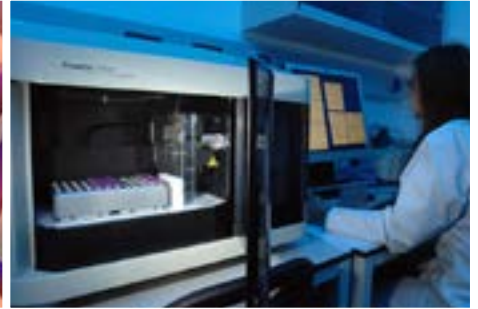
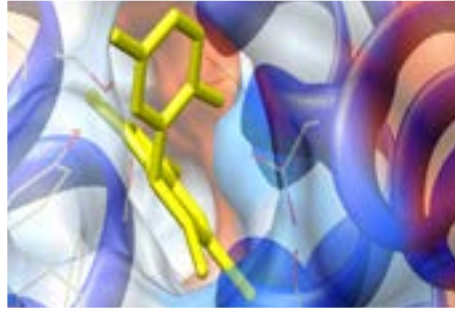


DIPARTIMENTO BIOCHIMICA e FARMACOLOGIA MOLECOLARE



CAPO DIPARTIMENTO

e-mail: mario.salmona@marionegri.it
Tel.: +39 02 39014447



Mario Salmona, Dr. Sci. Prep. Alim.

Laurea in Scienze delle Preparazioni Alimentari, Università Statale, Milano, Specialista in Ricerca Farmacologica, Istituto Mario Negri, Post-doctoral Fellow, Laboratorio di Farmacologia Biochimica, Istituto Mario Negri, Visiting Scientist, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israele, Capo del Laboratorio di Enzimologia, Istituto Mario Negri, Direttore Scuola di Farmacologia, Istituto Mario Negri, Capo del Laboratorio Biochimica e Chimica delle Proteine, Istituto Mario Negri, Capo del Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare, Istituto Mario Negri, Responsabile della Small Molecules Platform dell'European Advanced Translational Research Infrastructure in Medicine (EATRIS-ECRIN). Si occupa dei meccanismi molecolari che sono alla base dell'insorgenza e progressione delle malattie da prioni. Autore di 397 articoli pubblicati su riviste internazionali. Il numero totale di citazioni dei suoi lavori è di 13.000 e il suo fattore h è 55.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Il Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare è composto da 7 laboratori i cui interessi scientifici sono apparentemente eterogenei pur essendo accumulati da approcci metodologici sovrapponibili. Infatti, uno degli scopi principali delle attività del Dipartimento è l'identificazione e caratterizzazione strutturale/funzionale di determinanti molecolari alla base dell'eziopatogenesi e progressione di malattie sia in ambito neurodegenerativo che oncologico. A lungo termine i risultati di tale attività sono mirati al disegno e alla caratterizzazione di nuove e razionali strategie terapeutiche. Sotto questo punto di vista, viene posta particolare enfasi allo sviluppo di metodologie che permettano di studiare in maniera qualitativa e quantitativa le interazioni tra agenti farmacologici di diversa natura ed i loro bersagli molecolari. La gamma di approcci utilizzati all'interno del Dipartimento comprende studi di carattere molecolare, cellulare e prevede infine la validazione degli stessi su modelli animali di diverso tipo, dal nematode ai roditori. Nel corso degli ultimi anni sono state sviluppate una serie di metodiche di tipo non-invasivo nell'ambito dell'imaging strutturale e funzionale sia in vitro che in vivo. Il Dipartimento si occupa anche dell'analisi biocomputazionale di dati high-throughput di tipo genomico, trascrittomico e proteomico generati all'interno del Dipartimento stesso o disponibili in banche dati



PRINCIPALI RISULTATI (2017)

Analisi dei modelli conformazionali della β -amiloide (monomero, oligomero e fibre) nell'interazione con macromolecole (anticorpi, chaperon, membrane). Valutazione della prevenzione della tossicità in vitro e in vivo. Caratterizzazione dell'attività farmacologica di Abeta1-6A2V-TAT(D), un peptide neuroprotettivo che inibisce la formazione di oligomeri tossici di β -amiloide. Sviluppo di nanoparticelle differenzialmente funzionalizzate per la terapia (farmaci) e la diagnosi (imaging preclinico). Applicazione in modelli tumorali e di malattie neurodegenerative. Determinazione della bio-distribuzione cellulare (internalizzazione, sub-localizzazione), dell'accumulo negli organi (tropismo) e della marcatura nella terapia cellulare (mesenchimali e amniotiche). C. elegans come modello animale per lo studio della potenziale tossicità del nanoparticolato.

DATI BIBLIOMETRICI

(2017)

39

Pubblicazioni (con I.F.)

195,16

Impact Factor

55H-index
(capo dipartimento)**LABORATORI**Biochimica e Chimica
delle Proteine

Biologia Molecolare

Farmacodinamica
e FarmacocineticaPatologia Umana
in Organismi Modello

Biomarcatori Traslazionali

Trasduzione del Segnale

Studio
dei Sistemi Biologici**UNITÀ**

Nanobiologia

Farmacogenomica

Struttura e Regolazione del Gene

Analisi dell'applicazione ai fini predittivi di un algoritmo che consente la conversione di network d'interazione fisiche tra proteine in grafi d'interazioni funzionali tra processi. Applicazione del network della politerapia in pazienti anziani per la predizione di possibili eventi avversi nella combinazione di più farmaci.

Caratterizzazione dell'attività extracellulare della Ciclofillina A (PPIA) come marcatore precoce della SLA e bersaglio terapeutico.

Valutazione dell'inibizione specifica di PPIA con MM218 all'insorgenza dei sintomi nel modello murino SOD1G93A di SLA familiare, aumento della sopravvivenza con protezione dei motoneuroni, riduzione della risposta infiammatoria.

Identificazione di un nuovo anticorpo (15B3) in grado di legare selettivamente gli oligomeri di β -amiloide, ma non monomeri o aggregati fibrillari. Il 15B3, sviluppato contro la proteina prionica, è un nuovo strumento per lo studio e la misurazione degli aggregati tossici di β -amiloide.

