



UNIVERSITÀ DELLA CALABRIA
DIPARTIMENTO FARMACO-BIOLOGICO

DOTTORATO DI RICERCA IN FARMACOLOGIA E BIOCHIMICA DELLA MORTE CELLULARE

Relazione

Attività Scientifica e di Alta Formazione

SSD BIO14 – Farmacologia

Anni Accademici

1995/96-2004/05

Indice

Presentazione	1
Personale	5
Personale Docente	5
Personale non Docente	7
Stage all'Estero	8
Attività di Ricerca	9
Linee di Ricerca	9
Studio dei Meccanismi di Morte Neuronale e di Neuroprotezione	9
Studio delle Proprietà Farmacologiche di Sostanze Naturali di Origine Vegetale ed Animale	18
Ruolo Fisio-Patologico del Nitrossido	23
Azioni centrali e periferiche dell'endotelina-1	27
Ruolo del NGF nell'immunità innata	29
Strumenti	32
Finanziamenti per la Ricerca	34
Università/Murst/Miur	34
Cofin/Prin	38
Firb	39
Azioni Integrate Italia-Spagna	39
CNR	40
Istituto Superiore Sanità	41
Regione Calabria	41
Borse di Dottorato	41
Produzione Scientifica	42
Attività di Alta Formazione	75
Programma Formativo del Corso	75
Collegio dei Docenti	76
Collaborazioni Scientifiche	77
Tecniche in Uso	79
Elenco Dottorandi	79
Produzione Scientifica Dottorandi	79
Finanziamenti	93
Sbocchi Professionali	94
Attività Didattica ed Organizzativa	95
Congressi Nazionali ed Internazionali	95
Seminari	105

Presentazione

Le informazioni di seguito riportate sono relative 1) ai finanziamenti della ricerca, ivi compresi quelli ottenuti per borse di dottorato, 2) alla produzione scientifica conseguita ed 3) all'attività didattica di alta formazione ed organizzativa di seminari e congressi nazionali ed internazionali svolta dal gruppo di farmacologi a partire dall'anno accademico 1995-96, periodo coincidente con la sua stabile costituzione presso l'Università della Calabria e sua afferenza al Dipartimento Farmacobiologico e per un decennio, fino all'anno accademico 2004-2005. La produzione di una tale raccolta di informazioni è il tentativo di un'analisi ragionata della produzione scientifica alla luce dei finanziamenti ottenuti nell'ambito delle varie attività di un gruppo di ricerca universitario operante in un Ateneo di dimensioni medio-grandi del Sud Italia. Inoltre, non avendo precostituito una griglia complessa di items oggetto d'analisi, questa raccolta è lungi dall'essere comparabile a qualsiasi tentativo di oggettiva valutazione. Pur con tutti i limiti sopra esposti, l'esigenza di rendere compiuta l'autonomia universitaria anche a livello di gruppi di ricerca, se non di singolo docente, si rende indispensabile l'analisi critica delle attività svolte al fine di individuare le debolezze e proporre percorsi per il potenziamento.

Per quanto concerne i finanziamenti, in termini assoluti, questi risultano apparentemente interessanti se considerati in relazione alla numerosità del

gruppo di ricerca. Infatti, si evince la capacità di attrazione di finanziamenti non solo dal Superiore Ministero attraverso bandi nazionali, ma anche dall'Ente Regione che utilizza fondi comunitari per finanziare ricerca di proprio interesse. Tuttavia, è evidente la mancanza di fondi provenienti da bandi comunitari. Il trend di successo per i gruppi italiani di ricerca è in netto miglioramento rispetto agli anni precedenti e, verosimilmente, questo si rifletterà positivamente anche per piccoli gruppi di ricerca nell'ambito del settimo programma quadro appena avviato. Purtroppo, la caduta verticale dei finanziamenti che il CNR erogava fino al 2001 a gruppi esterni alle proprie strutture è una ferita insanabile per tutto il sistema universitario italiano anche in relazione all'attrazione di fondi comunitari.

