural and synthetic compounds to speed up their use in clinical practice; engineering of microbial predators to target antimicrobial resistance strains, and characterizing host targets to develop innovative anti-viral strategies (host cell-targeted approaches). Moreover, these approaches are supported by innovative drug delivery systems such as the nanoparticles as well as by the availability of advanced in vitro systems such as the blood brain barrier model. The groups of Microbiology section carry out research activities to fulfill all these aspects. Importantly, the environmental monitoring of resistome in drinking water as well as in composting allows for the characterization of contaminating resistance genes and their route of dissemination. Thanks to the continuous interaction with the Complex Operative Unit of Clinical Microbiology of the Policlinico Umberto I, researchers can collect and study circulating pathogens and multidrug resistant strains that can be used to test the previously described approaches.

Several Bacteriology, Mycology and Virology labs are located in the Microbiology section hosting specialized staff (professors, post-Doc, PhD and master students) as well as specific equipments for medical microbiology, cellular and molecular biology, biochemistry and bioinformatic analyses. Advanced equipments include: Near-Infrared Imaging System Odyssey for In-Cell Western analyses, fluorescence microscope Leica DM5000B, multiplex reader MAGPIX Luminex, BioFlux TM system for dynamic biofilm, CDC reactor to analyze simultaneously biofilm formation on different materials, Baker-Ruskinn concept anaerobic and microaerophilic workstation, and micromanipulator and microinjector system TrasferMan4r/InjectMan4. Furthermore, the Microbiology section has specific facilities with trained staff including, the Organoid Lab for organoid development and culture, the Computational Microbiology Lab for studies on human microbiota, and the Emerging Viruses Lab.

Department: Public Health and Infectious Diseases

Lucia Nencioni (coordinator of Microbiology section): lucia.nencioni@uniroma1.it

Approccio One-Health in parassitologia: zoonosi neglette a trasmissione alimentare e altre malattie parassitarie da elminti

Stefano D'Amelio, Simona Gabrielli, Simonetta Mattiucci, Serena Cavallero, Paolo Cipriani, Marialetizia Palomba, Renato Aco-Alburquerque, Ilaria Bellini, Beatrice Bello, Silvia Rondon Robayo

Abstract

Il contesto One Health nella ricerca in parassitologia sottolinea la stretta interconnessione tra esseri umani, animali domestici e selvatici, e ambiente. L'unità One health della Sezione di Parassitologia, affiliata al Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive, indaga gli aspetti epidemiologici, evolutivi, ecologici, clinici e diagnostici delle zoonosi parassitarie di origine alimentare e di altre malattie neglette, utilizzando un approccio One-Health. Le attività di ricerca includono il monitoraggio dei parassiti in aree di stretto contatto tra esseri umani e animali, come i paesi a basso e medio reddito, le aree rurali, i giardini zoologici, sino ad ecosistemi più ampi incontaminati o frammentati. Tra i parassiti studiati a più alto impatto per la salute umana ci sono i protozoi *Blastocystis* e *Giardia*; i geelminti *Ascaris*, *Trichuris*, *Strongyloides*, altri elminti zoonotici dei generi *Echinococcus*, *Anisakis* e *Dirofilaria*. Le malattie causate da questi parassiti sono studiate considerando il quadro evolutivo su cui si basa l'interazione parassita/ospite (sia naturale sia accidentale). Vengono studiati fattori di stress ambientale di origine antropica con potenziali impatti sui parassiti, sui loro ospiti e sull'aspetto epidemiologico delle malattie. Le metodologie finora utilizzate comprendono sia l'approccio morfologico classico, sia le moderne metodologie "-omiche" (filogenomica, genomica, trascrittomica e proteomica). Questi approcci hanno permesso di caratterizzare specie, ceppi e/o sottotipi degli agenti eziologici, di esplorare le caratteristiche relative alla patogenicità e di sviluppare nuovi strumenti diagnostici da applicare nella diagnosi delle malattie umane e animali. Per raggiungere questo obiettivo, vengono utilizzati modelli in vitro e in vivo basati su linee cellulari classiche e/o organoidi umani e animali, che permettono di esplorare i tratti adattativi evolutivi dei parassiti e la risposta immunitaria dell'ospite, con lo studio di segnali molecolari come componenti escreti/secreti e/o vescicole extracellulari, che svolgono un ruolo fondamentale come messaggeri di riconoscimento e/o patogenicità nelle interazioni parassita-ospite.

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive

One Health Unit: stefano.damelio@uniroma1.it

One-Health approach in parasitology: food- and water-borne neglected zoonoses and other helminthic diseases

Stefano D'Amelio, Simona Gabrielli, Simonetta Mattiucci, Serena Cavallero, Paolo Cipriani, Marialetizia Palomba, Renato Aco-Alburquerque, Ilaria Bellini, Beatrice Bello, Silvia Rondon Robayo

Abstract

The One Health framework in parasitology research emphasizes the strict interconnectedness of humans, domestic and wild animals, and the wider environment they live in. A research group, affiliated to the Parasitology Unit at the Department of Public health and infectious diseases, investigates the epidemiological, evolutionary, ecological, clinical and diagnostic aspects of food and water-borne parasitic zoonosis, and other neglected diseases, with the One-Health approach. Research activities include monitoring surveys of parasites occurring in areas of close contact of humans and animals such as low- and middle-income countries, spanning from zoological gardens, rural areas, to wildlife of wider pristine or fragmented ecosystems. Parasites with high human health relevance are mostly considered, such as the protozoans *Blastocystis* and *Giardia*; soil-transmitted helminths (STHs) *Ascaris*, *Trichuris*, *Strongyloides*, as well as the zoonotic helminths of the genera *Echinococcus*, *Anisakis* and *Dirofilaria*. The diseases provoked by these parasites are investigated on an evolutionary framework, based on the parasite-host (both natural and accidental) interaction. Environmental stressors of anthropogenic origin having potential impacts on the parasites, their hosts and the epidemiological aspect of the diseases, are also investigated. The methodologies so far used encompass both classic morphological approach and modern "-omic" (phylogenomics, wide genomics, transcriptomics and proteomics) methodologies. These approaches have been used to characterize species, strains and/or subtypes of the etiological agents, to explore their pathogenic features, and to develop new diagnostic tools to be applied in the diseases' diagnosis of animal and human hosts. To achieve this, *in vitro* and *in vivo* models based on classic cellular lines and/or human and animal organoids have been used. They allowed to characterize parasites' evolutionary adaptive characters and the host immune response, with the detection of molecular cues like excreted/secreted components and/or extracellular vesicles, which are playing a fundamental role as messengers of recognition and/or pathogenicity in parasite-host interactions.

Department: Public Health and Infectious Diseases

One Health Unit: stefano.damelio@uniroma1.it

Zanzare vettrici, malaria ed altre malattie trasmesse da vettori

(in ordine alfabetico) *Bruno Arcà, Giulia Bevivino, Beniamino Caputo, Alessandra della Torre, Carlo Maria De Marco, Maria Greta Dipaola, Simona Gabrielli, Fabrizio Lombardo, Eleonora Longo; Sara Manzi, Martina Micocci, David Modiano, Eleonora Perugini, Verena Pichler, Cristiana Poggi, Marco Pombi, Paola Serini, Chiara Virgillito*

Abstract

Le malattie trasmesse da vettori (VBD) rappresentano una grave minaccia per la salute delle società di tutto il mondo. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le VBD costituiscono più del 17% di tutte le malattie trasmissibili a livello globale (prima della pandemia COVID-19) e causano oltre 700.000 decessi ogni anno e ingenti costi economici e di salute pubblica. Sono maggiormente diffuse nelle aree tropicali e subtropicali, dove si registrano oltre 240 milioni di casi all'anno. Oltre l'80% della popolazione mondiale vive in aree a rischio per almeno una delle principali malattie trasmesse da vettori, e più della metà è a rischio per due o più di esse. La natura dinamica e complessa sia dei patogeni trasmessi da vettori che dei vettori stessi complica le previsioni sull'impatto delle malattie esistenti, riemergenti o di nuova introduzione, sulla salute umana. Nonostante questa imprevedibilità e gli sforzi globali per combattere le VBD e i loro vettori, l'OMS prevede un aumento della diffusione di alcune VBD e l'emergere di altre (in particolare gli arbovirus trasmessi da zanzare) anche nelle regioni temperate, compresa l'Europa. Le ricerche sugli agenti patogeni trasmessi da vettori, sui vettori stessi, sugli ospiti umani e animali e sulle loro reciproche interazioni in relazione ai cambiamenti sociali e climatici è stata e deve continuare a essere la base su cui costruire i programmi di controllo delle VBD.

La ricerca su diversi aspetti delle VBD rappresenta uno dei principali interessi della sezione di Parassitologia del DSPMI. Queste linee di ricerca sono derivate da studi pionieristici sull'ecologia, sulla genetica di popolazioni, sull'evoluzione dei vettori di malaria afrotropicale e sulla relazione tra genetica umana e malaria, per poi estendersi negli ultimi due decenni allo studio delle interazioni patogeno-zanzara, della biologia molecolare, dell'ecologia e dell'epidemiologia dei vettori di arbovirus, dei vettori di parassitosi zoonotiche (ad es, flebotomi e drosofilidi), nonché allo studio dei meccanismi genetici, metabolici e comportamentali di resistenza agli insetticidi e allo sviluppo e la validazione di nuovi strumenti diagnostici e di controllo.

Queste attività di ricerca sono svolte in collaborazione con una vasta rete di istituzioni in Italia (tra cui Università degli Studi di Bari, Camerino, Trento, Napoli Federico II, Piemonte Orientale, Istituto Superiore di Sanità; IZS Venezie; Fondazione Edmund Mach, Fondazione Bruno Kessler, Fondazione Policlinico Militare Celio, MUSE di Trento), Europa (tra cui Università di Glasgow, Imperial College London, Liverpool Schools of Tropical Medicine, Istituto Pasteur Parigi, IRD Montpellier), in America (tra cui National Institute of Health, Yale University, Notre-Dame University, Universidad de Los Andes, Colombia) e Africa (tra cui Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme in Burkina Faso, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Institut Pasteur di Dakar Senegal, University of Ouagadougou). I ricercatori sono coinvolti in importanti network internazionali (come per esempio, MalariaGEN coordinata dall'Università di Oxford), svolgono ruoli di primo piano a livello europeo (ad esempio il coordinamento dell'azione AIM-COST per la zanzara invasiva *Aedes* finanziata dalla CE Horizon Europe) e ricevono finanziamenti da numerose agenzie ed istituzioni tra cui CE, NIH-USA, Ministero della Ricerca italiano (tra cui l'iniziativa MUR PNRR Extended Partnership on Emerging Infectious Diseases, Progetto n. PE00000007, INF-ACT), Ministero della Difesa italiano, Istituto Pasteur Parigi, Istituto Pasteur - Fondazione Cenci-Bolognetti, Università Sapienza.

Dipartimento di Sanità pubblica e malattie infettive

Alessandra della Torre: alessandra.dellatorre@uniroma1.it

Mosquito vectors, malaria and other vector-borne diseases

(alphabetical order) *Bruno Arcà, Giulia Bevivino, Beniamino Caputo, Alessandra della Torre, Carlo Maria De Marco, Maria Greta Dipaola, Simona Gabrielli, Fabrizio Lombardo, Eleonora Longo; Sara Manzi, Martina Micocci, David Modiano, Eleonora Perugini, Verena Pichler, Cristiana Poggi, Marco Pombi, Paola Serini, Chiara Virgillito*

Abstract

Vector-borne diseases (VBDs) pose a major threat to the health of societies around the world. According to the World Health Organization (WHO), VBDs account for around 17% of the estimated global burden of communicable diseases (before the COVID-19 pandemics) and claim >700.000 lives every year and huge public health and economic costs. The burden is highest in tropical and subtropical areas, where > 240 million yearly cases are reported. More than 80% of the global population live in areas at risk from at least one major vector-borne disease, with more than half at risk from two or more. The dynamic and complex nature of vector-borne pathogens complicates predictions of the impact of existing, re-emerging or new VBDs on human health. Despite this unpredictability and global efforts to fight against vector-borne pathogens and their vectors, WHO expects both intensification of some VBDs and emergence of others (particularly mosquito-borne arboviruses) also in temperate regions, including Europe. Research on vector-borne pathogens, vectors and human and non-human hosts and on their reciprocal interactions in relation to social and climatic changes has been and must continue to be a foundation upon which VBD control programs are built.

Research on topics related to VBDs is one of the core interest of the parasitology units at DSPMI, starting from pivotal studies on Afrotropical malaria vector bionomics and evolution and on human genetics and malaria and extending in the last couple of decades to studies on pathogen-mosquito interactions, arbovirus mosquito vectors bionomics and epidemiology, vectors of zoonotic or animal diseases (e.g. sandflies and Drosophilids), as well as to studies on genetic, metabolic and behavioral insecticide resistance mechanisms and on the development and validation of novel diagnostic, monitoring and control tools.

These research activities are carried out in collaboration with extensive network of collaborators in Italy (e.g., Università degli Studi di Bari, Camerino, Trento, Piemonte Orientale, Napoli Federico II, Istituto Superiore di Sanità; IZS Venezia; Fondazione Edmund Mach, Fondazione Bruno Kessler, Fondazione Policlinico Militare Celio, MUSE di Trento), Europe (e.g., Universities of Glasgow, Imperial College London, Liverpool Schools of Tropical Medicine, Institut Pasteur Paris, IRD Montpellier), US and America (e.g., National Institute of Health, Yale University, Notre-Dame University, Universidad de Los Andes, Colombia) and Africa (e.g., Centre National de Recherche et de Formation sur le Paludisme in Burkina Faso, University of Ouagadougou, Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, Institut Pasteur of Dakar Senegal). The researchers are involved in large international networks (e.g. MalariaGEN coordinated by Oxford University), play leading roles at the European level (e.g. coordination of the Aedes Invasive Mosquito AIM-COST Action funded by EC Horizon Europe) and are funded by several agencies as EC, NIH-USA, Italian Ministry of Research (including MUR PNRR Extended Partnership initiative on Emerging Infectious Diseases, Project no. PE00000007, INF-ACT), Italian Ministry of Defense, Institut Pasteur Paris, Institut Pasteur - Fondazione Cenci-Bolognetti, Università Sapienza research grants.

Department: Public Health and Infectious Diseases

Alessandra della Torre: alessandra.dellatorre@uniroma1.it

Il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) sulle Nuove Sostanze Psicoattive (NPS): compiti e funzioni

Anastasio Tini, Giulia Bambagiotti, Maria Sofia Fede, Gabriele Napoletano, Umberto Baggio, Monica La Greca, Francesca Negro, Marco Straccamore, Maria Cristina Varone, Lina De Paola, Simona Zaami

Abstract

Alla fine del 2008, in ottemperanza alla Decisione del Consiglio Europeo 2005/387/JHA, il Dipartimento Politiche Antidroga della Presidenza del Consiglio dei Ministri ha attivato il Sistema Nazionale di Allerta Precoce (SNAP) al fine di individuare tempestivamente le Nuove Sostanze Psicoattive (NPS) e le loro pericolose conseguenze per la Sanità Pubblica, oltre all'attivazione di reti di allerta per le autorità preposte. Da giugno 2016 il Dipartimento Politiche Antidroga ha incaricato l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) di coordinare le unità SNAP e di promuovere un rapido scambio di informazioni con l'Osservatorio Europeo delle Droghe e delle Tossicodipendenze (OEDT).

Dello SNAP fanno parte varie unità, ciascuna con un ruolo specifico.

Da giugno 2016 sono pervenuti all'ISS più di 900 input (63% da centri collaborativi), che hanno portato allo studio di 283 NPS e alla trasmissione di 228 output alla rete dei centri collaborativi SNAP (> 35% ALLERTE). Nello stesso arco temporale, l'ISS ha identificato 202 NPS, portando all'emanazione di 24 Decreti del Ministero della Salute e consentendo l'aggiornamento delle Tabelle del DPR 309/90 (DPR 309/90). L'aumento dei decessi per intossicazione acuta da Nuovi Oppiacei Sintetici ha sensibilizzato la Comunità Scientifica Internazionale, creando l'esigenza di monitoraggio e condivisione dei dati con gli Istituti dei Sistemi Internazionali di Allerta Precoce in tutta Europa, e di standardizzazione delle metodologie analitiche per l'analisi dei matrici di casi vivi e post mortem.

Nel 2020, durante la pandemia di Sars-Cov-2, si è registrato un aumento delle segnalazioni relative a NPS rispetto agli anni precedenti, che ha comportato un maggior numero di Allerte e Aggiornamenti del DPR 309/90 (DPR 309/90). Nel 2021 si è registrata una significativa riduzione delle segnalazioni che coinvolgono più classi di sostanze, in particolare i Catinoni. Le NPS più comunemente abusate erano i cannabinoidi sintetici, le benzodiazepine e i nuovi oppioidi sintetici della classe dei nitazeni.

Patologi Forensi e Tossicologi sono figure fondamentali per l'identificazione delle NPS attraverso l'integrazione dei risultati dell'autopsia e dei rilievi tossicologico-forensi, spesso necessari per risalire alla causa di morte. Ciò rappresenta un contributo essenziale allo SNAP.

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Gabriele Napoletano: gabriele.napoletano@uniroma1.it

The National Early Warning System (SNAP) on New Psychoactive Substances (NPS): tasks and functions

Anastasio Tini, Giulia Bambagiotti, Maria Sofia Fede, Gabriele Napoletano, Umberto Baggio, Monica La Greca, Francesca Negro, Marco Straccamore, Maria Cristina Varone, Lina De Paola, Simona Zaami

Abstract

At the end of 2008, in compliance with the European Council Decision 2005/387/JHA, the Anti-Drug Policies Department of the Presidency of the Council of Ministers activated the National Early Warning System (Sistema Nazionale di Allerta Precoce, SNAP) in order to promptly identify New Psychoactive Substances (NPS) and their dangerous consequences for Public Health, in addition to the activation of alert report networks for the corresponding authorities. From June 2016, the Anti-Drug Policies Department charged the National Institute of Health (Istituto Superiore di Sanità, ISS) to coordinate the SNAP units and to promote a rapid exchange of information with the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA).

Since June 2016, more than 900 inputs have been received by the ISS (63% from collaborative centers), leading to the identification of 283 NPS and the transmission of 228 outputs to the SNAP collaborative centers network (> 35% ALERTS). At the same time, the ISS has assessed 202 NPS, leading to the issuance of 24 Decrees of the Ministry of Health, updating the Tables of Presidential Decree 309/90 (DPR 309/90). The increase of deaths related to New Synthetic Opioids acute intoxication has raised the awareness of the International Scientific Community, creating the demand for monitoring and sharing data with the Institutes of International Early Warning Systems throughout Europe, and for standardizing analytical methodologies for the analysis of biological matrices of living and post-mortem cases.

In 2020, during the Sars-Cov-2 pandemic, there was an increase in NPS-related reports compared to previous years, which resulted in more Alerts and Updates of Presidential Decree 309/90 (DPR 309/90). In 2021 there was a significant reduction in reports involving multiple classes of substances, especially Cathinones. The most commonly abused NPS were Synthetic Cannabinoids, Benzodiazepines, and New Synthetic Opioids of the class of Nitazenes.

Forensic Scientists and Toxicologists are fundamental to identifying NPS, through the integration of autopsy results and toxicological-forensic findings, which are often necessary to recognize the cause of death. This represents an essential contribution to the SNAP.

Department: Anatomical, Histological, Forensic and Locomotor System Sciences

Gabriele Napoletano: gabriele.napoletano@uniroma1.it

Indagini post-mortem in Sapienza Università di Roma: presentazione delle attività diagnostiche con focus sulla medicina necroscopica

Martina Padovano, Francesca Perna, Lavinia Pellegrini, Miriam Ottaviani, Fabio Del Duca, Donato Morena

Abstract

Introduzione - L'Obitorio è costituito da: - locale autoptico dotato di spogliatoio, sala autoptica, laboratorio di istopatologia, sala di radiologia convenzionale (con radiografia e ortopantomografia) e sala predisposta per la tomografia computerizzata; - zona refrigerata (gruppo A, nonché locali B, C e D); - due sale per l'esposizione delle salme; - stanza per l'identificazione delle salme; - locali tecnici. Tale struttura accoglie deceduti per morte violenta (di interesse per l'Autorità Giudiziaria), soggetti ignoti (con obbligo di identificazione), deceduti senza assistenza medica (per i quali occorre accertare la causa del decesso), nonché soggetti ricoverati (con obbligo di conferma diagnostica della causa della morte) e cadaveri per motivi di sanità pubblica.

Materiali e Metodi - È stato condotto uno studio retrospettivo sulle salme accolte presso l'obitorio della Sapienza Università di Roma dal 1 luglio 2015 al 31 dicembre 2022. L'esame della documentazione ha consentito la catalogazione degli accessi come riscontri diagnostici, autopsie giudiziarie, depositi e transiti. Lo studio ha incluso il conteggio totale e parziale di questi dati, il conteggio degli esami clinici eseguiti sui decessi territoriali e ospedalieri, nonché la suddivisione degli stessi in morti naturali e violente; per quanto riguarda queste ultime, lo studio ha incluso un'analisi delle cause di morte finalizzato a comprendere le ragioni della rinuncia alle indagini da parte dell'Autorità Giudiziaria. Frequentemente, le indagini sono state completate conducendo indagini istopatologiche (istologia e immunoistochimica), tossicologiche (test immunologici e cromatografia), radiologiche (radiografia, ortopantomografia, Post-Mortem Computed Tomography, Post-Mortem Brain Magnetic Resonance e Post-Mortem Cardiac Magnetic Resonance), microbiologiche (SARS-CoV-2, MERS-CoV, HBV, HCV, HIV, Coxsackie, Listeria monocytogenes e Mycobacterium tuberculosis) ed esami genetici.

Risultati - Nel periodo di studio sono state accolte complessivamente 4861 salme ed è stato dimostrato un progressivo aumento degli accessi annui. L'individuazione degli accessi sottoposti ad autopsia, esclusi depositi e transiti, ha evidenziato una generale diminuzione degli accertamenti autoptici di interesse giudiziario, a fronte di un aumento complessivo degli accertamenti necroscopici. Per quanto riguarda questi ultimi, è emerso che, mentre c'è stato un iniziale aumento degli accertamenti sui deceduti ospedalieri, c'è un andamento pressoché costante. Tra le indagini necroscopiche è stato dimostrato un progressivo aumento delle morti violente. Lo studio approfondito delle morti violente non di interesse per l'Autorità Giudiziaria ha evidenziato un'estrema eterogeneità dei casi con una preponderanza di precipitazioni, impiccamenti e incidenti stradali. Sono stati pubblicati studi scientifici sui pattern patologici dell'infezione da SARS-CoV-2, che hanno permesso di produrre protocolli riconosciuti a livello internazionale.

Conclusione - I risultati dimostrano la notevole eterogeneità delle attività svolte presso la struttura obitoriale della Sapienza Università di Roma. Nel dettaglio, l'attenzione alla medicina necroscopica ha permesso di dimostrare l'utilità del ricorso a tecniche accessorie per migliorare la performance diagnostica con la possibilità di affrontando anche le sfide poste dai casi classicamente pertinenti alla patologia forense.

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Martina Padovano: martina.padovano@uniroma1.it

Post-mortem investigations at the Sapienza University of Roma: Presentation of diagnostic activities with a focus on necropsy medicine

Martina Padovano, Francesca Perna, Lavinia Pellegrini, Miriam Ottaviani, Fabio Del Duca, Donato Morena

Abstract

Introduction - The Morgue consists of: - a dissection area equipped with a dressing room, an autopsy room, a histopathology lab, a conventional radiology room (with X-ray and orthopantomography), and a room set up for Computed Tomography; - a refrigerated area (group A, as well as rooms B, C, and D); - two rooms for displaying the corpses; - room for identification of the corpses; - technical rooms. Such a structure accepts deceased from violent death (of interest to the Judicial Authority), unknown subjects (requiring identification), deceased without medical assistance (for which the cause of death must be ascertained), as well as hospitalized subjects (requiring diagnostic confirmation of the cause of death) and corpses for public health reasons.

Materials and Methods - A retrospective study was conducted on corpses accepted at the morgue of Sapienza University of Rome from July 1, 2015, to December 31, 2022. Examination of the documentation allowed the cataloging of accesses as clinical post-mortem examinations, judicial post-mortem investigations, deposits, and transits. The study included the total and partial counting of these data, the counting of clinical examinations performed on territorial and hospital deaths, as well as the division of the same into natural and violent deaths; as regards the latter, the study included an analysis of the causes of death aimed at understanding the reasons for the waiver of the investigations by the Judicial Authority. Frequently, investigations were completed by conducting histopathological (histology and immunohistochemistry), toxicological (immunoassay tests and chromatography), radiological (X-Ray, OPT, PMCT, PMBMR, and PMCMR), microbiological (SARS-CoV-2, MERS-CoV, HBV, HCV, HIV, Coxsackie, Listeria monocytogenes, and Mycobacterium tuberculosis) and genetic examinations.