Identificata un'impronta di espressione genica costituita da 21 geni (ATRA-21) in grado di predire in maniera indipendente dal tipo di tumore considerato la sensibilità all'effetto anti-tumorale dell'acido retinoico. Applicazione dell'ATRA-21 all'ambito del carcinoma della mammella dimostrando che i sottogruppi costituiti da tumori di tipo luminale e da tumori positivi per il recettore degli estrogeni sono caratterizzati da alta sensibilità all'acido retinoico. Valutazione dell'ATRA-21 nella responsività della leucemia acuta mieloide ad acido retinoico. Abbiamo dimostrato che tre diversi sottotipi di questa leucemia caratterizzati da alterazioni geniche specifiche hanno un'altissima probabilità di trarre beneficio da trattamenti con acido retinoico.

Dimostrazione che il gene codificante l'aldeide ossidasi di tipo 4 (AOX4) svolge un ruolo importante nella deposizione dei lipidi a livello del tessuto adiposo. Infatti animali knock-out per l'AOX4 sviluppati risultano resistenti all'obesità indotta da diete ricche di grassi. Sviluppo di modelli sperimentali di differenziazione in senso motoneuronale attraverso l'utilizzo di cellule iPSC. Sviluppo di nuove metodiche basate sulla Risonanza Plasmonica di Superficie per lo screening in vitro di inibitori di Mannose Binding Lectin, una proteina del complemento che contribuisce al danno da ischemia. Caratterizzazione del modello murino SEPN1 knock-out che sovra esprime l'ossidasi ERO1 con patologia muscolare simile alle miopatie nell'uomo.

Studio dei meccanismi coinvolti nello sviluppo delle miopatie legate a SEPN1 mediante analisi di microarray: identificazione dell'attivazione del pathway del TGF-beta.

PUBBLICAZIONI SELEZIONATE (2017)

Cantu' L, Colombo L, Stoilova T, Demé B, Inouye H, Booth R, Rondelli V, Di Fede G, Tagliavini F, Del Favero E, Kirschner DA, Salmona M. The A2V mutation as a new tool for hindering A β aggregation: A neutron and x-ray diffraction study. *Sci Rep.* 2017 Jul 14;7(1):5510

Zeinolabediny Y, Caccuri F, Colombo L, Morelli F, Romeo M, Rossi A, Schiarea S, Ciaramelli C, Airolci C, Weston R, Donghui L, Krupinski J, Corpas R, García-Lara E, Sarroca S, Sanfeliu C, Slevin M, Caruso A, Salmona M, Diomedede L. HIV-1 matrix protein p17 misfolding forms toxic amyloidogenic assemblies that induce neurocognitive disorders. *Sci Rep.* 2017 Sep 4;7(1):10313

Pasetto L, Pozzi S, Castelnuovo M, Basso M, Estevez AG, Fumagalli S, De Simoni MG, Castellana V, Bigini P, Restelli E, Chiesa R, Trojsi F, Monsurrò MR, Callea L, Malešević M, Fischer G, Freschi M, Tortarolo M, Bendotti C, Bonetto V. Targeting Extracellular Cyclophilin A Reduces Neuroinflammation and Extends Survival in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurosci.* 2017 Feb 8;37(6):1413-1427

Gianni M, Fratelli M, Bolis M, Kurosaki M, Zanetti A, Paroni G, Rambaldi A, Borleri G, Rochette-Egly C, Terao M, Garattini E. RAR α 2 and PML-RAR similarities in the control of basal and retinoic acid induced myeloid maturation of acute myeloid leukemia cells. *Oncotarget.* 2017 Jun 6;8(23):37041-37060

Chemorudskiy AL, Zito E. Regulation of Calcium Homeostasis by ER Redox: A Close-Up of the ER/Mitochondria Connection. *J Mol Biol.* 2017 Mar 10;429(5):620-632



LABORATORIO BIOCHIMICA E CHIMICA DELLE PROTEINE



CAPO LABORATORIO

e-mail: mario.salmona@marionegri.it
Tel.: +39 02 39014447

Mario Salmona, Dr. Sci. Prep. Alim.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Sviluppo di nuove strategie terapeutiche per la cura delle amiloidosi centrali e sistemiche.

Lo sviluppo di una strategia terapeutica efficace per la prevenzione e la cura delle amiloidosi centrali e sistemiche è di primaria importanza. La formazione di fibrille amiloidi e il loro deposito in tessuti specifici sono stati considerati per molto tempo la causa di queste malattie ma studi recenti indicano che le specie oligomeriche solubili sono i veri responsabili della tossicità. La cinetica di aggregazione della proteina in conseguenza di un cambiamento conformazionale, e la comprensione dei determinanti genetici, biochimici e strutturali alla base di questa trasformazione sono molto importanti per la delucidazione del processo patogenetico e lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Questi studi, condotti in sistemi biologici a crescente grado di complessità, quali le cellule, il nematode invertebrato *Caenorhabditis elegans* e modelli animali vertebrati, consentono la comprensione degli eventi molecolari che modulano il processo di amiloidogenesi in vitro e in vivo.

L'impiego delle nanoparticelle per la diagnosi e la terapia farmacologica

Le nanoparticelle sono in grado di interagire selettivamente con strutture sub-cellulari specifiche e migliorare l'efficacia terapeutica di molecole con promettente attività farmacologica ma con scarsa biodisponibilità, rapida clearance, difficoltà di attraversare le barriere biologiche ed effetti collaterali significativi.

PRINCIPALI RISULTATI (2017)

Caratterizzazione dell'efficacia di peptidi sintetici come potenziale strategia terapeutica per le forme genetiche e sporadiche della malattia di Alzheimer. Studio dell'interazione con la β -amiloide ed analisi dell'aggregazione e della tossicità in vitro ed in vivo. Analisi dei modelli conformazionali della β -amiloide (monomero, oligomero e fibre) nell'interazione con macromolecole (anticorpi, chaperon, membrane). Valutazione della prevenzione della tossicità in vitro e in vivo.

Identificazione di composti anti-amiloidogenici mediante studi strutturali e valutazione della prevenzione dell'aggregazione e della tossicità cellulare.

Sviluppo di nanoparticelle differenzialmente funzionalizzate per la terapia (farmaci) e la diagnosi (imaging preclinico). Applicazione in modelli tumorali e di malattie neurodegenerative. Determinazione della bio-distribuzione cellulare (internalizzazione, sub-lo-





STAFF

Mario Salmons, Dr. Sci. Prep. Alim.
Capo Laboratorio

Paolo Bigini, Dr. Sci. Biol.
Capo Unità Nanobiologia

calizzazione), dell'accumulo negli organi (tropismo), e della marcatura nella terapia cellulare (mesenchimali e amniotiche).

