

# **DIPARTIMENTO DI ANATOMIA, FARMACOLOGIA E MEDICINA LEGALE**

## **I Giornata della Ricerca**

**13 Giugno 2008**



**Presso: Sezione di Anatomia, corso Massimo D'Azeglio 52, Aula C**

## **PROGRAMMA E RELAZIONI**

**A cura della  
Commissione Ricerca del Dipartimento**

**Patrizia Panzanelli (Coordinatore, Sezione Anatomia)**

**Cristina Cilli (Sezione Musei)**

**Corrado Ghè (Funzionario tecnico EP)**

**Sarah Gino (Sezione Medicina Legale)**

**Gianluca Miglio (Sezione Farmacologia e Farmacognosia)**

**Alessandra Oberto (Sezione Farmacologia e Terapia Sperimentale)**

**GianCarlo Panzica (Direttore, Sezione Anatomia)**

**DIPARTIMENTO DI ANATOMIA, FARMACOLOGIA E  
MEDICINA LEGALE**

***GIORNATA DELLA RICERCA***

**13 Giugno 2008**

**C.so Massimo D'Azeglio, 52**

**Aula C**

**PROGRAMMA**

**Mattina 9.30-13**

- Ore 9,30 Saluto ai partecipanti e apertura dei lavori da parte del Direttore, Prof. Giancarlo Panzica
- Ore 9,40 **Il Laboratorio di Scienze Criminalistiche: attività di ricerca dal 1995 ad oggi.**  
Torre C., Gino S., Robino C.
- Ore 10,00 **Meccanismi molecolari della sinaptogenesi GABAergica.**  
Patrizi A., Briatore F., Viltono L., Sassoè M.
- Ore 10,15 **Integrazione sinaptica delle cellule granulari neoformate nel bulbo olfattivo adulto di topo.**  
Panzanelli P., Pallotto M., Sassoé-Pognetto M., Lledo P.M., Nissant A., Fritschy J.M.
- Ore 10,30 **Basi strutturali, funzionali e molecolari della comunicazione e dalla plasticità delle sinapsi: studio dei processi fisiologici e delle modificazioni neuropatologiche.**  
Boggio E., Ciccarelli A., Morando L., Pallotto M., Vara Rivera H., Giustetto M.
- Ore 10,45 **Ruolo degli ormoni gonadici nel differenziamento sessuale di circuiti nervosi.**  
Martini M., Grassi D., Allieri F., Viglietti-Panzica C., Panzica GC.
- Ore 11,00 **L'obestatina inibisce l'apoptosi e la produzione di specie reattive dell'ossigeno indotte da elevate concentrazioni di glucosio in cellule endoteliali di aorta bovina.**  
Arnoletti E., Muccioli G.

- Ore 11,15 **Effetti organizzazionali dei distruttori endocrini sul comportamento sessuale e sui circuiti nervosi ad esso correlati.**  
Mura E., Bo, E., Miceli D., Panzica G.C., Viglietti-Panzica C.
- Ore 11,30 **Studio dei meccanismi molecolari del comportamento e dell'azione di farmaci psicotropi.**  
Ghi P., Dallorto D.
- Ore 11,45 **Studio degli effetti comportamentali del knock-out condizionale del recettore Y1 per il neuropeptide Y in due differenti modelli murini: Y1R<sup>fb-/-</sup> e Y1R<sup>Y5R-/-</sup>.**  
Bertocchi I., Longo A., Mele P., Oberto A., Eva C.
- Ore 12,05 **Ruolo di JNK nella morte neuronale e nella neuroprotezione.**  
Spigolon G., Tonoli E., Manassero G., Tomasi S., Vercelli A.
- Ore 12,20 **Modulazione farmacologica della patologia ischemica: studio degli effetti dei ligandi di PPAR.**  
Collino M., Miglio G., Rosa A.C., Castiglia S., Rattazzi L.
- Ore 12,40 **Gli innesti connettivali nella terapia delle recessioni gengivali: analisi morfologica dei parametri di vascolarizzazione ed innervazione.**  
Gotti S., Cricenti L., Aimetti M.

*Pausa Pranzo 13-14.30*

**Pomeriggio 14.30-17.30**

- Ore 14,30 **Il Progetto Museo dell'Uomo di Torino. Dalla ricerca alla valorizzazione di collezioni scientifiche.**  
Giacobini G., Cilli C., Malerba G., Monasterolo V., Rembado G.
- Ore 14,50 **Laboratorio di Morfometria Facciale.**  
Verzé L., Nasi A., Dell'Acqua A., Ramieri G.
- Ore 15,05 **Studio della vascolarizzazione encefalica nel feto umano mediante ecografia power doppler tridimensionale.**  
Panattoni G.L., Oberto M., Gaglioti P., Todros T.
- Ore 15,20 **Studio sperimentale sulle distorsioni cervicali.**  
Cardellini C.

- Ore 15,35 **Le nanoparticelle solide lipidiche per la veicolazione di farmaci.**  
**Zara GP.**
- Ore 15,50 **Ruolo di ICOS nell'adesione alle cellule endoteliali di granulociti neutrofilii e cellule di cancro del colon.**  
**Dianzani C., Dianzani U., Mesturini R.**
- Ore 16,05 **HGF-MET nel muscolo scheletrico: DR Jekyll o Mr. Hyde?**  
**Ponzetto C.**
- Ore 16,20 **Modulazione farmacologica di “*signalling pathways*” in cellule mutate e tumorali.**  
**Gallicchio M., Boscaro V., Benetti E.**
- Ore 16,35 **Ruolo del fattore di crescita epatocitario HGF sulla funzione cardiaca.**  
**Crepaldi T., Leo C., Morello M., Chiribiri A., Sala V., Riess I., Ponzetto C.**
- Ore 16,50 **Linee di ricerca del Laboratorio di FarmacoTossicologia: studio in vitro della modulazione genica e dell'effetto citotossico indotti da Cadmio.**  
**Casale F., Ferretti C.**
- Ore 17,05 **Anatomia chirurgica e Chirurgia sperimentale: un futuro per la sala settoria anatomica.**  
**Varetto L., Mattutino G.**
- Ore 17,25 ***Fine lavori***

# **RELAZIONI**

**Torre C., Gino S., Robino C.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Medicina Legale

### **Il Laboratorio di Scienze Criminalistiche: attività di ricerca dal 1995 ad oggi.**

Il progetto di costituzione di un laboratorio dedicato alle scienze forensi nasce all'inizio degli anni '90. Se ne discusse, tra il 1990 ed il 1991, con l'allora Responsabile degli Affari Penali del Ministero di Grazia e Giustizia dott. Giovanni Falcone, che accolse con grande interesse la proposta di costituzione di un centro "laico" di studi criminalistici. Questo era l'aspetto del tutto innovativo del progetto: creare un centro pubblico slegato dalla Polizia Giudiziaria finalizzato allo studio degli argomenti propri delle scienze forensi che potesse, anche, rappresentare punto di riferimento per l'Autorità Giudiziaria nei casi più complessi, ed in quelli in cui le vicende processuali scongiassero o impedissero il conferimento di incarichi peritali a personale di Polizia Giudiziaria. Le successive, tragiche e note vicende ebbero tra le loro conseguenze anche quella che la proposta rimase seppellita presso l'Ufficio Affari Penali del Ministero di Grazia e Giustizia; né se ne seppe più nulla. Fu perciò necessario rivolgersi ad altre fonti di finanziamento (Compagnia di S. Paolo, Fondazione CRT, fondi "Eredità Rossini"). Ciò consentì la nascita, nel 1995, del "Laboratorio di Scienze Criminalistiche", afferente al Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, dotato di apparecchiature di primordine.