Results - During the study period, a total of 4861 corpses was accepted and a gradual increase in annual accesses was demonstrated. Identification of accesses subjected to post-mortem examinations excluding deposits, and transits has shown that post-mortem examinations of judicial interest have generally declined, compared with an overall increase in necropsy assessments. About these last examinations, it was found that while there was an initial increase in investigations of hospital deceased, there is an almost constant trend. Among the necropsy investigations, a progressive increase in violent deaths was demonstrated. The detailed study of violent deaths not of interest to the Judicial Authority has demonstrated an extreme heterogeneity of the cases with a preponderance of falls from height, hanging, and traffic accidents. Scientific studies have been published regarding the pathological patterns of SARS-CoV-2 infection, allowing to production of internationally recognized protocols.

Conclusion - The results demonstrate the remarkable heterogeneity of the activities carried out at the Sapienza University of Rome morgue. In detail, the focus on necropsy medicine has made it possible to demonstrate the usefulness of resorting to ancillary techniques in improving diagnostic performance and the possibility of facing the challenges posed by cases classically pertinent to forensic pathology.

Department: Anatomical, Histological, Forensic and Locomotor System Sciences

Martina Padovano: martina.padovano@uniroma1.it

Valutazione dei dati relativi al contenzioso del Policlinico Umberto I per una gestione integrata delle Infezioni Correlate all'Assistenza

Federico Manetti, Gianluca Piras, Vittoria Tortorella, Federica Spadazzi, Maria Vittoria Zamponi, Giuseppe Delogu, Nicola Di Fazio

Abstract

Introduzione - La diffusione dei dati relativi al contenzioso sanitario seguiti alla Legge 24/2017 consente di apprezzare l'andamento temporale e la portata economica di fenomeni non ancora oggetto di un'adeguata sorveglianza globale, tra cui le infezioni correlate all'assistenza (ICA), categoria ad incidenza crescente di eventi avversi più comune durante il ricovero. Pertanto, l'applicazione di criteri di valutazione standardizzati ai dati forniti dalle grandi strutture sanitarie potrebbe adiuvarne l'attuazione di strategie di governo clinico finalizzate al miglioramento della qualità delle cure, allo sviluppo di misure di sicurezza sempre più efficaci e al contenimento degli oneri economici connessi al rischio d'impresa.

Materiali e Metodi - Sulla base della raccolta preliminare dei dati relativi al contenzioso del Policlinico Umberto I di Roma tra gennaio 2012 e dicembre 2020, questi sono stati classificati secondo il Sistema di Classificazione Internazionale per la Sicurezza del Paziente (ICPS), isolando dal totale la categoria ICA. Contestualmente, l'introduzione di un Key Performance Indicator (KPI) ha consentito di estrapolare la frequenza relativa per volume annuo di ricoveri. Questo obiettivo è stato raggiunto implementando il Metodo di Analisi dei Processi (PAM) e le formule di calcolo degli indicatori. Inoltre, l'analisi degli errori relativi al percorso assistenziale ha consentito di applicare all'ambito delle ICA una stratificazione del rischio di soccombenza giudiziale dei sinistri basata sul punteggio Advanced Loss Eventual Assessment (ALEA), suddividendo lo stesso in tre categorie: basso, medio e alto. Infine, la valutazione delle ICA in termini di esito è stata resa possibile incrociando l'esito dei sinistri e il relativo valore monetario complessivo.

Risultati - La revisione dei dati ha reso possibile identificare 1116 sinistri, di cui 134 ICA (12%). La stratificazione delle pratiche per anno di richiesta risarcitoria consente di osservare un andamento temporale decrescente del numero totale dei sinistri denunciati, contrapposto a un andamento crescente delle pratiche di ICA; l'impiego dell'indicatore relativo al volume del contenzioso ricalca tale osservazione. Infatti, a partire dal 2012 si rende osservabile una progressiva e costante riduzione della frequenza relativa di tutti i sinistri, raggiungendo dal 2016 un valore inferiore allo standard interno. Contestualmente, la frequenza relativa delle ICA mostra un progressivo aumento, con valori superiori allo standard interno a partire dal 2015, ad eccezione del solo anno 2020 (2,15). Inoltre, emergeva da parte della categoria ICA un peso del 43,5% del totale delle spese legate al contenzioso. È stato poi valutato il rischio di soccombenza giudiziaria dei casi relativi alle ICA applicando l'Alea score, da cui la suddivisione in tre categorie di rischio e relativo valore di indennizzo complessivo. D'altra parte, la stratificazione del valore economico dei casi ICA in base all'outcome rivela come il 75% di questi risultati fatale, riflettendo in parte l'andamento del rischio di soccombenza, ma soprattutto il notevole impatto sul Sistema Sanitario Nazionale. In questo contesto, l'analisi retrospettiva dei dati della gestione del contenzioso può fornire un valido contributo ai sistemi di sorveglianza. A tal proposito, sono già stati evidenziati in letteratura i benefici derivanti dall'applicazione dei KPI al sistema di controllo della qualità di una struttura, in quanto capaci di coadiuvare i processi di miglioramento assistenziale.

Conclusione - La presente analisi evidenzia la necessità di un costante ed ulteriore sviluppo dei processi di analisi e monitoraggio del contenzioso sanitario, la creazione di KPI sempre più accurati, l'introduzione di misure gestionali ospedaliere e, infine, l'istituzione di processi di analisi prospettica per un futuro miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria.

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Federico Manetti: federico.manetti@uniroma1.it

Evaluation of Umberto I General Hospital litigation-related data for an integrated management of Healthcare Associated Infections

Federico Manetti, Gianluca Piras, Vittoria Tortorella, Federica Spadazzi, Maria Vittoria Zamponi, Giuseppe Delogu, Nicola Di Fazio

Abstract

Introduction - Following Law 24/2017, the disclosure of data relating to healthcare litigation makes it possible to appreciate the temporal trend and the real economic extent of phenomena not yet subject to adequate global surveillance, including healthcare-related infections (HAI) which figure as the most common adverse event category during hospitalization, with a continuing upward trend. Therefore, the application of standardized assessment criteria to data provided by large healthcare facilities could contribute implementing clinical governance strategies aimed at improving quality of care, the development of increasingly effective safety measures and the containment of economic burden related to business risk.

Materials and Methods - On the basis of a dispute-related preliminary data collection carried out at the Umberto I General Hospital in Rome between January 2012 and December 2020, claims were categorized according to the International Classification for Patient Safety (ICPS) system, isolating HAI category from the total. At the same time, the introduction of a Key Performance Indicator (KPI) has allowed to calculate the relative frequency adjusted on the basis of the total annual number of hospitalizations. This objective was achieved by implementing the Process Analysis Method (PAM) and calculation formulas for indicators. Furthermore, the medico-legal analysis of the inaccuracies relating to the patient care pathway has made it possible to apply to the field of HAI a stratification of the judicial loss risk based on the Advanced Loss Eventual Assessment (ALEA) score, dividing it into three categories: low, medium and high risk. Finally, the assessment of the HAI cases in terms of outcome was made possible by crossing the outcome of the claims and the related overall monetary value.

Results - The revision of data made it possible to identify 1116 related claims, of which 134 HAIs (12%). Stratification of cases based on the year allows us to observe a downward pattern as regards the time trend of the total number of reported claims, contrasted by an upward trend in HAIs; the application of the litigation volume indicator follows the previous observation. In fact, starting from 2012 it becomes observable a progressive and constant reduction of the relative frequency of all claims, so as to reach from 2016 a value lower than the internal standard. On the contrary, the relative frequency of HAIs shows a gradual increase, with values above the internal standard starting from 2015, with the exception of 2020 (2.15). Furthermore, it has emerged a burden of HAIs equal to the 43.5% of total litigation costs. Judicial loss eventuality of cases relating to HAIs was assessed applying the ALEA score, leading to the subdivision of the claims on the basis of three risk categories to which the relative total compensation values were associated. On the other hand, the stratification of economic value of HAI cases based on outcomes reveals a 75% incidence of fatality, which partly reflects the trend observed in the risk of loss, but especially the increasing impact on the National Health System. In this context, the retrospective analysis of data from litigation management can provide a valid contribution to the surveillance systems. In this regard, the benefits deriving from the application of KPIs to the internal quality control system of a structure have already been highlighted in the literature, as they are capable of assisting care improvement processes.

Conclusion - The present analysis outlines the necessity of a constant and further development of the analysis and monitoring processes of health-related litigation, the creation of increasingly precise KPIs, the introduction of hospital management measures aimed at reducing the significant economic impact of some constantly increasing categories of claim and, finally, the establishment of prospective analysis processes for a future improvement in the quality of healthcare.

Department: Anatomical, Histological, Forensic and Locomotor System Sciences

Federico Manetti: federico.manetti@uniroma1.it

Cambiamenti morfologici e immunoistochimici nel sistema nervoso enterico tra intestino normale e infiammato

Arianna Casini, Rosa Vaccaro, Stefano Leone, Paolo Onori, Romina Mancinelli

Abstract

Il sistema nervoso autonomo è costituito da tre sistemi definiti come simpatico, parasimpatico ed enterico. Il sistema nervoso enterico (SNE) deriva dalle cellule della cresta neurale ed è una complessa rete neurale incorporata nella parete del tratto gastrointestinale. IL SNE regola i comportamenti riflessi intestinali e rappresenta un sistema intrinseco che agisce in maniera indipendente rispetto al sistema nervoso centrale (SNC).

Il SNE comprende due plessi gangliari, il plesso mioenterico e il plesso sottomucoso, dove si localizzano i neuroni intrinseci (1). Il plesso sottomucoso si rileva solo nell'intestino tenue e nel crasso. Il plesso mioenterico si estende per l'intera lunghezza del tubo digerente, tra gli strati di muscolatura longitudinale e circolare, dall'esofago al retto. Il plesso mioenterico è composto da neuroni circondati da una barriera costituita da proteine e cellule gliali enteriche: i gangli sono incapsulati collegati tra di loro da segmenti intergangliari (2).

Il nostro obiettivo è quello di indagare e caratterizzare le modificazioni dell'intestino infiammato rispetto al normale analizzando: (i) la morfologia del plesso mioenterico, con tecniche istologiche (ematossilina ed eosina, tricromia di Masson e impregnazione argentea), e (ii) l'espressione immunoistochimica dei principali neurotrasmettitori enterici e marcatori gliali, per caratterizzare rispettivamente i neuroni (ChAT, alfa-Syn, Vip, TH), la glia (GFAP) e la microglia (CD11b). Campioni chirurgici di intestino tenue e crasso sono stati raccolti da pazienti con malattia di Crohn e da pazienti di controllo.

In questo studio preliminare i gangli mioenterici hanno rivelato differenze significative nella forma, nelle dimensioni, nella popolazione neuronale, enteroglia e microglia, e nella capsula che circonda i gangli. Recenti studi sul plesso mioenterico suggeriscono che l'SNE e il SNC utilizzino simili meccanismi di comunicazione, sebbene siano esposti a diversi segnali ambientali, inoltre sembra probabile che entrambi i tessuti producano fattori solubili equivalenti (3). Le caratteristiche dei gangli mioenterici osservate nel morbo di Crohn necessitano di ulteriori approfondimenti, ma probabilmente contribuire a chiarire l'eziopatologia di alcune malattie gastrointestinali, includendo il morbo di Crohn nei disturbi comuni tra SNC e SNE, nei cosiddetti disturbi dell'asse intestino- cervello.

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Arianna Casini: arianna.casini@uniroma1.it

Morphological and immunohistochemical changes in the enteric nervous system of normal and inflamed intestine

Arianna Casini, Rosa Vaccaro, Stefano Leone, Paolo Onori, Romina Mancinelli

Abstract

The autonomic nervous system consists of three divisions defined as sympathetic, parasympathetic, and enteric. The neural crest cell-derived enteric nervous system (ENS) is a complex neural network embedded in the wall of the gastrointestinal tract that regulates the intestinal reflex behaviors and represents an intrinsic innervation acting independently respect to the central nervous system (CNS) input.

The ENS has two ganglionated plexuses, the myenteric and the submucosal plexuses, in which almost all intrinsic nervous cells are located (1). The submucosal plexus is prominent only in the small and large intestines. The myenteric plexus extends the full length of the digestive tract, between the outer longitudinal and circular muscle layers, from the esophagus to the rectum. The myenteric plexus is composed of neurons surrounded by a barrier consisting of proteins and enteric glial cells: the encapsulated ganglia connected by interganglionic segments (2).

Our aim is to investigate and characterize the changes between normal and inflamed intestine through: (i) the morphology of the myenteric plexus using various histological techniques (Hematoxylin and Eosin, Masson's Trichrome and Silver Impregnation), and (ii) immunohistochemical expression of the main enteric neurotransmitters and glial markers, to characterize respectively neuron (ChAT, alfa-Syn, Vip, TH), glia (GFAP) and microglia (CD11b). Surgical specimens of small and large intestine were collected from patients with Crohn's disease and from control patients.

In this preliminary study the myenteric ganglia revealed significant differences in shape, size, neurons population, enteroglia distribution, in the microglia and in the capsule surrounding the ganglia. Recent study in the myenteric plexus suggests that the ENS and CNS use similar mechanisms of neuroimmune interaction, although exposed to different environmental signals, it seems likely that both tissues produce equivalent soluble factors (3). Modified features of myenteric ganglia we found in Crohn disease needs further exploration, but they will probably shrink the current idiopathic category of gastrointestinal disease starting to include them in the disorders in common with the CNS and the ENS, the so-called brain-gut diseases.

Department: Anatomical, Histological, Forensic and Locomotor System Sciences

Arianna Casini: arianna.casini@uniroma1.it

Asse trombina/PAR1 nella regolazione delle funzioni delle cellule di Schwann in condizioni normali e patologiche

Fabrizi Cinzia, De Santis Elena, Somma Francesca, de Franchis Valerio, Pompili Elena

Abstract

La trombina è una serin-proteasi in grado di esercitare numerosi effetti cellulari mediati principalmente dall'attivazione del recettore attivato dalle proteasi 1 (PAR1). Studi precedenti hanno dimostrato che le cellule di Schwann (SC) di ratto esprimono il recettore PAR1 e che la sua stimolazione con basse dosi di trombina o peptide agonista promuove il rilascio di fattori che favoriscono la neuritogenesi e la sopravvivenza neuronale (Pompili et al., 2017). Al contrario, la sua sovrastimolazione con alte concentrazioni di peptide agonista o di trombina promuove la demielinizzazione di fibre nervose preparate da espianti di nervo sciatico di ratto (Pompili et al., 2020). Il presente studio si è proposto di estendere questi primi risultati a cellule di Schwann umane (hSC) andando a valutare la presenza e il significato funzionale del PAR1 e degli altri membri della famiglia dei PAR (PAR2, PAR3 e PAR4). I risultati ottenuti, indicano che tutti i PAR sono presenti nelle colture primarie di hSC con il PAR1 che risulta predominante sugli altri. Questo dato è confermato anche in espianti di nervo sciatico di roditore e in sezioni di neuromi umani in cui il PAR1 appare presente nella zona adassonale di contatto tra la membrana interna della SC e l'assone.

La trombina può promuovere la proliferazione ma anche la morte cellulare a seconda delle condizioni (Turgeon et al. 1998; Ohuchi et al., 2009). Nel nostro sistema, la stimolazione con trombina induce la proliferazione delle hSC non provocando morte cellulare neanche alla dose maggiore utilizzata (100 U/ml). In accordo con esperimenti precedenti effettuati nelle SC di ratto, anche nelle hSC si osserva dopo stimolazione con trombina un rapido aumento del calcio intracellulare. Dati precedenti ottenuti in altri sistemi indicano che la trombina promuove l'attivazione di c-Jun con sua traslocazione nel nucleo. Nel sistema nervoso periferico, questo fattore di trascrizione è coinvolto nella riprogrammazione delle SC e nella rigenerazione dei nervi periferici in seguito a danno. I risultati mostrano un aumento significativo dell'intensità di fluorescenza nucleare per c-Jun conseguente al trattamento delle hSC con trombina. La trombina appare, quindi, comportarsi come un fattore in grado di indurre le SC ad assumere un fenotipo "repair". Questa ipotesi sembra essere confermata anche da dati ottenuti mediante real-time PCR. Tali risultati indicano, infatti, che nelle SC umane la trombina promuove un aumento della trascrizione genica per il fattore inibitorio della migrazione dei macrofagi (MIF) e per la metalloproteasi 2 (MMP2). È noto che il MIF accelera la rigenerazione dei nervi periferici e previene l'apoptosi delle SC (Nishio et al., 2002); l'MMP2 svolge un ruolo importante durante la re-mielinizzazione degli assoni lesionati (Lehmann et al., 2009).

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Elena Pompili: elena.pompili@uniroma1.it

The thrombin/PAR1 axis as regulator of Schwann cell functions in health and disease

Fabrizi Cinzia, De Santis Elena, Somma Francesca, de Franchis Valerio, Pompili Elena

Abstract

Thrombin is a serine protease exerting numerous cellular effects mediated mainly by activation of protease-activated receptor 1 (PAR1). Previous studies have shown that rat Schwann cells express the PAR1 receptor and that its stimulation with low doses of thrombin or agonist peptide induces the release of factors that promote neuritogenesis and neuronal survival (Pompili et al., 2017). In contrast, its overstimulation with high concentrations of agonist peptide or thrombin results in demyelination of nerve fibers from rat sciatic nerve explants (Pompili et al., 2020). The present study aimed to extend these initial findings to human Schwann cells (hSCs) by going on to evaluate the presence and functional significance of PAR1 and other PAR family members (PAR2, PAR3 and PAR4). The results obtained, indicate that all PARs are present in primary cultures of hSCs with a predominance of PAR1 over the others. This finding is also confirmed in sections of human neuromas in which PAR1 is more readily detectable than the other members of the PAR family; in particular, PAR1 appears to be present in the adaxonal contact zone between the SC inner membrane and the axon. Analysis performed in rodent sciatic nerve explants also indicates PAR1 as the predominant PAR receptor.

Thrombin can promote proliferation but also cell death depending on conditions (Turgeon et al. 1998; Ohuchi et al., 2009). In our system, stimulation with thrombin induces proliferation of hSCs not causing cell death even at the highest dose used (100 U/ml). Consistently with experiments performed in rat SCs, a rapid increase in intracellular calcium is also observed in hSC cells after stimulation with thrombin. Previous data obtained in other systems indicate that thrombin promotes c-Jun activation with its translocation into the nucleus (Hidding et al., 2002). In the peripheral nervous system, this transcription factor is involved in reprogramming of SCs and regeneration of peripheral nerves after damage (Jessen & Misky, 2022). Our results show a significant increase in nuclear fluorescence intensity for c-Jun resulting from treatment of hSCs with thrombin. Thrombin appears, therefore, to behave as a factor capable of inducing SCs to assume a "repair" phenotype. This hypothesis also seems to be confirmed by data obtained by real-time PCR. Indeed, these results indicate that in human SCs, thrombin promotes an increase in gene transcription for macrophage migration inhibitory factor (MIF) and metalloprotease 2 (MMP2). MIF is known to accelerate peripheral nerve regeneration and prevent apoptosis in SCs (Nishio et al., 2002); MMP2 plays an important role during remyelination of injured axons (Lehmann et al., 2009).

Department: Anatomical, Histological, Forensic and Locomotor System Sciences

Elena Pompili: elena.pompili@uniroma1.it

Analisi strumentale del movimento e intelligenza artificiale applicate alla medicina fisica e riabilitativa

Prof. Valter Santilli PO; Prof. Marco Paoloni PA; Prof. Massimiliano Mangone PA; Prof. Luca Di Sante PA; Dott. Andrea Bernetti RTDB; Dott. Francesco Agostini RTDA.

Abstract

Laboratorio di analisi del movimento: La valutazione strumentale del movimento (Gait Analysis) è attualmente uno strumento analitico essenziale per il settore biomedico, al fine di produrre valutazioni oggettive e precise del cammino. La caratterizzazione biomeccanica strumentale delle varie componenti del movimento (spazio-tempo, cinematica, cinetica ed elettromiografia di superficie), così come le loro variazioni rispetto ad una situazione normale, sono di grande rilevanza in ambito clinico e di ricerca per la diagnosi di particolari condizioni che includono uno dei sistemi coinvolti (neurologico, muscolo-scheletrico), nonché per la prognosi, l'approccio terapeutico e relativo follow-up. L'analisi del cammino viene solitamente eseguita in un laboratorio altamente specializzato, costituito da telecamere a infrarossi (8 telecamere digitali HD a infrarossi con frequenza di acquisizione di 100 fps); tali telecamere catturano le traiettorie dei markers applicati al paziente, consentendo così il calcolo delle variazioni angolari di ciascun segmento corporeo. Il processo analitico si basa su due piattaforme di forza che registrano le tre componenti della forza di reazione al suolo, le coordinate del Centro di Pressione (CoP) e il momento torcente; tali dati combinati con i dati cinematici permettono di calcolare i momenti e le forze articolari. Infiltrazioni ecoguidate: L'ecografia (US) è una metodica di imaging medico ampiamente disponibile, a basso costo, non invasivo e sicuro che consente l'osservazione in tempo reale; offre inoltre numerosi vantaggi come la portabilità, la possibilità di esami dinamici e ripetuti, il comfort del paziente e una facile reperibilità. Oltre al suo uso diagnostico, l'US è utilizzata come strumento ausiliario nelle procedure mini-invasive per ottenere una maggiore accuratezza. L'infiltrazione muscoloscheletrica ecoguidata ha un'ampia gamma di indicazioni nelle patologie articolari, muscolari, tendinee, nervose, gangliari e bursali. I corticosteroidi, gli anestetici locali, l'acido ialuronico e la tossina botulinica sono tra le sostanze più comunemente utilizzate in questo ambito.

Intelligenza artificiale: L'intelligenza artificiale (AI) si mostra promettente nel campo dell'imaging medico con recenti scoperte che applicano modelli di deep learning per l'acquisizione di dati, problemi di classificazione, segmentazione, sintesi e ricostruzione di immagini. I lavori più recenti in queste aree mostrano che gli algoritmi basati sul deep learning possono eguagliare e, in alcuni casi, superare i metodi di ricostruzione convenzionali in termini di qualità dell'immagine ed efficienza computazionale. Le tecniche di Data Mining (DM) e più specificamente di Machine Learning (ML) hanno suscitato molto interesse in campo medico, in quanto capaci di ottenere informazioni rilevanti da diversi contesti sanitari. Diversamente dall'inferenza parametrica statistica classica, il ML rientra nella classe dei metodi statistici induttivi che deducono dai dati, sia il modello che i suoi parametri e consentono di modellare relazioni non lineari e variabili. I modelli ML possono essere particolarmente utili nella definizione di mappature complesse, quando non esiste una relazione semplice ed evidente tra un ampio numero di parametri. L'utilizzo di queste tecniche in ambito medico sta cambiando il modo di approcciare i pazienti, perché potrebbe semplificare e accelerare i processi clinici. In effetti, vengono sempre più utilizzate per studiare i problemi legati alla colonna vertebrale, soprattutto nell'imaging radiologico. La postura può essere misurata dal rasterstereographic system formetric 4d. Questo dispositivo proietta sulla schiena del paziente una serie di strisce luminose parallele che vengono emesse da un proiettore di luce alogena; viene quindi realizzata una ricostruzione tridimensionale della superficie posteriore, utilizzando equazioni di triangolazione che trasformano le strisce e la loro corrispondente curvatura in un grafico a dispersione, ricostruendo la posizione delle vertebre, definendo le curvature e gli angoli correlati.

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Massimiliano Mangone: massimiliano.mangone@uniroma1.it

Research activities of physical and rehabilitation medicine.

Prof. Valter Santilli PO; Prof. Marco Paoloni PA; Prof. Massimiliano Mangone PA; Prof. Luca Di Sante PA; Dott. Andrea Bernetti RTDB; Dott. Francesco Agostini RTDA.

Abstract

Gait Analysis Laboratory: The instrumental assessment of movement (Gait Analysis) is currently an essential analytical tool for the biomedical sector, in order to produce objective and precise evaluations of human movement and posture. The biomechanical instrumental characterization of the various components of the movement (i.e., space-time, kinematics, kinetics, and surface electromyography, sEMG), as well as their variations with respect to a normal situation, are highly relevant in the clinical and research field for the diagnosis of particular conditions including one of the systems involved (neurological, musculoskeletal), as well as for the prognosis and therapeutic approach, as well as for their follow-up. Gait analysis is usually performed using a Motion Analysis Lab consisting of infrared cameras (8 infrared HD digital cameras with acquisition frequency of 100 fps); such cameras capture the trajectories of the markers, thus allowing the calculation of angular variations of each joint. The analytical process relies on two force platforms that record the 3 components of the reaction force to the ground, the coordinates of the Pressure Center (CoP) and the torque; such data combined with the kinematic data make it possible to calculate the moments and powers articular.