Analogamente ai finanziamenti, la produzione scientifica risulta quantitativamente lusinghiera dal punto di vista bibliometrico di buon livello e con punte di fattore di impatto molto elevato. Tuttavia, se si divide il finanziamento totale per la ricerca per il numero delle pubblicazioni, si ottiene il costo unitario delle pubblicazione approssimativamente vicino a quattromila euro. Tale dato non indica esclusivamente una forte razionalizzazione dei costi della ricerca che, per altro, non tiene nemmeno conto dei costi del personale addetto alla ricerca, ivi compresi quelli per le borse dei dottorandi, bensì indica la limitata complessità tecnologica con cui è realizzata la produzione scientifica. L'obsolescenza ed il rinnovo della strumentazione per la ricerca non

risulta, ad avviso dello scrivente, un tema incisivamente affrontato, sia in sede decentrata che a livello del Superiore Ministero. Inoltre, è evidente che la mancanza di complessità tecnologica è anche motivo di limitata attrazione di fondi necessari per una produzione di maggiore impatto. Una simile analisi può essere condotta per punto di fattore di impatto ottenendo risultati paragonabili. È intuitivo che tale problema difficilmente potrà trovare soluzione nell'ambito dei finanziamenti attratti dal gruppo.

Per quanto attiene all'alta formazione, questa risulta avviata già a partire dal XIV ciclo con Decreto Ministeriale dell'agosto 1998 e risulta attiva a tutt'oggi con l'avvio del XXII ciclo. In questo settore, il gruppo si è particolarmente distinto per capacità organizzativa ed attrattiva dall'esterno dell'Ateneo di fondi per la copertura di borse di dottorato. Infatti, il Dottorato ha sede amministrativa presso l'Unical ed opera in consorzio con l'Ateneo di Catanzaro e di Roma Tor Vergata e, negli anni, ha attivato convenzioni a tutt'oggi operative con enti di ricerca italiani pubblici e privati (IRCCS ed ISS) e stranieri (Università ed Enti di ricerca) di elevato prestigio. Inoltre, per quanto riguarda l'attrazione di fondi esterni per la copertura di borse di dottorato questa risulta pari a circa il 60% del totale dei fondi spesi per borse. Il dinamismo operativo nell'ambito del Dottorato di ricerca è documentato anche dalla importante attività organizzativa di congressi nazionali ed internazionali i cui topics sono centrati nell'ambito dei settori disciplinari

pertinenti alla formazione dei dottorandi. La produzione scientifica dei Dottorandi è anche molto interessante così come pure il loro inserimento nel mondo della ricerca al termine del ciclo formativo. A tal fine, il Collegio dei Docenti ha motivato il proprio potenziamento con l'inserimento di nuove e più giovani energie favorendo anche l'avvio di nuove linee di ricerca al passo con le esigenze di ricerche di base e biomediche emergenti.

Prima di concludere è necessario ringraziare tutti coloro che a vario titolo collaborano quotidianamente nel Dipartimento Farmacobiologico per il raggiungimento degli obiettivi della ricerca scientifica in campo farmacologico. Un particolare ringraziamento va all'Università della Calabria che, attraverso la qualificata collaborazione dei suoi uffici per la ricerca ed i centri di coordinamento e valutazione, rende possibile l'operatività in ricerca ed alta formazione del gruppo di Farmacologia. Un sincero e sentito ringraziamento lo esprimo nei riguardi del Prof. Sebastiano Andò, Preside della Facoltà di Farmacia e del Consiglio di Facoltà, per aver voluto negli anni potenziare il personale addetto alla didattica ed alla ricerca favorendo l'inserimento di giovani energie in un settore disciplinare precedentemente inesistente presso il nostro Ateneo.

