Registrazione del Tribunale di Catania n. 004 del 26-01-2016

# Biometec

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche
Università di Catania

Department Book Aprile 2017

Direttore: Prof. Filippo Drago

Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche

# Le ultime dal Dipartimento

## ASN 2016-18: gli abilitati BIOMETEC

La prima sessione dell'Abilitazione Scientifica Nazionale (triennio 2016-2018), le cui domande di partecipazione (circa 16 mila) sono state presentate entro il 2 dicembre scorso, effettuata con la cosiddetta procedura a sportello, ha prodotto i primi risultati.

Dagli ultimi giorni di marzo, infatti, l'ANVUR ha iniziato a pubblicare gli esiti riguardanti i 190 settori concorsuali. Di tutti i candidati, circa il 60% ha ottenuto il cosiddetto disco verde dalle commissioni. Intanto, è in corso la valutazione dei candidati che hanno presentato domanda per la seconda tornata.

BIOMETEC ha ottenuto risultati molto positivi, andando ben oltre i valori stimati a livello nazionale. Infatti, più dell'80% dei candidati BIOMETEC, che hanno presentato domanda, ha ottenuto l'ASN.

Di seguito, gli abilitati BIOMETEC:

Vincenza Barresi, PO, 05/E3; Claudio Bucolo, PO, 05/G1; Sergio Castorina, PO, 05/H1; Matteo Cioni, PO, 06/F4; Cinzia Di Pietro, PO, 05/F1; Marco Fichera, PO, 06/A1; Massimo Libra, PO, 06/A2; Gabriella Lupo, PO, 05/E1; Bianca Marchetti, PO, 05/G1; Giuseppe Musumeci, PO, 06/N2; Floriana Campanile, PA, 05/I2; Paola Castrogiovanni, PA, 05/H2; Salvatore Giunta, PA, 05/H1; Gian Marco Leggio, PA, 05/G1; Maria Lina Mezzatesta, PA, 06/A3; Vincenzo Micale, PA, 05/G1; Marco Ragusa, PA, 05/F1; Maria Carmela Santagati, PA, 05/I2, 06/A3.

# Reminiscenze...

## Forma e contenuto

*Estratto da "Una stanza in Ateneo" di F. Drago Bollettino d'Ateneo del 2000.*

L'ennesina seduta degli esami di laurea in Medicina. Senza contenuto. Ricevo la copia della tesi per la quale devo svolgere le funzioni di correlatore un giorno prima della seduta di laurea (…e che sono? *Speedy Gonzales*?); mi accorgo che l'argomento della tesi non ha nulla a che fare con la Farmacologia (disciplina di cui sono titolare), ma durante la seduta emergono almeno due tesi di interesse farmacologico, i cui correlatori sono invece chirurghi (chirurgia, cioè tuttologia?); l'esposizione da parte dei candidati denota in genere solo un grande sforzo mnemonico (guai a porre una domanda "fuori sacco"!), mentre il commento del correlatore è sempre improntato alla più sfacciata ipocrisia (…"ho letto attentamente la tesi… mi complimento vivamente con il candidato…"); il voto viene espresso sulla base di un puro calcolo matematico (è l'unico esame del quale il candidato conosce già l'esito con millimetrica precisione!). Tutto questo è quasi ridicolo. Mi sembrerebbe molto più serio chiudere il corso di laurea con una semplice stretta di mano ed il sincero augurio di buona fortuna.

## European Frontiers in Biomedical and Biotechnological Sciences

Lo scorso 31 Marzo, il Prof. David Belin, dell'Università di Cambridge ha tenuto una lectio magistralis dal titolo: "Psychological and neural substratesof compulsive disorders" nell'ambito dei seminari della serie: European rontiers in Biomedical and Biotechnological Sciences. L'evento ha coinvolto docenti, assegnisti di ricerca, dottorandi e studenti che operano nell'ambito delle Scienze Biomediche, offrendo innumerevoli spunti di discussione.