Il Laboratorio è specializzato nei due ambiti oggi di maggiore interesse scientifico forense: da un lato la microscopia elettronica finalizzata alla ricerca di microtracce, dall'altro la biologia molecolare con lo studio dei polimorfismi del DNA.

Patrizi A., Briatore F., Viltono L., **Sassoè M.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Anatomia Umana

### **Meccanismi molecolari della sinaptogenesi GABAergica.**

Le connessioni sinaptiche stabilite durante lo sviluppo hanno un ruolo cruciale per la funzionalità dei circuiti nervosi e le alterazioni della sinaptogenesi sono causa di patologie psichiatriche e neurologiche molto diffuse. Siamo quindi interessati allo studio delle molecole e dei meccanismi che regolano la formazione delle sinapsi nel sistema nervoso centrale. In particolare, il nostro gruppo di ricerca studia le sinapsi GABAergiche, che costituiscono elementi indispensabili per il corretto funzionamento dei circuiti neuronali. Utilizzando topi geneticamente modificati e tecniche di “imaging” ad alta risoluzione, stiamo analizzando il ruolo dei recettori del GABA, delle molecole di adesione e delle proteine di ancoraggio nel corso della maturazione delle sinapsi GABAergiche. In una serie di studi recenti, abbiamo dimostrato come l’attività postsinaptica possa influenzare lo sviluppo e il mantenimento a lungo termine delle sinapsi inibitorie. L’analisi di modelli murini caratterizzati dalla perdita selettiva dei recettori del GABA in specifiche popolazioni neuronali ci ha permesso di dimostrare che l’attività GABAergica non è necessaria per la sinaptogenesi, ma svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del numero delle sinapsi. Sulla base di questi risultati, stiamo attualmente analizzando i meccanismi di plasticità e le potenzialità di recupero di un fenotipo GABAergico anormale in un sistema neuronale maturo. A questo scopo, abbiamo progettato di effettuare esperimenti di terapia genica in topi transgenici adulti che presentano una riduzione del numero di sinapsi inibitorie, per comprendere se la densità sinaptica possa essere modificata sperimentalmente una volta che è terminato il periodo dello sviluppo.



**Panzanelli P.**<sup>1</sup>, Pallotto M.<sup>1</sup>, Sassoé-Pognetto M.<sup>1</sup>, Lledo P.M.<sup>2</sup>, Nissant A.<sup>2</sup>, Fritschy JM<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

<sup>2</sup>*Institut Pasteur, Paris*

<sup>3</sup>*Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Zurich*

**Sezione:** Anatomia Umana

### **Integrazione sinaptica delle cellule granulari neoformate nel bulbo olfattivo adulto di topo.**

Nel bulbo olfattivo adulto (BO) dei mammiferi, gli interneuroni (granuli e cellule periglomerulari) sono continuamente sostituiti con neuroni neogenerati provenienti dal ventricolo laterale. La neurogenesì permette un adattamento continuo della funzione olfattiva. I granuli svolgono una potente azione inibitoria GABAergica sui neuroni principali (cellule mitrali e a pennacchio), con cui formano sinapsi dendrodendritiche reciproche, contenenti le subunità  $\alpha 1/\alpha 3$  del recettore GABA<sub>A</sub>. A loro volta, i granuli esprimono la subunità  $\alpha 2$  del recettore GABA<sub>A</sub> che media l'inibizione sinaptica degli interneuroni GABAergici del BO. Il nostro scopo è di analizzare il differenziamento e l'integrazione sinaptica dei granuli neogenerati e di stabilire il ruolo della trasmissione GABAergica nella neurogenesì del BO. Le cellule progenitrici vengono infettate durante la loro migrazione con lentivirus che codificano GFP. Abbiamo analizzato con microscopia confocale ed elettronica l'organizzazione sinaptica dei granuli GFP+, utilizzando anticorpi che riconoscono proteine pre- o postsinaptiche GABAergiche e glutammatergiche. I risultati indicano che i granuli neogenerati ricevono contatti sinaptici molto rapidamente nello strato granulare (3 giorni dopo la trasfezione) e stabiliscono sinapsi con i neuroni principali quando i loro dendriti raggiungono lo strato plessiforme esterno. In particolare, i primi contatti sinaptici sui granuli GFP+ sono per lo più GABAergici, contenenti la subunità  $\alpha 2$ . Inoltre, a 7 giorni dalla trasfezione, i dendriti GFP+ partecipano alla formazione di sinapsi reciproche morfologicamente mature. Concludendo, l'integrazione sinaptica dei neuroni neogenerati avviene ad un stadio iniziale del loro differenziamento nel BO adulto.

Boggio E., Ciccarelli A., Morando L., Pallotto M., Vara Rivera H., **Giustetto M.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università di Torino*

**Sezione:** Anatomia Umana

**Basi strutturali, funzionali e molecolari della comunicazione e dalla plasticità delle sinapsi: studio dei processi fisiologici e delle modificazioni neuropatologiche.**

Il cervello rappresenta il sistema complesso più elaborato di tutto l'universo la cui attività è alla base di ogni nostro comportamento. Esso è costituito da miliardi di cellule nervose in grado di interagire fra di loro attraverso contatti altamente specializzati, le sinapsi. Attraverso un continuo scambio di informazioni, le sinapsi generano le proprietà di elaborazione intellettuale, motoria e sensoriale del cervello. Oggi sappiamo che l'esperienza comportamentale è in grado di modificare l'organizzazione dei circuiti nervosi, ed in particolare l'efficacia delle sinapsi. In modo importante, la modulazione dell'attività delle sinapsi, un processo noto come plasticità sinaptica, rappresenta il codice biologico delle funzioni cognitive superiori. Pertanto, una delle sfide più affascinanti avviata dalle neuroscienze consiste nello studio dei meccanismi molecolari e cellulari che stanno alla base della comunicazione neuronale e nella comprensione dei processi responsabili dell'alterazione patologica di tali meccanismi che possono essere causa di degenerazione delle funzioni intellettuali. Nel nostro laboratorio affrontiamo lo studio delle proprietà strutturali e funzionali delle sinapsi in animali normali ed in modelli genetici di malattie neurologiche utilizzando sia tecniche morfologiche sia analisi di tipo elettrofisiologico. Oggi presenterò i risultati più significativi ottenuti sui seguenti temi di ricerca: 1) il ruolo locale della via di segnalazione della chinasi ERK/MAPK nella plasticità sinaptica dei circuiti corticali; 2) le modificazioni strutturali dei contatti sinaptici associate al ritardo mentale in una neuropatologia "X-linked", la Sindrome di Rett; 3) le modificazioni epigenetiche a carico della cromatina indotte dalla somministrazione di oppiacei.