Valutazione dell'attività del proteasoma in neuroblastomi chemioresistenti e nell'efficacia del rame come terapia antitumorale: utilizzo del peptide TED in cellule in cultura. *C. elegans* come modello animale per lo studio della potenziale tossicità del nanoparticolato. Valutazione della bio-distribuzione e dell'accumulo di TiO₂ ad uso alimentare mediante spettroscopia Raman.

PUBBLICAZIONI SELEZIONATE (2017)

Cantu' L, Colombo L, Stoilova T, Demé B, Inouye H, Booth R, Rondelli V, Di Fede G, Tagliavini F, Del Favero E, Kirschner DA, Salmons M. The A2V mutation as a new tool for hindering A β aggregation: A neutron and x-ray diffraction study. *Sci Rep.* 2017 Jul 14;7(1):5510.

Colombo L, Gamba A, Cantù L, Salmons M, Tagliavini F, Rondelli V, Del Favero E, Brocca P. Pathogenic A β A2V versus protective A β A2T mutation: Early stage aggregation and membrane interaction. *Biophys Chem.* 2017 Oct;229:11-18.

Di Fede G, Giaccone G, Salmons M, Tagliavini F. Translational Research in Alzheimer's and Prion Diseases. *J Alzheimers Dis.* 2017 Nov 20.

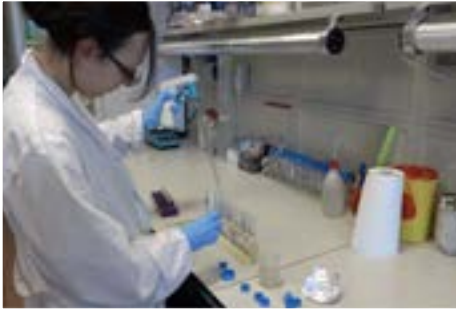
Talamini L, Violatto MB, Cai Q, Monopoli MP, Kantner K, Krpetic Ž, Perez-Potti A, Cookman J, Garry D, P Silveira C, Boselli L, Pelaz B, Serchi T, Cambier S, Gutleb AC, Feliu N, Yan Y, Salmons M, Parak WJ, Dawson KA, Bigini P. Influence of Size and Shape on the Anatomical Distribution of Endotoxin-Free Gold Nanoparticles. *ACS Nano.* 2017 Jun 27;11(6):5519-5529.

Maiolo D, Pigiaccioli C, Sánchez Moreno P, Violatto MB, Talamini L, Tirota I, Piccirillo R, Zucchetti M, Morosi L, Frapolli R, Candiani G, Bigini P, Metrangolo P, Baldelli Bombelli F. Bioreducible Hydrophobin-Stabilized Supraparticles for Selective Intracellular Release. *ACS Nano.* 2017 Sep 26;11(9):9413-9423.



Didascalia Ricerca del Laboratorio di Biochimica e Chimica delle Proteine (Dott. Salmons). La ricerca del Laboratorio di Biochimica e Chimica delle Proteine si incentra sulla sintesi di peptidi con potenziale attività terapeutica e sulla valutazione delle capacità terapeutiche e diagnostiche delle nanoparticelle sia in vitro che in vivo.

LABORATORIO BIOMARCATORI TRASLAZIONALI



CAPO LABORATORIO

e-mail: valentina.bonetto@marionegri.it
Tel.: +39 02 39014548



Valentina Bonetto, Dr. CTF.

1993: Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Università di Padova.

1994-1999: PhD in Biochimica Medica all'Istituto Karolinska, Stoccolma, Svezia.

2000-2002: Post Doc all'Istituto Mario Negri, Milano.

2002-2009: Assistant Telethon Scientist al Dulbecco Telethon Institute (DTI), Istituto Mario Negri.

2009-2014: Associate Telethon Scientist al DTI, Istituto Mario Negri.

2009: Capo del Laboratorio di Biomarcatori Traslazionali, Istituto Mario Negri.

Co-autore in 55 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.
Il numero totale di citazioni dei suoi lavori è di 2.200 e il suo fattore h è 22.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Il laboratorio si occupa principalmente dell'identificazione, validazione e caratterizzazione funzionale/farmacologica di biomarcatori proteici nell'ambito delle malattie neurodegenerative, in particolare della sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Per fare ciò utilizza tecnologie proteomiche e saggi biochimici su piattaforme multitecnologiche. I biomarcatori sono analizzati in cellule, tessuti, fluidi biologici e vescicole extracellulari provenienti da pazienti e modelli animali. Lo studio dei biomarcatori viene approfondito in modelli cellulari ed animali SLA per identificare il loro ruolo nell'insorgenza e/o progressione della malattia ed eventualmente essere utilizzati come bersagli farmacologici per sviluppare approcci terapeutici innovativi.



PRINCIPALI RISULTATI (2017)

La neuroinfiammazione è un'importante caratteristica patologica della SLA, che è una malattia neurodegenerativa attualmente incurabile. Negli ultimi anni sono stati valutati diversi composti anti-infiammatori come possibili farmaci sia in pazienti che in modelli animali di SLA, ma tutti si sono dimostrati deludenti, probabilmente perché non sono stati ancora identificati dei bersagli specifici. Ciclofillina A (PPIA), un biomarcatore di SLA che abbiamo identificato in un precedente lavoro, è un enzima foldase, protettivo dentro la cellula, ma dannoso quando secreto in quanto può indurre una risposta infiammatoria aberrante. Abbiamo scoperto che PPIA extracellulare è un mediatore di neuroinfiammazione nella SLA. È un importante induttore di MMP-9 ed è selettivamente tossico per i motoneuroni. Alti livelli di PPIA sono stati trovati nel liquido cerebrospinale di topi e ratti SOD1G93A, e pazienti affetti da SLA sporadica, suggerendo che i nostri risultati possano essere rilevanti sia per i casi familiari che per gli sporadici. Un inibitore specifico di PPIA extracellulare, MM218, somministrato all'insorgenza dei sintomi, protegge i motoneuroni e aumenta la sopravvivenza in un modello murino SOD1G93A di SLA familiare. Il trattamento ha portato alla polarizzazione della glia verso un fenotipo protettivo associato ad una ridotta attivazione di NF-κB e ridotti livelli di marcatori pro-infiammatori, di stress del reticolo endoplasmatico e di TDP-43 fosforilata aggregata. I nostri risultati indicano che PPIA extracellulare è un bersaglio promettente per sviluppare una terapia che arresti o rallenti la progressione della SLA nei pazienti e quindi merita ulteriori studi di approfondimento.