Prof. Giacinto Bagetta

1. Personale

1.1 Personale Docente

Ordinari

Prof. Giacinto Bagetta	1995-	Professore Ordinario di Farmacologia e Farmacoterapia, Facoltà di Farmacia, Università della Calabria
	1996-2000	Direttore del Dipartimento Farmacobiologico, Facoltà di Farmacia, Università della Calabria

Associati

Prof. Emilio Clementi	1998-2005	Professore Associato di Farmacologia, Facoltà di Farmacia, Università della Calabria
Prof. Luigi Antonio Morrone	2002-	Professore Associato di Farmacologia, Facoltà di Farmacia, Università della Calabria

Ricercatori

Dott.ssa Maria Cristina Caroleo	1994-	Ricercatore Universitario di Farmacologia, Facoltà di Farmacia, Università della Calabria
Dott.ssa Amelia Filippelli	1996-1998	Ricercatore Universitario di Farmacologia, Facoltà di Farmacia, Università della Calabria
Dott. Robert Giovanni Nisticò	2001-2005	Ricercatore Universitario di Farmacologia, Facoltà di Farmacia, Università della Calabria
Dott.ssa Laura Rombolà	2004-	Ricercatore Universitario di Farmacologia, Facoltà di Farmacia, Università della Calabria
Dott.ssa Diana Amantea	2005-	Ricercatore Universitario di Farmacologia, Facoltà di Farmacia, Università della Calabria

Professori a Contratto

Dott. Michelangelo Iannone	1999-2005	Tossicologia Cellulare, corso di Laurea Informazione Scientifica sul Farmaco
Dott.ssa Annamaria Paoletti	2001-2002	Tossicologia Cellulare, corso di Laurea Chimica e Tecnologie Farmaceutiche
	2002-	Tossicologia Cellulare, corso di Laurea Tecnologie dei Prodotti Cosmetici
Dott.ssa Laura Berliocchi	2004-	Farmacoterapia, corso di Laurea Scienze della Nutrizione

Assegnisti di Ricerca

Dott.ssa Laura Berliocchi	2005-	BIO/14 Farmacologia
---------------------------	-------	---------------------

Dottorandi di Ricerca

Dott.ssa Olga Chiappetta	XVI CICLO
Dott.ssa Cinzia Pelle	XVII CICLO
Dott.ssa Alessandra Levato;	
Dott.ssa Cinzia Mazzei; Dott.ssa Paola Tucci	XIX CICLO
Dott.ssa Paola Spagnuolo	XX CICLO

1.2 Personale non docente

1.2.1 Area Tecnico Scientifica

Dott. Michele Marzullo	1999-	Responsabile tecnico
------------------------	-------	----------------------

1.2.2 Area Tecnico Amministrativa

Sig.ra Nicolina Migaldi	1999-	Segretario amministrativo
-------------------------	-------	---------------------------

Sig. Nicola Fico	1995-	VII livello amministrativo
------------------	-------	----------------------------

Sig. Franco Russo	1997-	IV livello amministrativo
-------------------	-------	---------------------------

1.2.3 Collaboratori a contratto

Sig. Guido Fico	2003-	Animal House Keeper
-----------------	-------	---------------------

2. *Stage all'estero*

Prof. Luigi Antonio Morrone	1997-1998	“Medical School”, Department of Pharmacology University of Birmingham, Birmingham, (UK)
Dott.ssa Diana Amantea	1999-2003	“Medical School”, Department of Pharmacology University of Birmingham, Birmingham, (UK)
Dott.ssa Laura Rombolà	2000-2001	“Medical School”, Department of Pharmacology University of Birmingham, Birmingham, (UK)
Dott. Robert G. Nisticò	2002-2005	“MRC Centre for Synaptic Plasticity” Department of Anatomy, University of Bristol, Bristol (UK)
Dott.ssa Alessandra Levato	2003-2004	The University College of London, Department of Biology, London, (UK)
Dott.ssa Rossella Russo	2004-	The Burnham Institute, Centre of Neuroscience, La Jolla, CA (USA)
Dott.ssa Elisa Siviglia	2005-	The Burnham Institute, Centre of Neuroscience, La Jolla, CA (USA)