**Martini M.**, Grassi D., Allieri F., Viglietti-Panzica C., Panzica GC.

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Anatomia Umana

### **Ruolo degli ormoni gonadici nel differenziamento sessuale di circuiti nervosi.**

Uno degli obiettivi generali che il nostro gruppo si propone è di approfondire le conoscenze sul processo di differenziazione cerebrale del Sistema Nervoso Centrale e dei sistemi di neurotrasmettitori che controllano il comportamento riproduttivo dei roditori.

I dimorfismi sessuali cerebrali dipendono in larga parte dagli effetti organizzazionali legati all'esposizione precoce dei circuiti cerebrali agli steroidi gonadici, in particolare, si ritiene che l'estradiolo (E2) prodotto localmente tramite l'aromatizzazione del testosterone (T) svolga un ruolo primario. Tuttavia, alcuni recenti studi sembrano indicare che anche gli androgeni possano contribuire al processo di differenziazione sessuale di alcuni circuiti. Per comprendere quale possa essere questo ruolo, in uno degli ultimi lavori svolti nel nostro laboratorio abbiamo utilizzato ratti mutanti Tfm (*testicular feminization mutation*) che sono caratterizzati dalla presenza di un recettore degli androgeni non funzionante. In particolare abbiamo studiato, con tecniche di localizzazione immunocitochimica e di analisi di immagine, la distribuzione del sistema produttore di ossido di azoto (NO), tramite la identificazione della sintasi del NO (NOS) e di arginin-vasopressina (AVP) in animali Tfm o controlli di entrambi i sessi. I dati ottenuti nei ratti Tfm, indicano che, contrariamente alle opinioni correnti, gli androgeni possono giocare un ruolo assai importante nel differenziamento e nel funzionamento di alcuni sistemi cerebrali sessualmente dimorfici.

L'alterazione dello sviluppo di questi sistemi neuronali si riflette poi negli elevati deficit comportamentali presenti in questi animali..

**Arnoletti E., Muccioli G.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Farmacologia

**L'obestatina inibisce l'apoptosi e la produzione di specie reattive dell'ossigeno indotte da elevate concentrazioni di glucosio in cellule endoteliali di aorta bovina.**

L'Obestatina (OB) è un polipeptide codificato dal gene della ghrelina le cui funzioni biologiche non sono ancora state del tutto chiarite (Sheng-Qiu T. et al., *Peptides* 2008). Recentemente, abbiamo dimostrato che OB promuove la sopravvivenza delle cellule beta-pancreatiche e stimola l'espressione di geni coinvolti nella regolazione della funzione e della massa beta-cellulare (Granata R. et al., *Diabetes* 2008). Nelle nostre ricerche abbiamo valutato nelle cellule endoteliali di aorta bovina (BAEC) la presenza di recettori per OB, gli effetti di OB sull'apoptosi e sulla produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) indotte da elevate concentrazioni (30 mM) di glucosio, due eventi biologici che giocano un ruolo importante nella patogenesi della disfunzione vascolare nel diabete (Renard C. e Van Obberghen E., *Diabetes Metab.* 2006). I nostri dati mostrano che OB inibisce in maniera dose-dipendente (EC50: 1,1 nM) sia l'apoptosi che la produzione di ROS (EC50: 0,8 nM) indotta da glucosio. L'effetto anti-apoptotico di OB è antagonizzato da inibitori della G $\alpha$ s (NF-449), dell'adenilato ciclasi (MDL2330A), della PKA cAMP-dipendente (KT-5720), della PI3K (wortmannina, W) e della ERK 1/2 (PD098059). Diversamente, l'effetto anti-ROS di OB è bloccato da NF-449, MDL2330A e KT-5720, ma non da W e PD098059. Infine, studi di binding con obestatina radioiodurata mostrano la presenza di recettori specifici per OB (Kd: 0,5 nM; Bmax: 6 fmol/mg di proteine) sulle membrane delle BAEC. In conclusione, i nostri risultati dimostrano per la prima volta che OB inibisce sia l'apoptosi che la produzione di ROS indotte da elevate concentrazioni di glucosio e suggeriscono che questo peptide potrebbe essere potenzialmente utile nel prevenire le complicanze vascolari causate dal diabete.

**Mura E., Bo, E., Miceli D., Panzica G.C., Viglietti-Panzica C.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Anatomia Umana

**Effetti organizzazionali dei distruttori endocrini sul comportamento sessuale e sui circuiti nervosi ad esso correlati.**

I distruttori endocrini sono molecole di origine sintetica o naturale che interagiscono col sistema endocrino alterandone l'equilibrio funzionale. Questi composti possono entrare nell'organismo tramite l'alimentazione (fitoestrogeni, BPA) o per inalazione e contatto dermico (pesticidi, ecc). Queste sostanze possono legare, con differente affinità, i recettori per gli ormoni steroidei e sono quindi particolarmente importanti nel corso dello sviluppo embrionale o postnatale ove possono interferire con il differenziamento di circuiti e comportamenti sessualmente differenziati.

Il nostro gruppo utilizza due modelli sperimentali, il sistema a vasotocina ed il comportamento sessuale maschile della quaglia giapponese, ed il sistema nitriergico ed il comportamento riproduttivo nel topo. Somministrazioni durante il periodo embrionale di composti di diversa origine [DES (un farmaco), genisteina (un fitoestrogeno), p,p'-DDE (un metabolita del pesticida DDT)] provocano una demascolinizzante del sistema a vasotocina e del comportamento sessuale maschile della quaglia. L'esposizione al bisfenolo A durante il periodo pre e post-natale ha un effetto demascolinizzante sul sistema nitriergico del nucleo preottico mediale e del nucleo della stria terminale, due regioni coinvolte nella regolazione del comportamento riproduttivo del topo.