Ultrasound-guided injections: Ultrasound (US) is a widely available, low-cost, non-invasive, and safe medical imaging method that enables real-time observation. Ultrasound offers several advantages such as portability, the possibility of dynamic and repeated examinations, patient comfort, and availability. In addition to its diagnostic use, US has been proposed as an auxiliary tool in minimally invasive procedures to achieve an accurate puncture, recognize joint spaces. Ultrasound guided musculoskeletal injection has a wide range of indication in joint, muscle, tendon, nerve, ganglion and bursa pathologies. These are less invasive procedures and provide desirable results in short duration. Corticosteroids (steroids), local anesthetics, hyaluronic acid, and Botulinum Toxin are the most common substances injected into joints for this treatment.

Artificial Intelligence (AI) applications: Artificial intelligence (AI) shows promise in the field of medical imaging with recent breakthroughs applying deep learning models for data acquisition, classification problems, segmentation, image synthesis and image reconstruction. Recent efforts in these areas show that deep learning-based algorithms can match and, in some cases, eclipse conventional reconstruction methods in terms of image quality and computational efficiency across a host of clinical imaging applications. Data Mining (DM) and more specifically Machine Learning (ML) techniques have obtained much interest in the medical field to obtain relevant information from different medical data sets. Differently from classical statistical parametric inference, ML fits in the class of inductive statistical methods that infers from data both the model and its parameters and allows modeling nonlinear and multivariate relationships. ML models can be particularly useful in the definition of complex multivariate mappings when there is no evident simple relationship among the large number of parameters. The use of these techniques in medical areas is changing the way to approach the patients, because they could simplify and accelerate the clinical processes. Indeed, they are increasingly being used to study problems related to the spine, mostly in radiological imaging. Spinal posture was measured by the rasterstereographic system formetric 4d (diErs, international GmbH, schlangenbad, Germany). This device projects onto the patient's back a series of parallel light stripes that are emitted by a slide projector. A three-dimensional reconstruction of back surface is made using triangulation equations by transforming the stripes and their corresponding curvature into a scatter plot.

Department: Anatomical, Histological, Forensic and Locomotor System Sciences

Massimiliano Mangone: massimiliano.mangone@uniroma1.it

Ricerca clinica, biomeccanica, scienza di base nelle patologie osteoarticolari: stato dell'arte

Prof. Ciro Villani, Prof Stefano Gumina, Prof. Gianluca Cinotti, Prof. Giuseppe Giannicola, Prof. Pietro Persiani, Prof Carmine Zoccali, Dr. Vittorio Candela, Dr. Daniele De Meo

Abstract

Il prof. Villani esercita la sua attività di ricerca nell'ambito della chirurgia protesica di anca e di ginocchio, dell'ortopedia e traumatologia pediatrica. Ha supervisionato e diretto gruppi di ricerca sulla chirurgia funzionale delle paralisi cerebrali infantili, sulla osteogenesi imperfecta, sulle protesi d'anca anatomiche ad ancoraggio biologico, sulla chirurgia delle protesi di rivestimento. Assieme al Dr De Meo sono fondatori e responsabili del gruppo multidisciplinare M.I.T.O. (Malattie Infettive in Traumatologia ed Ortopedia), gruppo di studio ed attività clinica sulle infezioni osteoarticolari.

Il prof Gumina, il dott. Candela ed i loro collaboratori si occupano dello studio dell'articolazione gleno omerale, concentrando la loro attività scientifica sulla patologia traumatica, tendinea e degenerativa. In particolare, da anni si interessano del trattamento delle fratture complesse dell'omero prossimale con sistema di fili filettati bloccati e dell'eziopatogenesi della rottura della cuffia dei rotatori (Aspetti microscopici ed eziologici dello slaminamento tendineo; Cause biologiche di progressione della dimensione di rottura. Studio ultrastrutturale della microvascolarizzazione periferica tendinea).

Il prof Cinotti ed il suo team ha seguito due filoni di ricerca, uno sull'impiego di un sistemi di navigazione computerizzata per migliorare l'allineamento delle protesi di ginocchio (Combining different rotational alignment axes with navigation may reduce the need for lateral retinacular release in total knee arthroplasty" International Orthopaedics), ed uno su nuove tecniche chirurgiche che consentano una migliore preservazione della biomeccanica articolare del ginocchio protesizzato.

Il Prof. Giannicola ed il suo Elbow Team, hanno condotto diversi studi sul trattamento dei traumi complessi del gomito, sviluppando nuove classificazioni per le fratture-lussazioni e per le lesioni tendinee e legamentose, e sul trattamento delle sequele post-traumatiche. Ha realizzato studi sulle protesi del gomito, sul trattamento delle fratture e sul design di sistemi di osteosintesi e protesica. Il prof. Giannicola ha realizzato due brevetti (tutore anatomico articolato statico e dinamico e fissatore esterno transarticolare anatomico dinamico).

Il prof Persiani esercita la sua attività di ricerca nell'ambito della traumatologia e ortopedia pediatrica; è il responsabile ortopedico del centro di Osteodistrofia Congenita. Il suo gruppo di ricerca è riferimento per il trattamento delle deformità e delle fratture delle ossa lunghe nei pazienti affetti da osteogenesi imperfetta. Inoltre, la sua attività di ricerca si focalizza sulla diagnosi precoce e sul trattamento del piede torto del piede piatto.

Il Prof. Zoccali esercita la sua attività di ricerca prevalentemente nell'ambito dell'Ortopedia oncologica, suo campo di expertise. Insieme ai suoi collaboratori si dedica allo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche volte all'applicazione della navigazione collegata all'acquisizione di immagini TC intraoperatorie alla resezione di tumori dell'apparato muscolo scheletrico nonché di nuove tecniche di ricostruzione basate sulla tecnologia di stampa 3D, utilizzando sistemi additivi in polveri di titanio e sistemi di ricostruzione biologica e funzionale.

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Vittorio Candela: vittorio.candela@uniroma1.it

Research Activity of the Orthopaedics and Traumatology Section of the SAIMLAL Department

Prof. Ciro Villani, Prof Stefano Gumina, Prof. Gianluca Cinotti, Prof. Giuseppe Giannicola, Prof. Pietro Persiani, Prof Carmine Zoccali, Dr. Vittorio Candela, Dr. Daniele De Meo

Abstract

Prof Villani carries out his research activity in the field of hip and knee prosthetic surgery, orthopedics and pediatric traumatology. He has supervised and directed research groups on functional surgery of infantile cerebral palsy, on osteogenesis imperfecta, on biologically anchored anatomical hip prostheses, on resurfacing surgery. Together with Dr De Meo they are founders and managers of the multidisciplinary group M.I.T.O. (Infectious Diseases in Traumatology and Orthopedics), study group and clinical activity on osteoarticular infections.

Prof Gumina, Dr. Candela and their collaborators deal with the study of the glenohumeral joint, focusing their scientific activity on traumatic, tendon and degenerative pathology. They have been interested in the treatment of complex fractures of the proximal humerus with a system of blocked threaded wire and in the etiopathogenesis of rotator cuff tear (Microscopic and etiological aspects of double layered tear; Biological causes of tear size progression: inflammation of the axillary recess and increase in intra-articular temperature; Ultrastructural study of peripheral tendon microvasculature).

Prof. Cinotti and his team, followed two lines of research, one on the use of a computer navigation system to improve the alignment of knee prostheses (Combining different rotational alignment axes with navigation may reduce the need for lateral retinacular release in total knee arthroplasty" International Orthopaedics), and one on more physiological surgical techniques that allow for better preservation of the joint biomechanics of the prosthetic knee ("Improving tibial component alignment in total knee arthroplasty. Knee Surg Sports Traumatol Arthroscopy")

Prof. Giannicola and his elbow team conducted several clinical studies on the treatment of complex injuries of the elbow, developing new classifications of fracture-dislocations, ligaments and tendons injuries. He has published about the surgical treatment of post-traumatic sequelae, such as stiffness, chronic instability and proximal radio-ulnar synostoses. He investigated the results of different prosthetic replacements of the elbow and carried out anatomic studies about the anatomical variants of this joint. He is co-author of two industrial patents of two innovative devices (elbow brace and anatomic dynamic external fixator).

Prof Persiani carries out his research activity in the field of pediatric traumatology and orthopedics; in particular he is the orthopedic manager of the Congenital Osteodystrophy center. His research group is the reference for the treatment of deformities and fractures of the long bones in patients with osteogenesis imperfecta. Furthermore, his research activity focuses on the early diagnosis and treatment of clubfoot and flatfoot.

Dr Zoccali carries out his research activity mainly in oncological orthopedics, his field of expertise. Together with his collaborators, he is dedicated to the development of new surgical techniques aimed to the application of surgical navigation guided by intraoperative CT images for the resection of tumors of the musculoskeletal system as well as new reconstruction techniques based on 3D printing technology, using additive systems in titanium powders and biological and functional reconstruction systems.

Department: Anatomical, Histological, Forensic and Locomotor System Sciences

Vittorio Candela: vittorio.candela@uniroma1.it

Aspetti fisiopatologici del testicolo dei mammiferi

Prof. Elena Vicini, Prof. Angela Catizone

Abstract

L'obiettivo generale della nostra unità di ricerca è lo studio della funzione testicolare nei mammiferi, in condizioni normali e patologiche. Il testicolo svolge due importanti funzioni: la produzione di gameti maschili e degli ormoni sessuali. Queste sono regolate da segnali endocrini e paracrini che cooperano per mantenere l'omeostasi della funzione testicolare. Il testicolo contiene le cellule staminali spermatogoniali la cui attività biologica è essenziale per garantire la produzione continua di spermatozoi durante tutta la vita postnatale. In un individuo adulto, le cellule staminali spermatogoniali sono le uniche cellule staminali in grado di trasmettere le informazioni genetiche ed epigenetiche da una generazione alla successiva. La nostra unità di ricerca è composta da due gruppi che nel corso degli anni hanno contribuito a chiarire diversi aspetti della funzione testicolare normale e patologica nei mammiferi, come dettagliato di seguito:

1) Il gruppo della Prof.ssa Angela Catizone ha focalizzato la sua attenzione sulla presenza e sul ruolo del Fattore di crescita epatocitario HGF e del suo recettore c-MET nella organogenesi embrionale e nello sviluppo postnatale del testicolo. Ha poi analizzato il sistema HGF/c-MET nei tumori testicolari a cellule germinali (TGCG), seminomi e non seminomi in collaborazione con gruppi di ricerca nazionali ed internazionali. Questo gruppo ha dimostrato sia la presenza di HGF/c-Met nei diversi tipi di cellule testicolari, che una sua deregolazione nei TGCG. In seguito all'Accordo di Collaborazione con l'Agenzia Spaziale Italiana ASI questa unità di ricerca ha analizzato gli effetti della acuta/prolungata mancanza della forza di gravità in diverse linee di cellule e gli effetti che questa assenza determina sul metabolismo e sulla fisiopatologia della gonade maschile. I membri di tale unità hanno sviluppato esperienza e competenza, soprattutto nell'utilizzo di macchine che generano forze gravitazionali variabili (Random Position Machine RPM) e nella messa a punto di modelli tridimensionali, per meglio mimare le interazioni cellulari che avvengono in vivo. Tali modelli sperimentali sia coltivati in condizioni di gravità unitaria che in condizioni di microgravità simulata vengono attualmente usati per effettuare analisi dell'interazione cellulare, analisi dei fattori paracrini, analisi della espressione enzimatica in relazione alla steroidogenesi, citologia ed analisi ultrastrutturale, analisi del metabolismo e dello stress ossidativo.

2) Negli ultimi anni, il gruppo di ricerca guidato dalla Prof.ssa Elena Vicini, in collaborazione con altri membri del Dipartimento, ha studiato la regolazione del GDNF, un fattore di nicchia prodotto dalle cellule del Sertoli, essenziale per l'auto-rinnovamento della cellula staminale spermatogonale di mammifero. In collaborazione con gruppi internazionali, questo gruppo ha caratterizzato il compartimento spermatogonale, che include le cellule staminali e i progenitori, utilizzando l'analisi istologica convenzionale e il single-cell RNA-sequencing. Questi studi hanno dimostrato un incredibile grado di eterogeneità degli spermatozoi sia nell'uomo che nella scimmia. Sono stati identificati numerosi nuovi marcatori che potranno essere utilizzati per la purificazione e l'analisi funzionale delle cellule staminali spermatogoniali nei primati. Infine, questo gruppo ha studiato l'impatto dell'esposizione a inquinanti ambientali, sulle funzioni testicolari umane, utilizzando modelli in vitro, messi a punto precedentemente.

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Prof. Elena Vicini: elena.vicini@uniroma1.it

Physiopathological aspects of the mammalian testis

Prof. Elena Vicini, Prof. Angela Catizone

Abstract

The general aim of our research unit is the study of the mammalian male gonad under normal and pathological conditions. The testis fulfills two important functions: the production of male gametes and the production of sex hormones. These functions are regulated through endocrine and paracrine signals that cooperate to maintain testis homeostasis. The mammalian testis contains the spermatogonial stem cells whose biological activity sustains the continuous production of spermatozoa throughout life. Remarkably, the stem cells of spermatogenesis are the only stem cells in the adult body that can transmit its genetic and epigenetic information from one generation to the next. This research unit is composed by two research groups that contributed, over the years, to different aspects of normal and pathological testis function, as detailed below:

1) Prof. Angela Catizone research group focused his attention on the presence and role of hepatocyte growth factor HGF and its receptor c-MET in embryonic organogenesis and postnatal testis development. Then, this group analysed the HGF/c-MET system in testicular germ cell tumours (TGCG), seminomas and non-seminomas in collaboration with national and international research groups. Results demonstrated both the presence of HGF/c-MET in different testicular cell types and its deregulation in TGCG. In collaboration with the Italian Space Agency (ASI) under a Collaboration Agreement, this research group analysed the effects of the acute/prolonged microgravity exposure on different cell lines and the effects that this condition determines on the metabolism and physiopathology of the testis. The members of this unit have developed experience and expertise, especially in the use of machines that generate variable gravitational forces (i.e. Random Position Machine) and in the development of three-dimensional models that better mimic the cellular interactions that occur in vivo. These experimental models, both at unitary gravitational force and under simulated microgravity conditions, are currently used to perform cell-cell interaction analysis, analysis of paracrine factors, analysis of the enzymatic expression in relation to steroidogenesis, cytology and ultrastructural analysis, metabolism and oxidative stress analysis.

2) In the last few years, the research group lead by Prof. Elena Vicini, in collaboration with other member of the Department, has obtained several insights on the regulation of GDNF, a niche-derived factor, which is essential for the self-renewal of the mammalian spermatogonial stem cell. In collaboration with international groups, this group has characterized the spermatogonial compartment in primates using conventional histological analysis and up-to-date approach such as single-cell RNA-sequencing. The spermatogonial compartment includes the spermatogonial stem cells and the proliferating progenitors. These studies showed an astounding degree of spermatogonial heterogeneity both in human and non-human primates. Several novel markers were identified that will be important for the purification and functional analysis of the spermatogonial stem cells in primates. Finally, this group investigated the impact of environmental pollutants exposure, on human testicular functions, using an in vitro model.

Department: Anatomical, Histological, Forensic and Locomotor System Sciences

Prof. Elena Vicini: elena.vicini@uniroma1.it

Istologia Molecolare nel differenziamento normale e patologico

Francesco Fazi., Anna Riccioli., Claudia Giampietri, Antonio Filippini

Abstract

Le Unità di Ricerca che condividono la tematica “Meccanismi regolativi del differenziamento normale e patologico” della Sezione di Istologia ed Embriologia Medica studiano i meccanismi molecolari che presiedono l’insorgenza e la progressione tumorale in modelli di leucemie, carcinoma prostatico e melanoma.

L'attività di ricerca dell'Unità di Regolazione Epigenetica è focalizzata sull'identificazione dei meccanismi molecolari che regolano la crescita e il differenziamento di una varietà di sistemi cellulari normali e neoplastici. Questa Unità è coinvolta da diversi anni in studi per chiarire il contributo dei meccanismi epigenetici nel blocco del differenziamento mieloide e nella risposta terapeutica della Leucemia Mieloide Acuta (LAM). Più recentemente, questa Unità si è focalizzata sullo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per la LAM, basati sulla modulazione dell'omeostasi proteica, per superare gli effetti protettivi delle cellule stromali del midollo osseo. Inoltre, questa Unità è anche coinvolta in studi riguardanti il contributo del rilascio di calcio intracellulare da parte del Reticolo Endoplasmatico per evidenziare il suo ruolo nell'endocitosi, signaling e riciclo dell'EGFR nelle cellule tumorali. È interessante sottolineare che questa Unità è anche coinvolta in studi di nanotecnologia riguardanti la progettazione di nuove nanoparticelle di ferritina per trasferire DNA o piccole molecole specificamente ad un'ampia gamma di cellule tumorali.

L'attività di ricerca dell'Unità di “Regolazione dell’omeostasi tissutale” si interessa di individuare e caratterizzare i meccanismi molecolari e i processi biologici che sottendono l’insorgenza, la progressione e la metastatizzazione in diversi modelli tumorali. In particolare negli ultimi anni si è focalizzata sullo studio di molecole coinvolte nella staminalità e nella chemio- e radio-resistenza, individuando una specifica isoforma del recettore di membrana CD44 (CD44v8-10) come un nuovo marcatore di aggressività in cellule di carcinoma prostatico. Inoltre, l’Unità ha scoperto il ruolo del canale lisosomiale TPC2 nella neoangiogenesi e nella metastatizzazione in cellule di melanoma, nonché il ruolo della proteina c-Flip nella regolazione dell’autofagia sia in cellule sane che tumorali.

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Antonio Filippini: antonio.filippini@uniroma1.it

Molecular Histology of Normal and Pathological Cell Fate Determination

Francesco Fazi., Anna Riccioli., Claudia Giampietri, Antonio Filippini

Abstract

The Research Units sharing the topic "Regulatory mechanisms of normal and pathological differentiation" of the Section of Histology and Medical Embryology study the molecular mechanisms underlying tumor onset and progression in experimental models of leukemia, prostate cancer and melanoma.

The research activity of the Epigenetic Regulation Unit is focused on the identification of the molecular mechanisms regulating growth and differentiation of a variety of normal and neoplastic cell systems. This Unit has been involved for several years in studies to clarify the contribution of epigenetic mechanisms in the myeloid differentiation block and therapy response of Acute Myeloid Leukemia (AML). More recently, this Unit began to concentrate on the development of novel therapeutical approach targeting protein homeostasis in AML to overcome the protective effects of the bone marrow stromal cells. Moreover, this Unit is also involved in studies regarding the mechanisms that link the release of intracellular calcium from the Endoplasmic Reticulum to EGFR endocytosis, signaling and recycling in cancer, to clarify the contribution of these pathways to tumor development. Interestingly, this Unit is also involved in nanotechnology studies regarding the design of novel ferritin-dendrimer nanoparticles as transfecting agents to specifically target a wide range of cancer cells.

Moreover, the research activity of the "Regulation of tissue homeostasis" Unit is interested in identifying and characterizing the molecular mechanisms and biological processes that underlie the onset, progression and metastasis in different tumor models. In particular, in recent years our Unit has focused on the study of molecules involved in stem cell growth and in chemo- and radio-resistance, identifying a specific isoform of the CD44 membrane receptor (CD44v8-10) as a new marker of aggressiveness in prostate cancer cells. Furthermore, the Unit discovered the role of the lysosomal channel TPC2 in neo-angiogenesis and metastasis in melanoma cells, as well as the role of the c-Flip protein in the regulation of autophagy in both healthy and tumor cells.

Department: Anatomical, Histological, Forensic and Locomotor System Sciences

Antonio Filippini: antonio.filippini@uniroma1.it

L'Omeostasi del tessuto muscolare in condizioni fisiologiche e patologiche

Bouche' M., Coletti D., De Angelis L., Dobrowolny G, Madaro L., Musarò A., Sampolesi M.,

Abstract

L'obiettivo del gruppo di ricerca di Miogenesi è studiare l'omeostasi e la rigenerazione del muscolo in condizioni fisiopatologiche. Benchè ci siano numerose evidenze sperimentali riguardo la fisiopatologia delle malattie muscolari, i meccanismi molecolari che sono alla loro base non sono ancora ben compresi. E' noto che nelle miopatie la causa primaria dell'alterazione funzionale del muscolo è la perdita delle capacità rigenerative in seguito a danno associato ad eccessiva attività muscolare o a difetti nei processi anabolici. Il muscolo scheletrico è particolarmente suscettibile all'invecchiamento ed ai processi patologici, perdendo funzionalità, massa e forza. Tale declino di massa e performance è dovuto all'alterazione dell'integrità muscolare, al difetto delle cellule staminali muscolari ed alla sostituzione del tessuto contrattile con tessuto fibroso, alterando la composizione delle fibre muscolari. Sebbene vi siano numerose teorie, i meccanismi molecolari che caratterizzano la degenerazione del tessuto muscolare non sono ancora noti.

L'unità di ricerca di Miogenesi ha contribuito nel corso degli anni ad approfondire i meccanismi patogenici associati all'invecchiamento, alla cachessia muscolare e alle miopatie, contribuendo a definire i meccanismi di rigenerazione muscolare come descritto in seguito:

1. Ipertrofia, sarcopenia e cachessia

Abbiamo dimostrato che il fattore di crescita IGF-1 induce ipertrofia del muscolo scheletrico ed attenua l'atrofia associata all'invecchiamento, aumentando massa e forza in modelli sperimentali murini. Inoltre, abbiamo dimostrato che l'IGF-1 è un'importante miochina che promuove un'azione locale con impatto sistemico. Abbiamo poi dimostrato la deregolazione delle cellule satelliti e dei processi autofagici muscolari in condizioni di cachessia.

2. Comunicazione fisiopatologica tra muscolo e nervo

La comunicazione tra tessuto muscolare e nervoso è un meccanismo biologico cruciale, alterato in numerose condizioni patologiche: l'invecchiamento, la distrofia muscolare e la Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA). Recentemente abbiamo individuato i meccanismi molecolari della denervazione muscolare, suggerendo lo sviluppo di terapie farmacologiche attenuanti la perdita della sinapsi neuro-muscolare e la progressione della SLA, secondo un processo definito di "saving-back".

3. La distrofia muscolare e la rigenerazione

La distrofia di Duchenne è una patologia cronica refrattaria a differenti terapie, che mirano al ripristino dell'espressione della distrofina. I nostri studi hanno dimostrato che il microambiente distrofico interferisce e limita l'efficacia delle terapie volte al recupero del fenotipo patologico. Tale recupero è difficilmente raggiungibile nel danno cronico d'organo, in cui i segnali che portano alla sostituzione omeostatica del tessuto sano sono alterati, e, pertanto, la nicchia tissutale non è recettiva a cellule trapiantate e/o non fornisce i segnali trofici che garantiscono la sopravvivenza della distrofina nelle fibre.

4. Organoidi e cellule staminali come modello di patologie e drug-screening

Abbiamo sviluppato dei sistemi di colture 3D in grado di superare le limitazioni dei modelli sperimentali in vitro ad oggi disponibili, permettendo di capire in modo più approfondito il ruolo svolto da differenti tipi cellulari e le loro interazioni.

Dipartimento di Scienze anatomiche, istologiche, medico-legali e dell'apparato locomotore

Marina Bouché: marina.bouche@uniroma1.it

Muscle homeostasis in Physiological and Pathological Conditions

Bouche' M., Coletti D., De Angelis L., Dobrowolny G, Madaro L., Musarò A., Sampolesi M.,

Abstract

The general aim of the myogenic research units is to study muscle homeostasis and regeneration under normal and pathologic conditions. Although considerable information has accumulated regarding the physiopathology of muscle diseases, the associated molecular mechanisms are still poorly understood. It is generally accepted that the primary cause of functional impairment in different myopathy is a cumulative failure to repair damage, resulting from sustained muscular activity, related to an overall decrease in anabolic processes. The skeletal musculature is particularly susceptible to the effects of aging and diseases, undergoing a steady reduction in function and losing of its mass and strength. This decline in mass and functional performance is due to an overall decrease in muscle integrity as fibrotic invasions replace functional contractile tissue, and marked changes occur in muscle fiber composition, with a characteristic loss in the fastest most powerful fibers. This is partially due to an impairment of the muscle stem cell, including satellite cells (SCs). Despite numerous theories and intensive research, the principal molecular mechanisms underlying the process of muscle wasting are still unknown.

The myogenic research units contributed, over the years, to add new insights into the pathogenic mechanisms of muscle aging, cancer-associated cachexia, muscle diseases, and to define the mechanisms of muscle regeneration, as detailed below:

1. Hypertrophy, sarcopenia and cachexia

We demonstrated that muscle IGF-1 genes induce local skeletal muscle hypertrophy and attenuate age-related skeletal muscle atrophy, restoring and improving muscle mass and strength in mice. Interestingly, we demonstrate that IGF-1 represents an important myokine that promotes a local effort for a global impact, inducing health benefits. We demonstrated a deregulation of SCs and of the myofiber autophagy contributing to muscle wasting in cachexia.