3. Attività di Ricerca

3.1 Linee di Ricerca

3.1.1 Studio dei meccanismi di morte neuronale e di neuroprotezione

a) Studio dei meccanismi cellulari e molecolari alla base dei fenomeni di morte neuronale su base neuroinfiammatoria in modelli sperimentali di neuroAIDS

Un numero rilevante di pazienti adulti ed in età pediatrica affetti da AIDS sviluppa una sindrome neurologica definita “*Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Dementia*” (HAD) caratterizzata da disordini cognitivi e motori. Dal punto di vista neuropatologico, l’analisi istologica *post-mortem* del cervello di tali pazienti documenta, tra i numerosi altri disordini, una significativa perdita neuronale a livello della neocorteccia e ciò anche in assenza di infezione cerebrale. È stato suggerito come la glicoproteina gp120 di rivestimento del virus HIV-1 potrebbe essere responsabile del danno cerebrale che si osserva in pazienti affetti da AIDS, dal momento che essa è in grado di indurre degenerazione di diversi tipi di cellule neuronali in coltura primaria.

Mediante l’impiego della tecnica del TUNEL [terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP-biotin nick end-labelling] è stato documentato come la gp120, somministrata nel ratto per via intracerebroventricolare (i.c.v.) per 7 o 14 giorni consecutivi, induce frammentazione del DNA genomico a livello della neocorteccia suggerendo un meccanismo apoptotico di morte neuronale (**pubbl. 1**). Tale ipotesi è confermata da studi condotti in microscopia elettronica in cui è stata dimostrata a livello ultrastrutturale la presenza di alterazioni della matrice nucleare tipiche della morte cellulare per apoptosi

(**pubbl. 17**). L'impiego di tecniche immunostochimiche e di western blotting ha consentito di dimostrare come l'apoptosi osservata nella neocorteccia è preceduta da un abnorme incremento dell'espressione dell'IL-1 β sia nella neocorteccia che nell'ippocampo, area cerebrale in cui non si osserva apoptosi (**pubbl. 68**). L'origine di tale citochina è sia di natura neuronale che microgliale, come dimostrato da studi di immunofluorescenza a doppia marcatura. L'IL-1 $\square\beta$ è coinvolta nel processo apoptotico dal momento che sia l'antagonista del recettore della citochina sia un inibitore dell'enzima di conversione dell'interleukina-1 (ICE, noto anche come caspasi-1), proteasi che converte la pro-IL-1 in IL-1 $\square\beta$ matura, sono in grado di conferire neuroprotezione (**pubbl. 68**). Il meccanismo attraverso cui l'IL-1 β determina apoptosi non è noto. Al contrario, è noto come nel SNC dei mammiferi l'IL-1 β è provvista sia di effetti neurotossici che neuroprotettivi. Per quanto attiene a questi ultimi, è documentato in letteratura come l'IL-1 β rappresenti uno stimolo fisiologico per la produzione di NGF. In linea con tali osservazioni, ulteriori indagini hanno permesso di documentare come nel ratto la microinfusione intracerebroventricolare (i.c.v.) di gp120 per 7 e 14 giorni consecutivi incrementa significativamente le concentrazioni di NGF nell'ippocampo, area cerebrale in cui la proteina virale non induce effetti neurodegenerativi, ma non nella corteccia dove, invece, è stata osservata apoptosi (**pubbl. 15**).

Inoltre, nell'ippocampo è stata osservata una riduzione dell'RNA messaggero che codifica per la forma neuronale della nitrossido (NO)-sintasi (NOS) ed un conseguente decremento dell'espressione e dell'attività enzimatica; nessuna modificazione dell'espressione della NOS è stata invece osservata nella corteccia (**pubbl. 15, 30**). Nel sistema nervoso centrale l'NO è coinvolto in importanti processi fisiologici quali, ad esempio, il potenziamento a lungo termine e la depressione della trasmissione sinaptica, la nocicezione, la regolazione del flusso ematico cerebrale. Ne consegue che la riduzione

dell'espressione della NOS ippocampale può essere considerata di per sé un evento neurotossico indotto dalla gp120 e, probabilmente, responsabile del deficit cognitivo descritto nei pazienti affetti da sindrome neurologica associata ad AIDS.