**Ghi P.**, Dallorto D.

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Farmacologia e Farmacognosia

### **Studio dei meccanismi molecolari del comportamento e dell'azione di farmaci psicotropi.**

L'attività del gruppo è mirata all'indagine delle modificazioni prodotte dai farmaci psicotropi sui processi cognitivi superiori. A questo proposito lo studio, in aree cerebrali specifiche, dei meccanismi sinaptici e molecolari che sottendono i processi di apprendimento e memoria nelle distinte fasi di *acquisition*, *consolidation* e *retrieval*, costituisce il razionale neurobiologico della sperimentazione.

Gli obiettivi di ricerca perseguiti comprendono quindi la realizzazione di modelli animali idonei alla valutazione delle alterazioni comportamentali prodotte dai deficit funzionali senili, dai danni neurodegenerativi di interesse psichiatrico e dai composti bioattivi. L'analisi delle modificazioni della regolazione genica, verificatesi in tali condizioni, fornisce inoltre l'approccio molecolare idoneo ad investigare le funzioni cerebrali a più livelli di complessità biologica.

Gli argomenti di maggiore interesse negli ultimi anni di lavoro comprendono:

- efficacia terapeutica dei farmaci antidepressivi: differenze correlate alla classe di farmaci e al sesso;
- antipsicotici atipici: valutazione degli effetti antidepressivo-simili;
- modificazioni dell'espressione genica indotta dallo stress cronico, dai farmaci antidepressivi e dai farmaci antipsicotici in un modello pre-clinico di depressione;
- danneggiamento cognitivo età correlato in un modello naturalistico: analisi comportamentale e caratterizzazione dei markers cerebrali nel cane;
- neuroprotezione degli ormoni sessuali femminili: effetti della terapia ormonale sostitutiva.

**Bertocchi I., Longo A., Mele P., Oberto A., Eva C.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Farmacologia

**Studio degli effetti comportamentali del knock-out condizionale del recettore Y1 per il neuropeptide Y in due differenti modelli murini: Y1R<sup>fb-/-</sup> e Y1R<sup>Y5R-/-</sup>**

Il nostro laboratorio si è interessato allo studio dell'attività del Neuropeptide Y (NPY) durante gli ultimi 15 anni. Il recettore Y1 per NPY (Y1R) è coinvolto in molteplici funzioni tra cui la regolazione del comportamento alimentare ed emozionale. Allo scopo di escludere le influenze dello sviluppo sul fenotipo che si possono instaurare nei topi knock-out germinali per Y1R, abbiamo generato dei modelli murini di knock-out condizionale, che consentono di regolare nel tempo e nello spazio la delezione di Y1R. Nei topi Y1R<sup>fb-/-</sup> con delezione di Y1R ristretta alle regioni limbiche e al nucleo arcuato dell'animale adulto è stato studiato il comportamento alimentare ed emozionale. Inoltre, dal momento che l'induzione del knock-out condizionale richiede che i cuccioli vengano dati in adozione alla nascita, abbiamo utilizzato madri adottive con diverso comportamento materno. Questo modello dimostra, per la prima volta, che la delezione del Y1R nel topo maschio adulto, induce una diminuzione del peso corporeo e un aumento dell'ansia. Inoltre il ceppo della mamma adottiva modifica il comportamento emozionale e alimentare sia nei topi controllo che nei topi ko condizionali. In un secondo modello: topi Y1R<sup>Y5R-/-</sup>, abbiamo ottenuto la delezione di Y1R, a partire da P40, selettivamente nei neuroni che esprimono Y5R di alcune regioni proencefaliche: amigdala, ippocampo, nucleo accumbens e corteccia cerebrale. L'analisi del comportamento emozionale ed alimentare in questi animali dimostra che entrambi i sessi presentano un fenotipo ansioso, rispetto ai controlli, probabilmente dovuto alla delezione di Y1R nell'amigdala. Non abbiamo registrato differenze di peso o di consumo di cibo, suggerendo una possibile ridondanza biologica tra Y1R e Y5R nel controllo del comportamento alimentare.

**Spigolon G.**, Tonoli E., Manassero G., Tomasi S., Vercelli A.

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Anatomia Umana

### **Ruolo di JNK nella morte neuronale e nella neuroprotezione.**

L'ischemia cerebrale, l'epilessia e la neuropatia periferica sono disordini del SN caratterizzati da danno e morte neuronale con conseguente deficit neurologico. In questi processi le MAPK sono molecole chiave e, tra queste, JNK rappresenta un bersaglio per prevenire la morte neuronale con efficacia. Per interferire con la cascata di JNK utilizziamo un peptide (DJNKI1) che ne impedisce l'accesso ai substrati tramite un meccanismo competitivo. In un modello di ischemia cerebrale permanente/transitoria nel ratto, abbiamo osservato riduzione dell'area ischemica dopo trattamento con DJNKI1. Mettendo in relazione le dimensioni della lesione con il tempo di somministrazione di DJNKI abbiamo evidenziato che l'inibitore riduce significativamente il volume della lesione se somministrato da 4 giorni prima fino a 6h dopo l'insulto. Abbiamo analizzato gli effetti del peptide sulla morte neuronale anche nel modello sperimentale di epilessia indotta da KA, nel quale è dimostrato che si verifica un'elevata morte neuronale a livello dell'ippocampo. A questo scopo, valutando la densità neuronale nelle diverse regioni ippocampali, si è evidenziato che il peptide iniettato 2h dopo KA determina un aumento della sopravvivenza cellulare. L'ablazione della corteccia visiva e la legatura del nervo sciatico rappresentano ulteriori modelli per lo studio del ruolo di JNK nella morte neuronale. In particolare lo studio del sistema visivo ha evidenziato tramite WB l'attivazione di JNK e della caspasi-3 a livello dei CGL in seguito all'intervento. Si è osservata inoltre una inibizione dell'attività della caspasi dopo somministrazione del peptide. Da quanto dimostrato DJNKI1 può essere considerato un promettente agente neuroprotettivo nel trattamento del danno neuronale in cui è coinvolta JNK.