2. Pathophysiological interplay between muscle and nerve

The connection between muscle and nerve is a crucial biological mechanism severely impaired in many pathologic conditions, as aging, muscular dystrophies, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. We recently disclosed the molecular mechanism that triggers functional denervation and suggests the possibility of developing a pharmacological intervention to attenuate muscle–nerve dysfunction, NMJ loss, and eventually ALS disease progression in a sort of “saving-back” process

3. Muscular dystrophy and regeneration

Duchenne muscular dystrophy is a chronic disease that is largely refractory to different type of therapies aimed to rescue dystrophin expression. Our studies demonstrated that the hostile dystrophic microenvironment interfere with, and limit, the efficacy of the efficient rescue of the pathological phenotype, expected by promising therapies. This is particularly challenging in the setting of chronic organ injury, where signals underlying homeostatic replacement of healthy tissue have been distorted, and thus the niche is not as receptive to transplanted cells and/or does not supply normal trophic signals to guarantee the survival of dystrophin fibers

4. Organoids and stem cells as a model for disease and drug screening

We developed functional 3D culture systems which represent valid models to overcome the limitations of already available in vitro models, increasing our understanding of the roles played by the various cell types and how they interact with each other.

Department: Anatomical, Histological, Forensic and Locomotor System Sciences

Marina Bouché: marina.bouche@uniroma1.it

Attività di Bioinformatica e Biologia Computazionale presso il Dipartimento di Scienze Biochimiche

Principal investigators: Alessandro Paiardini, Stefano Pascarella, Allegra Via

Other authors: Teresa Colombo (CNR), Veronica Morea (CNR), Chiara Pacelli (PhD student), Gianmarco Pascarella (PhD student), Gulia Toti (PhD student), Serena Rosignoli (PhD student), Dalila Boi (research fellow), Sara Breccia (research fellow), Martina Bianchi (PhD student), Damiano Parrone (PhD student), Dario Cannella (PhD student).

Experimental Collaborators: Serena Rinaldo, Giorgio Giardina, Francesca Cutruzzolà, Valerio Consalvi, Roberta Chiaraluce, Italia Anna Asteriti (CNR), Giulia Guarguaglini (CNR), Angela Tramonti (CNR), Andrea Ilari (CNR), Elisa Rubini (research fellow).

Abstract

La ricerca in bioinformatica presso il Dipartimento di Scienze Biochimiche è iniziata alla fine degli anni '80, e le competenze in questo settore sono cresciute e si sono consolidate nel tempo. Oggi diversi scienziati lavorano in quest'area insieme a colleghi della sezione CNR-IBPM. La ricerca si è tradizionalmente concentrata su molteplici linee: evoluzione delle proteine, analisi strutturale delle proteine, interazioni proteina-proteina, interazioni proteina-piccolo ligando, progettazione e scoperta di farmaci, predizione della struttura delle proteine, varianti proteiche coinvolte in patologie umane e infezioni, sviluppo di software e simili. Oltre alla Bioinformatica strutturale, l'analisi di dati "massivi" e "omici" è entrata recentemente a far parte delle competenze disponibili, soprattutto grazie alla collaborazione con la sezione del CNR.

Attualmente sono attive numerose e proficue collaborazioni con colleghi sia interni che esterni al Dipartimento, tra cui l'Industria (*GenomeUp*) e l'ISS.

Il poster riporterà alcuni esempi delle ricerche e dei risultati più rilevanti delle attività recenti, con l'obiettivo di illustrare il potere sinergico di combinare la bioinformatica con la ricerca sperimentale e di favorire nuove collaborazioni.

Ad esempio, progetti di ricerca in bioinformatica attivi nel Dipartimento comprendono:

- lo studio strutturale dell'evoluzione di varianti del SARS-CoV-2;
- lo studio genomico di alterazioni del metabolismo cellulare nel cancro;
- l'analisi della variabilità genetica in una popolazione di individui affetti da sindrome di Down;
- lo sviluppo di una piattaforma bioinformatica per facilitare analisi di modellazione molecolare e di disegno di farmaci;
- lo studio della riprogrammazione dei miRNA in seguito all'inibizione della trascrittasi inversa nel cancro alla prostata;
- lo sviluppo di una procedura computazionale a supporto di approccio di exon-skipping per l'intervento terapeutico nel cancro.

Oltre alla ricerca scientifica, molti sforzi vengono profusi nelle attività di formazione e insegnamento, poiché le competenze bioinformatiche sono sempre più richieste sia nella ricerca industriale che in quella accademica. Le attività didattiche comprendono: diversi corsi di Bioinformatica all'interno di corsi di laurea e master; un corso annuale di perfezionamento all'interno della scuola di dottorato BEMM; un corso annuale di formazione avanzata in Bioinformatica; e scuole estive. Molte di queste attività sono svolte sotto gli auspici e in collaborazione con ELIXIR Italia, il nodo italiano di ELIXIR, l'infrastruttura di ricerca europea per l'informazione sulle scienze della vita, di cui Sapienza è membro.

Dipartimento di Scienze biochimiche "Alessandro Rossi Fanelli"

Alessandro Paiardini, Stefano Pascarella, Allegra Via: stefano.pascarella@uniroma1.it

Bioinformatics and computational biology activities at the Department of Biochemical Sciences

Principal investigators: Alessandro Paiardini, Stefano Pascarella, Allegra Via

Other authors: Teresa Colombo (CNR), Veronica Morea (CNR), Chiara Pacelli (PhD student), Gianmarco Pascarella (PhD student), Gulia Toti (PhD student), Serena Rosignoli (PhD student), Dalila Boi (research fellow), Sara Breccia (research fellow), Martina Bianchi (PhD student), Damiano Parrone (PhD student), Dario Cannella (PhD student).

Experimental Collaborators: Serena Rinaldo, Giorgio Giardina, Francesca Cutruzzolà, Valerio Consalvi, Roberta Chiaraluce, Italia Anna Asteriti (CNR), Giulia Guarguaglini (CNR), Angela Tramonti (CNR), Andrea Ilari (CNR), Elisa Rubini (research fellow).

Abstract

Description of five ongoing research projects

Bioinformatics research at the Department of Biochemical Sciences has been ongoing since the late 1980s, and the expertise in this area has grown and consolidated over time. Today, several scientists work in this area along with colleagues from the CNR-IBPM section. Research has been traditionally focused on multiple areas: protein evolution, protein structural analysis, protein-protein interactions, protein-small ligand interactions, drug design and discovery, protein structure prediction, protein variants involved in human pathologies and infections, software development, and the like. In addition to structural Bioinformatics, “big” and “omics” data analysis has recently become part of the available expertise, mainly thanks to the collaboration with the CNR section. Many fruitful collaborations with colleagues within and outside the Department are currently active, including Industry ([GenomeUp](#)) and the ISS.

The poster will report a few examples of the most relevant research and results of recent activities, with the aim to illustrate the synergistic power of combining Bioinformatics with experimental research and to foster new collaborations.

For example, bioinformatics research projects active in the Department include:

- structural study of the evolution of the SARS-CoV-2 variants
- genomic study of cellular metabolism alterations in cancer
- analysis of genetic variability within a population of individuals affected by Down syndrome
- development of a bioinformatic platform to facilitate molecular modeling and drug-design analyses
- investigation of miRNA reprogramming following reverse transcriptase inhibition in prostate cancer
- development of a computational procedure to support exon-skipping for therapeutic intervention in cancer

Besides scientific research, many efforts are being spent in training and teaching activities as Bioinformatics expertise is becoming increasingly requested both in industrial and academic research. Teaching activities include: several Bioinformatics courses within both graduate and master courses; one yearly advanced course within the BEMM doctorate school; one yearly advanced training course in Bioinformatics; and summer schools. Several of these activities are carried out under the auspices and in collaboration with ELIXIR Italy, the Italian node of ELIXIR, the European Research Infrastructure for life-sciences information, of which Sapienza is member.

Department: "Alessandro Rossi Fanelli" Biochemical Sciences

Alessandro Paiardini, Stefano Pascarella, Allegra Via: stefano.pascarella@uniroma1.it

La biofisica molecolare come strumento per indagare la funzione delle proteine in fisiologia e patologia

Autori principali: M. Carmela Bonaccorsi di Patti, Martino L. di Salvo, Serena Rinaldo, Valerio Consalvi, Angelo Toto

Altri autori: Francesca Cutruzzolà, Alessandro Paiardini, Alessio Paone, Roberta Chiaraluca, Adriana E. Miele, Laura Cervoni, Sebastiana Angelaccio

Autori esterni a Sapienza: Isabel Nogues Gonzales (CNR), Adele Di Matteo (CNR), Alessandra Pasquo (ENEA)

Autori non strutturati: Alessia Parroni (borsista post-doc), Anna Barile (borsista post-doc), Claudio Graziani (dottorando), Matteo Amadei (dottorando), Simone Angeli (dottorando)

Abstract

Le interazioni tra proteine e i loro ligandi garantiscono la corretta trasduzione del segnale in risposta a diversi stimoli. I ligandi delle proteine includono metaboliti, piccoli composti, metalli essenziali e altre macromolecole come proteine e acidi nucleici. Qui presentiamo alcuni studi incentrati sui meccanismi molecolari che controllano le cascate regolatorie, tra cui la regolazione fine per opera di diversi effettori, l'attivazione di molteplici bersagli molecolari e la regolazione dell'espressione genica.

Stiamo effettuando studi su sistemi monocomponenti di membrana per caratterizzare la loro interazione con i segnali ambientali (nutrienti e complessi redox), mediante strutture di nanodischi, spettroscopia e microcalorimetria ITC. Il nostro obiettivo è capire come i batteri regolano le concentrazioni di c-di-GMP, un secondo messaggero che controlla la formazione del biofilm, particolarmente importante per le infezioni croniche.

Oltre ai nutrienti, siamo interessati anche alla capacità dei microrganismi di percepire la presenza di oligoelementi essenziali come il ferro. In particolare, stiamo investigando il ruolo di un cluster [2Fe-2S] nella stabilità proteica e nel legame con il DNA da parte dei repressori trascrizionali di lievito dipendenti dal ferro, mediante microcalorimetria DSC e tecniche spettroscopiche (CD e fluorescenza).

L'ambiente può condizionare il metabolismo e produzione di cofattori. Nei nostri studi, ci siamo concentrati sugli enzimi coinvolti nel metabolismo della vitamina B6, sugli enzimi PLP-dipendenti e su regolatori PLP-dipendenti coinvolti in vari metabolismi centrali, sia nei batteri che nell'uomo, cercando di chiarire la relazione struttura-funzione e il coinvolgimento nelle patologie.

A valle del riconoscimento del segnale, le proteine adattatrici effettuano interazioni proteina-proteina (PPI, che coinvolgono domini SH2, SH3 e PDZ) che collegano l'evento di segnalazione alle proteine bersaglio, rilevanti per il cancro e le malattie degenerative. Le PPI sono studiate con metodologie di cinetica veloce e ultrarapida (*stopped-flow* e *T-jump*). In questo contesto, le mutazioni missenso possono alterare la struttura e la stabilità delle proteine, perturbando le interfacce di legame e compromettendone la funzione. Le analisi biofisiche (CD, spettroscopia UV-visibile e di fluorescenza) delle varianti missenso riscontrate nel cancro vengono effettuate anche per comprendere le basi molecolari delle malattie, al fine di progettare farmaci personalizzati su misura per la singola variante.

Tutte le tecniche e le competenze sopra elencate sono disponibili presso il DSB e facilmente accessibili ai gruppi di ricerca interessati, come riassunto nei poster metodologici presentati dal nostro Dipartimento. Maggiori informazioni sono disponibili sulla piattaforma Ricerc@Sapienza.

Dipartimento di Scienze biochimiche "Alessandro Rossi Fanelli"

Martino Luigi Di Salvo: martino.disalvo@uniroma1.it

Molecular Biophysics as a Tool to Unveil the Mechanism of Protein Function in Physiology and Pathology

Autori principali: M. Carmela Bonaccorsi di Patti, Martino L. di Salvo, Serena Rinaldo, Valerio Consalvi, Angelo Toto

Altri autori: Francesca Cutruzzolà, Alessandro Paiardini, Alessio Paone, Roberta Chiaraluce, Adriana E. Miele, Laura Cervoni, Sebastiana Angelaccio

Autori esterni a Sapienza: Isabel Nogues Gonzales (CNR), Adele Di Matteo (CNR), Alessandra Pasquo (ENEA)

Autori non strutturati: Alessia Parroni (borsista post-doc), Anna Barile (borsista post-doc), Claudio Graziani (dottorando), Matteo Amadei (dottorando), Simone Angeli (dottorando)

Abstract

Interactions between proteins and their ligands ensure the correct signal transduction in response to several stimuli. Protein ligands include metabolites, small compounds, essential metals and other macromolecules such as proteins and nucleic acids. Here we present studies focused on the molecular mechanisms controlling regulatory cascades, including effectors tuning, target activation and regulation of gene expression.

We have studied membrane one-component systems to characterize their interaction with environmental cues (nutrients and redox shuttles), by means of nanodisc scaffolds, spectroscopy and microcalorimetry ITC. We aim at understanding how bacteria tune the biofilm-controlling second messenger c-di-GMP, particularly relevant to chronic infections.

Beyond nutrients, the capability to sense essential trace elements such as iron is also investigated. The role of a [2Fe-2S] cluster in protein stability and DNA binding by yeast iron-responsive transcriptional repressors is studied by microcalorimetry DSC and spectroscopic (CD and fluorescence) techniques.

Environment can also condition metabolism and cofactor production. We have focused on vitamin B6 metabolic enzymes, PLP-dependent enzymes and regulators involved in central metabolism (both in bacteria or in human diseases), trying to elucidate structure-function relationship and pathology involvement.

Downstream of the signal recognition, adapter proteins perform protein-protein interactions (PPIs, involving SH2, SH3, PDZ domains) linking the signaling event to target protein(s) which are relevant for cancer and degenerative disease. PPIs are studied by means of fast and ultrafast kinetic methodologies, such as stopped-flow and temperature jump (T-jump). In this context, missense mutations may alter protein structure and stability, thus perturbing binding interfaces and impairing protein function. Biophysical analyses (CD, UV-visible and fluorescence spectroscopy) of missense variants found in cancer are also carried out to unveil the molecular basis of diseases, required to finally design personalized drugs tailored to the individual variant.

All the techniques listed above and the expertise are available at DSB and readily accessible to interested research groups, as summarized in the methodological posters presented by our Department. More info is available on the Ricerc@Sapienza platform.

Department: "Alessandro Rossi Fanelli" Biochemical Sciences

Martino Luigi Di Salvo: martino.disalvo@uniroma1.it

Le Biotecnologie: dalla diagnosi alla terapia

Principal authors: Maria Luisa Mangoni, Bruno Casciaro, Paola Baiocco, Alberto Boffi, Alessandra Bonamore, Alberto Macone

Unstructured authors: Lorenzo Barolo (research fellow), Floriana Cappiello (research fellow), Maria Rosa Loffredo (research fellow), Elena Puglisi (PhD student), Alessio Incocciati (PhD student)

Abstract

Le biotecnologie sono considerate tra tecnologie di frontiera più promettenti per i prossimi decenni. Esse utilizzano organismi viventi o parti di essi per realizzare diversi prodotti che svolgono un ruolo fondamentale in molti aspetti della vita quotidiana, quali sostanze chimiche e materiali prodotte in modo ecocompatibile, nuovi farmaci e terapie e strumenti diagnostici avanzati. In particolare, le biotecnologie guidano il cambiamento nella gestione delle malattie, puntando alla medicina preventiva e personalizzata attraverso lo sviluppo di trattamenti farmacologici mirati e di strumenti diagnostici per varie patologie, tra cui il cancro, malattie neurodegenerative e infettive.

Il Dipartimento di Scienze Biochimiche "A. Rossi Fanelli" ha una forte tradizione in questo settore e da anni contribuisce al progresso delle biotecnologie, in particolare nello sviluppo di nuovi farmaci a base di peptidi (peptidi antimicrobici con proprietà espandenti), di sistemi di rilascio a base di proteine (nanoparticelle ingegnerizzate di ferritina), nonché di sistemi innovativi per la diagnosi precoce del morbo di Alzheimer.

Per quanto riguarda i farmaci a base di peptidi, i peptidi antimicrobici derivati dalla pelle di rana sono molto promettenti come nuovi agenti antifettivi. Hanno un ampio spettro di attività, non solo contro i batteri ma anche contro virus, parassiti e cellule tumorali; inoltre, grazie al loro meccanismo d'azione perturbatore della membrana, riducono lo sviluppo di resistenze. Sono inoltre dotati di caratteristiche immunomodulatorie, oltre che di proprietà cicatrizzanti. Nel complesso, questi peptidi, nella loro forma libera o coniugata ai nanosistemi di rilascio di farmaci, rappresentano molecole interessanti per lo sviluppo di nuovi antimicrobici per contrastare la diffusione di ceppi multiresistenti.

Tra i sistemi di rilascio dei farmaci, la ferritina è uno dei nanovettori più promettenti. Poiché è una proteina naturalmente deputata ad immagazzinare il ferro, essa può anche essere progettata per immagazzinare e rilasciare altre molecole, inclusi farmaci, peptidi terapeutici e acidi nucleici, proteggendoli dalla degradazione e indirizzandoli al contempo a cellule specifiche. Inoltre, la ferritina può essere ingegnerizzata per migliorarne il targeting e la penetrazione cellulare. I sistemi di somministrazione di farmaci basati sulla ferritina sono attualmente studiati per applicazioni terapeutiche, tra cui la terapia del cancro e la terapia genica.

Lo sviluppo di sistemi per la diagnosi precoce delle malattie neurodegenerative è un altro fiore all'occhiello del nostro Dipartimento, che prevede il rilevamento di biomarcatori retinici in grado di tracciare nel tempo i cambiamenti biologici associati alla malattia di Alzheimer. Recentemente, la ricerca si è concentrata sui depositi di amiloide e della proteina tau nella retina come potenziali biomarcatori al fine di sviluppare test prognostici per la previsione e la stadiazione dell'Alzheimer e per la valutazione dei trattamenti medici.

Dipartimento di Scienze biochimiche "Alessandro Rossi Fanelli"

Alessandra Bonamore: alessandra.bonamore@uniroma1.it

Biotechnology: from diagnosis to therapy

Principal authors: Maria Luisa Mangoni, Bruno Casciaro, Paola Baiocco, Alberto Boffi, Alessandra Bonamore, Alberto Macone

Unstructured authors: Lorenzo Barolo (research fellow), Floriana Cappiello (research fellow), Maria Rosa Loffredo (research fellow), Elena Puglisi (PhD student), Alessio Incocciati (PhD student)

Abstract

Biotechnology is regarded as one of the most promising frontier technologies for the coming decades. It uses living organisms or parts of them to make different products that play a pivotal role in many aspects of everyday life, supplying environmentally friendly chemicals and materials, new drugs and therapeutics, and advanced diagnostic tools. Particularly, biotechnology drives change in disease management, pointing to preventive and personalized medicine through the development of targeted pharmacological treatments and diagnostic tools for various pathologies, including cancer, neurodegenerative and infectious diseases.

The Department of Biochemical Sciences "A. Rossi Fanelli" has a strong tradition in this sector and has been contributing to the progress of biotechnology for years, especially in the development of new peptide-based drugs (antimicrobial peptides with expanding properties), protein-based delivery systems (engineered ferritin nanoparticles), as well as innovative systems for early diagnosis of Alzheimer's disease.

Concerning peptide-based drugs, antimicrobial peptides derived from frog skin hold great promise as new anti-infective agents. They have a broad spectrum of activity, not only against bacteria but also against viruses, parasites, and cancer cells; in addition, due to their membrane-perturbing mechanism of action, they reduce the development of resistance. They are also endowed with immunomodulatory features, as well as wound-healing properties. Overall, these peptides, either in their free or conjugated form to drug delivery nanosystems, represent interesting molecules for the development of new antimicrobials to counteract the spread of multidrug-resistant strains.

Among drug delivery systems, ferritin is one of the most promising nanocarriers. Because it is a naturally occurring protein that can store iron, it can also be engineered to store and release other molecules, including drugs, therapeutic peptides, and nucleic acids, protecting them from degradation while targeting them to specific cells. Additionally, ferritin can be engineered to improve its targeting and penetration into cells. Ferritin-based drug delivery systems are currently studied for therapeutic applications, including cancer therapy and gene therapy.

The development of systems for the early diagnosis of neurodegenerative diseases is another flagship of our Department, involving the detection of retinal biomarkers capable of tracking biological changes associated with Alzheimer's Disease (AD) over time. Recently, research focused on amyloid and tau deposition in the AD retina as a source of potential biomarkers to become a prognostic tool for AD prediction and staging and for the evaluation of medical treatments.

Department: "Alessandro Rossi Fanelli" Biochemical Sciences

Alessandra Bonamore: alessandra.bonamore@uniroma1.it

Biologia strutturale di proteine coinvolte in patologie umane

Francesca Cutruzzolà, Stefano Gianni, Carlo Travaglini Allocatelli, Beatrice Vallone, Annarita Fiorillo

Giorgio Giardino, Adriana E. Miele, Laura Cervoni, Lucia Marcocci, Paola Pietrangeli, Angelo Toto, Serena Rinaldo, Roberto Contestabile, Alessio Paone

Collaboratori: (IBPM-CNR) Adele Di Matteo, Andrea Ilari, Gianni Colotti, Angela Tramonti, Linda Celeste Montemiglio, Linda Savino.

Collaboratori non strutturati: Sharon Spizzichino (post-doc), Caterina Nardella (post-doc), Livia Pagano (post-doc), Francesca Romana Liberati (PhD), Federica di Fonzo (PhD), Agnese Riva (PhD), Awa Diop (PhD), Valeria Pennacchietti (PhD), Mariana Di Felice (PhD)

Abstract

Le proteine sono responsabili di molti compiti della vita cellulare, ricevono segnali dall'esterno e orchestrano la risposta intracellulare. Una produzione non bilanciata, il malfunzionamento o cambiamenti nell'attività e nella stabilità delle singole proteine causano patologie. Il nostro obiettivo è determinare le caratteristiche strutturali che controllano l'attività, la stabilità e l'aggregazione delle proteine umane, e chiarire come l'interazione con altre molecole possa regolarne la struttura e la funzione. Gli esempi selezionati includono obiettivi importanti coinvolti in stati patologici chiave come il cancro e le malattie genetiche, nonché nelle interazioni ospite-patogeno.

Negli ultimi anni è stata determinata la struttura tridimensionale di molte proteine di interesse biomedico. Esempi recenti includono enzimi come la serina idrossimetiltransferasi (SHMT), importante nel metabolismo del cancro. Abbiamo chiarito la struttura e la dinamica di SHMT, da sola o in complesso con il suo regolatore a RNA, fornendo spunti importanti per progettare strategie terapeutiche innovative basate sull'RNA che abbiano come bersaglio il metabolismo cellulare.

Inoltre, diversi domini proteici appartenenti ad altre proteine correlate a malattie umane, come SHP2, Grb2 and Gab2, coinvolte in diversi tipi di tumore, e FMRP coinvolti nel ritardo mentale X fragile, sono stati caratterizzati mediante studi di ripiegamento e legame, sia in isolamento che nel contesto della loro struttura fisiologica multidominio. Le varianti patologiche dei bersagli scelti sono caratterizzate per valutare la propensione a formare aggregati amiloidi con tipica struttura fibrillare, potenzialmente importanti nel causare stati patologici.

Dipartimento di Scienze biochimiche "Alessandro Rossi Fanelli"

Carlo Travaglini Allocatelli: carlo.travaglini@uniroma1.it

Structural biology studies of proteins involved in human diseases and their complexes with ligands

Francesca Cutruzzolà, Stefano Gianni, Carlo Travaglini Allocatelli, Beatrice Vallone, Annarita Fiorillo

Giorgio Giardina, Adriana E. Miele, Laura Cervoni, Lucia Marcocci, Paola Pietrangeli, Angelo Toto, Serena Rinaldo, Roberto Contestabile, Alessio Paone

Collaborators: (IBPM-CNR) Adele Di Matteo, Andrea Ilari, Gianni Colotti, Angela Tramonti, Linda Celeste Montemiglio, Linda Savino.

Non-structured collaborators: Sharon Spizzichino (post-doc), Caterina Nardella (post-doc), Livia Pagano (post-doc), Francesca Romana Liberati (PhD), Federica di Fonzo (PhD), Agnese Riva (PhD), Awa Diop (PhD), Valeria Pennacchietti (PhD), Mariana Di Felice (PhD)

Abstract

Proteins are responsible for many tasks of cellular life, receive signals from outside and orchestrate the intracellular response. Unbalanced production, malfunction or changes in the activity and stability of individual proteins cause pathologies. Our aim is to determine the structural features controlling activity, stability, and aggregation of human proteins, and to clarify how interaction with other molecules can regulate their structure and function. The selected examples include important targets involved in key pathological states such as cancer and genetic diseases, as well as in host-pathogen interactions.

Over the last years, the three-dimensional structure of several proteins of biomedical interest was determined. Recent examples include enzymes such as Serine Hydroxymethyltransferase (SHMT), important in cancer metabolism. We have clarified how the structure and dynamics of SHMT, either alone or in complex with its RNA regulator, provide clues to design innovative RNA-based therapeutic strategies targeting cellular metabolism.