STAFF

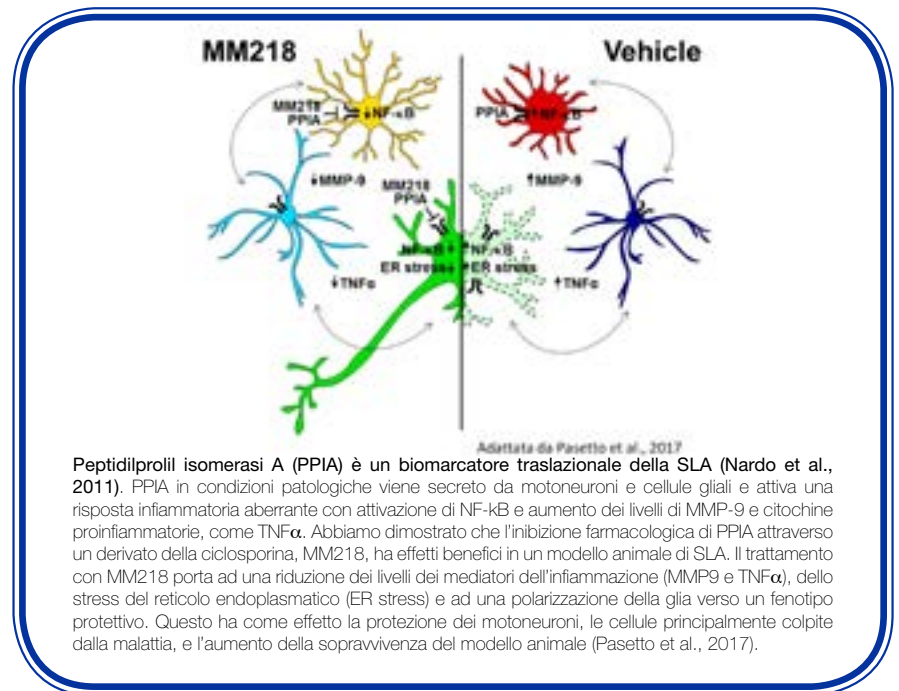
Valentina Bonetto, Dr. CTF.
Capo Laboratorio

PUBBLICAZIONI SELEZIONATE (2017)

Pasetto L, Pozzi S, Castelnovo M, Basso M, Estevez AG, Fumagalli S, De Simoni MG, Castellaneta V, Bigini P, Restelli E, Chiesa R, Trojsi F, Monsurrò MR, Callea L, Malešević M, Fischer G, Freschi M, Tortarolo M, Bendotti C, Bonetto V. Targeting extracellular cyclophilin A reduces neuroinflammation and extends survival in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci*. 2017, 37: 1413-1427. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2462-16.2016.



Filareti M, Luotti S, Pasetto L, Pignataro M, Paoletta K, Messina P, Pupillo E, Filosto M, Lunetta C, Mandrioli J, Fuda G, Calvo A, Chiò A, Corbo M, Bendotti C, Beghi E, Bonetto V. Decreased Levels of Foldase and Chaperone Proteins Are Associated with an Early-Onset Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Mol Neurosci*. 2017 10: 99. doi: 10.3389/fnmol.2017.00099. eCollection 2017.



Peptidilprolil isomerasi A (PPIA) è un biomarcatore traslazionale della SLA (Nardo et al., 2011). PPIA in condizioni patologiche viene secreto da motoneuroni e cellule gliali e attiva una risposta infiammatoria aberrante con attivazione di NF- κ B e aumento dei livelli di MMP-9 e citochine proinfiammatorie, come TNF α . Abbiamo dimostrato che l'inibizione farmacologica di PPIA attraverso un derivato della ciclosporina, MM218, ha effetti benefici in un modello animale di SLA. Il trattamento con MM218 porta ad una riduzione dei livelli dei mediatori dell'infiammazione (MMP9 e TNF α), dello stress del reticolo endoplasmatico (ER stress) e ad una polarizzazione della glia verso un fenotipo protettivo. Questo ha come effetto la protezione dei motoneuroni, le cellule principalmente colpite dalla malattia, e l'aumento della sopravvivenza del modello animale (Pasetto et al., 2017).

LABORATORIO BIOLOGIA MOLECOLARE



CAPO LABORATORIO

e-mail: enrico.garattini@marionegri.it
Tel.: +39 02 39014533



Enrico Garattini, Dr. Med. Chir

1982: Laurea in Medicina e Chirurgia (110/110).

1982: Abilitazione all'Esercizio della professione di "Medico Chirurgo" - 1982 Iscrizione all'Albo dell'Ordine dei Medici della Provincia di Milano - 1975-Studente frequentatore presso il Laboratorio di "Chimica Organica" della Facoltà di Scienze dell'Università di Milano"

1982: Borsa di studio del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) - 1983: Borsa di studio presso il Roche Institute of Molecular Biology, Department of Neurosciences (Dr. Sidney Udenfriend, mentor), New Jersey, USA.

1987: Borsa di studio del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) presso l'Istituto Mario Negri, Milano.

1990: Dirigente della Regione Lombardia. Responsabile dell'Unità di Biologia Molecolare, Istituto Mario Negri, Milano.

1997: Capo del Laboratorio di "Farmacologia Molecolare", Istituto Mario Negri, Milano.