**Collino M., Miglio G., Rosa A.C., Castiglia S., Rattazzi L.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Farmacologia e Farmacognosia

### **Modulazione farmacologica della patologia ischemica: studio degli effetti dei ligandi di PPAR.**

I *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPAR) appartengono alla superfamiglia dei recettori nucleari; tre sottotipi,  $\alpha$ ,  $\beta/\delta$  e  $\gamma$  sono stati identificati nei mammiferi e quelli meglio caratterizzati sono PPAR $\alpha$  e  $\gamma$  (Berger J. et al., *Annu. Rev. Med.*, 2002;53:409-435). Questi recettori partecipano al controllo del metabolismo lipidico e glucidico. Agonisti dei PPAR $\alpha$ , i fibrati, e agonisti dei PPAR $\gamma$ , i tiazolidinedioni (TDZ), sono in uso clinico, rispettivamente come ipolipidemizzanti e insulino-sensibilizzanti. Da alcuni anni il nostro gruppo di ricerca, in collaborazione con il Prof. Thiernemann (William Harvey Research Institute, Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, University of London) e i Proff. Aragno e Danni (Dipartimento di Medicina ed Oncologia Sperimentale, Università di Torino), ha contribuito a dimostrare gli effetti protettivi dei fibrati e dei TDZ in modelli animali di ischemia/riperfusion (I/R) renale e cerebrale (Collino M. et al., *Kidney Int.* 2005;68:529-536; Collino M. et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2006;530:70-80; Collino M et al., *Free Radic. Biol. Med.* 2006;41:579-589). Poiché l'iperglicemia è un importante fattore di rischio per la comparsa di patologie cardiovascolari, in particolare di eventi ischemici d'organo, attualmente, stiamo sviluppando modelli in vivo ed in vitro per la valutazione dei potenziali effetti protettivi di questi farmaci in condizioni di I/R associata alla presenza di diabete o sindrome metabolica e l'identificazione di specifici meccanismi di azione, quali eventi di biogenesi e di rimodellamento mitocondriale.

**Gotti S.**<sup>1</sup>, Cricenti L.<sup>2</sup>, Aimetti M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale*

<sup>2</sup>*Reparto di Parodontologia dell'Università di Torino*

**Sezione:** Anatomia Umana

### **Gli innesti connettivali nella terapia delle recessioni gengivali: analisi morfologica dei parametri di vascolarizzazione ed innervazione**

La recessione gengivale è la migrazione del margine gengivale in una posizione apicale rispetto alla giunzione smalto-cemento con conseguente esposizione della superficie radicolare, invasione batterica e perdita di supporto osseo che porta alla perdita del dente stesso. La recessione viene risolta mediante procedura chirurgica e la tecnica di elezione è la tecnica bilaminare. Requisiti fondamentali per il buon esito di un innesto tissutale sono l'immediata vascolarizzazione e l'innervazione, che permette di integrare sin dai primi giorni il tessuto prelevato. Lo scopo di questo studio è stato quello di analizzare, con tecniche immunoistochimiche, la vascolarizzazione e l'innervazione degli innesti connettivali. Soggetti con recessioni gengivali sono stati sottoposti ad un intervento chirurgico di innesto di tessuto connettivo. Sono stati fatti due prelievi: dal sito ricevente (papilla) e dal sito donatore (palato). Dopo 60 giorni (rientro) è stata prelevata una ulteriore biopsia del sito trattato. Tutte le biopsie sono state fissate, congelate e sezionate al criostato. Sulle sezioni sono state effettuate delle reazioni immunocitochimiche per i seguenti marker: laminina e collagene IV per lo studio della vascolarizzazione e PGP 9.5 per lo studio della innervazione. I dati ottenuti sulla innervazione hanno messo in evidenza la presenza di fibre nervose PGP 9.5 positive in tutti i campioni analizzati e la presenza di cellule di Merkel (elementi neuroendocrini derivati dalle creste neurali) nei campioni provenienti dal sito donatore e nei campioni prelevati a distanza di tempo. Per quanto riguarda la vascolarizzazione, analizzando i campioni provenienti dalla papilla, dal palato e dal rientro si nota che il grado di vascolarizzazione aumenta proprio in quest'ultimo.

**Giacobini G., Cilli C., Malerba G, Monasterolo V., Rembado G.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Anatomia Umana/Sezione Musei.

**Il Progetto Museo dell'Uomo di Torino. Dalla ricerca alla valorizzazione di collezioni scientifiche.**

Progetti di ricerca sviluppati in questi anni hanno permesso di identificare la maggior parte degli oggetti delle collezioni del Museo di Anatomia umana e di ricostruirne l'importanza storico-scientifica. Ne risulta un patrimonio in beni culturali di grande interesse che si trova alla base dello sviluppo del Progetto Museo dell'Uomo, avviato nel 2001 in convenzione tra l'Università di Torino e la Regione Piemonte.

Il Progetto prevede di riunire in un unico polo all'interno del Palazzo degli Istituti Anatomici anche le altre collezioni dell'Ateneo relative alle scienze dell'uomo: il Museo di Antropologia Criminale "Cesare Lombroso" (in fase di allestimento) e il Museo di Antropologia ed Etnografia (ancora in altra sede). Queste collezioni storiche saranno integrate da nuovi settori permanenti, in particolare da un percorso espositivo sull'evoluzione fisica e culturale dell'uomo, argomenti che da anni sono oggetto di progetti di ricerca del Laboratorio di Paleontologia Umana. Fra questi temi saranno particolarmente sviluppati quelli relativi alle modificazioni delle superfici ossee a seguito dell'azione di vari fattori e quelli relativi allo studio antropologico di resti umani fossili, in particolare Neandertaliani.

**Verzé L., Nasi A., Dell'Acqua A., Ramieri G.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Medicina Legale

### **Laboratorio di Morfometria Facciale**

Il Laboratorio di Morfometria Facciale è stato istituito nell'autunno 2002, ed è situato presso la sede di Medicina Legale del Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale.

Lo scopo è stato di creare un centro per lo studio e l'analisi tridimensionale del volto umano e delle sue patologie.

Il gruppo di ricerca è composto da appartenenti alla Facoltà di Medicina e Chirurgia e del Politecnico di Torino.

I metodi di studio sono di tipo quantitativo, i dati sono archiviabili e ripetibili, con applicazione di metodi di reverse engineering e di procruster analysis.

Le linee guida della ricerca sono rivolte allo studio della morfometria facciale e alle sue possibili applicazioni in campo clinico e di ricerca, in particolare allo sviluppo di metodi quantitativi e tridimensionali per lo studio del volto normale e patologico e loro applicazione in campo medico, chirurgico, medico-legale, ecc.

Il Laboratorio è stato creato grazie al finanziamento della Compagnia di San Paolo di Torino, e supportato anche da finanziamenti della Regione Piemonte ed Università degli Studi di Torino.