In addition, several protein domains belonging to other proteins related to human diseases, such as SHP2, Grb2 and Gab2, involved in several types of cancer, and FMRP involved in fragile X-mental retardation, were characterized by folding and binding studies, both in isolation and in the context of their physiological supra-domain structure. Pathological variants of the chosen targets are characterized to assess the propensity to form amyloid aggregates with typical fibrillar structure, potentially leading to pathological states.

Department: "Alessandro Rossi Fanelli" Biochemical Sciences

Carlo Travaglini Allocatelli: carlo.travaglini@uniroma1.it

Regolazione della segnalazione cellulare e del metabolismo nella fisiologia e nel cancro

Marzia Arese, Maria Rosaria Fullone, Rossella Miele, Fabio Altieri, Margherita Eufemi, Silvia Chichiarelli, Alessio Paone, Martino Luigi di Salvo, Roberto Contestabile, Angela Tramonti, Alessia Parroni, Anna Barile, Claudio Graziani, Sara Di Russo, Amani, Francesca Romana Liberati, Benedetta Sprovera

Abstract

La regolazione del metabolismo e le vie di segnalazione giocano un ruolo fondamentale nella fisiologia cellulare e nei processi patologici. La delucidazione dei meccanismi dell'omeostasi della vitamina B6, le cui disfunzioni provocano gravi malattie neurologiche e sono presumibilmente coinvolte nell'insorgenza e nello sviluppo del cancro, è uno dei nostri obiettivi di ricerca. In questo contesto, abbiamo studiato la regolazione allosterica della piridossina fosfato ossidasi (PNPO), un enzima cruciale nel metabolismo della vitamina B6, e le basi molecolari della deficienza di PNPO, una grave forma di encefalopatia causata da mutazioni nel gene PNPO. Inoltre abbiamo osservato che i livelli di vari aminoacidi compresi serina e glicina, la cui produzione è mediata da un enzima vitamina B6-dipendente (SHMT) giocano un ruolo importante nei meccanismi che regolano la formazione di metastasi nel cervello da parte di cellule di tumore al seno e al polmone. Poiché lo stress ossidativo e nitrosativo rappresentano elementi di rilievo nel metabolismo del cancro, la nostra ricerca si concentra anche sull'analisi dei parametri funzionali mitocondriali (OCR, MMP) e marcatori di stress (ROS, 3-NT) in modelli di cellule tumorali, in normossia o ipossia. È inoltre valutata la capacità di xenobiotici di determinare un incremento nella produzione di specie reattive (ROS, RNS) e favorire la trasformazione cellulare, la riprogrammazione metabolica o la transizione metastatica. I nostri risultati evidenziano il coinvolgimento dello stress ossidativo/nitrosativo nell'alterazione delle vie di segnalazione redox coinvolte nella patogenesi del cancro. La prokineticina 2 è un'adipochina coinvolta nel controllo della secrezione dell'ormone ipotalamico e nella modulazione di comportamenti complessi come l'assunzione di cibo e il bere. La disregolazione di questo sistema può portare a neuroinfiammazione, cancro e obesità. I nostri recenti risultati mostrano che MRAP2 si lega alla regione N-terminale del recettore 2 della prokineticina (PKR2), impedendo la glicosilazione e quindi la corretta localizzazione del recettore. Quindi MRAP2 modula l'assunzione di cibo agendo come un inibitore endogeno di PKR2. I risultati di questo studio identificano PKR2 e MRAP2 come possibile nuovo bersaglio per lo sviluppo di farmaci per l'obesità. Inoltre, nel contesto delle diverse vie di trasduzione del segnale, l'obiettivo delle nostre indagini è la funzione di PDIA3 (Protein Disulfide Isomerase Family A Member 3), STAT3 (Signal Transducer And Activator Of Transcription 3) e delle PTM di STAT3 nelle cellule tumorali e in condizioni di stress, dove queste proteine sono coinvolte sia da sole che in complesso tra loro. Gli studi su PDIA3 mirano a definire diversi ligandi come inibitori specifici che possono anche interferire con l'interazione tra PDIA3/STAT3. Infatti, queste proteine svolgono un ruolo chiave nel metabolismo cellulare rispetto a condizioni di stress, infiammazione e inquinanti ambientali, e sono potenziali biotarget di composti bioattivi naturali nelle malattie oncologiche e disregolazione.

Dipartimento di Scienze biochimiche "Alessandro Rossi Fanelli"

Roberto Contestabile: claudio.graziani@uniroma1.it

Cell signaling and metabolic regulation in physiology and cancer

Marzia Arese, Maria Rosaria Fullone, Rossella Miele, Fabio Altieri, Margherita Eufemi, Silvia Chichiarelli, Alessio Paone, Martino Luigi di Salvo, Roberto Contestabile, Angela Tramonti, Alessia Parroni, Anna Barile, Claudio Graziani, Sara Di Russo, Amani, Francesca Romana Liberati, Benedetta Sprovera

Abstract

Metabolism regulation and signaling pathways play a fundamental role in cell physiology and in pathological processes. The elucidation of vitamin B6 homeostasis mechanisms, whose dysfunctions result in severe neurological diseases and are presumably involved in cancer onset and development, is one of our research targets. In this context, we have investigated the allosteric regulation of pyridoxine phosphate oxidase (PNPO), a crucial enzyme in vitamin B6 metabolism, and the molecular basis of PNPO deficiency, a severe form of encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene. We found that glutamate, serine and glycine physiologically released in brain microvessels are involved in the metastatic potential of breast and lung cancer cells that, in order to extravasate from the brain microvasculature and infiltrate the brain parenchyma, need to reprogram their metabolism. Since oxidative and nitrosative stress are hallmarks of cancer metabolism, our recent research is also focused on the analysis of mitochondrial functional parameters (OCR, MMP) and nitrosative stress markers (ROS, 3-NT) in human cancer cell models, under normoxia or hypoxia. The ability of xenobiotics and environmental contaminants to increase the production of reactive species (ROS, RNS) is also evaluated, as the induction of stress may favor cell transformation, metabolic reprogramming or metastatic transition. Our results highlight the involvement of oxidative/nitrosative stress in the alteration of the physiological redox signaling pathways involved in the pathogenesis of cancer. Prokineticin 2 is an adipokine involved in the control of hypothalamic hormone secretion and in the modulation of complex behaviors such as food intake and drinking. Dysregulation of this system can lead to neuroinflammation, cancer, and obesity. Our recent results show that MRAP2 binds to the N-terminal region of prokineticin receptor 2 (PKR2), preventing glycosylation and thus proper localization of the receptor. MRAP2 thus modulates food intake and acts as an endogenous inhibitor of PKR2. The results of this study identify PKR2 and MRAP2 as potential new targets for the development of drugs for obesity. Moreover, in the context of a different signaling pathway, the aim of our investigations is to understand the function of PDIA3, STAT3 and the PTMs of STAT3 in cancer cells and in stress conditions, where these proteins are both involved alone and in a complex between them. Studies on PDIA3 are aimed at defining different ligands as specific inhibitors that can also interfere with the interaction between PDIA3/STAT3. In fact, these proteins play a key role in cellular metabolism with respect to stress conditions, inflammation and environmental pollutants, and they are potential biotargets of natural bioactive compounds in oncological and dysregulation diseases.

Department: "Alessandro Rossi Fanelli" Biochemical Sciences

Roberto Contestabile: claudio.graziani@uniroma1.it

Ruolo della infiammazione e delle alterazioni metaboliche nei processi di invecchiamento e nelle malattie degenerative

Anna Scotto d' Abusco, Alessia Mariano, Luciana Mosca, Daniel Di Risola, Roberto Mattioli, Simona Lanzillotta, Sara Pagnotta, Eugenio Barone, Antonella Tramutola

Alessia Mariano (Post-Doc), Daniel Di Risola (PhD student), Sara Pagnotta (Post-Doc), Simona Lanzillotta

Abstract

Uno stato pro-infiammatorio è una caratteristica comune del normale processo di invecchiamento e di diversi disturbi degenerativi che si verificano in diverse regioni anatomiche. Inoltre, gli effetti dei processi infiammatori sull'organismo possono portare a una compromissione del metabolismo energetico cellulare, con conseguenze negative per la salute. Nel DSB siamo interessati a valutare i meccanismi molecolari attraverso i quali le condizioni pro-infiammatorie promuovono lo sviluppo di malattie articolari e di disturbi neurodegenerativi.

L'osteoartrite (OA) è una malattia degenerativa e infiammatoria che colpisce la cartilagine articolare. La produzione di citochine e chemochine stimola la degradazione della cartilagine attraverso l'iperattivazione delle metalloproteasi della matrice (MMP). L'uso di nutraceutici, come ad esempio glucosamina ed estratti di piante, è stato proposto per il trattamento dell'OA con risultati positivi. Ad oggi, i nostri dati hanno mostrato che sia le molecole purificate che gli estratti di piante possono ridurre i mediatori infiammatori associati all'OA. In particolare, una sostanza derivata dalla glucosamina è stata dimostrata molto efficace nel ridurre l'infiammazione causata da OA in esperimenti condotti sia in vitro che in vivo. L'estratto di radice di *Harpagophytum procumbens* ha dimostrato di agire sia sulla nocicezione che sui processi infiammatori in modo significativo.

In parallelo, gli effetti neuroprotettivi dei polifenoli naturali, derivanti da diversi oli vegetali o alimenti, come l'olio extra vergine d'oliva, sono stati studiati mediante tecniche di estrazione all'avanguardia ed esaminati in modelli animali e cellulari di patologie neurodegenerative, mettendo in evidenza le proprietà antiossidanti e antinfiammatorie di questi composti. In particolare, oleaceina e l'oleocantale, due importanti polifenoli presenti esclusivamente nell'olio d'oliva, si stanno rivelando estremamente efficaci nel contrastare le reazioni infiammatorie. Infine, lo studio dell'effetto delle alterazioni del segnale dell'insulina nel cervello sull'invecchiamento, ha dimostrato che esse influenzano negativamente la bioenergetica mitocondriale e il metabolismo cellulare. In questo contesto, nel DSB il nostro gruppo di ricerca si è focalizzato sullo studio della malattia di Alzheimer (AD) e della sindrome di Down, quest'ultima considerata una forma genetica di AD, ed i risultati ottenuti hanno evidenziato una stretta connessione tra insulino-resistenza cerebrale e i processi neuro-infiammatori, che contribuiscono alla neurodegenerazione.

Dipartimento di Scienze biochimiche "Alessandro Rossi Fanelli"

Antonella Tramutola: antonella.tramutola@uniroma1.it

Inflammation and metabolic alterations in aging and degenerative disorders

Anna Scotto d' Abusco, Alessia Mariano, Luciana Mosca, Daniel Di Risola, Roberto Mattioli, Simona Lanzillotta, Sara Pagnotta, Eugenio Barone, Antonella Tramutola

Alessia Mariano (Post-Doc), Daniel Di Risola (PhD student), Sara Pagnotta (Post-Doc), Simona Lanzillotta

Abstract

A pro-inflammatory state is a common feature of normal aging process and of several degenerative disorders occurring in different anatomical regions. Moreover, inflammatory process impact on cell energy metabolism creating a perfect storm favoring cells dysfunction. At DSB we are interested at evaluating the molecular mechanisms through which pro-inflammatory conditions promote the development of joint diseases and of neurodegenerative disorders.

Osteoarthritis (OA) is a degenerative and inflammatory disease that affects the joint cartilage. The production of cytokines and chemokines stimulates the cartilage degradation through the hyperactivation of matrix metalloproteases (MMPs). The use of nutraceuticals, e.g., glucosamine and plant extracts, has been proposed for treating OA with successful outcomes. Our results showed that both purified molecules and plants extracts can decrease the inflammatory mediators associated with OA. In particular, a glucosamine-derivative has been shown to be very effective in counteract, inflammation in in vitro and in animal models of OA. The extract from *Harpagophytum procumbens* root has been shown able to interfere with nociceptive and inflammatory pathways.

In parallel, the neuroprotective effects of natural polyphenols, isolated from several plants or food matrices, such as extra virgin olive oil, by using innovative and green extractive procedures, have been tested in animal and cellular models of neurodegenerative disorders, demonstrating the anti-oxidant and anti-inflammatory properties of polyphenols. In particular Oleacein and Oleocanthal, two polyphenols contained only in olive oil and produced during the milling process, are demonstrating surprising activities in counteracting inflammatory phenomena. Finally, the role of brain insulin signaling alterations - known to be driven by pro-inflammatory conditions - were evaluated for their harmful impact on mitochondrial bioenergetics and cell metabolism during the normal aging process, in the contexts of sporadic Alzheimer's disease (AD) and in Down syndrome, this latter being considered a genetic form of AD. Collected results clearly show that that a close link exists among brain insulin resistance, neuroinflammation, mitochondrial defects and oxidative stress that contributes to neurodegeneration.

Department: "Alessandro Rossi Fanelli" Biochemical Sciences

Antonella Tramutola: antonella.tramutola@uniroma1.it

Il ruolo essenziale della metabolomica e della proteomica nello studio delle malattie infiammatorie e neurodegenerative

Fabio Di Domenico, Marzia Perluigi, Bruno Maras, Giuseppina Mignogna,

Alessandra Giorgi, Mario Fontana, Elisabetta Capuozzo

Abstract

Nel Sistema Nervoso Centrale, i processi infiammatori sono considerati il segno distintivo delle malattie croniche. La microglia rappresenta la principale sentinella cellulare responsabile degli stati infiammatori nei tessuti neurali. Nella malattia di Alzheimer (AD), la presenza di peptidi beta-amiloide porta alla polarizzazione della microglia verso un "fenotipo di microglia associato alla malattia" conosciuto con l'acronimo DAMP. La transizione della microglia dallo stato di riposo al DAMP in presenza di amiloide è stata analizzata attraverso analisi proteomiche differenziali. Il proteoma della membrana plasmatica, del citosol e delle vescicole extracellulari, insieme alle proteine modificate dalla ossidazione, hanno fornito un quadro delle caratteristiche molecolari che contraddistinguono il DAMP nel processo neurodegenerativo.

Inoltre, poiché il cervello AD è caratterizzato dall'accumulo di danni ossidativi alle proteine, che influiscono significativamente sulla loro attività, l'approccio di redox proteomica ha permesso di identificare specifiche modificazioni ossidative irreversibili delle proteine nei cervelli post-mortem isolati da soggetti affetti da AD negli stadi iniziali e in stadio avanzato.

In generale i nostri studi, accoppiando approcci basati su gel con sofisticati strumenti di spettrometria di massa, hanno fornito preziose informazioni sui meccanismi molecolari coinvolti sia nella patogenesi che nella progressione dell'AD, dimostrando la compromissione di numerosi processi cellulari come la produzione di energia, la struttura cellulare, il segnale trasduzione, funzione sinaptica, funzione mitocondriale, progressione del ciclo cellulare e sistemi degradativi.

Un altro attore importante nell'infiammazione e nelle malattie neurodegenerative è l'idrogeno solforato (H₂S). H₂S è un mediatore gassoso endogeno che segnala tramite persolfidazione a residui di cisteina reattivi su proteine bersaglio. Pertanto, i composti che rilasciano H₂S sono stati studiati per il loro ruolo regolatorio e benefico. Mediante un approccio proteomico, è stato dimostrato che le biomolecole contenenti idrogeno solforato e zolfo modulano l'espressione di proteine chiave del metabolismo energetico in neutrofili umani. È interessante notare che queste bio-molecole endogene di zolfo, agendo come donatori di zolfo, possono influenzare l'infiammazione attraverso la persolfidazione delle proteine bersaglio.

Dipartimento di Scienze biochimiche "Alessandro Rossi Fanelli"

Fabio Di Domenico: fabio.didomenico@uniroma1.it

The essential role of metabolomics and proteomics in the study of inflammatory and neurodegenerative diseases

Fabio Di Domenico, Marzia Perluigi, Bruno Maras, Giuseppina Mignogna, Alessandra Giorgi, Mario Fontana, Elisabetta Capuozzo

Abstract

In the Central Nervous System, inflammatory processes are considered the hallmark of chronic diseases. Microglia represent the principal sentinel cells responsible for inflammatory states in neural tissues. In Alzheimer's disease (AD), the presence of beta-amyloid peptides leads to the polarization of microglia towards a "disease-associated microglia phenotype" (DAMP). The transition of microglia from the resting state to the DAMP in presence of amyloid was analyzed by differential proteomic analyses. Proteomes of the plasma membrane, cytosol, and extracellular vesicles along with redox modified proteins gave an insight into the molecular signature that marks the DAMP in the neurodegenerative process.

Furthermore, since the AD brain is characterized by the accumulation of oxidative damage to proteins, which significantly affect their activity, the redox proteomics approach allowed to identify specific irreversible protein oxidative modifications in postmortem brains isolated from early and late-stage AD subjects. Collectively, our studies, by coupling gel-based approaches with sophisticated mass spectrometry tools, have provided valuable insights into the molecular mechanisms involved both in the pathogenesis and progression of AD demonstrating the impairment of numerous cellular processes such as energy production, cellular structure, signal transduction, synaptic function, mitochondrial function, cell cycle progression, and degradative systems.

Another important player in inflammation and neurodegenerative diseases is Hydrogen sulfide (H₂S). H₂S is an endogenous gaseous mediator that signals via persulfidation at reactive cysteine residues on target proteins. Therefore, H₂S-releasing compounds have been investigated for their regulatory and beneficial role. By a proteomic approach, it has been shown that sulfane sulfur-containing biomolecules modulate expression of key proteins of energy metabolism in human neutrophils. Interestingly, these endogenous sulfur biomolecules, acting as a sulfur donor, can influence inflammation via persulfidation of target proteins.

Department: "Alessandro Rossi Fanelli" Biochemical Sciences

Fabio Di Domenico: fabio.didomenico@uniroma1.it

Biologia strutturale, computazionale e biofisica: strumenti e applicazioni biomediche

Paola Baiocco, Andrea Bellelli, Alberto Boffi, Laura Cervoni, Roberta Chiaraluce, Valerio Consalvi, Francesca Cutruzzolà, Annarita Fiorillo, Elena Forte, Stefano Gianni, Giorgio Giardina, Alessandro Paiardini, Stefano Pascarella, Angelo Toto, Carlo Travaglini Allocatelli, Beatrice Vallone, Allegra Via, Carlotta Zamparelli

Collaborators: (IBPM-CNR) Gianni Colotti, Alessandro Giuffrè, Adele Di Matteo, Andrea Ilari, Linda Celeste Montemiglio, Linda Savino.

Abstract

La determinazione delle caratteristiche strutturali e dell'attività di grandi biomolecole è notevolmente migliorata nell'ultimo decennio, permettendo di acquisire i dettagli di come svolgono processi biologici complessi nelle nostre cellule e nei nostri tessuti. Quest'area del Dipartimento comprende un'ampia varietà di approcci sperimentali che vanno dalla cristallografia a raggi X, alla microscopia crioelettronica e alle tecniche spettroscopiche avanzate per l'esame e la determinazione delle strutture molecolari, alle tecniche computazionali.

Le risoluzioni temporali e spaziali offerte da queste tecnologie e la conoscenza acquisita da questi studi è altamente complementare a quella derivata da altri approcci sperimentali, consentendo di sviluppare un quadro più completo del meccanismo di funzionamento dei sistemi biomolecolari in contesti fisiologici e patologici

Dipartimento di Scienze biochimiche "Alessandro Rossi Fanelli"

Stefano Gianni: stefano.gianni@uniroma1.it

Structural, computational biology and biophysics: tools and biomedical applications

Paola Baiocco, Andrea Bellelli, Alberto Boffi, Laura Cervoni, Roberta Chiaraluce, Valerio Consalvi, Francesca Cutruzzolà, Annarita Fiorillo, Elena Forte, Stefano Gianni, Giorgio Giardino, Alessandro Paiardini, Stefano Pascarella, Angelo Toto, Carlo Travaglini Allocatelli, Beatrice Vallone, Allegra Via, Carlotta Zamparelli

Collaborators: (IBPM-CNR) Gianni Colotti, Alessandro Giuffrè, Adele Di Matteo, Andrea Ilari, Linda Celeste Montemiglio, Linda Savino.

Abstract

Determining the shape, structure and activity of large biomolecules has greatly improved in the last decade, revealing how they carry out complex biological processes in our cells and tissues. This area in the Department includes a wide variety of experimental approaches ranging from X-ray crystallography, Cryo-electron microscopy, and advanced spectroscopic techniques for examining and determining molecular structures, to computational techniques.

Given the unparalleled temporal and spatial resolutions offered by these technologies, the knowledge acquired by these studies is highly complementary to that derived from other experimental approaches, allowing one to develop a more complete picture of the mechanism of function of biomolecular systems in physiological and pathological settings.

These laboratories are part of national and international infrastructure networks such as Elixir (Computational), Instruct (Structural Biology) and MOSBRI (Biophysics), providing privileged access to advanced laboratories in Europe and beyond. Selected examples of successful applications in the biomedical field will be provided to highlight the great potential of these approaches.

Department: "Alessandro Rossi Fanelli" Biochemical Sciences

Stefano Gianni: stefano.gianni@uniroma1.it

Protein factory: strumenti ed applicazioni biomediche

Principal authors: Serena Rinaldo, Francesca Cutruzzolà, Beatrice Vallone, Alessandra Bonamore, Alberto Boffi, Maria Carmela Bonaccorsi di Patti, Stefano Gianni, Angelo Toto, Valerio Consalvi, Roberta Chiaraluce, Martino L. di Salvo, Roberto Contestabile

External authors: Linda Celeste Montemiglio (CNR), Adele Di Matteo (CNR), Angela Tramonti (CNR), Alessandra Pasquo (ENEA)

Unstructured authors: Matteo Amadei (PhD student), Simone Angeli (PhD student), Claudio Graziani (PhD student)

Abstract

Le proteine ricombinanti trovano largo impiego nelle più recenti applicazioni farmacologiche e diagnostiche per la produzione di biofarmaci e strumenti biotecnologici e biodiagnostici. Le proteine ricombinanti sono anche cruciali per lo sviluppo delle nano-biotecnologie e della Chimica Verde, entrambe collegate alla ricerca biomedica.

La produzione e l'ingegnerizzazione di proteine ricombinanti è uno degli argomenti più innovativi presente in corsi specifici delle lauree magistrali in Biotecnologie Farmaceutiche e in Biochemistry, entrambe coordinate da personale del Dipartimento di Scienze Biochimiche (DSB).

DSB ha implementato laboratori avanzati dedicati alla produzione e purificazione di proteine su media scala per ricerca ed altre applicazioni. Questi laboratori sono organizzati a costituire una facility denominata ProFact Lab, che definisce un Protein Factory training lab il quale unisce attività di ricerca e didattica

(<https://research.uniroma1.it/laboratorio/145145#/0>).

Un'ampia varietà di sistemi di espressione è disponibile per la produzione di proteine ricombinanti in diversi organismi, dai procarioti, e.g. *Escherichia coli*, ad eucarioti semplici (il lievito *Pichia pastoris*) o complessi, e.g. il sistema basato su baculovirus e cellule di insetto o di mammifero.

I laboratori del DSB sono equipaggiati per ottenere buone rese di proteine ricombinanti e dei loro derivati ingegnerizzati, e sono costantemente supervisionati da ricercatori e tecnici altamente qualificati, per assicurare una struttura di elevata qualità sia per la produzione di proteine che per la formazione.

La facility fornisce un'opportunità unica di crescere fino a 24 litri di batteri in condizioni controllate di bassa temperatura, allo scopo di ottimizzare la resa e la solubilità delle proteine ricombinanti. Recentemente è stata sviluppata l'espressione e la purificazione di proteine di membrana e di scaffold per nanodischi, ampliando il potenziale applicativo della ProFact Lab.

L'impatto di ProFact Lab sull'attività di ricerca del DSB è ben documentato da pubblicazioni scientifiche, collaborazioni, servizi esterni e progetti di ricerca finanziati. L'eccellente formazione di studenti di laurea magistrale e di dottorato è riconosciuta dall'elevato numero di alumni che lavorano in aziende Biotech e Pharma. Esempi selezionati di applicazioni in campo biomedico saranno presentati per illustrare il potenziale di ProFact Lab.

Dipartimento di Scienze biochimiche "Alessandro Rossi Fanelli"

Serena Rinaldo: serena.rinaldo@uniroma1.it

Protein factory: tools and biomedical applications

Principal authors: Serena Rinaldo, Francesca Cutruzzolà, Beatrice Vallone, Alessandra Bonamore, Alberto Boffi, Maria Carmela Bonaccorsi di Patti, Stefano Gianni, Angelo Toto, Valerio Consalvi, Roberta Chiaraluce, Martino L. di Salvo, Roberto Contestabile

External authors: Linda Celeste Montemiglio (CNR), Adele Di Matteo (CNR), Angela Tramonti (CNR), Alessandra Pasquo (ENEA)

Unstructured authors: Matteo Amadei (PhD student), Simone Angeli (PhD student), Claudio Graziani (PhD student)

Abstract

Pharmacology and diagnostics make use, especially in their more recent evolution, of recombinant proteins for the production of biological drugs and biotechnological and biodiagnostic tools; recombinant proteins are at the basis of the development of bio-nanotechnologies and Green Chemistry, both related to biomedical research.