## First International GIBB Meeting

### Gruppo Italiano di Biomembrane e Bioenergetica

**Mission**

The primary aim of the Italian Group of Biomembranes and Bioenergetics (GIBB) is to promote Bioenergetics, i.e. the discipline that studies energy transformation at the energy-conserving membranes. Energy conservation is key to all forms of life and its derangements are at the basis of high-prevalence disease states. Unraveling the molecular mechanisms of energy conservation and energy dissipation has major implications for understanding evolution, health and disease.

One of the major goals of GIBB is the training of young scientists. This is reflected also in the unique format of its Annual Meeting, where oral presentations by young scientists are the core of the scientific Program, while the role of established Investigators is to chair sessions and to promote discussion. From 2017 the meeting is open to the International Community.

# L'articolo del mese

## NATURE / NEWS

### Resistance to last-ditch antibiotic has spread farther than anticipated

by Sara Reardon, 12 June 2017

*Emergence of colistin resistance in farm animals around the world takes researchers by surprise.*

Eighteen months ago, a gene that confers resistance to colistin - known as an 'antibiotic of last resort'— emerged in bacteria from pigs in China. Since then, the resistance gene, called *mcr-1*, has been found around the world at an alarming rate, according to several presentations at the American Society for Microbiology (ASM) meeting in New Orleans, Louisiana, last week.

In some places, nearly 100% of farm animals carry *mcr-1*, and an increasing number of people do as well. The gene's spread is one of the clearest examples of how antibiotic use on farms can lead to resistance in human infections, says Lance Price, an antibiotic researcher at George Washington University in Washington DC.

Colistin has been around since the 1950s, but was rarely used in people because it causes kidney problems. Instead, many countries use it to promote growth in livestock — a practice that seems to have selected for colistin-resistant bacteria. That's a problem, because physicians have increasingly turned to colistin over the past decade to treat patients who don't respond to other antibiotics.

"It's a crappy drug and I think this is a sign of our desperation that we are so concerned about the loss of a toxic antibiotic," says Price.

**Spreading resistance**

Colistin-resistance genes evolve naturally in bacteria, but public-health experts started to worry when researchers in China reported1 last year that *mcr-1* had moved from the bacterial genome on to a plasmid: a circular piece of DNA that can hop between species of bacteria.

Some evidence suggests that plasmids carrying *mcr-1* have existed on farms for decades, and that researchers are seeing the plasmid and the gene now only because they're looking for them2. But their occurence does seem to be increasing.

An analysis of gut bacteria in 8,000 human faecal samples collected over five years from Guangzhou, China, discovered *mcr-1* in 497 samples. It also found an increasing prevalence of the gene during that time, according to Guo-Bao Tian, a microbiologist at Sun Yat-sen University in Guangzhou, at the ASM meeting. Tian and his colleagues discovered that 10% of the *mcr-1* genes showed up in strains of the gut bacterium *Escherichia coli* that were also resistant to other antibiotics.

In another study presented at the meeting, Tian's group found *mcr-1* in 25% of patients at a Guangzhou hospital in 2016. A strain of *E. coli* found in the samples also contained a gene called *bla*NDM-5 that confers resistance to carbapenems — another class of antibiotics of last resort.

Although the two genes were found on separate plasmids, it's common for one plasmid to carry resistance genes for multiple drugs, says Catherine Logue, a veterinary microbiologist at Iowa State University in Ames. Treatment with one drug can select for bacteria with such plasmids, thus potentially increasing the amount of resistance to several drugs.

**A wake-up call**

During one ASM presentation, Logue and her team reported finding resistance genes to carbapenems and to antibiotics from the class that includes penicillin. These were discovered in swab samples from 107 farmed chickens in Brazil — the world's largest poultry exporter. About 60% of the samples had *E. coli* strains that carried *mcr-1*.