**Panattoni G.L.**<sup>1</sup>, Oberto M.<sup>2</sup>, Gaglioti P.<sup>2</sup>, Todros T.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

<sup>2</sup>*Dip. di Ginecologia e Ostetricia dell'Università di Torino*

**Sezione:** Anatomia Umana

### **Studio della vascolarizzazione encefalica nel feto umano mediante ecografia power doppler tridimensionale.**

Nel presente studio sono state applicate tecnologie ultrasoniche tridimensionali (3D Power Doppler) in 65 feti umani normali (età gestazionale da 21 a 40 settimane) per analizzare la perfusione cerebrale e l'eventuale presenza di dominanza vascolare emisferica. È stato utilizzato un'ecografo tridimensionale real-time con tecnologia Volume Contrast Imaging, con software che ha permesso il calcolo dell'indice di vascolarizzazione (VI), dell'indice di flusso (FI) e del rapporto tra questi due indici (VFI) su regioni d'interesse corrispondenti a volumi sferici dell'encefalo fetale, visualizzati su scansioni trasversali passanti per i talami e il cavo del setto pellucido. VI misura il numero di color voxel (pixel tridimensionali) presenti nella regione d'interesse, ossia il numero di vasi presenti nel tessuto; FI misura l'intensità del flusso ematico espresso dal valore cromatico medio dei voxel. Gli indici VI, FI e VFI relativi alla perfusione encefalica globale mostrano un modico aumento tra le 21 e le 40 settimane di età gestazionale. I valori dei tre indici nell'emisfero sinistro sono significativamente più alti rispetto all'emisfero destro. VI sin: media 2.20; range 0.02-14.32; VI dx: media 1.04; range 0.01-12.71. FI sin: media 21.68; range 18.18-41.36; FI dx: media 18.25; range 16.43-39.40. VFI sin: media 0.66; range 0.06-5.38; VFI dx: media 0.33; range 0.04-4.32. I risultati ottenuti dimostrano l'affidabilità della metodica utilizzata nello studio in utero della vascolarizzazione encefalica fetale secondo corretti criteri morfologici, che permettano di escludere territori vascolari extraencefalici. Inoltre, i dati sembrano dimostrare la presenza di una dominanza emisferica sinistra nella perfusione encefalica nel campione esaminato.

**Cardellini C.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Medicina Legale

### **Studio sperimentale sulle distorsioni cervicali.**

La distorsione del rachide cervicale è la più frequente causa di danno biologico, conseguente a sinistro stradale; ciò comporta, ogni anno, liquidazioni per milioni di Euro e parecchie migliaia di procedimenti presso i Tribunali ordinari ed i Tribunali d'appello; tuttavia, esiste una forte discrepanza tra il numero di casi in Italia e quello nelle altre Nazioni europee. Per questi motivi, stiamo conducendo uno studio, con l'ausilio di prove cinematiche effettuate presso il centro ricerche d'una industria automobilistica, sull'effettiva discendenza causale, od almeno concausale tra impatto ed insorgenza di un danno anatomicamente e clinicamente apprezzabile. I parziali risultati provvisori sino ad ora acquisiti permettono, comunque, di poter effettuare alcune considerazioni preliminari. Lo studio comparativo tra cento casi simulati e cento casi prelevati dal Tribunale ordinario di Torino, Sezione IV civile, permette di stabilire che non vi è proporzionalità diretta tra cinematica dell'urto e danno biologico; è in attuale corso di studio la rilevanza concausale d'elementi quali la posizione del Paziente al momento dell'urto ed il punto d'impatto iniziale tra i veicoli coinvolti. In secondo luogo, è emerso come la prima diagnosi di D E A si basi nella totalità dei casi su immagini radiografiche del rachide cervicale, che però non discendono da protocolli unificati ed accettati; ne discende che il posizionamento del capo del Paziente e la realizzazione dell'immagine hanno fortemente influenzato le conclusioni diagnostiche, pervenendosi a diagnosi diverse su casi identici, con le conseguenti disparità risarcitorie e giudiziarie. In conclusione, al termine di questo studio si vorrebbe giungere ad una proposta di protocollo unificato per la valutazione del trauma distorsivo cervicale, che tenga conto degli elementi cinematica e di quelli clinico anatomici, per una standardizzazione risarcitoria e giudiziaria.

**Zara GP.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Farmacologia

### **Le nanoparticelle solide lipidiche per la veicolazione di farmaci.**

Le nanoparticelle solide lipidiche (SLN) sono carrier lipidici preparate da microemulsione a caldo composte di olio acqua e surfattante. Possono veicolare farmaci idrofilici e lipofilici, con un diametro medio da 80 a 200 nm. Diversi farmaci sono stati incorporati come la ciclosporina, il paclitaxel, la doxorubicina, la tobramicina, alcuni steroidi e peptici, e oligo nucleotidi antisense. Inoltre due sostanze usate a scopo diagnostico come il gadolinio e l'ossido di ferro sono anche stati veicolati in SLN. Tra le particolarità farmacologiche di questi carrier si possono evidenziare: 1) rapido uptake e internalizzazione da parte delle cellule neoplastiche in coltura che determina un'azione citotossica di diversi ordini di grandezza maggiore rispetto ai farmaci in formulazioni commerciali. 2) targeting preferenziale del sistema linfatico essendo rapidamente assorbite dai dotti linfatici. 3) passaggio rapido della barriera emato encefalica che permettono un delivery migliore di farmaci che altrimenti non raggiungerebbero il target neuronale cerebrale. Variabilità di passaggio e' stata dimostrata sia per le SLN normali che per quelle Stealth peghilate. 4) le formulazioni di SLN determinano un aumento della biodisponibilità sistemica dei farmaci veicolati e somministrati per via gastrointestinale per un maggior assorbimento enterico. 5) la farmacocinetica delle molecole incorporate in SLN è modificata in modo importante, in particolare dopo somministrazione parenterale e duodenale si osserva una diminuzione del volume apparente di distribuzione, una riduzione della clearance plasmatica con conseguente aumento del tempo di emivita di eliminazione ed infine un aumento della concentrazione massima. Le SLN si sono dimostrate carrier utili nella modifica delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di alcune molecole.

**Dianzani C.**<sup>1</sup>, Dianzani U.<sup>2</sup>, Mesturini R.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

<sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale e Centro di Ricerca Interdisciplinare sulle Malattie Autoimmuni (IRCAD)*

**Sezione:** Farmacologia e Farmacognosia

### **Ruolo di ICOS nell'adesione alle cellule endoteliali di granulociti neutrofilii e cellule di cancro del colon.**

L'immunità cellulo-mediata si occupa di eliminare patogeni intracellulari o cellule tumorali che eludendo il controllo della componente umorale sarebbero liberi di colonizzare il compartimento intracellulare. Le cellule implicate sono sia antigene-specifiche, linfociti T CD4+ e CD8+, sia non specifiche, neutrofilii, eosinofili, macrofagi e natural killer.

Citochine e costimolatori recettoriali, tra cui CD28, CTLA-4 e H4/ICOS occupano un ruolo chiave nella regolazione della risposta immunitaria, potenziandola o diminuendola. CD28, è espresso costitutivamente sulla superficie dei linfociti T, mentre ICOS, e CTL-4, solo dopo attivazione linfocitaria. Inoltre ICOS lega B7-h, mentre CD28 e CTLA-4 legano rispettivamente B7-1 e B7-2. B7h è espresso da linfociti B, monociti e cellule dendritiche, ma anche da fibroblasti, cellule epiteliali dei tubuli renali, staminali embrionali, endoteliali e anche tumorali. Le cellule endoteliali giocano un ruolo centrale nel processo immuno-flogistico: inoltre, neutrofilii, linfociti, monociti e sembra anche cellule tumorali utilizzano gli stessi meccanismi di adesione e diapedesi per migrare al di fuori dell'endotelio.