2006: Coordinatore del Programma di PhD organizzato in Collaborazione con la Open University di Londra

Co-autore in 141 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

Il numero totale di citazioni dei suoi lavori è di 4.150 e il suo fattore h è 39

ATTIVITÀ DI RICERCA

Le principali aree di interesse e i progetti di ricerca in corso riguardano:

- Meccanismo molecolare alla base dell'azione anti-tumorale dell'acido retinoico e dei suoi derivati naturali e di sintesi (retinoidi) nell'ambito della leucemia acuta mieloide, del carcinoma della mammella e del carcinoma gastrico;
- Applicazione delle tecnologie high-throughput di trascrittomica, genomica e "deep sequencing" per l'identificazione dei network di geni regolati dall'acido retinoico e dai suoi derivati o rilevanti per l'attività anti-tumorale ed anti-leucemica degli stessi;
- Analisi bio-computazionale dei dati high-throughput;
- Analisi funzionale dei geni implicati nell'azione anti-tumorale dei retinoidi attraverso tecniche di silenziamento e sovra-espressione basate sull'utilizzo di lenti-virus e di altri vettori;
- Caratterizzazione strutturale e funzionale dei molibdoflavoenzimi umani e murini, una famiglia di proteine dalla funzione fisiologica ancora sconosciuta ma di riconosciuta importanza per il metabolismo dei farmaci;
- Sviluppo e caratterizzazione fenotipica di topi knock-out per i diversi isoenzimi dell'aldeide ossidasi (AOX1, AOX2, AOX3 ed AOX4);
- Valutazione del significato dell'AOX1 umana per il metabolismo di farmaci anti-tumorali nell'ambito del carcinoma mammario e gastrico;
- Sviluppo di modelli cellulari basati sulle induced pluripotent stem cells (iPSC) per lo studio della Atrifria Midollare Spinale, una rara malattia degenerativa del motoneurone che colpisce prevalentemente la popolazione pediatrica.



PRINCIPALI RISULTATI (2017)

Abbiamo identificato una impronta di espressione genica costituita da 21 geni (ATRA-21) in grado di predire in maniera indipendente dal tipo di tumore considerato la sensibilità all'effetto anti-tumorale dell'acido retinoico.

Abbiamo applicato ATRA-21 all'ambito del carcinoma della mammella dimostrando che i sottogruppi costituiti da tumori di tipo luminale e da tumori positivi per il recettore degli estrogeni sono caratterizzati da alta sensibilità all'acido retinoico. I risultati rappresentano la base per il disegno di uno studio clinico controllato che



STAFF

Enrico Garattini, Dr. Med. Chir
Capo Laboratorio

Mineko Terao, Ph.D.
Capo Unità Struttura
e Regolazione del Gene

Maddalena Fratelli, Dr.Sci.Biol.
Capo Unità Farmacogenomica

è finanziato dal Ministero della Salute ed è in fase di reclutamento dei pazienti. Abbiamo identificato una serie di proteine in grado di legare specificamente il recettore per l'acido retinoico, RAR α . In particolare abbiamo dimostrato che la proteina S100A3 lega RAR α e ne controlla la degradazione funzionando da regolatore specifico della sua attività.

Per ciò che concerne gli studi sulle aldeidi ossidasi:

Abbiamo dimostrato che il gene codificante l'aldeide ossidasi di tipo 4 (AOX4) svolge un ruolo importante nella deposizione dei lipidi a livello del tessuto adiposo. Infatti animali knock-out per l'AOX4 sviluppati presso il nostro laboratorio risultano resistenti all'obesità indotta da diete ricche di grassi.

Riguardo agli studi sull'Atrofia Muscolare Spinale:

Abbiamo messo a punto modelli sperimentali di differenziazione in senso moto-neuronale attraverso l'utilizzo di cellule iPSC.

PUBBLICAZIONI SELEZIONATE (2017)

Marco Bolis, Enrico Garattini, Gabriela Paroni, Adriana Zanetti, Mami Kurosaki, Tiziana Castrignano', Silvio Ken Garattini, Federica Biancardi, Maria Monica Barzago, Maurizio Gianni', Mineko Terao, Linda Pattini and Maddalena Fratelli. A network-guided model predicts retinoic acid sensitivity in a tumor-type independent manner. *Ann Oncol.* 2017, 28: 611-621.

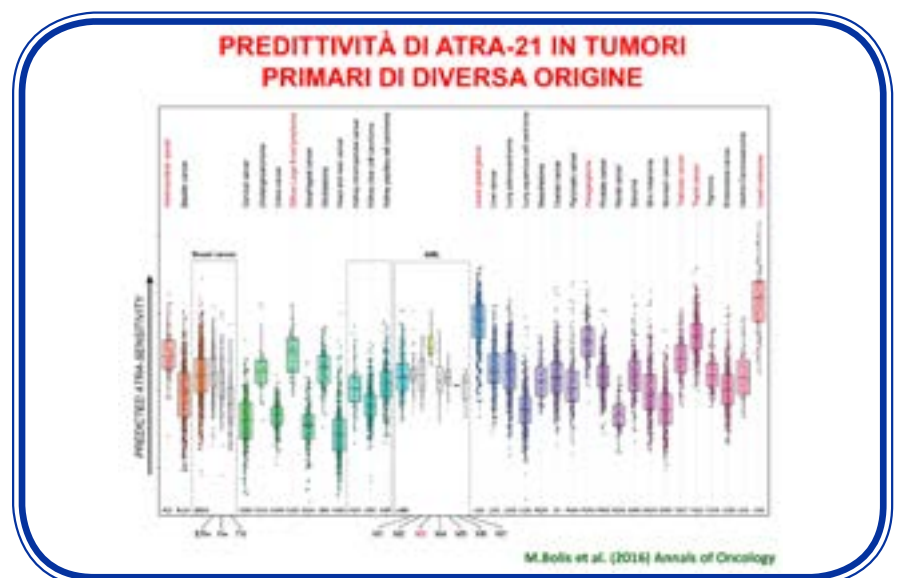


Maria João Romão, Catarina Coelho, Teresa Santos-Silva, Alessandro Foti, Mineko Terao, Enrico Garattini and Silke Leimkühler. Structural basis for the role of mammalian aldehyde oxidases in the metabolism of drugs and xenobiotics. *Curr Opin Chem Biol.* 2017; 37: 39-47.

Maurizio Gianni', Maddalena Fratelli, Marco Bolis, Mami Kurosaki, Adriana Zanetti, Gabriela Paroni, Alessandro Rambaldi, Gianmaria Borleri, Cecile Rochette-Egly, Mineko Terao and Enrico Garattini. RAR α 2 modulates basal and retinoic acid induced differentiation of acute myeloid leukemia cells. *Oncotarget,* 2017; 8: 37041-37060.

Gökhan Küçükgoze, Mineko Terao, Enrico Garattini, and Silke Leimkühler Direct comparison of the enzymatic characteristics and superoxide production of the four mouse aldehyde oxidases isoenzymes. *Drug Metab Dispos.* 2017; 45:947-955.