Recombinant protein production and engineering is one of the most innovative topics included into dedicated courses within the Pharmaceutical biotechnology and Biochemistry Master degree courses, both directed by personnel of this Department (DSB).

DSB has dedicated advanced laboratories involved in the medium-throughput production and purification of proteins for research and other applications. These laboratories are organized into a facility named ProFact Lab, since it represents a Protein Factory training lab merging both research and teaching activities

(<https://research.uniroma1.it/laboratorio/145145#/0>).

A wide variety of recombinant expression systems are available to produce proteins in different organisms, from prokaryotes, e.g. *Escherichia coli*, to simple (yeast *Pichia pastoris*) and complex eukaryotes, e.g. baculovirus-based insect and mammalian cells.

The laboratories of DSB are fully equipped to obtain good yield of recombinant proteins and their engineered derivatives and constantly supervised by highly qualified scientists and technicians, to ensure a high-quality pipeline for protein production and training.

The facility gives the unique possibility to grow up to 24 liters of bacterial culture obtained under low controlled temperature, to improve both the yield and the solubility of the expressed proteins. The expression and purification of membrane proteins and nanodisc scaffolds has been recently developed, thus widening the applicative potential of the ProFact Lab pipeline.

The impact of ProFact Lab on the DSB research activity is well documented by the scientific publications, collaborations, external services and funded research projects. The vocational training experience for master's degree and PhD students is acknowledged by the high numbers of alumni currently employed in Biotech and Pharma companies. Selected examples of successful applications in the biomedical field will be provided to highlight the great potential of these approaches.

Department: "Alessandro Rossi Fanelli" Biochemical Sciences

Serena Rinaldo: serena.rinaldo@uniroma1.it

L'analisi metabolica come volano per la scoperta, la diagnosi e la terapia: strumenti e applicazioni biomediche

Authors: Arese Marzia, Barone Eugenio, Cutruzzolà Francesca, Forte Elena, Macone Alberto, Maras Bruno, Mignogna Giuseppina, Mosca Luciana, Paone Alessio, Perluigi Marzia, Rinaldo Serena

Other authors: Giorgi Alessandra, Boumis Giovanna

Abstract

I processi metabolici sono alla base della salute delle cellule e degli organismi. La riprogrammazione del metabolismo si verifica sia durante i processi di invecchiamento, sia in molte patologie umane quali ad esempio il cancro, il diabete e le malattie neurodegenerative, contribuendo notevolmente alle alterazioni funzionali dei tessuti. Qui, presentiamo il potenziale dell'analisi metabolica nel Dipartimento di Scienze Biochimiche, che include un'ampia gamma di metodologie di spettrometria di massa (MS) (analisi GC-MS, UPLC-MS, Maldi TOF-TOF) e analisi multiplex (Bioplex) per la caratterizzazione di piccoli metaboliti e macromolecole in miscele complesse.

Tali tecnologie vengono applicate sia all'analisi quantitativa e qualitativa di amminoacidi, peptidi, lipidi, acidi organici, vitamine, nucleotidi e farmaci in campioni biologici, sia per studi di farmacocinetica e biodistribuzione. In questo contesto sono stati sviluppati metodi per determinare composti bioattivi naturali anche in piante e alimenti (ad esempio polifenoli, composti solforati, antociani, flavonoidi).

Mediante la tecnologia Seahorse è invece possibile effettuare misure in tempo reale del metabolismo energetico su diversi tipi di cellule al fine di determinarne sia il tasso glicolitico (ECAR) che il tasso di consumo di ossigeno (OCR), nonché il consumo di ossido nitrico e ossigeno mediante approcci respirometrici avanzati. Gli esperimenti possono essere condotti in normossia e ipossia, grazie alla disponibilità di camere ipossiche dedicate per valutare in modo non invasivo le perturbazioni metaboliche in risposta a nutrienti o fattori di stress nelle malattie.

Nel Dipartimento di Scienze Biochimiche è stato inoltre sviluppato un protocollo per valutare le alterazioni metaboliche nelle vescicole extracellulari di derivazione neuronale (nEV) isolate dal plasma, che possono fornire un approccio mininvasivo per il campionamento di metaboliti neuronali su soggetti vivi e che possono essere quindi considerate a tutti gli effetti una forma di "biopsia liquida". Verranno forniti esempi selezionati di applicazioni di successo in campo biomedico per evidenziare le grandi potenzialità di queste tecnologie.

Dipartimento di Scienze biochimiche "Alessandro Rossi Fanelli"

Alberto Macone: alberto.macone@uniroma1.it

Metabolic analysis as a driver for discovery, diagnosis, and therapy: tools and biomedical applications

Authors: Arese Marzia, Barone Eugenio, Cutruzzolà Francesca, Forte Elena, Macone Alberto, Maras Bruno, Mignogna Giuseppina, Mosca Luciana, Paone Alessio, Perluigi Marzia, Rinaldo Serena

Other authors: Giorgi Alessandra, Boumis Giovanna

Abstract

Metabolism determines the health of cells and organisms. Metabolic reprogramming occurs during normal aging and many human diseases such as cancer, diabetes, and neurodegenerative disorders, greatly contributing to tissue dysfunctions. Here, we present the potential of metabolic analysis in the Department, including a wide range of mass spectrometry (MS) methodologies (GC-MS, UPLC-MS, MALDI TOF-TOF analyses) and multiplex assays (Bioplex) to characterize small metabolites and larger macromolecules in complex mixtures. Different methods for the qualitative and quantitative determination of amino acids, peptides, lipids, organic acids, vitamins, nucleotides, and drugs in biological specimens have been set up for pharmacokinetic and biodistribution studies. We also developed methods to determine natural bioactive compounds from plants and foods (e.g. polyphenols, sulfur-containing compounds, anthocyanins, and flavonoids). In addition, real-time biosensing measures of energy metabolism are also available, such as the Seahorse technology to determine Oxygen Consumption Rates (OCR) and Glycolysis (ECAR) on a variety of cell types, as well as Nitric Oxide and Oxygen Consumption by advanced respirometric approaches. The experiments can be carried out in normoxia and hypoxia, thanks to the availability of dedicated hypoxic chambers to non-invasively assess metabolic perturbations in response to nutrients or stressors in diseases. Moreover, we developed a protocol to evaluate metabolic alterations in neuronal-derived extracellular vesicles (nEVs) isolated from plasma, which may provide a minimally invasive approach for sampling neuronal components in living subjects, and that may be considered a form of 'liquid biopsy'. Selected examples of successful applications in the biomedical field will be provided to highlight the great potential of these approaches.

Department: "Alessandro Rossi Fanelli" Biochemical Sciences

Alberto Macone: alberto.macone@uniroma1.it

Da micro a nano: meccanismi molecolari intracellulari e nanoparticelle funzionalizzate ad essi ispirate per la prevenzione e la terapia di malattie infettive e non infettive

De Marinis Elisabetta, Quattrocchi Alberto, Gentile Martina, Zaza Alessandra, Codacci-Pisanelli Giovanni, Nervi Clara, Petronella Francesca, Zaccagnini Federica, Pani Roberto, De Sio Luciano, Akhtar Butt Usman, Bovieri Francesca, De Biase Daniela

Abstract

I nostri laboratori svolgono ricerche all'interfaccia tra scienze fondamentali e applicate, cross-fertilizzandosi attraverso la condivisione di competenze biomolecolari, fisico-chimiche avanzate e nanotecnologiche.

Il laboratorio di Emopoiesi e Leucemogenesi studia il ruolo delle modifiche epigenetiche del DNA (metilazione), cromatina (acetilazione e metilazione di istoni) e mRNA (N6-methyladenosina), e di RNA non codificanti nella mielopoiesi umana normale e neoplastica [1]. Tutti questi eventi influenzano l'espressione di geni che regolano l'auto-rinnovamento, la proliferazione, il differenziamento/maturazione e il metabolismo di progenitori ematopoietici normali e leucemici [2]. La natura dinamica e reversibile di questi processi epigenetici sottolinea la loro rilevanza terapeutica in diverse patologie, incluse le leucemie [1-2].

Il laboratorio di Biofotonica utilizza un approccio di fisica medica per scoprire i vantaggi delle nanoparticelle nei campi della ricerca medica e biotecnologica. Le nanoparticelle d'oro biomimetiche (AuNP) sono investigate come trasduttori luce-calore per l'ablazione del tumore e la disinfezione fototermica [3]. Il gruppo sfrutta la sensibilità di AuNP all'alterazione del ambiente chimico per progettare e fabbricare biosensori ultrasensibili/riutilizzabili per il rilevamento di patogeni [4], alterazioni genetiche e RNA non codificanti associati alle neoplasie mieloidi. Il gruppo sta inoltre sviluppando nanomateriali per veicolare i microRNA nel nucleo, da testare in modelli preclinici per le neoplasie mieloidi.

Il laboratorio di Risposte Batteriche a Stress studia il sistema Glutamina/Glutammato-dipendente di resistenza al pH acido, il sistema più potente in molti batteri, sia commensali che patogeni. La Prof.ssa. De Biase presiede il network Azione COST CA18113 le cui attività scientifiche hanno ricadute sul benessere umano e l'economia circolare [5]. La resistenza multifarmaco (MDR) nei batteri patogeni viene anche investigata studiando sia la connessione tra il suddetto sistema e la formazione di cellule persistenti in *E. coli* sia l'attività antibatterica di molecole contenenti legami carbonio-fosforo [6].

Bibliografia: [1] Nervi et. al (2015) Clin Epigenetics 10;7:127; Quattrocchi et al. Am J Hematol. (2020) 95, E263 [2] De Marinis. et al. (2019) Sci Rep. 9:16379; Banella et.al (2022) Cancers 14:2565; De Simone et al. (2022) Mol Aspects Med. 84:101028; [3] Frantellizzi et al. (2022) Mat. Today Adv. 16: 100286; [4] Petronella et. al. (2022) Env. Sci. Nano, 9: 3343; [5] Lund et al. (2020) Front. Microbiol. 11:556140; Azizi et al. (2022) New Biotechnology 72, 64-70 [6] De Biase et al.(2020) Commun Chem 3, 121; Demiankova et al. (2023) Molecules 28, 1234

Dipartimento di Scienze biotecnologiche medico-chirurgiche

Federica Zaccagnini: clara.nervi@uniroma1.it

From μ icro to nano: intracellular molecular mechanisms and thereof-inspired functionalized nanoparticles for the prevention and therapy of infectious and non-infectious diseases

De Marinis Elisabetta, Quattrocchi Alberto, Gentile Martina, Zaza Alessandra, Codacci-Pisanelli Giovanni, Nervi Clara, Petronella Francesca, Zaccagnini Federica, Pani Roberto, De Sio Luciano, Akhtar Butt Usman, Bovieri Francesca, De Biase Daniela

Abstract

Our labs work at the crossroad between fundamental and applied sciences. We cross-fertilize by sharing biomolecular, advanced physico-chemical and nanotechnological skills.

The Laboratory of Hematopoiesis and Leukemogenesis investigates the role of epigenetic changes on DNA (methylation), chromatin (acetylation and methylation of histones), mRNA (N6-methyladenosine) and of noncoding RNAs in normal and malignant myelopoiesis [1]. All these events affect the expression of genes regulating proper self-renewal, proliferation, differentiation/maturation and metabolism of normal hematopoietic and leukemic progenitors [2]. The dynamic and reversible nature of epigenetic mechanisms make these processes of therapeutic relevance in many diseases, including leukemia [1-2].

The Laboratory of Biophotonics employs a medical physics approach to uncover the benefit of nanoparticles in medical and biotechnological research. Biomimetic gold nanoparticles (AuNPs) are thoroughly investigated as light-to-heat transducers for tumor ablation and photothermal disinfection [3]. The group exploits the AuNPs sensitivity to the alteration of their chemical environment to design and fabricate ultrasensitive/reusable biosensors for the detection of pathogens [4], genetic mutations and noncoding RNAs associated to acute myeloid leukemias. In addition, the group is developing nanomaterials for microRNA transport and sensing into the nucleus, to be tested in pre-clinical models for myeloid neoplasms.

The Laboratory of Bacterial Stress Responses studies the Glutamine/Glutamate-dependent system of response to low pH, the most potent system in many bacteria, commensal and pathogenic. Prof. De Biase chairs the COST Action CA18113 network whose activities have an impact on human well-being and circular economy [5]. Multidrug resistance (MDR) in pathogens is also investigated by studying both the connection between the above system and the formation of persisters in *E. coli*, and the antibacterial activity of molecules containing carbon-phosphorous bonds [6].

References: [1] Nervi et. al (2015) Clin Epigenetics 10;7,127; Quattrocchi et al. Am J Hematol. (2020) 95, E263 [2] De Marinis. et al. (2019) Sci Rep. 9:16379; Banella et.al (2022) Cancers 14:2565; De Simone et al. (2022) Mol Aspects Med. 84:101028; [3] Frantellizzi et al. (2022) Mat. Today Adv. 16: 100286; [4] Petronella et. al. (2022) Env. Sci. Nano, 9: 3343; [5] Lund et al. (2020) Front. Microbiol. 11:556140; Azizi et al. (2022) New Biotechnology 72, 64-70 [6] De Biase et al. (2020) Commun Chem 3, 121; Demiankova et al. (2023) Molecules 28, 1234

Department: Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies

Federica Zaccagnini: clara.nervi@uniroma1.it

Caratterizzazione molecolare e applicazioni terapeutiche avanzate: verso la medicina personalizzata in ambito oncologico e rigenerativo.

Calogero Antonella, Checquolo Saula, Rizzi Roberto, Rosa Paolo, Scibetta Sofia, Pacini Luca, Giuli M. Valeria, Mancusi Angelica, Natiello Bianca, Milan Marika, Maiullari Fabio

Abstract

Il programma di ricerca del laboratorio di Patologia Molecolare Traslazionale si sviluppa lungo le aree di ricerca:

Area 1. Tecnologie Avanzate per la Medicina Rigenerativa e il “Modelling” Funzionale Tridimensionale (*Research team: R. Rizzi*). Lo sviluppo e la traduzione di nuove terapie o trattamenti per applicazioni oncologiche o rigenerative possono essere accelerati da soluzioni di ingegneria tissutale, alimentate dalle attuali conoscenze nella modellazione 3D. I modelli 3D sono rappresentazioni funzionali viventi, in vitro, di organi o tessuti umani complessi, appartenenti ad una persona fisica, su cui testare farmaci o approcci terapeutici innovativi o sperimentali. Questa attività sperimentale prevede l'utilizzo e validazione di modelli 3D fisiologici specifici per paziente, per lo studio approfondito dei meccanismi molecolari responsabili dell'insorgenza e la progressione di patologie cardiovascolari (Distrofia muscolare di Duchenne) e oncologiche (cancro del seno). Particolare attenzione è stata data allo studio del ruolo patologico della matrice extracellulare sia in ambiente distrofico che in contesto peritumorale, quest'ultimo coinvolto nella modulazione del processo di immunoescape del carcinoma mammario.

Area 2. Sviluppo e progressione del cancro: ruolo della segnalazione di Notch e del suo potenziale traslazionale in prevenzione e trattamento (*Research team: S. Checquolo*). Il carcinoma ovarico (CO) è caratterizzato da un'elevata incidenza di recidive, dovute principalmente allo sviluppo di resistenza alle terapie a base di Platino (PT). Nostri studi meccanicistici e funzionali identificano nella prolina cis/trans isomerasi Pin1 un nuovo regolatore positivo di N3 in CO, principalmente evidente sotto trattamento chemioterapico. Il nostro gruppo di ricerca è quindi principalmente coinvolto nel valutare se Pin1 possa rappresentare un nuovo “target terapeutico” in CO, finalizzato alla regolazione della resistenza N3-dipendente. Inibitori di Pin1 vengono testati su diversi modelli preclinici (es. xenotrapianti con cellule derivanti dal paziente, modelli murini di trapianto singenico, organoidi) che ricapitolano l'eterogeneità di CO. Approcci multi-integrati (es. proteomica, sequenziamento dell'intero genoma o dell'RNA a singola cellula da biopsie multi-sito di pazienti) vengono utilizzati per identificare una potenziale “signature” dipendente dall'asse Pin1-N3 e associata alla PT-resistenza, al fine di stratificare i pazienti portatori di CO eleggibili per la terapia di combinazione proposta.

Area 3. Microambiente tumorale: potenziali bersagli per contrastare l'aggressività del cancro indotta dall'ipossia (*Research team: A. Calogero*). Il glioblastoma (GBM), uno dei tumori più aggressivi, è caratterizzato da un'estesa ipossia tissutale che correla fortemente con la malignità. L'ipossia favorisce una serie di meccanismi responsabili del fallimento delle attuali terapie, inclusi radio- e chemioresistenza. Il nostro gruppo di ricerca è focalizzato sullo studio di nuovi bersagli molecolari per limitare le recidive da glioblastoma e riguardano il ruolo dei canali BK (canali del potassio calcio-attivati ad alta conduttanza) e dell'acido polisialico nel comportamento aggressivo delle cellule di GBM esposte ad ipossia. Il nostro approccio prevede l'inibizione farmacologica dei nostri bersagli molecolari in vitro (linee cellulari e colture primarie derivanti da pazienti con GBM) e in vivo (mediante iniezione intracranica di cellule staminali di GBM in modelli murini). Inoltre, le nostre ricerche riguardano anche l'analisi mediante Next-Generation-Sequencing di mutazioni patogeniche presenti nelle vescicole extracellulari derivate da plasma di pazienti con GBM nell'ottica futura di una procedura di biopsia liquida meno invasiva che permetterebbe una diagnosi più precoce, come anche il monitoraggio della progressione del tumore.

Dipartimento di Scienze biotecnologiche medico-chirurgiche

Saula Checquolo: saula.checquolo@uniroma1.it

Molecular characterization and advanced therapeutic applications: towards personalized medicine in oncology and regenerative contexts

Calogero Antonella, Checquolo Saula, Rizzi Roberto, Rosa Paolo, Scibetta Sofia, Pacini Luca, Giuli M. Valeria, Mancusi Angelica, Natiello Bianca, Milan Marika, Maiullari Fabio

Abstract

The research program of the Translational Molecular Pathology laboratory develops along the following areas of research:

Area 1. Advanced Technologies for Regenerative Medicine and Three-Dimensional Functional Modeling (*Research team: R. Rizzi*). The development and translation of new therapies or treatments for oncological or regenerative applications can be accelerated by tissue engineering solutions, fueled by current knowledge in 3D modeling. The 3D models that we are able to develop are living functional representations, in vitro, of complex human organs or tissues, belonging to a specific person, on which to test drugs or innovative therapeutic or experimental approaches. This experimental activity involves the use and validation of patient-specific 3D physiological models, for the in-depth study of the molecular mechanisms responsible for the onset and progression of cardiovascular (Duchenne dystrophic cardiomyopathy) and oncological (breast cancer) diseases. More recently, particular attention has been given to the study of the pathological role of the extracellular matrix both in a dystrophic environment and in a peritumoral context, the last involved in modulating the immunoescape process of breast cancer.

Area 2. Cancer development and progression: role of Notch signaling and its translational potential in cancer prevention and treatments (*Research team: S. Checquolo*). Ovarian Cancer (OC) is characterized by high incidence of recurrence, mainly due to the development of acquired resistance to Platinum (PT)-based therapies. Notch3 (N3) is altered in a wide panel of OC, and it confers Platinum resistance. Our mechanistic and functional studies (in vitro and in vivo) identified the peptidyl-prolyl cis/trans isomerase Pin1 as a novel positive regulator of N3 protein in OC, mainly under Platinum treatment. Therefore, our research group is mainly involved in evaluating whether Pin1 could represent a novel “druggable” target in OCs, thus influencing their N3-dependent resistance features. Several available Pin1 inhibitors are tested on different preclinical models (i.e. patient-derived xenografts, syngeneic and xenograft mice models, organoids) which fully recapitulate the OC heterogeneity. Multi-integrated approaches (i.e. mass-spectrometry based proteomics, protein modeling, whole-genome sequencing, single cell RNA-sequencing of multi-site biopsies from patients) are used in order to identify a Pin1-N3-dependent signature associated with PT-resistance in order to stratify OC-bearing patients eligible for the proposed combination therapy.

Area 3. Cancer microenvironment: potential targets to prevent the hypoxia-induced cancer aggressiveness (*Research team: A. Calogero*). Glioblastoma (GBM) is one of the most aggressive cancers and like other solid tumors it is characterized by extensive hypoxic areas that strongly correlate with tumor malignancy. Hypoxia promotes stemness, migration, invasion, angiogenesis, radio- and chemoresistance, all responsible of the failure of current therapies. Thus, our research group efforts are focused on finding novel molecular targets trying to limit GBM relapse. To this purpose, we are studying the role of large-conductance, calcium-activated potassium (BK) channels and polysialic acid (PSA) in GBM aggressive behavior under hypoxia. Our approach includes the pharmacological inhibition of our targets in vitro (cell lines and GBM patients-derived primary cultures) and in vivo (intracranial injection of GBM stem-like cells in mouse models). We are also investigating on the analysis by Next-Generation Sequencing of pathogenic DNA mutations from glioblastoma patient’s derived blood plasma extracellular vesicles in the optic of a less invasive liquid biopsy that can help us diagnosing and/or monitoring the progression of the disease. Collectively, these researches might be crucial for translational applications from the bench to the bedside, thereby impacting the clinical care of different patients in the context of precision medicine.

Department: Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies

Saula Checquolo: saula.checquolo@uniroma1.it

Valutazione clinica e demografica di una popolazione di donne sovrappeso/obese con diagnosi di carcinoma mammario

Capoccia Danila, Gaita Chiara, Parisella Roberta, Guarisco Gloria, Ricci Fabio, De Falco Elena, Calogero Antonella, Leonetti Frida

Abstract

BACKGROUND: la prevalenza dell'obesità e del diabete stanno aumentando in tutto il mondo e sono fattori di rischio importanti per lo sviluppo di tumori, incluso il cancro al seno. Metanalisi recenti hanno riportato che in premenopausa l'obesità incrementa del 67% il rischio di insorgenza di tumori mammari con istotipo triplo negativo e del 73 % di cancro luminale B. Sempre nella premenopausa, si assiste ad un aumento del 30% del rischio di recidiva o morte nelle donne obese rispetto alle normopeso e le donne diabetiche mostrano un maggior rischio di sviluppare tumori mammari triplo-negativo rispetto alle donne non diabetiche. In post-menopausa il diabete mellito tipo 2 (DM2) e l'obesità sono entrambi associati ad un aumentato rischio di cancro al seno e l'obesità è fattore predittivo per lo sviluppo delle metastasi. La frequente coesistenza di obesità e DM2 potenzia il rischio di cancro al seno.

SCOPO: lo scopo della ricerca, in fase ancora preliminare, è quello di descrivere una popolazione di donne sovrappeso/obese afferenti alla Breast Unit e alla UOC Diabetologia U dell'Ospedale SM Goretti di Latina per valutarne le caratteristiche antropometriche e cliniche.

SOGGETTI E METODI: sono state arruolate 129 donne, BMI > 25 Kg/m², da Gennaio 2021 a Dicembre 2022. La popolazione è stata suddivisa in tre gruppi sulla base del grado di sovrappeso/obesità, e in due gruppi sulla base della presenza o meno di DM2. Sono stati analizzati i seguenti parametri: peso, BMI, età al momento dell'insorgenza del tumore mammario, presenza o meno di metastasi, età del menarca e della menopausa (tempo di esposizione agli estrogeni) e pregressa terapia estroprogestinica.

RISULTATI: i dati ottenuti mostrano che la prevalenza del DM2 è del 18% (24/129), in linea con la prevalenza nella popolazione sovrappeso/obesa di entrambi i generi. L'esame dei dati clinici e demografici ha evidenziato che l'età alla diagnosi oncologica è tanto più anticipata quanto più è elevato il grado di obesità e che nelle donne con obesità di II e III grado il 50% aveva la diagnosi oncologica in età pre-menopausale. La presenza delle metastasi era più elevata nelle donne obese rispetto a quelle in sovrappeso. Nell'analisi tra i 2 sottogruppi (diabetiche vs non diabetiche) si osserva una differenza significativa per l'età alla diagnosi oncologica e per la presenza di metastasi (più alta nelle diabetiche), e la pregressa terapia estroprogestinica e la presenza di menopausa alla diagnosi oncologica (entrambe più elevate nelle non diabetiche). Il 7,7% delle pazienti (n 10) aveva un tumore triplo-negativo, senza apparenti differenze nella prevalenza di questo istotipo di tumore tra le varie classi di obesità.

CONCLUSIONI: questa ricerca, in una fase ancora preliminare, ha rafforzato l'associazione fra l'aumento del grasso corporeo ed un maggior rischio di cancro al seno. L'obesità anticipa la diagnosi di cancro della mammella e aumenta la diagnosi oncologica in età pre-menopausale, correlandosi positivamente con la presenza delle metastasi. Il completamento della raccolta dei degli esami istologici e genetici ci permetterà di correlare il grado dell'obesità e la coesistenza del diabete con la presenza di tumori più o meno aggressivi.