Da anni il nostro gruppo di ricerca si occupa del ruolo centrale delle cellule endoteliali nel processo infiammatorio e tumorale (Dianzani C. et al., *Br. J. Pharmacol.* 2003;139:1103-1110; Dianzani C. et al., *Br. J. Pharmacol.* 2006;148:648-656; Dianzani C et al., *Br. J. Pharmacol.* 2008;153:1153-1161). Essendo stato recentemente ipotizzato il coinvolgimento di ICOS nella risposta antitumorale, scopo della ricerca è quello di caratterizzare il ruolo di ICOS nell'adesione dei granulociti e delle cellule tumorali all'endotelio. Terapie basate sulla manipolazione dei segnali trasmessi dai costimolatori di membrana potrebbero essere mirate a stimolare la risposta flogistico-immunitaria contro organismi patogeni o tumori o a diminuire il rischio di rigetto di trapianti e malattie autoimmuni.



**Ponzetto C.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Anatomia Umana

### **HGF-MET nel muscolo scheletrico: DR Jekyll o Mr. Hyde?**

Durante l'embriogenesi l'attivazione di Met da HGF è necessaria per lo sviluppo dei muscoli di origine migratoria (Birchmeier C, et al., *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4:915-25). Nel muscolo adulto Met è espresso dalle cellule satelliti: il rilascio di HGF da una fibra danneggiata ne riattiva la proliferazione, innescando la rigenerazione. Tuttavia per la differenziazione il segnale a valle di Met deve estinguersi, e questo avviene per downregolazione del recettore.

Il rhabdomyosarcoma (RMS) è il più comune tumore infantile dei tessuti molli. Taluni suggeriscono che derivi dalle de-differenziazione della fibra matura, altri da una deriva maligna di cellule satelliti (Keller C. et al., *Genes Dev.* 2004; 18: 2608-13). Abbiamo dimostrato che l'espressione di Met è necessaria per la sopravvivenza di cellule di RMS (Tauli, R. et al., *Cancer Research* 2006; 66: 4742-4749). Abbiamo anche prodotto un topo transgenico in cui è possibile indurre la produzione di HGF nel muscolo in assenza di lesioni. In questi animali in età perinatale c'è un aumento nel numero e nella proliferazione delle cellule satelliti ma la muscolatura degli adulti è simile ai controlli. Quindi i meccanismi che limitano la crescita del muscolo restano operanti. Stiamo ora verificando se l'induzione di HGF si traduce in un aumento della rigenerazione muscolare.

Incrociando gli animali di cui sopra con topi K.O. per il *locus* oncosoppressore INK4a abbiamo ottenuto rhabdomyosarcomi con altissima penetranza e breve latenza. Adiacente al tumore c'è neomiogenesi associata a iperproliferazione delle satelliti. Questo suggerisce che 1) è sul background INK4<sup>-/-</sup> è andato perso il controllo negativo sulla crescita muscolare e 2) che il RMS origina da cellule satelliti colpite da ulteriori lesioni genetiche. Concludendo, accanto al ruolo positivo nella rigenerazione muscolare, l'HGF ha anche potenzialità negative per il suo possibile contributo allo sviluppo di tumori muscolari.

**Gallicchio M.,** Boscaro V., Benetti E.

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Farmacologia e Farmacognosia

### **Modulazione farmacologica di “*signalling pathways*” in cellule mutate e tumorali.**

Con lo scopo di identificare nuovi modelli cellulari adeguati allo studio della progressione tumorale, che possano costituire una piattaforma farmaco-genomica utilizzabile per uno screening farmacologico, stiamo valutando l'effetto di farmaci in uso clinico e di varie indicazioni terapeutiche, su cellule normali in cui sono state inserite mutazioni molto frequenti in tumori umani, in collaborazione con il gruppo di Oncogenomica del Prof. Bardelli dell'IRCC di Candiolo. Con questo modello, è possibile valutare l'effetto di farmaci su specifici “*signalling pathways*” coinvolti nella progressione tumorale. Una classe su cui abbiamo focalizzato la nostra attenzione è quella degli antinfiammatori non steroidei (FANS). Per esempio, l'indometacina, ha un effetto antiproliferativo su linee cellulari tumorali (Kapitanovic S. et al., *Exp. Mol. Pathol.*, 2006;80:91-96) ed interferisce con il “*signalling pathway*” di ERK attraverso il blocco dell'interazione Ras/c-Raf e l'attivazione di fosfatasi per le MAP kinasi (Pan MR et al., *Cell Signal*, 2008;20;1134-1141). L'indometacina sembra avere un effetto antiproliferativo anche nel nostro modello sperimentale. Un altro parametro che stiamo valutando è la capacità dei FANS di interferire con i meccanismi adesivi della cellula tumorale, cruciali nella formazione e nella progressione di tumori solidi. Abbiamo recentemente dimostrato che un altro FANS, il celecoxib, riduce l'espressione di ICAM-1 e VCAM-1 in una linea tumorale di colon, le HT29 (Gallicchio M. et al., *Br. J. Pharmacol.* 2008;153:870-878). Il nostro lavoro procederà con l'analisi dell'effetto di altri FANS su “*signalling pathways*” e sulla espressione di molecole di adesione quali selectine, caderine ed integrine, con particolare attenzione ai parametri farmacodinamici e farmacocinetici di tali interazioni.

Crepaldi T.<sup>1</sup>, Leo C.<sup>1</sup>, Morello M.<sup>2</sup>, Chiribiri A.<sup>2</sup>, Sala V.<sup>1</sup>, Riess I.<sup>1</sup>, Ponzetto C.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università di Torino

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Università di Torino

**Sezione:** Anatomia Umana

### **Ruolo del fattore di crescita epatocitario HGF sulla funzione cardiaca.**

Il Fattore di Crescita Epatocitario (HGF) è una citochina pleiotropica essenziale per lo sviluppo embrionale del muscolo scheletrico, della placenta e del fegato. L'inattivazione genica nella linea germinale di HGF o del suo recettore (c-Met) causa letalità precoce nel topo (E13), precludendo la possibilità di studiarne la funzione negli organi adulti. HGF e c-Met non sono essenziali per la cardiomiogenesi iniziale, come indicato dall'analisi dei corrispondenti mutanti *knock-out*. Tuttavia, HGF e c-Met sono co-espressi precocemente durante lo sviluppo cardiaco e persistono in una sottopopolazione di miociti che popola più tardivamente gli atri e i ventricoli (Rappolee et al., *Circ Res.* 1996;78:1028-1036).