Maria Monica Barzago, Mami Kurosaki, Maddalena Fratelli, Marco Bolis, Chiara Giudice, Laura Nordio, Mineko Terao and Enrico Garattini. Generation of a new mouse model of glaucoma characterized by reduced expression of the AP-2 β and AP-2 δ proteins. *Sci Rep.* 2017 Sep 11; 7 :11140. doi: 10.1038/s41598-017-11752-6.



LABORATORIO FARMACODINAMICA E FARMACOCINETICA



CAPO LABORATORIO

e-mail: marco.gobbi@marionegri.it
Tel.: +39 02 39014570



Marco Gobbi, Dr. Farm.

1979: Diploma di Perito Chimico, Istituto Tecnico Molinari, Milano;

1983: Diploma di Tecnico di Ricerca Biochimica, Istituto Mario Negri, Milano;

1989: Laurea in Farmacia, Università Statale, Milano;

1990: School of Pharmacy, University of London

1983 ad oggi: Ricercatore presso Istituto Mario Negri, Milano.

1995-2009: responsabile dell'Unità di Trasmissione Sinaptica.

Dal 2010 ad oggi: responsabile del Laboratorio di Farmacodinamica e Farmacocinetica.

Co-autore in >160 pubblicazioni scientifiche su

riviste internazionali soggette a peer-review. Primo o ultimo autore in >60 di queste. Il numero totale di citazioni dei suoi lavori è di 5.100 e il suo fattore h è 40.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Le principali aree di interesse e i progetti di ricerca in corso riguardano:

1. Analisi di proteine amiloidogeniche e identificazione di nuove strategie terapeutiche per le corrispondenti patologie (malattia di Alzheimer, malattie da prioni e amiloidosi periferiche), utilizzando metodiche in silico, saggi biochimici in vitro, analisi delle interazioni molecolari e farmacocinetica in vivo. In particolare:

- Sviluppo di nuovi saggi immunologici per la misurazione di oligomeri di β -amiloidi, per la diagnosi precoce e il riconoscimento di forme atipiche della malattia di Alzheimer;
- Caratterizzazione degli effetti anti-amiloidogenici di peptidi e piccole molecole;
- Identificazione di mediatori biologici della tossicità del β -amiloidi;
- Farmacocinetica e livelli cerebrali di molecole con attività anti-amiloidogenica;

2. Sviluppo e applicazione di nuovi saggi analitici, in particolare per:

- Inibitori di Mannose Binding Lectin e altre lectine con potenziale attività anti-ischemica;
- Livelli cerebrali delle chinurenine nell'animale sperimentale in seguito ad arresto cardiaco: correlazione con i Livelli plasmatici e ruolo nelle complicanze neurologiche;
- Livelli plasmatici di anticorpi terapeutici e dei corrispondenti anticorpi anti-anticorpo, tramite Risonanza Plasmonica di Superficie;
- Livelli plasmatici di nuovi farmaci per la Sclerosi Multipla, nell'ambito di uno studio clinico randomizzato;
- Farmacocinetica di nuove sostanze psicoattive.

PRINCIPALI RISULTATI (2017)

Per quanto riguarda gli studi sulle proteine amiloidogeniche, con i nostri modelli in vitro abbiamo contribuito a caratterizzare il meccanismo d'azione e le proprietà di: Humanin, un peptide neuroprotettivo che inibisce la formazione di oligomeri tossici di β -amiloidi;

Fingolimod, un analogo della sfingosina, che si era dimostrato attivo in modelli animali di malattia di Alzheimer;





STAFF

Marco Gobbi, Dr. Farm.
Capo Laboratorio

Chlorpromazina, un antipsicotico che si era dimostrato attivo nell'inibire la replicazione della proteina prionica.

Inoltre, abbiamo:

Utilizzato le nuove metodiche basate sulla Risonanza Plasmonica di Superficie per lo screening in vitro di inibitori di Mannose Binding Lectin, una proteina del complemento che contribuisce al danno da ischemia. Con questo approccio abbiamo identificato nuove molecole che si sono poi dimostrate neuroprotettive in vivo, in modelli animali di ischemia.

Caratterizzato le proprietà farmacocinetiche del cis-para-Methyl-4-Methylaminorex (cis-4,4'-DMAR) una Nuova Sostanza Psicoattiva

PUBBLICAZIONI SELEZIONATE (2017)

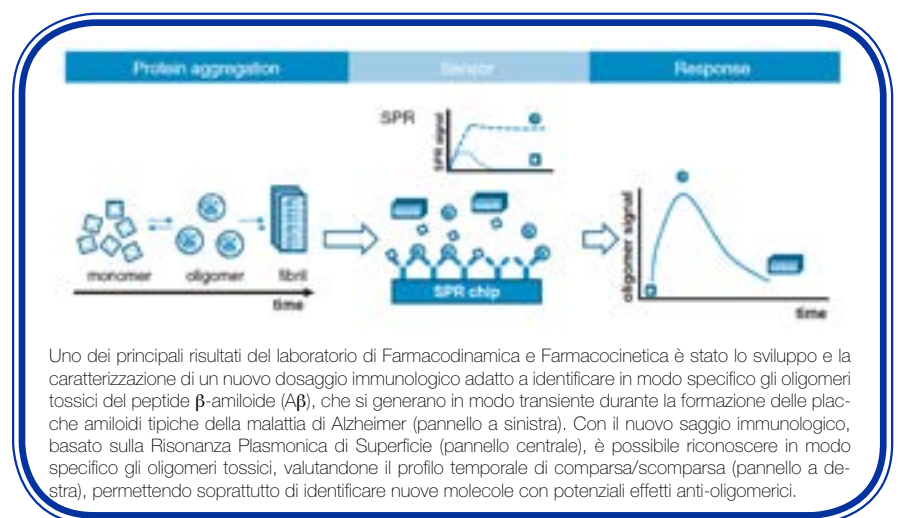
Lucchetti J, Marzo CM, Di Clemente A, Cervo L, Gobbi M (2017) A validated, sensitive HPLC-MS/MS method for quantification of cis-para-methyl-4-methylaminorex (cis-4,4'-DMAR) in rat and human plasma: application to pharmacokinetic studies in rats. *Drug Test Anal* 9, 870-879.