Dipartimento di Scienze biotecnologiche medico-chirurgiche

Danila Capoccia: danila.capoccia@uniroma1.it

Clinical and demographic evaluation of a population of overweight/obese women with breast cancer

Capoccia Danila, Gaita Chiara, Parisella Roberta, Guarisco Gloria, Ricci Fabio, De Falco Elena, Calogero Antonella, Leonetti Frida

Abstract

BACKGROUND: the prevalence of obesity and diabetes are increasing worldwide and are important risk factors for the development of cancers, including breast cancer. Recent meta-analyses have reported that in premenopause, obesity increases the risk of triple negative breast cancer (TNBC) by 67% and luminal B cancer by 73%, and there is an increase of 30% of the risk of recurrence or death in obese women compared to normal weight women. Diabetic women show a greater risk of developing TNBC than non-diabetic women. In postmenopausal, type 2 diabetes mellitus (DM2) and obesity are both associated with an increased risk of breast cancer, and obesity is a predictor for the development of metastases. The frequent coexistence of obesity and DM2 increases the risk of breast cancer.

AIM: the aim of the study, still in the preliminary stage, is to describe a population of overweight/obese women evaluated in the Breast Unit and Diabetes Unit of the SM Goretti Hospital in Latina in order to evaluate anthropometric and clinical characteristics.

METHODS: 129 women, BMI > 25 kg/m², from January 2021 to December 2022 were enrolled. The population was divided into three groups on the basis of the degree of overweight/obesity, and into two groups on the basis of the presence or absence of DM2. The following parameters were analysed: weight, BMI, age at the onset of breast cancer, presence or absence of metastases, age of menarche and menopause (time of exposure to estrogen) and previous estrogen-progestogen therapy.

RESULTS: the prevalence of DM2 is 18% (24/129), in line with the prevalence in the overweight/obese population of both genders. The examination of the clinical and demographic data showed that the age of oncological diagnosis is anticipated in the higher degree of obesity and that in women with II and III degree obesity 50% had the oncological diagnosis at premenopausal age. The presence of metastases was higher in obese than in overweight women. In the analysis between the 2 subgroups (diabetic vs non-diabetic) a significant difference is observed for age at oncological diagnosis and for the presence of metastases (higher in diabetics). 7,7% (n=10) of the patients had TNBC, with no apparent differences in the prevalence of this histotype of cancer among the various obesity classes.

CONCLUSIONS: our research, in a still preliminary phase, has strengthened the association between increased body fat and an increased risk of breast cancer. Obesity anticipates the diagnosis of breast cancer and increases the oncological diagnosis in the pre-menopausal age, positively correlating with the presence of metastases. The completion of the collection of histological and genetic data will allow us to correlate the degree of obesity and the coexistence of diabetes with the presence of more or less aggressive cancers.

Department: Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies

Danila Capoccia: danila.capoccia@uniroma1.it

Meccanismi molecolari immunologici e neuroimmunologici nell'infiammazione e nella carcinogenesi

Rita Businaro, Federica Armeli, Beatrice Mengoni, Andrea Missimei, Matteo Rizzi, Ilenia Ottocento, Giovanna Romeo, Giorgio Mangino, Marco Iuliano, Roberta Maria Mongiovì, Donatella Ponti

Abstract

Il cancro, le malattie neurodegenerative, infiammatorie e infettive, sono tra le principali cause di disabilità e morte nelle società occidentali, rappresentano ancora oggi una delle principali sfide per la ricerca biomedica, poiché per la maggior parte di esse non esistono interventi terapeutici definitivi né opzioni diagnostiche specifiche. I programmi di ricerca attualmente in corso presso il Dipartimento di Scienze Medico-Chirurgiche e Biotecnologie (DMSSB), sono stati dedicati a condividere e fondere le competenze biotecnologiche con quelle della biologia medica e molecolare. In linea con questa missione, i programmi di ricerca si concentrano sui meccanismi molecolari che influenzano le malattie più frequenti nel mondo.

Laboratorio di Immunologia – Prof. Giovanna Romeo, Prof. Giorgio Mangino: La tematica principale studiata nel Laboratorio di Immunologia dei professori Giovanna Romeo e Giorgio Mangino consiste nella caratterizzazione del microambiente cellulare nei tumori (carcinogenesi indotta da HPV) e nelle patologie infiammatorie della pelle (psoriasi) così come in quelle autoimmuni (tiroidite di Hashimoto) e nelle infezioni (SARS-CoV-2). Il nostro obiettivo è quello di identificare le citochine deregolate, l'alterazione del contenuto delle vescicole extracellulari e la variazione delle sottopopolazioni dei linfociti T.

Laboratorio dei Meccanismi Molecolari della Malattia - Prof. Donatella Ponti: La ricerca guidata dalla Prof.ssa Donatella Ponti è focalizzata sul ruolo che uno specifico membro della famiglia EGFR, il recettore ErbB3, svolge nel glioblastoma, un tumore senza terapie efficaci. Stimoli proliferativi mediati da Neuregulin 1, promuovono la rilocalizzazione di ErbB3 dal nucleolo al citoplasma e aumentano la sintesi del precursore ribosomiale (pre-rRNA). I dati ottenuti suggeriscono l'esistenza di una via non canonica mediata da ErbB3 che le cellule di glioblastoma usano per controllare la sintesi dei ribosomi e la proliferazione cellulare. Pertanto, la modulazione dei livelli di ErbB3 nel nucleolo, rappresenta un potenziale approccio farmacologico per contrastare la proliferazione cellulare nei tumori.

Laboratorio di Neuromorfologia - Prof.ssa Rita Businaro, Dott.ssa Federica Armeli, Dott.ssa Beatrice Mengoni, Andrea Missimei, Matteo Rizzi, Ilenia Ottocento: Il gruppo di ricerca guidato dalla professoressa Rita Businaro si occupa di neuroinfiammazione. Le malattie neurodegenerative croniche, tra cui il morbo di Alzheimer e il morbo di Parkinson, nonché la depressione, sono in costante aumento, anche in relazione all'aumento dell'aspettativa di vita e alle abitudini alimentari scorrette. La neuroinfiammazione, l'autofagia disfunzionale e la microglia polarizzata M1 sono oggi considerati i principali attori del processo patogenetico sottostante. Molta attenzione è ora rivolta alle molecole bioattive presenti negli alimenti funzionali e negli scarti di lavorazione industriale per le loro proprietà antinfiammatorie e antiossidanti per contrastare la neuroinfiammazione. Gli estratti di piante ottenuti da filiere agricole sostenibili sono analizzati per la loro attività antiossidante e antinfiammatoria mediante analisi morfologiche, proteomiche e metabolomiche. Sono attualmente in corso studi sulla modulazione del sistema endocannabinoide per promuovere l'attività antinfiammatoria e ripristinare l'autofagia.

Dipartimento di Scienze biotecnologiche medico-chirurgiche

Donatella Ponti: donatella.ponti@uniroma1.it

Immunological and neuroimmunological molecular mechanisms in inflammation and carcinogenesis

Rita Businaro, Federica Armeli, Beatrice Mengoni, Andrea Missimei, Matteo Rizzi, Ilenia, Ottocento, Giovanna Romeo, Giorgio Mangino, Marco Iuliano, Roberta Maria Mongiò, Donatella Ponti

Abstract

Cancer, neurodegenerative, inflammatory and infectious diseases, some of the leading causes of disability and death in western societies, are still today one of the main challenges for biomedical research, as for most of them, there are no definitive therapeutic interventions nor specific diagnostic options. Research programs currently in progress at the Dept. of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies (DMSSB), has been devoted to share and merge biotechnological skills with those of medical and molecular biology. In line with this mission these research programs are focused on underlying the molecular mechanisms affecting worldwide most frequent diseases.

Immunology Lab – Prof. Giovanna Romeo, Prof. Giorgio Mangino: The main topic of the Immunology Lab led by Profs. Giovanna Romeo and Giorgio Mangino is the characterization of the cell microenvironment in tumoral (HPV-induced carcinogenesis) and inflammatory (psoriasis) skin diseases as well as in autoimmune (Hashimoto's Thyroiditis) and infectious (SARS-CoV-2) disorders. Our focus is to identify in these diseases the pattern of deregulated cytokine and chemokines as well as the variations in the secretion of extracellular vesicles and in cargo content. We also try to alteration associate in different lymphocyte subsets (i.e. Th1, Th2, Th17, Tregs, Bregs, memory T cells) to the development of the disease.

Laboratory of Molecular Mechanisms of Disease – Prof. Donatella Ponti: The research headed by Prof. Donatella Ponti has been focused on the nucleolar function that a specific member of EGFR family, the ErbB3 receptor, plays in glioblastoma, a tumor without effective therapies. Neuregulin 1 mediated proliferative stimuli, promotes ErbB3 relocalization from the nucleolus to the cytoplasm and increases pre-rRNA synthesis suggesting the existence of an ErbB3-mediated non canonical pathway that glioblastoma cells use to control ribosomes synthesis and cell proliferation. Thus, the modulation of the nucleolar ErbB3, representing a potential novel pharmacological approach to counteract cell proliferation in tumors.

Neuromorphology Lab – Prof. Rita Businaro, Dr. Federica Armeli, Dr. Beatrice Mengoni, Andrea Missimei, Matteo Rizzi, Ilenia Ottocento: The research group led by Prof. Rita Businaro focuses on neuroinflammation. Chronic neurodegenerative diseases, including Alzheimer disease and Parkinson disease as well as depression, are constantly increasing, also in relation to the increased life expectancy and to unhealthy dietary habits. Neuroinflammation, dysfunctional autophagy and M1 polarized microglia are now considered the main players of the underlying pathogenetic process. Much attention is now focused on bioactive molecules present in functional foods and in industrial processing waste for their anti-inflammatory and anti-oxidant properties to counteract neuroinflammation. Extracts from plants obtained from sustainable agricultural supply chains are analyzed for their anti-oxidant and anti-inflammatory activity by morphological, proteomic and metabolomic analyses. Studies dealing with modulation of endocannabinoid system to promote anti-inflammatory activity and restore autophagy are currently in progress.

Department: Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies

Donatella Ponti: donatella.ponti@uniroma1.it

Studi sugli effetti cardiovascolari clinici e biologici del fumo di sigarette elettroniche a tabacco riscaldato

Vittorio Picchio, Alessandra D'Amico, Giuseppe Biondi-Zoccai, Claudia Cozzolino, Erica Floris, Antonella Bordin, Leonardo Schirone, Antonino GM Marullo, Elena Cavarretta, Elena De Falco, Sebastiano Sciarretta, Giacomo Frati, Isotta Chimenti, Roberto Carne

Abstract

L'uso di dispositivi alternativi per il fumo, quali le sigarette elettroniche (E-CIG) o a tabacco riscaldato (HNBC), sta aumentando esponenzialmente, ma i loro effetti sulla salute rispetto al tabacco tradizionale sono ancora incerti. I gruppi di ricerca in Patologia Cardiovascolare del DSBMC stanno lavorando per chiarire gli effetti delle HNBC sulla fisiologia e biologia cardiovascolari, con molteplici progetti interconnessi.

Lo studio clinico randomizzato incrociato SUR-VAPES 2 ha studiato gli effetti acuti dell'uso singolo di una HNBC, rispetto a una E-CIG o una sigaretta di tabacco su 20 giovani fumatori sani. I risultati hanno mostrato che l'HNBC ha un impatto minore sui marcatori circolanti di stress ossidativo, mentre l'HNBC e la E-CIG hanno un impatto ugualmente minore rispetto al tabacco sulla funzione endoteliale. I dati suggerivano nel complesso un ridotto impatto acuto delle HNBC rispetto al tabacco.

Lo studio clinico osservazionale SUR-VAPES CHRONIC ha invece descritto gli effetti cronici delle HNBC su marcatori circolanti di stress ossidativo, funzione piastrinica ed endoteliale, e sulla dilatazione flusso-mediata, in una coorte di 60 individui giovani sani. Questo studio non ha rilevato differenze rispetto ai fumatori cronici di tabacco, suggerendo un impatto dannoso delle HNBC.

Sono state poi studiate le molecole circolanti nei sieri dei pazienti SUR-VAPES CHRONIC ed è stato definito per la prima volta il profilo dei microRNA circolanti in questi pazienti, con più di 100 miR identificati. Un sottoinsieme di miR comuni è presente nei fumatori di HNBC e di tabacco, rispetto ai pazienti di controllo, sebbene i fumatori di tabacco presentino un numero più elevato di miR circolanti disregolati. L'analisi bioinformatica sui miRnomi restituisce termini comuni, per lo più correlati al cancro, ma anche a malattie cardiovascolari e stress. Sono in corso analisi di cluster e di correlazione con i dati clinici.

Poiché i fumatori hanno un aumentato rischio di fibrosi e fibrillazione atriali, abbiamo esposto ai sieri di fumatori di HNBC cellule stromali cardiache umane isolate da pazienti cardiocirurgici. Le molecole circolanti in questi sieri ne inducono l'attivazione fibrotica, con riduzione delle loro benefiche proprietà paracrine su cellule endoteliali e cardiomiociti, anche se in parte in misura ridotta rispetto al siero dei fumatori di tabacco. I risultati indicano un potenziale rischio di fibrosi atriale associato all'uso cronico di HNBC.

In conclusione, le attività di ricerca dei gruppi di ricerca in Patologia Cardiovascolare stanno fornendo nuovi dati clinici e biologici sui potenziali rischi cardiovascolari legati all'uso cronico dei nuovi dispositivi HNBC. Questi studi indicano attivazione piastrinica, stress ossidativo, disfunzione vascolare, e possibile fibrosi cardiaca legati alle sigarette HNBC, e potrebbero anche identificare nuovi biomarcatori circolanti per una valutazione del rischio personalizzata.

Dipartimento di Scienze biotecnologiche medico-chirurgiche

Alessandra D'Amico: roberto.carnevale@uniroma1.it

Investigating the clinical and biological cardiovascular effects of smoking of heat-not-burn cigarettes

Vittorio Picchio, Alessandra D'Amico, Giuseppe Biondi-Zoccai, Claudia Cozzolino, Erica Floris, Antonella Bordin, Leonardo Schirone, Antonino GM Marullo, Elena Cavarretta, Elena De Falco, Sebastiano Sciarretta, Giacomo Frati, Isotta Chimenti, Roberto Carne

Abstract

The use of alternative smoking devices, such as vaping e-cigarettes and heat-not burn cigarettes (HNBCs), is increasing exponentially on a global scale, but their effects on human health compared to traditional tobacco are still uncertain. Research teams in Cardiovascular Pathology at DSBMC are working on elucidating the effects of HNBCs on cardiovascular physiology and biology, with multiple interconnected projects.

The SUR-VAPES 2 clinical trial was a cross-over randomized trial on 20 young healthy smokers, investigating the acute effects of the single use of a HNBC, versus one e-cigarette or one tobacco cigarette. Results showed the HNBC had less impact on circulating markers of oxidative stress compared to the others, while HNBC and e-cigarette were equally less impactful than tobacco on endothelial function and ROS production. Data suggest overall a reduced acute impact of HNBCs compared to traditional tobacco. More recently, the observational clinical study SUR-VAPES CHRONIC has reported the negative effects of HNBCs on circulating markers of oxidative stress, platelet and endothelial function, and on flow-mediated dilation, in a cohort of 60 young healthy individuals. Importantly, this study could not detect differences in these parameters in comparison with chronic tobacco smokers, suggesting a highly detrimental cardiovascular impact of HNBCs. With this clinical premise, basic and translational studies are now almost completed on circulating molecules in the sera of SUR-VAPES CHRONIC patients. First, we are defining for the first time the profile of circulating microRNAs in these patients, with more than 100 differentially expressed miRs identified so far. In particular, a subset of commonly regulated miRs can be identified in HNBC and tobacco smokers, compared to control patients, albeit tobacco smokers present a significantly higher number of dysregulated miRs in their sera. Interestingly, the bioinformatic gene ontology analysis on these miRnome profiles returned overlapping terms, mostly related to cancer, but also to cardiovascular diseases and stress. Also, cluster and correlation analysis with the clinical data are ongoing.

A second basic study has stemmed from the SUR-VAPES CHRONIC trial, based on the premise that smokers have an increased risk of atrial fibrillation due to interstitial fibrosis. Indeed, we have tested the effects of exposure to HNBC-smokers sera on human cardiac stromal cells isolated from atrial tissue of ischaemic cardiomyopathy patients. The circulating molecules in these sera induce fibrotic activation in stromal cells, and reduction of their beneficial paracrine features on endothelial cells and cardiomyocytes, albeit to a reduced extent for some features compared to the serum of tobacco smokers. These results point nonetheless to a potential risk for atrial fibrosis triggered by chronic HNBC use.

In conclusion, the synergistic research activities between the Cardiovascular Pathology groups are providing novel clinical and biological insights on the potential cardiovascular risks due to chronic use of HNBC devices. Our studies are providing data on mechanisms of platelet activation, oxidative stress, vascular dysfunction, and possible cardiac fibrosis due to HNBCs. Moreover, they may also identify novel circulating biomarkers for personalized risk assessment.

Department: Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies

Alessandra D'Amico: roberto.carnevale@uniroma1.it

Sensori indossabili per l'analisi del cammino, la previsione delle cadute, l'individuazione di anomalie subcliniche dell'andatura, l'adattamento di trattamenti riabilitativi e farmacologici e la fornitura di dispositivi di assistenza in soggetti affetti da malattie neurodegenerative, disturbi del movimento e sindromi dolorose neurogene

Stefano Filippo Castiglia, Carlo Casali, Gianluca Coppola, Cherubino Di Lorenzo, Dante Trabassi, Carmela Conte, Davide Di Lenola, Valeria Gioiosa, Ettore Cioffi, Francesca Barone, Gabriele Sebastianelli, Francesco Casillo, Mariano Serrao

Abstract

Il nostro gruppo di ricerca multidisciplinare, che coinvolge neurologi, neurofisiologi, fisioterapisti e ingegneri biomedici del Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche e Biotecnologie, e che combina competenze in neurogenetica, disturbi del movimento, neurofisiologia, meccanismi del dolore, cefalee, neuroriabilitazione, aspetti tecnici e clinici dell'analisi del movimento e analisi dei dati basata sull'apprendimento automatico, si è concentrato sull'accuratezza e sulla responsività ai trattamenti di una serie di indici del cammino derivati dall'accelerazione del tronco. L'obiettivo del nostro gruppo di ricerca è quello di sviluppare indici sintetici che consentano ai clinici di descrivere i disturbi dell'andatura dei pazienti, di prevedere eventi avversi, cadute e degenerazioni cliniche e di programmare in modo specifico gli interventi riabilitativi. I dati sul cammino vengono acquisiti utilizzando una singola mIMU posizionata a livello lombare lungo un percorso di 30 metri a diverse velocità. In base agli obiettivi specifici degli studi, raccogliamo i dati prima e dopo riabilitazione, somministrazione di farmaci o longitudinalmente nel tempo per monitorare la progressione della malattia.

Ad oggi, grazie ai fondi dipartimentali e ai fondi di ricerca del "BRIC, Bando Ricerche In Collaborazione" dell'INAIL, abbiamo condotto studi su soggetti con malattia di Parkinson (swPD) e atassia cerebellare (swCA) che hanno portato a considerare l'Harmonic Ratio (HR), l'analisi delle matrici di ricorrenza, il coefficiente di variazione e l'esponente di Lyapunov come biomarcatori accurati delle anomalie del cammino e del rischio di cadute, con gli HR che rispondono anche alla riabilitazione. Con l'obiettivo a lungo termine di semplificare l'interpretazione dei referti automatizzando le diagnosi nei software, abbiamo anche condotto uno studio per valutare il miglior algoritmo di apprendimento automatico per trattare i dataset di andatura derivati dalle mIMU. Sono in corso studi sulla capacità degli indici derivati dalle accelerazioni di prevedere la degenerazione clinica e le cadute a lungo termine nei swPD, la responsività nei swCA e nei soggetti con paresi spastica ereditaria, di rilevare le anomalie subcliniche dell'andatura ed equilibrio nei soggetti con cefalea ed emicrania e sulla capacità degli algoritmi di apprendimento automatico non supervisionato di classificare diverse condizioni neurologiche. I risultati di questo studio saranno combinati con quelli di un altro studio condotto in collaborazione con INAIL e IIT sullo sviluppo e l'applicazione di robot collaborativi (CO-BOT) come dispositivi di assistenza alla deambulazione. Il nostro gruppo di ricerca sta inoltre collaborando con altri dipartimenti dell'Università "Sapienza" (Dipartimento di Medicina Traslationale e di Precisione) e altre università (Università di Pavia) per condurre studi simili su soggetti con cirrosi epatica e sindrome da deficit di GLUT-1.

Dipartimento di Scienze biotecnologiche medico-chirurgiche

Stefano Filippo Castiglia: stefanofilippo.castiglia@uniroma1.it

Wearable sensors for gait analysis, fall prediction, detecting subclinical gait abnormalities, tailoring rehabilitative and pharmacological treatments, and providing assistive devices in subjects with neurodegenerative diseases, movement disorders, and neurogenic pain

Stefano Filippo Castiglia, Carlo Casali, Gianluca Coppola, Cherubino Di Lorenzo, Dante Trabassi, Carmela Conte, Davide Di Lenola, Valeria Gioiosa, Ettore Cioffi, Francesca Barone, Gabriele Sebastianelli, Francesco Casillo, Mariano Serrao

Abstract

Our multidisciplinary research group, which involves neurologists, neurophysiologists, physical therapists, and biomedical engineers from the Department of Medical and Surgical Sciences and Biotechnologies, and combines expertise in neurogenetics, movement disorders, neurophysiology, pain mechanisms, cephalalgia, neurorehabilitation, technical and clinical aspects of gait analysis, and machine-learning based data analysis, has focused on the accuracy and responsiveness to treatments of a set of trunk acceleration-derived indexes. Aside from the information on gait abnormalities provided by spatio-temporal and kinematic parameters, the aims of our research group are to develop synthetic indexes that enable clinicians to describe patients' gait impairments, predict adverse events, falls, and clinical degeneration, and specifically target patients' impairments with rehabilitative interventions. We collect gait data using a single mIMU attached to the lower back and ask participants to walk on a 30-meters pathway at several gait speeds. Based on the specific objectives of the studies, we collect data before and after rehabilitative periods, administration of medications, or longitudinally over time to monitor the progression of the disease.

To date, thanks to departmental funds and research funds from INAIL's "BRIC, Bando Ricerche In Collaborazione," we have conducted studies on subjects with Parkinson's Disease (swPD) and cerebellar ataxia (swCA) that have resulted in considering the trunk acceleration-derived Harmonic Ratio (HR), Recurrence Quantification Analysis, coefficient of variation, and Lyapunov's exponent, as accurate biomarkers of gait abnormalities and falls risk, with the HRs also being responsive to rehabilitation. With the long-term objective of simplifying report interpretation by automating diagnoses into software, we also conducted a study to assess the best machine learning algorithm to treat mIMUs-derived gait datasets, which also provided a minimum set of 7 gait features to consider when dealing with swPD. Studies on the ability of acceleration-derived indexes to predict clinical degeneration and long-term falls in swPD, responsiveness in swCA and subjects with hereditary spastic paresis, to detect subclinical gait abnormalities and imbalance in subjects with cephalalgia and migraine, and on the ability of unsupervised machine learning algorithms to classify different neurologic conditions are all ongoing. The findings of this study will be combined with those of another study being conducted in collaboration with INAIL and IIT on the development and application of collaborative robots (CO-BOT) as assistive gait devices. Our research group is also collaborating and sharing funds with other departments of "Sapienza" University (Department of Translational and Precision Medicine) and other universities (University of Pavia) to conduct similar studies on subjects with hepatic cirrhosis and GLUT-1 deficiency syndrome.