Recentemente, abbiamo generato un nuovo modello doppio transgenico con espressione di HGF nel cuore inducibile da tetraciclina. Questo modello è stato ottenuto incrociando un topo *responder* che reca i geni *HGF* e *GFP* sotto il controllo di un elemento responsivo alla tetraciclina (HGF-TRE-GFP) con un secondo transgenico che esprime il *transactivator* sotto un promotore cardiaco specifico  $\alpha$ -MHC-tTA). L'espressione di HGF nel cuore viene repressa dalla somministrazione di Doxiciiclina (Dox) e viene indotta per rimozione della Dox dall'acqua da bere. Abbiamo osservato che un'extra-dose cardiaca di HGF durante l'embriogenesi ha delle conseguenze sulla contrattilità cardiaca. L'analisi ecocardiografica dei bitransgenici durante la vita postnatale ha rivelato un'aumento del diametro ventricolare sinistro in sistole accompagnato da una ridotta frazione di accorciamento, rispetto ai controlli. La ridotta funzionalità contrattile dei bitransgenici correla con una diminuzione dei livelli di espressione della Connexina 43 e con un incremento dei livelli di espressione della catena pesante della miosina  $\beta$ .

**Casale F., Ferretti C.**

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Farmacologia

**Linee di ricerca del Laboratorio di Farmacologia e Tossicologia: studio in vitro della modulazione genica e dell'effetto citotossico indotti da Cadmio.**

Il gruppo dei Farmacologi e Tossicologi che afferiscono alla Facoltà di Scienze MFN è costituito dal Prof. Carlo Ferretti e dal Dott. Federico Casale. L'attività è ripartita tra didattica (7 Corsi tra lauree triennali, magistrali e master), ricerca di base e divulgazione. Il Laboratorio, che comprende attualmente nel team 7 giovani tra frequentatori, tesisti e stagisti, sviluppa il proprio lavoro soprattutto sull'utilizzo di colture cellulari e metodiche di Biologia Molecolare (PCR, Western Blotting). Le linee di ricerca in atto riguardano lo studio della modulazione farmacologica dell'espressione in vivo/in vitro del gene immediato precoce Egr-1; gli effetti del trattamento con cadmio e piombo su cellule in coltura; l'azione dei ligandi dei PPAR- $\gamma$  su proliferazione, differenziamento, apoptosi ed espressione genica.

Lo studio sul cadmio ha permesso di evidenziare gli effetti citotossici di questo metallo su colture cellulari di neuroblastoma umano. Aliquote di cellule SK-n-BE, differenziate in senso pseudo-neuronale con acido retinoico o non differenziate (fenotipo neoplastico), sono state trattate con cloruro di cadmio a tempi e concentrazione diversi e sono stati valutati gli effetti relativamente a: vitalità cellulare, apoptosi e necrosi, produzione di ROS, espressione di catalasi, superossido dismutasi, metallotioneine, PPAR- $\gamma$ , Egr-1 e NAB-2. L'effetto citotossico risulta più marcato sulle cellule differenziate e la morte avviene essenzialmente per necrosi ed in misura minore per apoptosi. La citotossicità sembra indipendente dalla produzione di ROS, anche se il cadmio è considerato un potente induttore della produzione di specie reattive dell'ossigeno. L'esposizione a dosi micromolari del metallo provoca un forte e rapido aumento nei livelli di proteine scavenger (metallotioneine) e l'induzione di fattori di trascrizione precoci come Egr-1, mentre diminuiscono i livelli proteici di PPAR- $\gamma$ . Questo tipo di risposta indica, in questa linea cellulare, la presenza di meccanismi difensivi attivabili da Cd<sup>2+</sup> pur in assenza di un aumento significativo dello stress ossidativo. L'induzione dell'apoptosi in cellule nervose può indurre il sospetto che questo metallo possa essere considerato un temibile agente nell'insorgenza di malattie croniche neurodegenerative quali il Parkinson.

**Varetto L.,** Mattutino G.

*Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale, Università degli Studi di Torino*

**Sezione:** Medicina Legale

### **Anatomia chirurgica e Chirurgia sperimentale: un futuro per la sala settoria anatomica.**

Alla fine degli anni '90 l'obitorio di Torino, che aveva da sempre sede nei locali di via Chiabrera, all'Istituto di Medicina Legale, si è trasferito ed è ora gestito direttamente dal Comune.

Locali e attrezzature del vecchio obitorio, che era in grado di gestire il passaggio e l'autopsia di circa 600 cadaveri ogni anno, si trovarono inutilizzati, sicché è parso ragionevole ricercare una nuova destinazione: constatato che vi erano, seppur sporadiche, donazioni di cadaveri a scopo di studio, nel 2001 è stata formalizzata l'istituzione del Laboratorio per lo studio del cadavere.

Attività - Dal 2001 sono giunti al Laboratorio 6 cadaveri, distribuiti come segue:

- 2 nel 2001;
- 1 nel 2006;
- 2 nel 2007;
- 1 nel 2008.

Le attività svolte sui cadaveri sono state essenzialmente di chirurgia sperimentale e di didattica chirurgica per specializzandi. Pur essendo esiguo il numero totale di cadaveri a disposizione ed escludendo l'ultimo giunto nel 2008 per il quale è in corso la preparazione delle giornate di studio, è stato possibile eseguire una cinquantina di interventi.

Le salme sono frutto di donazione fatta con atto testamentario. Il cadavere appena arrivato viene preliminarmente trattato esternamente con sostanze conservanti non tossiche e subito dopo congelato (-20°C) per poter organizzare le sedute chirurgiche, quindi scongelato a tempo opportuno. Con adeguati accorgimenti è possibile eseguire più sedute chirurgiche, nell'arco di alcuni giorni. La soddisfazione dei partecipanti è stata sempre completa.

I riassunti raccolti in questo libretto rappresentano una panoramica delle diverse linee di ricerca che si svolgono nel nostro Dipartimento. L'allestimento della Giornata della Ricerca è stato il frutto dello sforzo collettivo della Commissione Ricerca e vuole essere uno stimolo ad una migliore comprensione dei progetti svolti nel Dipartimento ed ad una loro migliore integrazione. Ai membri della Commissione va il mio personale plauso ed il ringraziamento di tutti i componenti del Dipartimento

GianCarlo Panzica

*Torino, 13 Giugno 2008*

*La responsabilità del contenuto dei riassunti è a totale carico degli Autori*

*Pubblicato a Torino, il 13 giugno 2008  
a cura della Commissione Ricerca del Dipartimento*

Copyright 2008 DAFML