The prevalence of *mcr-1* was even higher at two randomly chosen farms in Portugal: 98% of 100 healthy pigs researchers sampled harboured the resistance gene, said Laurent Poirel, an antibiotic-resistance researcher at the University of Fribourg in Switzerland, who also presented at ASM. He and his colleagues also found *mcr-1* on three different types of plasmid and in multiple strains of bacteria, suggesting the pigs weren't necessarily spreading the gene to one another but getting it from various sources. "We have no idea how it got there," he says.

Logue and Tian also found *mcr-1* in numerous different plasmids and strains of bacteria. The gene seems to be particularly good at jumping into different organisms, Logue says, which could make it very successful — and difficult to treat. If someone ate undercooked meat or worked with animals harbouring bacteria containing *mcr-1*, a person's gut microbes could theoretically acquire the resistance gene.

Price is astounded by the prevalence of *mcr-1* found in these countries. Brazil banned colistin for agricultural use in 2016 while China followed suit in 2017, but Price isn't sure how much that will curb the spread of these genes. He hopes that the *mcr-1* case can serve as a wake-up call about the overuse of all antibiotics in farm animals.

***Nature doi:10.1038/nature.2017.22140***

Overuse of antibiotics in livestock could be driving emergence of some antibiotic-resistant bacteria.

# Le ultime dall'Ateneo

## The Fuel of Life

Lo scorso 13 giugno, nell'aula magna di Villa San Saverio, alla Scuola Superiore di Catania, il prof. John Ernest Walker, premio Nobel per la Chimica nel 1997, ha tenuto la *lectio magistralis* dal titolo "The Fuel of Life".

Nel corso della lezione, il prof. Walker si è soffermato su come il mondo biologico si fornisce di energia per funzionare e quali conseguenze mediche derivano quando la catena di approvvigionamento energetico nei nostri corpi è danneggiata o difettosa. Il chimico britannico, inoltre, ha analizzato i processi fondamentali per raccogliere e trasformare l'energia in una forma utile alla biologia per risolvere le problematiche da cui dipende la sopravvivenza dell'umanità.

Hanno aperto i lavori il rettore Francesco Basile e il presidente della Scuola Superiore di Catania Francesco Priolo. La sessione è stata moderata dal Prof. Vito De Pinto del BIOMETEC.

***Chi è. Direttore del Dunn Human Nutrition Unit di Cambridge, John Ernest Walker ha ricevuto il premio Nobel per la Chimica nel 1997 insieme a Paul Boyer per le scoperte relative al meccanismo enzimatico di sintesi dell'Atp, e a Jens Skou per aver scoperto la prima pompa sodio-potassio. Nel 2012 ha vinto la medaglia Copley, il più importante premio scientifico assegnato dalla Royal Society di Londra per il lavoro in un qualsiasi campo della scienza.***

## Nuovo farmaco antileucemico sperimentato alla Clinical Trial Unit del Policlinico di Catania

*Estratto da La Sicilia del 30 maggio 2017*

La Celgene, importante azienda farmaceutica *leader* nel settore dell'onco-ematologia, dopo aver ispezionato nel mese di aprile 2017 la *Clinical Trial Unit* dell'azienda ospedaliero-universitaria "Policlinico – Vittorio Emanuele", ha deciso di commissionare uno studio di fase 1-2 che verrà effettuato in collaborazione con l'Unità Operativa Complessa di Ematologia del Presidio Ferrarotto diretta dal Prof. Francesco Di Raimondo.

Lo studio di fase 1-2 sarà volto a dimostrare la sicurezza e la tollerabilità di un farmaco immunoterapico, il durvalumab, in combinazione con altre terapie (bendamustina, rituximab lenalidomide e ibrutinib) in pazienti affetti da leucemia linfatica cronica e linfoma di Hodgkin.

Il farmaco in studio è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il ligando della proteina della morte programmata-1 (PD-L1), che induce una forma di anergia del sistema immunitario legando la proteina PD1 espressa dai linfociti T. È ormai stato dimostrato come molte cellule neoplastiche mattano in atto diversi meccanismi per sfuggire all'azione del sistema immunitario ed alcuni dei farmaci immunoterapici oggi disponibili consentono di superare questo blocco grazie all'inibizione del legame tra PD1 e PD-L1.