Nel complesso, le indagini condotte *in vivo* dimostrano che la gp120 induce morte neuronale di tipo apoptotico nella corteccia di ratto attraverso un meccanismo che coinvolge l'abnorme espressione di IL-1 β e suggerisce come tale meccanismo possa essere alla base della perdita di neuroni corticali descritta in pazienti affetti da AIDS.

In particolare, l'aumentata espressione di IL-1 β sembra essere dovuta all'attivazione dei recettori CXCR4 per le chemochine la cui presenza nel SNC dei mammiferi è stata documentata sia su cellule neuronali che microgliali. Infatti, basse dosi della chemochina SDF-1 β antagonizzano l'aumentata espressione dell'IL-1 β e la conseguente morte neuronale indotta dalla gp120 nella neocorteccia di ratto (**pubbl. 108**). Mediante studi di frazionamento cellulare, western blotting ed ELISA, è stato possibile documentare come nella neocorteccia di ratto trattato con gp120 l'aumentata espressione di IL-1 β sia conseguente all'attivazione *in situ* della caspasi-1 mitocondriale (**pubbl. 106**), suggerendo un ruolo importante dei mitocondri nei meccanismi di apoptosi indotta nel cervello di ratto dalla proteina virale. È noto, da dati esistenti in letteratura, che l'IL-1 β è in grado di indurre l'espressione della cicloossigenasi di tipo-2 (COX-2). È verosimile che un tale meccanismo renda conto degli effetti neurotossici espliciti dalla gp120 nel cervello di ratto. Infatti, la somministrazione intracerebroventricolare di gp120 induce un aumento dell'espressione e dell'attività della COX-2 nella neocorteccia di ratto con conseguente accumulo di PGE₂ e morte neuronale (**pubbl. 48, 86**). Il coinvolgimento dell'aumentata espressione della COX-2 nei meccanismi di morte neuronale è documentata dalla protezione conferita dall'indometacina

(**pubbl. 48**) e dall'NS398 (**pubbl. 87**), un inibitore non selettivo, il primo, ed uno selettivo, il secondo, della COX-2. È interessante notare come neuroprotezione è anche conferita da farmaci antagonisti selettivi dei recettori NMDA per il glutammato come la dizocilpina ed il composto CGP37849 (**pubbl. 87**). È noto come nel SNC dei mammiferi l'espressione della COX-2 è direttamente correlata allo stato di attivazione della neurotrasmissione eccitatoria. Tuttavia, esperimenti di antagonismo hanno documentato come la dizocilpina, somministrata a dosi neuroprotettive, non sia in grado di prevenire l'aumento dell'espressione della COX-2 indotta dalla gp120 nella neocorteccia di ratto (**pubbl. 87**). Pertanto, è verosimile che la rapida induzione della COX-2, attraverso l'accumulo di PGE₂, stimoli il rilascio astrocitario di glutammato il quale si accumula nello spazio sinaptico e determina apoptosi attraverso un meccanismo eccitotossico.