Romeo M, Stravalaci M, Beeg M, Rossi A, Fiordaliso F, Corbelli A, Salmona M, Gobbi M, Cagnotto A, Diomede L (2017) Humanin Specifically Interacts with Amyloid-beta Oligomers and Counteracts Their in vivo Toxicity. *J Alzheimers Dis* 57, 857-871.

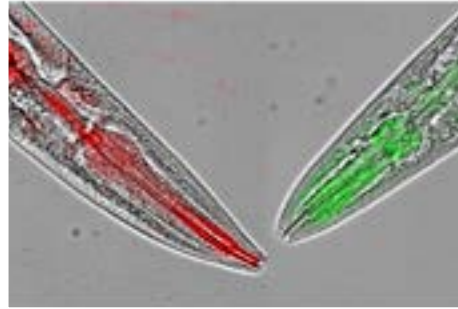
Joshi P, Gabrielli M, Ponzoni L, Pelucchi S, Stravalaci M, Beeg M, Mazzitelli S, Braida D, Sala M, Boda E, Buffo A, Gobbi M, Gardoni F, Matteoli M, Marcello E, Verderio C (2017) Fingolimod Limits Acute Abeta Neurotoxicity and Promotes Synaptic Versus Extrasynaptic NMDA Receptor Functionality in Hippocampal Neurons. *Sci Rep* 7, 41734.

Stincardini C, Massignan T, Biggi S, Elezgarai SR, Sangiovanni V, Vanni I, Pancher M, Adami V, Moreno J, Stravalaci M, Maietta G, Gobbi M, Negro A, Requena JR, Castilla J, Nonno R, Biasini E (2017) An antipsychotic drug exerts anti-prion effects by altering the localization of the cellular prion protein. *PLoS One* 12, e0182589.

De Blasio D, Fumagalli S, Longhi L, Orsini F, Palmioli A, Stravalaci M, Vegliante G, Zanier ER, Bernardi A, Gobbi M, De Simoni MG (2017) Pharmacological inhibition of mannose-binding lectin ameliorates neurobehavioral dysfunction following experimental traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 37, 938-950.



LABORATORIO PATOLOGIA UMANA IN ORGANISMI MODELLO



CAPO LABORATORIO

e-mail: luisa.diomede@marionegri.it
Tel.: +39 02 39014440



Luisa Diomede
Dr. Anal.Chim.Bio

1988 Specialista in Ricerca Farmacologica, Istituto Mario Negri, Milano; 2008 Laurea in Analisi Chimico-Biologiche, Università "Carlo Bo", Urbino 1985-1991 Ricercatrice, Laboratorio di Biochimica e Chimica delle Proteine, Istituto Mario Negri, Milano; 1991-1992 Ricercatrice, Angelini SpA, Pomezia, Roma; 1992-2010 Ricercatrice Senior, Laboratorio di Biochimica e Chimica delle Proteine, Istituto Mario Negri, Milano; 2005- Membro del Comitato Qualità, Istituto Mario Negri, Milano; 2011-2017 Capo dell'Unità di Patologie Umane in Organismi Modello, Istituto Mario Negri, Milano; 2017- Capo del Laboratorio di Patologia Umana in Organismi Modello, Istituto Mario Negri, Milano; Revisore "ad hoc" per riviste scientifiche internazionali.

Co-autore di 80 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali soggette a peer-review e 4 capitoli di libro. Il numero totale di citazioni dei suoi lavori è di 2.540 e il suo fattore h è 27.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Il nematode *Caenorhabditis elegans* per lo studio dei meccanismi molecolari alla base della tossicità delle proteine amiloidogeniche. La descrizione degli eventi molecolari che modulano il processo di amiloidogenesi in vivo è essenziale per il disegno di strategie terapeutiche efficaci. Per la comprensione di tali meccanismi nel nostro laboratorio viene utilizzato il nematode invertebrato *C. elegans* in quanto esso rappresenta un modello sperimentale che offre l'opportunità unica di analizzare in vivo le funzioni genetiche e molecolari dei geni correlati alle malattie umane. Questo nematode offre il vantaggio di poter generare facilmente nuovi ceppi transgenici che esprimono, in modo costitutivo o inducibile, proteine responsabili nell'uomo di amiloidosi centrali o sistemiche. Questi modelli vengono utilizzati per lo studio della relazione tra la sequenza della proteina, la cinetica di formazione degli aggregati amiloidogenici e la loro tossicità.

C. elegans viene inoltre utilizzato come biosensore per il riconoscimento delle forme tossiche delle proteine amiloidogeniche, per l'identificazione dei meccanismi molecolari rilevanti per la proteotossicità e la comprensione della capacità delle proteine misfoldate di passare da una cellula o un tessuto ad un altro attraverso un meccanismo prion-like, propagando la tossicità.

PRINCIPALI RISULTATI (2017)

- Sviluppo di nuovi ceppi transgenici che esprimono a livello neuronale la proteina tau umana nella sua forma wild-type o mutata (P301L, V363I e V363A) come modelli animali di demenza frontotemporale.
- Utilizzo di *C. elegans* come animale modello per lo studio della tossicità indotta dalle catene leggere delle immunoglobuline nell'amiloidosi AL. Identificazione del coinvolgimento degli ioni rame nella loro tossicità e valutazione pre-clinica dell'attività protettiva di composti in grado di ripristinare una corretta omeostasi cellulare del rame.
- Identificazione di nuovi composti con attività anti-oligomerica e/o anti-amiloidogenica in vivo in ceppi transgenici di *C. elegans* che esprimono la β -amiloido nella forma wild-type.
- *C. elegans* come modello animale per lo studio dei meccanismi della tossicità della proteina di matrice del virus HIV-1 p17, una nuova proteina con attività





STAFF

Luisa Diomede, Anal. Chim. Bioz.
Capo Laboratorio

Fabio Barbieri

Maria Monica Barzago

Davide Mattioni

Margherita Romeo

amiloidogena responsabile della neuro degenerazione associata all'infezione da HIV (HAND). Valutazione dell'attività protettiva delle tetracicline.

PUBBLICAZIONI SELEZIONATE (2017)

Diomede L, Romeo M, Rognoni P, Beeg M, Foray C, Ghibaudi E, Palladini G, Cherny RA, Verga L, Capello GL, Perfetti V, Fiordaliso F, Merlini G, Salmona M. Cardiac Light Chain Amyloidosis: The Role of Metal Ions in Oxidative Stress and Mitochondrial Damage. *Antioxid Redox Signal*. 2017, 27:567-582.