Una tale sperimentazione rappresenta un'opportunità sia per i pazienti arruolati, che potranno essere trattati con una terapia all'avanguardia in un centro idoneo alla conduzione di sperimentazioni delicate e impegnative, sia per il Policlinico, che viene a trovarsi tra le eccellenze della ricerca nazionale ed internazionale.

# Le ultime dal Mondo

## Denti del giudizio, peli, coccige: ma sono davvero tutti organi inutili?

*Estratto da corriere.it del di Elena Meli*

Noi uomini non siamo sempre stati come adesso. C'è stato un tempo remoto, milioni di anni fa, in cui avevamo una pelliccia per riscaldarci e la coda per aggrapparci agli alberi, in cui avevamo un senso dell'olfatto potentissimo e riuscivamo perfino a muovere le orecchie. L'evoluzione ci ha portato a come siamo oggi ma qualche «ricordo» del lungo cammino percorso dai nostri antenati primati (e non solo) rimane: sono gli organi vestigiali, «pezzetti» del nostro corpo che oggi ci appaiono del tutto inutili o quasi. Ma siamo proprio certi che non servano veramente più a niente?

**L'appendice: aiuta a difenderci dalle infezioni**

Ce ne ricordiamo soltanto quando si infiamma e provoca dolori lancinanti che spesso portano dritti in sala operatoria per rimuoverla: l'appendice è uno degli organi che più spesso sono stati definiti inutili perché non contribuisce ad assorbire il cibo e quindi non pare avere un ruolo nella digestione. Questo tubicino che sporge dall'intestino crasso, lungo fino a una decina di centimetri, secondo alcuni sarebbe il ricordo di quando mangiavamo molte foglie (in alcuni erbivori c'è e contiene batteri utili a digerire i vegetali); oggi però si sta scoprendo che ha un ruolo probabilmente non secondario nella risposta immunitaria e che potrebbe proteggere la flora batterica buona che vive nell'intestino. Lo sostiene Heather Smith, ricercatrice della Midwestern University in Arizona, che ha analizzato l'appendice in 533 mammiferi diversi scoprendo che le specie con l'appendice hanno una quantità maggiore di tessuto linfoide nel tratto dell'intestino all'imbocco con l'appendice stessa. Di certo rimuoverla se è infiammata non porta a rischi specifici. Alcuni dati sembrano indicare che esserne privi comporti un recupero un po' più lento da situazioni in cui la flora batterica intestinale sia diminuita (come dopo una terapia antibiotica) e un tasso un po' più alto di infezioni; secondo Heather Smith, inoltre, le appendiciti sarebbero una diretta conseguenza dell'eccesso di igiene in cui oggi viviamo: «L'appendice è un organo immune, un'immunità non correttamente sviluppata perché non si è stati esposti a sufficienza a virus e batteri da piccoli potrebbe comprometterne un corretto funzionamento e favorire la comparsa dell'infiammazione». Ipotesi da verificare, ma di certo non si può più dire che si tratti di un organo del tutto superfluo.

**Il coccige: la coda ossificata**

Il nostro scheletro è cambiato molto da quando i nostri antenati erano primati che vivevano sugli alberi, ma qualcosa ancora ci ricorda quei tempi in cui, per esempio, avevamo una coda per aggrapparci e «parlare» coi nostri simili: il coccige, la parte terminale della colonna vertebrale, è ciò che ne rimane. Quando abbiamo assunto la posizione eretta, che ha modificato completamente lo scheletro, la pressione evolutiva ha smesso di premere sulla coda che ha così assunto un'altra forma: oggi resta sotto forma di

quattro-cinque vertebre sacrali fuse in una sorta di triangolo che però non è proprio irrilevante, perché oltre a proteggere la parte terminale del midollo spinale è anche la sede di inserzione di muscoli come il grande gluteo o gli elevatori dell'ano.