Department: Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies

Stefano Filippo Castiglia: stefanofilippo.castiglia@uniroma1.it

L'autofagia nelle malattie cardiovascolari

Leonardo Schirone, Luca D'Ambrosio, Sonia Schiavon, Daniele Vecchio, Alessandra D'Amico, Vittorio Picchio, Antonella Bordin, Elena De Falco, Antonino Marullo, Giuseppe Biondi-Zoccai, Isotta Chimenti, Roberto Carnevale, Giacomo Frati, Sebastiano Sciarretta

Abstract

L'autofagia è un meccanismo adattativo che ricicla componenti citoplasmatici disfunzionali coinvolti nell'omeostasi cardiovascolare. Viene generalmente attivata da stress, come privazione nutrizionale o ischemia, poiché conferisce protezione contro rimodellamento cardiaco, ipertrofia e danno ischemico. Tuttavia, l'invecchiamento e lo stress metabolico (diabete, obesità) inibiscono l'autofagia cardiaca, contribuendo all'invecchiamento cardiaco e alla cardiomiopatia. In un modello murino di ischemia, abbiamo dimostrato che l'inibizione di Rheb e mTORC1 mantiene l'autofagia cardiaca attiva, riducendo le dimensioni della cicatrice infartuale. Anche l'attivazione di GSK-3 durante l'ischemia prolungata e la sua inibizione durante la riperfusione regolano l'autofagia, limitando i danni cardiaci. Nox4, un enzima che genera ROS, e l'ormone cardiaco ANP attivano anche l'autofagia. Tuttavia, l'autofagia è compromessa nelle CSC sottoposte a stress metabolico, aumentando il segnalamento pro-fibrotico e riducendo i loro effetti pro-angiogenici benefici. Queste evidenze sperimentali e traslazionali suggeriscono che l'autofagia sia un meccanismo clinicamente rilevante nel trattamento delle malattie cardiovascolari (CVD). Abbiamo studiato i prodotti naturali come possibile strategia terapeutica, come il disaccaride trealosio, che riduce l'infarto miocardico, aumenta la funzione endoteliale, riduce l'occorrenza di ictus e protegge contro la cardiomiopatia indotta da antracicline. Abbiamo anche testato gli effetti della riattivazione dell'autofagia nei pazienti, e una combinazione di attivatori naturali dell'autofagia ha ridotto l'aggregazione piastrinica, migliorato la distanza percorsa a piedi e ridotto lo stress ossidativo nei pazienti con malattia arteriosa periferica. L'autofagia è ridotta nelle piastrine dei soggetti con sindrome metabolica, fibrillazione atriale o fumatori, rispetto a individui sani, suggerendo che l'inibizione dell'autofagia possa contribuire all'aggregazione piastrinica, che è un fattore di rischio chiave degli eventi vascolari. Inoltre, abbiamo osservato che i marcatori dell'autofagia diminuiscono nell'aorta dei pazienti con aneurismi dell'aorta toracica (TAA) e correlano con la progressione della malattia aortica. Sorprendentemente, negli anziani e nei pazienti con fibrillazione atriale, bassi livelli di autofagia correlano con la disfunzione endoteliale. Questi dati suggeriscono che l'autofagia potrebbe essere anche un marcatore per la stratificazione del rischio di malattie cardiovascolari. Il ripristino dell'autofagia nelle vene isolate da bypass chirurgico ha anche salvato la funzione vascolare dipendente dall'endotelio, e il trealosio ha ripristinato il profilo paracrina e ridotto le caratteristiche fibrotiche nelle CSC isolate da pazienti con disturbi metabolici. In conclusione, modulare l'autofagia rappresenta quindi una possibile strategia preventiva e terapeutica per la gestione delle malattie cardiovascolari.

Dipartimento di Scienze biotecnologiche medico-chirurgiche

Sebastiano Sciarretta: sebastiano.sciarretta@uniroma1.it

Autophagy in cardiovascular diseases

Leonardo Schirone, Luca D'Ambrosio, Sonia Schiavon, Daniele Vecchio, Alessandra D'Amico, Vittorio Picchio, Antonella Bordin, Elena De Falco, Antonino Marullo, Giuseppe Biondi-Zoccai, Isotta Chimenti, Roberto Carnevale, Giacomo Frati, Sebastiano Sciarretta

Abstract

Autophagy is an adaptive mechanism that recycles dysfunctional cytoplasmic components involved in cardiovascular homeostasis. It is typically activated by stressors such as nutritional deprivation or ischemia, as it confers protection against cardiac remodeling, hypertrophy, and ischemic damage. However, ageing and metabolic stress (diabetes, obesity) inhibit cardiac autophagy, contributing to cardiac ageing and cardiomyopathy. In a murine model of ischemia, we have demonstrated that inhibition of Rheb and mTORC1 maintains active cardiac autophagy, reducing infarct scar size. Moreover, GSK-3 activation during prolonged ischemia and its inhibition during reperfusion also regulate autophagy, limiting cardiac damage. Nox4, an enzyme generating ROS, and the cardiac hormone ANP also activate autophagy. However, autophagy is impaired in metabolic stress-exposed CSCs, increasing pro-fibrotic signaling and reducing their beneficial pro-angiogenic effects. This experimental and translational evidence suggests that autophagy is a clinically relevant mechanism in treating cardiovascular diseases (CVDs). We have studied natural products as a possible therapeutic strategy, such as the disaccharide trehalose, which reduces myocardial infarction, increases endothelial function, reduces the occurrence of stroke and protects against anthracycline-induced cardiomyopathy. We have also tested the effects of autophagy reactivation in patients, and a combination of natural autophagy activators has reduced platelet aggregation, improved walking distance and reduced oxidative stress in patients with peripheral artery disease. Autophagy is reduced in platelets of subjects with metabolic syndrome, atrial fibrillation or smokers, compared to healthy individuals, suggesting that autophagy inhibition may contribute to platelet aggregation, which is a key risk factor of vascular events. Furthermore, we have observed that autophagy markers are decreased in aortas of patients with thoracic aortic aneurysms (TAAs) and correlate with aortic disease progression. Surprisingly, in elderly and atrial fibrillation patients, low autophagy levels correlate with endothelial dysfunction. These data suggest that autophagy might also be a marker for cardiovascular disease risk stratification. Autophagy restoration in isolated bypass veins has also rescued endothelium-dependent vascular function, and trehalose has restored the paracrine profile and reduced fibrotic features in CSCs isolated from metabolic disorder patients. In conclusion, modulating autophagy thus represents a possible preventive and therapeutic strategy for managing cardiovascular diseases.

Department: Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies

Sebastiano Sciarretta: sebastiano.sciarretta@uniroma1.it

Identificazione di biomarcatori tissutali prognostici e predittivi nel carcinoma della mammella triplo negativo (TNBC) e nel carcinoma squamoso del distretto testa collo ricorrente/metastatico (R/M HNSCC) trattati con chemio/immunoterapia

Cerbelli Bruna; Leopizzi Martina; Santini Daniele

Abstract

Il nostro gruppo di ricerca ha focalizzato l'attenzione sull'identificazione di biomarcatori tissutali in grado di stratificare i pazienti con carcinoma della mammella triplo negativo (TNBC) e con carcinoma squamoso del distretto testa-collo ricorrente/metastatico (HNSCC R/M). sottoposti a chemio/immunoterapia. Abbiamo dimostrato come la presenza simultanea di TILs \geq 50%, CD73 \leq 40% e PD-L1 \geq 1% (profilo immunitario tissutale positivo, TIP+) nei campioni TNBC identifichi i pazienti più inclini a ottenere una risposta patologica completa alla chemioterapia neoadiuvante. Sulla base di questi risultati, stiamo conducendo uno studio multicentrico prospettico per valutare l'associazione tra il profilo TIP+ e l'efficacia clinica nei TNBC trattati con la combinazione atezolizumab e nab-paclitaxel.

Inoltre, stiamo analizzando la possibile influenza sull'immunoterapia da parte dell'espressione del CD73 su cellule neoplastiche nel setting R/M HNSCC sottoposti a immunoterapia. In base ai nostri risultati preliminari abbiamo dimostrato come un'elevata espressione di CD73 sia significativamente associata a una progressione precoce della malattia (entro 3 mesi) in corso immunoterapia. Stiamo validando i nostri risultati su una coorte più ampia di pazienti in uno studio multicentrico.

Dipartimento di Scienze biotecnologiche medico-chirurgiche

Bruna Cerbelli: bruna.cerbelli@uniroma1.it

Identification of prognostic and predictive tissue biomarkers in triple negative breast cancer (TNBC) and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) treated with chemo/immunotherapy

Cerbelli Bruna; Leopizzi Martina; Santini Daniele

Abstract

Our research is focused on the identification of tissue biomarkers able to stratify patients with triple negative breast cancer (TNBC) and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC R/M) undergoing chemo/immunotherapy. We demonstrated that the simultaneous presence of TILs \geq 50%, CD73 \leq 40% and PD-L1 \geq 1% (tissue immune profile positive, TIP+) in TNBC samples identifies patients more prone to achieve pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. Based on these findings we are now leading a prospective multicenter study to evaluate the association between TIP+ and clinical outcomes in patients with metastatic TNBC treated with atezolizumab plus nab-paclitaxel combination.

Moreover, we are investigating if the expression of CD73 by neoplastic cells could affect the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in R/M HNSCC. We demonstrated that high expression of CD73 is significantly associated with an early progression of disease (within 3 months) under immunotherapy. We are now validating our results on a larger cohort of patients in a multicenter study.

Department: Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies

Bruna Cerbelli: bruna.cerbelli@uniroma1.it

Nuove prospettive cliniche provenienti dai progetti di ricerca del Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche

Sarto G, Tolino E, Skroza N, Bernardini N, Proietti I, Potenza C, Sciarretta S

Abstract

(CARDIO) L'insufficienza cardiaca acuta è un evento patologico caratterizzato da elevata morbilità e mortalità, che spesso necessita l'utilizzo di farmaci inotropi in presenza di severa disfunzione ventricolare sistolica e segni di ipoperfusione. Il levosimendan è un farmaco introdotto recentemente nella pratica clinica in Europa, con azione inotropica attraverso la sensibilizzazione del cardiomiocita al calcio senza aumentarne il quantitativo intracellulare. Questo suo meccanismo di azione ha il vantaggio di non aumentare il consumo di ossigeno miocardico, a differenza di altri farmaci inotropi. Ciononostante, recenti trial hanno dimostrato la presenza di alcuni effetti collaterali del levosimendan, primo tra tutti l'ipotensione post-somministrazione. Ad oggi, non è chiaro se i valori di pressione arteriosa assoluti prima o dopo la somministrazione, o il delta pressorio (prima e dopo la somministrazione) abbiano un reale impatto sulla prognosi. L'obiettivo primario dello studio è stato valutare i fattori predittivi di mortalità intra ed extraospedaliera in pazienti con insufficienza cardiaca acuta con frazione d'eiezione ridotta trattati con levosimendan, con particolare attenzione ai livelli pressori dei pazienti, prima e dopo l'infusione del farmaco. 95 pazienti (età media $69 \pm 11,2$ anni; FE $32,0 \pm 7,1\%$) ospedalizzati presso l'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina per insufficienza cardiaca acuta e severa disfunzione sistolica (FE < 35%) sono stati sottoposti a terapia infusionale con levosimendan per 24 ore, come da protocollo terapeutico standard. Durante la degenza, sono stati valutati parametri biometrici, clinici, ematochimici ed ecocardiografici, prima e dopo la somministrazione del levosimendan. Una marcata riduzione di pressione sistolica dopo terapia con levosimendan è risultata associata a morte intraospedaliera (vivi 8.7 ± 2.4 mmHg vs. morti 22.7 ± 7.2 mmHg, $P < 0.028$). Inoltre, l'analisi di regressione multivariata Cox ha rilevato un incremento del 3% o del 4% di rischio di morte indipendentemente dalle altre covariate per ogni punto di riduzione di pressione sistolica o media, rispettivamente. Di contro, i valori pressori assoluti prima e dopo la somministrazione di levosimendan non sono risultati predittori di mortalità. La riduzione pressoria non si è associata a morte extraospedaliera nei pazienti dimessi. Di contro, una prognosi peggiore si è osservata in presenza di fibrillazione atriale ($P < 0.01$) e insufficienza renale cronica ($P < 0.01$). In questo studio, si è osservato come la differenza di pressione prima e dopo l'infusione di levosimendan, e non i valori di pressione assoluti, sia da considerarsi un nuovo parametro predittore di mortalità in pazienti affetti da insufficienza cardiaca acuta. È possibile che un calo pressorio marcato dopo l'infusione del farmaco identifichi i pazienti con maggiore instabilità emodinamica e patologia più severa. Tuttavia, un calo pressorio eccessivo potrebbe anche impattare negativamente sulla funzione cardiaca attraverso una riduzione significativa della perfusione miocardica. In tal caso, studi futuri saranno necessari per capire se l'utilizzo di protocolli terapeutici meno ipotensivanti, l'interruzione precoce del farmaco in caso di riduzione pressoria significativa e l'eventuale scalaggio preventivo di farmaci ipotensivanti prima della terapia inotropica possano impattare positivamente sulla sopravvivenza.

(DERMATO): La psoriasi è una malattia multifattoriale, cronica, infiammatoria, con una prevalenza mondiale di circa il 2%, sottesa da robusta predisposizione genetica e tratti patogenetici autoimmuni. La malattia, che coinvolge principalmente la cute e le articolazioni, è caratterizzata da lesioni eritemato-squamose, con decorso cronico recidivante e rilevanti comorbilità sistemiche. Apremilast è un nuovo agente orale recentemente messo a disposizione dei dermatologi per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave e dell'artrite psoriasica. Sebbene sia considerata una molecola relativamente sicura con poche controindicazioni, manca l'esperienza con Apremilast nel mondo reale per i pazienti oncologici con psoriasi a placche da moderata a grave. Quindi, riportiamo l'esperienza di vita reale in pazienti con psoriasi e una storia di cancro che sono stati sottoposti a trattamento con Apremilast per 104 settimane.

Dipartimento di Scienze biotecnologiche medico-chirurgiche

Sebastiano Sciarretta: sebastiano.sciarretta@uniroma1.it

New Clinical Perspectives Coming From Research Projects of the Department of Medical and Surgical Sciences and Biotechnologies

Sarto G, Tolino E, Skroza N, Bernardini N, Proietti I, Potenza C, Sciarretta S

Abstract

(CARDIO) Acute heart failure is a pathological event characterized by high morbidity and mortality, often necessitating the use of inotropic drugs in the presence of severe ventricular systolic dysfunction and signs of hypoperfusion. Levosimendan is a drug recently introduced into clinical practice in Europe, with inotropic action through sensitization of the cardiomyocyte to calcium without increasing its intracellular amount. This mechanism of its action has the advantage of not increasing myocardial oxygen consumption, unlike other inotropic drugs. Nonetheless, recent trials have shown the presence of some side effects of levosimendan, first of all the post administration hypotension. To date, it is unclear whether absolute blood pressure values before or after administration, or delta pressure (before and after administration) have any real impact on prognosis. The primary objective of the study was to evaluate the predictive factors of intra- and extrahospital mortality in patients with acute heart failure with reduced ejection fraction treated with levosimendan, with a focus on patients' blood pressure levels before and after drug infusion. Ninety-five patients (mean age 69 ± 11.2 years; FE $32.0 \pm 7.1\%$) hospitalized at Santa Maria Goretti Hospital in Latina for acute heart failure and severe systolic dysfunction (FE < 35%) underwent infusion therapy with levosimendan for 24 hours, as per standard treatment protocol. During hospitalization, biometric, clinical, hematochemical, and echocardiographic parameters were evaluated before and after levosimendan administration. A marked reduction in systolic blood pressure after levosimendan therapy was associated with in-hospital death (alive 8.7 ± 2.4 mmHg vs. dead 22.7 ± 7.2 mmHg, $P < 0.028$). In addition, multivariate Cox regression analysis found a 3% or 4% increase in risk of death independent of other covariates for each point reduction in systolic or mean pressure, respectively. In contrast, absolute pressure values before and after levosimendan administration were not predictors of mortality. Pressure reduction was not associated with out-of-hospital death in discharged patients. In contrast, a worse prognosis was observed in the presence of atrial fibrillation ($P < 0.01$) and chronic renal failure ($P < 0.01$). In this study, the difference in pressure before and after levosimendan infusion, not absolute pressure values, was observed to be a new predictor of mortality in patients with acute heart failure. It is possible that a marked pressure drop after drug infusion identifies patients with greater hemodynamic instability and more severe pathology. However, excessive pressure drop could also negatively impact cardiac function through a significant reduction in myocardial perfusion. In this case, future studies will be needed to understand whether the use of less hypotensive therapeutic protocols, early drug discontinuation in case of significant pressure drop, and possible prior scaling of hypotensive drugs before inotropic therapy could positively impact survival.

(DERMATO): Psoriasis is a multifactorial, chronic, auto-inflammatory disease, with a worldwide prevalence of around 2%, subtended by robust genetic predisposition and autoimmune pathogenic traits. The disease, mainly involving the skin and joints, is featured by erythematous-squamous lesions, with a chronic relapsing course and relevant systemic comorbidities. Apremilast is a novel oral agent that has recently been made available to dermatologists for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. Although it is considered as a relatively safe molecule with few contraindications, experience with Apremilast in the real-world setting for cancer patients with moderate-to-severe plaque psoriasis is lacking. Hence, we report the real-life experience in patients with psoriasis and a history of cancer who underwent treatment with Apremilast for 104 weeks.

Department: Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies

Sebastiano Sciarretta: sebastiano.sciarretta@uniroma1.it

Impatto ambientale della chirurgia mini-invasiva: studio pilota retrospettivo per confrontare la prostatectomia radicale laparoscopica rispetto a quella robot assistita.

Andrea Fuschi, Antonio Luigi Pastore, Yazan Al Salhi, Manfredi Bruno Sequi, Alessia Martoccia, Paolo Pietro Suraci, Silvio Scalzo, Fabio Maria Valenzi, Onofrio Antonio Rera, Alice Antonioni, Damiano Graziani, Roberto Mancuso, Antonio Carbone

Abstract

Scopo: Valutare e confrontare l'impatto ambientale delle emissioni di CO₂ durante prostatectomia radicale con approccio mini-invasivo robot-assistito e laparoscopico.

Materiali e metodi: Arruolati prospetticamente i pazienti sottoposti a prostatectomia radicale robot-assistita (Gruppo A) e laparoscopica (Gruppo B) sottoposti a stessa tecnica chirurgica. Per ogni paziente, abbiamo valutato: età, tempo di procedura, tempo anestesiologicalo, durata della degenza, giorni di terapia intensiva, trasfusioni ematiche, Hb pre e post-operatoria e Gleason Score (GS) e necessità di conversione open, complicanze secondo classificazione Clavien-Dindo. È stato sviluppato un Life Cycle Assessment (LCA) per stimare il consumo energetico per le procedure chirurgiche e la degenza ospedaliera. È stato fatto un rapporto per procedura dei materiali e della quantità di CO₂ prodotta e della quantità di fluidi infusi e dispersi. Tutti i materiali e gli strumenti monouso e riutilizzabili sono stati pesati e divisi secondo le tre componenti principali: metallo, plastica e fibre composite. È stato inoltre valutato il consumo di CO₂ necessario per lo smaltimento e la decontaminazione.

Risultati: 223 pazienti valutati suddivisi in 119 nel gruppo A sottoposti a prostatectomia robotica, 104 nel gruppo B sottoposti a prostatectomia laparoscopica. Gruppi comparabili per età e GS pre-operatori. Peso complessivo strumenti laparoscopici, per procedura, 1733.45 g, strumenti robotici 1737.41 g. Peso componenti in plastica, metallo e fibra composita della strumentazione utilizzata nel gruppo B 1398.2, 123.5 e 147.25 g e nel gruppo A 1277.2, 231.96 e 189.25 g. Emissioni di CO₂ della strumentazione nel gruppo B (12946.725 g vs 9506.1802 g), soprattutto relative alle componenti in plastica (9083.3 g vs 6481.8 g) e fibra composita (3019.625 g contro 2157.63 g). Emissioni di CO₂ per i componenti metallici nel gruppo A e B (866.7552 g vs 839.8 g). Consumo energetico del sistema Robot DaVinci pari a 3.5 KW/h, quindi 4082.554 g di CO₂. La colonna video-laparoscopica richiede 600 W/h, emettendo quindi 951.48 g di CO₂. L'utilizzo della sala operatoria richiede 3.0 KW/h di energia. Il tempo operatorio è stato più lungo nel gruppo B, con conseguenti maggiori emissioni di CO₂ (5814.6 g vs 4228.8 g). Una stanza ospedaliera richiede 750 W/h in estate e 600 W/h in inverno. Nel gruppo A, le emissioni di CO₂ per la degenza ospedaliera, in relazione alla stagionalità, sono risultate di 13109.28 g e 16386.6 g, mentre nel gruppo B 17760.96 g e 22201.2 g rispettivamente in inverno e in estate. Le emissioni totali di CO₂ sono state di 47313.414 g e 59674.965 g per procedura nei gruppi A e B rispettivamente.

Conclusioni: Nella valutazione complessiva la prostatectomia radicale robot-assistita risulta generare un minor quantitativo di CO₂ rispetto alla all'approccio laparoscopico a causa dell'uso di forniture chirurgiche più riutilizzabili e del tempo operatorio e della degenza ospedaliera più brevi.

Dipartimento di Scienze biotecnologiche medico-chirurgiche

Andrea Fuschi: andrea.fuschi@uniroma1.it

Environmental impact of minimally invasive surgery: a retrospective pilot study to compare laparoscopic versus robot assisted radical prostatectomy.

Andrea Fuschi, Antonio Luigi Pastore, Yazan Al Salhi, Manfredi Bruno Sequi, Alessia Martoccia, Paolo Pietro Suraci, Silvio Scalzo, Fabio Maria Valenzi, Onofrio Antonio Rera, Alice Antonioni, Damiano Graziani, Roberto Mancuso, Antonio Carbone

Abstract

Purpose: To assess and compare the environmental impact of CO₂ emissions between minimally invasive Robot-assisted and Laparoscopic radical prostatectomy.

Material and Methods: Patients who underwent Robot-assisted (Group A) and Laparoscopic (Group B) radical prostatectomy utilizing the same surgical technique were prospectively enrolled. For each patient, we evaluated: age, surgical procedure time, anesthesiologic time, length of stay, days spent in post-operative ICU, need for blood transfusion, pre and post-operative Hb and Gleason score (GS), and need for open conversion, complications per Clavien-Dindo classification. A Life Cycle Assessment (LCA) was developed to estimate the energy consumption required for the surgical procedures and the hospital stay. A report was made per procedure of materials and amount of CO₂ used, and the quantity of fluids infused and dispersed. All disposable and reusable materials and instruments were weighed and divided into three main components: metal, plastics, and composite fibers. CO₂ consumption necessary for disposal and decontamination was also evaluated.

Results: 223 patients were investigated. 119 subjects (Group A) underwent robotic prostatectomy, while 104 (group B) underwent laparoscopic prostatectomy. The two groups were comparable in age and preoperative GS. Laparoscopic instruments weighed 1733,45 g, robotic instruments weighed 1737.41 g. In group B the instrumentation's plastic, metal, and composite fiber components weighed 1398.2, 123.5, and 147.25 g, respectively; in group A they weighed 1277.2, 231.96, and 189.25 g, respectively. The instrumentation's CO₂ emissions were higher in group B (12946.725 g vs. 9506.1802 g), the majority coming from plastic (9083.3 g vs. 6481.8 g) and composite fiber (3019.625 g vs. 2157.63 g) components. CO₂ emissions for metal components were higher in group A (866.7552 g vs. 839.8 g). The energy required for the Robot to function equals to 3.5 KW/h, producing 4082.554 g of CO₂. The laparoscopic column requires 600 W/h, emitting 951.48 g of CO₂. The OR requires 3.0 KW/h of energy. The operative time was longer in Group B, resulting in higher CO₂ emissions (5814.6 g vs. 4228.8 g). A hospital room requires 750 W/h in the summer and 600 W/h in winter. In Group A, Hospital stay emissions were 13109.28 g and 16386.6 g, while in Group B, they were 17760.96 g and 22201.2 g in the winter and summer, respectively. CO₂ emissions from energy consumption were lower in Group A (37807.234 g vs. 46728.24 g). Total CO₂ emissions were 47313.414 g and 59674.965 g per procedure in groups A and B.

Conclusions: Robot-assisted prostatectomy generates substantially less CO₂ than Laparoscopic prostatectomy per procedure due to the use of more reusable surgical supplies and the shorter operative time and hospital stay.

Department: Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies

Andrea Fuschi: andrea.fuschi@uniroma1.it

La Facoltà di Farmacia e Medicina presenta le attività di ricerca scientifica dei Dipartimenti di afferenza.

Highlighting the Research Activity of the Sapienza Faculty of Pharmacy and Medicine.

Aula Magna del Rettorato

22 e 23 febbraio 2023

Per ulteriori informazioni: [La Facoltà di Farmacia e Medicina presenta le attività di ricerca scientifica dei Dipartimenti di afferenza. Highlighting the Research Activity of the Sapienza Faculty of Pharmacy and Medicine.](#)

Iscrizione: [modulo di iscrizione](#)

Facoltà di Farmacia e Medicina

<https://web.uniroma1.it/farmaciamedicina>

Dipartimento Chimica e tecnologie del
farmaco

https://web.uniroma1.it/dip_ctf

Dipartimento Chirurgia Generale e
Specialistica

<https://web.uniroma1.it/dcgs>

Dipartimento Fisiologia e Farmacologia
"Vittorio Erspamer"

<https://web.uniroma1.it/dff>

Dipartimento Medicina molecolare

<https://web.uniroma1.it/dmm>

Dipartimento Sanità pubblica e malattie
infettive

<https://dspmi.uniroma1.it>

Dipartimento Scienze anatomiche,
istologiche, medico-legali e
dell'apparato locomotore

<https://web.uniroma1.it/saimlal>

Dipartimento Scienze biochimiche
"Alessandro Rossi Fanelli"

<http://dsb.uniroma1.it>

Dipartimento Scienze biotecnologiche
medico-chirurgiche

<https://web.uniroma1.it/dsbmc>