M. Romeo, M. Stravalaci, M. Beeg, A. Rossi, F. Fiordaliso, A. Corbelli, M. Salmona, M. Gobbi, A. Cagnotto, L. Diomede. Humanin specifically interacts with amyloid- β oligomers and counteracts their in vivo toxicity. *J. Alzheimer Disease*, 2017, 57:857-871.

M.F.M. Sciacca, V. Romanucci, A. Zarrelli, I. Monaco, F. Lolicato, N. Spinella, C. Galati, G. Grasso, L. D'Urso, C. La Rosa, M. Romeo, L. Diomede, M. Salmona, C. Bongiorno, G. Di Fabio, D. Milardi. Inhibition of A β amyloid growth and toxicity by Silibinins: the crucial role of stereochemistry. *ACS Chem Neurosci*. 2017, 8:1767-1778.

Y. Zeinolabediny, F. Caccuri, L. Colombo, F. Morelli, M. Romeo, A. Rossi, S. Schiarea, C. Giamelli, C. Aioldi, R. Weston, L. Donghui, J. Krupinski, R. Corpas, E. Garcia-Lara, S. Sarroca, C. Sanfeliu, M. Slevin, A. Caruso, M. Salmona, L. Diomede. HIV-1 matrix protein p17 misfolding forms toxic amyloidogenic assemblies that induce neurocognitive disorders. *Sci Rep*. 2017, 7:10313.



LABORATORIO STUDIO DEI SISTEMI BIOLOGICI



CAPO LABORATORIO

e-mail: gianfranco.bazzoni@marionegri.it
Tel.: +39 02 39014391



Gianfranco Bazzoni,
Dr. Med. Chir.

1982: Diploma di Maturità Classica, Istituto Leone XIII, Milano

1988: Laurea in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Milano

1992: Diploma di Specialista in Ricerca Biochimica, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

1993-1997: Dana Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

1997-2017: Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano:

2003 - 2004: Responsabile dell'Unità di Adesione Cellulare,

2004 - 2017: Responsabile del Laboratorio per lo Studio dei Sistemi Biologici

2012 - 2017: Responsabile dei Corsi di Formazione Professionale

Co-autore in 54 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

Il numero totale di citazioni dei suoi lavori è di 4.053 e il suo fattore h è 31.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Le principali aree di interesse ed i progetti di ricerca in corso riguardano:

- Studio di sistemi biologici complessi mediante l'analisi di network molecolari. In particolare:
- Network di interazioni tra proteine, definiti sulla base di un definito contesto biologico (ad esempio, processi funzionali e compartimenti subcellulari);
- Network di interazioni tra processi biologici (in collaborazione con il dott. Davide Luciani).

Analisi di network farmacologici, in particolare:

applicazione dell'analisi dei network allo studio della politerapia in pazienti anziani (in collaborazione con il dott. Alessandro Nobili).



PRINCIPALI RISULTATI (2017)

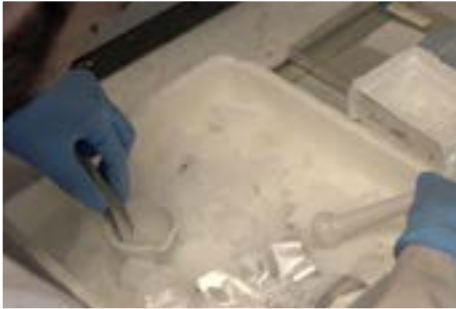
Per quanto riguarda i sistemi biologici complessi, abbiamo:

- validato un algoritmo che converte network d'interazione fisiche (tra proteine) in grafi d'interazioni funzionali (tra processi);
- sviluppato un algoritmo che consente lo studio delle funzioni biologiche svolte da complessi proteici.

Per quanto riguarda i network farmacologici, abbiamo:

- validazione di un algoritmo per la predizione dei possibili eventi avversi nella combinazione terapeutica di più farmaci

LABORATORIO TRASDUZIONE DEL SEGNALE



CAPO LABORATORIO

e-mail: ester.zito@marionegri.it
Tel.: +39 02 39014480



Ester Zito, Dr. CTF.

2001: Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Università di Napoli Federico II.

2007: PhD in Genetica medica, Università di Napoli.

2008-2011: Post Dottorato presso l'Istituto Skirball della NYU (New York University) (USA)

2011-2013: Post Dottorato presso i Laboratori di Ricerca Metabolica della Cambridge University (UK)

Dal 2013: Associate Telethon Scientist al DTI e Capo del Laboratorio di Trasduzione del Segnale, IRFMN

Co-autore in 20 pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali.

Il numero totale di citazioni dei suoi lavori è di 800 e il suo fattore h è 16.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Il laboratorio si occupa principalmente della caratterizzazione della proteina SEPN1 (Selenoproteina N1), le cui mutazioni sono causa di una serie di miopatie congenite definite miopatie legate a SEPN1. Il laboratorio è focalizzato sia sullo studio dell'attività biochimica della suddetta proteina sia sulla comprensione dei processi patologici innescati dall'assenza della stessa in modo da trovare nuovi bersagli aggredibili terapeuticamente.



PRINCIPALI RISULTATI (2017)

I muscoli delle zampe del modello murino SEPN1 knock-out sono protetti dalla patologia muscolare. Recentemente abbiamo visto che l'over-espressione dell'ossidasi ERO1 nel muscolo del modello SEPN1 knock-out inducendo stress del reticolo endoplasmatico provoca una patologia muscolare simile alle miopatie legate a SEPN1 nell'uomo (Pozzer, Favellato et al., 2017).

Inoltre, misure di fisiologia muscolare ci indicano che il diaframma del modello murino SEPN1 knock-out risulta essere miopatico e questo correla con una risposta allo stress del reticolo endoplasmatico.

La peculiare localizzazione di SEPN1 a livello delle membrane associate ai mitocondri regola l'interazione tra il reticolo endoplasmatico e il mitocondrio influenzando l'attività metabolica della cellula (Chernorudskiy & Zito, 2017).

PUBBLICAZIONI SELEZIONATE (2017)

Chernorudskiy AL, Zito E (2017) Regulation of Calcium Homeostasis by ER Redox: A Close-Up of the ER/Mitochondria Connection. *J Mol Biol* 429: 620-632