## Animalismo e sperimentazione animale possono convivere?

*Estratto da Resear4life.it*

Oggi facciamo un esperimento. Ogni tanto la pagina riceve richieste di informazioni su argomenti collegati alla sperimentazione animale: dalle attività di "Ricercare" all'uso del gatto per l'impianto cocleare, dai macachi di Caminiti alle "ricerche" di Harlow, fino ai cani impiegati per la ricerca finanziata da Telethon sulla distrofia muscolare.

Stavolta è toccato alla sindrome di Rett: cos'è, a cosa serve usare animali, perché sono necessari? Orietta Mariotti, una follower della pagina (notare: vegetariana ed animalista pure) con una bimba Rett, mi ha raccontato delle cose su sua figlia e sulle sue speranze, ed ho deciso di un fare un piccolo dossier, semplice ma completo, sulla malattia, la ricerca ed il relativo uso che si fa degli animali nel suo ambito. Serve per capire il modo di procedere in generale, non solo in questo caso: perché è indispensabile usare animali in ricerca, perché in vitro in certi casi non può funzionare, come si usano, che risultati si raggiungono solo con il loro uso.

Quello che segue è non è una lettura da social, ma ve lo leggerete lo stesso: perché su questa pagina c'è gente più in gamba della media, perché è utilissima a capire non solo la malattia ma anche come vengono impiegati gli animali in queste ricerche, e perché, sia che siate pro che siete contro, dovete sapere di cosa state parlando. E anche, un po', per darvi materiale per meditare.

La sindrome di Rett è una malattia genetica non ereditaria, che colpisce principalmente il sesso femminile; è causata da una mutazione che si verifica sul gene MECP2, sito sul cromosoma X. Interessa il sistema nervoso, alterando la funzionalità delle sinapsi (le sinapsi sono i punti in cui le cellule nervose sono congiunte, in un'immensa rete, che le mette in comunicazione tra loro e passa i segnali di quello che succede "fuori", dalla periferia alla centrale operativa: il cervello; e naturalmente trasmette gli ordini in partenza dal cervello stesso). All'inizio, per i primi 6-36 mesi di vita, le bambine sembrano avere uno sviluppo normale, poi gradualmente perdono la capacità di camminare, di parlare, di usare le mani, ed in generale c'è un pesante ritardo nello sviluppo cognitivo; è estremamente invalidante. Ad oggi non c'è terapia, anche se si stanno facendo passi avanti. La ricerca fa largo uso di animali (muridi) che servono per capire cosa accade a livello dei tessuti cerebrali del malato, cosa che evidentemente non è possibile fare su di un paziente umano vivo. E naturalmente per trovare una terapia.

Per comprendere se la malattia fosse neurodegenerativa (ovvero se le cellule nervose si danneggiassero irreversibilmente) o vi fosse una speranza di cura, sono stati generati topi con il gene MeCP2 (lo stesso che genera la sindrome nell'uomo) silenziato, ma con la possibilità di essere riattivato attraverso la somministrazione di un enzima batterico. Si tratta di un artificio di ingegneria genetica, quindi non applicabile all'uomo, dato che si "guasta" deliberatamente il gene: serve a creare la malattia a scopo di studio. Così si è dimostrato come nel topo la malattia sia completamente reversibile e si possa intervenire anche in un animale adulto, ottenendo un recupero completo.

Si è visto come gli animali, prima della riattivazione del gene fossero immobili, epilettici, con grossi problemi respiratori e di coordinamento dei propri movimenti; dopo la cura, invece correvano per la gabbia ed erano praticamente indistinguibili da animali che avevano sempre avuto il gene funzionante. Inoltre, nei topi nei quali non si era ancora manifestata la patologia, l'enzima preveniva completamente la comparsa dei sintomi, e l'attivazione di MeCP2 più tardiva, nei topi già sintomatici, arrestava il loro progredire ed invertiva il decorso, suggerendo quindi che la sindrome di Rett sia reversibile con terapia genica, in qualsiasi fase della vita del malato.

Le strade che vengono battute per trovare una cura per la sindrome di Rett, che rappresenta la prima causa al mondo di grave disabilità intellettuale femminile, sono diverse. Tra queste spicca certamente la terapia genica, ovvero la possibilità di somministrare, ai neuroni portanti il gene non funzionante, una copia del gene normale. Due sono i principali problemi che la ricerca deve affrontare:

1) ottenere dei vettori virali* che abbiano la capacità di raggiungere una gran parte delle cellule nervose (il tessuto nervoso è difficilmente accessibile);

2) controllare il numero di vettori virali, e quindi di geni curativi, che vengono somministrati alle cellule. È infatti noto che se la mancanza di un gene MECP2 funzionante causa, generalmente nel sesso femminile, la sindrome di Rett, la presenza di due copie dello stesso gene MECP2, perfettamente funzionanti, è responsabile di un'altrettanto grave patologia denominata sindrome da duplicazione di MECP2, che in genere colpisce i maschi.

Queste due criticità appaiono per il momento in conflitto tra di loro. Infatti, per raggiungere più neuroni con il virus terapeutico, si dovrebbe somministrare moltissimo virus; questo porter ebbe però probabilmente tante cellule nervose ad ammalarsi, per avere ricevuto più copie del gene MECP2.

La seconda strada principalmente battuta dalla ricerca è quella dell'approccio terapeutico, per via farmacologica. Anche in questo caso, come sempre, i farmaci devono essere dapprima testati su cavie, per i motivi che ormai sapete a memoria (vero?). Se la fase preclinica ha successo, si passa a quella clinica: oggi sono in corso alcuni trial clinici derivati da questi studi e volti, per esempio, a comprendere i benefici del trattamento delle bambine con IGF1 (un fattore di crescita neuronale) o con dei farmaci agenti sulle vie di sintesi del colesterolo o capaci forse di normalizzare i gravi problemi respiratori.

# Pubblicazioni

(da Pubmed, Aprile 2017)

**Anfuso CD**, **Olivieri M**, **Fidilio A**, **Lupo G**, Rusciano D, Pezzino S, Gagliano C, **Drago F**, **Bucolo C**.
Gabapentin Attenuates Ocular Inflammation: In vitro and In vivo Studies.
Front Pharmacol. 2017 Apr 4

Vella V, Malaguarnera R, Nicolosi ML, Palladino C, Spoleti C, Massimino M, Vigneri P, **Purrello M**, **Ragusa M**, Morrione A, Belfiore A.
Discoidin domain receptor 1 modulates insulin receptor signaling and biological responses in breast cancer cells.
Oncotarget. 2017 May 19.

**Vicario N**, Calabrese G, **Zappalà** A, Parenti C, Forte S, Graziano ACE, Vanella L, Pellitteri R, **Cardile V**, **Parenti R**.
Inhibition of Cx43 mediates protective effects on hypoxic/reoxygenated human neuroblastoma cells.
J Cell Mol Med. 2017 May 9.

**Tibullo D**, **Giallongo C**, Puglisi F, Tomassoni D, **Camiolo G**, **Cristaldi M**, Brundo MV, **Anfuso CD**, **Lupo G**, Stampone T, **Li Volti G**, Amenta F, **Avola R**, Bramanti V.
Effect of Lipoic Acid on the Biochemical Mechanisms of Resistance to Bortezomib in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells.
Mol Neurobiol. 2017 May 11.

**Szychlinska MA**, **Castrogiovanni P**, Nsir H, **Di Rosa M**, Guglielmino C, **Parenti R**, Calabrese G, Pricoco E, Salvatorelli L, Magro G, **Imbesi R**, Mobasheri A, **Musumeci G**.
Engineered cartilage regeneration from adipose tissue derived-mesenchymal stem cells: A morphomolecular study on osteoblast, chondrocyte and apoptosis evaluation.
Exp Cell Res. 2017 May 18.

**A cura di Gian Marco Leggio, Domenico Sicari, Francesca Caruso**