Sulla base del ruolo cruciale svolto dal mitocondrio nell'espressione dell'apoptosi, sono state condotte indagini sperimentali volte a chiarire un eventuale ruolo dell'aumento dell'IL-1 β mitocondriale nei meccanismi di morte neuronale innescati dalla gp120. Tali studi documentano che la somministrazione i.c.v. di gp120, induce nella neocorteccia di ratto, trattato 6 ore prima con una singola dose di proteina virale, traslocazione del citocromo c dal mitocondrio al citosol, come valutato mediante l'analisi condotta in immunoelettromicroscopia e western blotting (**pubbl. 153**). Tale effetto, ma non l'incremento dell'IL-1 β indotto, a livello mitocondriale e citosolico, dalla gp120 è prevenuto da un pretrattamento i.c.v. con il composto Acetil-Tyr-Val-Ala-Asp-2,6-dimetilbenzoilossi-metilchetone (Ac-YVAD-(acilossi)mk), un inibitore specifico della caspasi 1 (**pubbl. 153**). Nel complesso, i risultati ottenuti indicano che l'inibitore della caspasi-1 previene la traslocazione del citocromo c, indotta dalla gp120, attraverso un meccanismo indipendente dall'inibizione della sintesi di IL-1 β . Quest'ultima osservazione è supportata dai risultati di

studi di western blotting che dimostrano come l'inibitore della caspasi-1 non sia in grado di prevenire la riduzione della pro-forma dell'IL-1 β nei ratti trattati con gp120 (**pubbl. 153**).

Tali risultati, mentre non escludono un possibile ruolo dell'IL-1 β nel meccanismo di traslocazione del citocromo c, suggeriscono come farmaci inibitori specifici della caspasi-1 siano dotati di un meccanismo d'azione (inibizione della traslocazione del citocromo c) importante per la riduzione del danno neuronale indotto dalla gp120 nel cervello di ratto; inoltre, essi suggeriscono che altri enzimi, ancora da identificare, potrebbero essere coinvolti nella conversione della pro-IL-1 in citochina matura.

Al fine di individuare nuovi *targets* di neuroprotezione, sono stati condotti studi in vivo, nel ratto, volti a caratterizzare il possibile ruolo del sistema degli endocannabinoidi nei meccanismi di neurodegenerazione indotta dalla gp120. Tali studi hanno permesso di documentare che la somministrazione i.c.v. di gp120 determina, nella neocorteccia di ratto, un aumento tempo-dipendente dell'espressione e dell'attività dell'idrolasi degli acidi grassi (FAAH), enzima chiave nella degradazione dell'anandamide, ed un parallelo incremento dell'attività del trasportatore (AMT) attraverso cui l'anandamide viene ricaptata dal terminale nervoso. Tali effetti si associano ad una riduzione, nella stessa area cerebrale, dei livelli endogeni di anandamide (**pubbl. 143**). In tali condizioni sperimentali, il pretrattamento con il composto VDM11, un inibitore selettivo dell'AMT, con antagonisti selettivi dei recettori CB1 e CB2 per gli endocannabinoidi, i composti SR141716 e SR144528, rispettivamente, o con la capsazepina, un antagonista selettivo del recettore VR1 per i vanilloidi, non modifica l'apoptosi dei neuroni corticali indotta dalla gp120, la quale viene invece significativamente ridotta da un inibitore selettivo della FAAH, il composto metil-arachidonil-fluorofosfato (MAFP) (**pubbl. 143**). Nel complesso, tali osservazioni indicano che la proteina virale riduce i livelli endogeni di

anandamide in seguito ad attivazione dell'attività enzimatica implicata nella degradazione dell'endocannabinoide suggerendo come la neurotossicità in corso di HAD possa essere il risultato di un ridotto tono neuroprotettivo da endocannabinoidi.

b) Studio dei meccanismi cellulari e molecolari alla base dei fenomeni di morte neuronale su base eccitotossica

La morte dei neuroni per apoptosi sembra essere una caratteristica comune alla base di numerose e diverse patologie neurodegenerative, quali Morbo di Alzheimer, Morbo di Parkinson, ischemia e patologie a carico del sistema nervoso oculare (**pubbl. 89, 119, 125**).

L'ischemia cerebrale rappresenta la terza causa di morte e di disabilità a lungo termine nei paesi industrializzati. La formazione di trombi o emboli nelle arterie cerebrali determina anossia tissutale con deplezione dell'energia che afferrisce al tessuto e successiva attivazione di reazioni neurotossiche e neuroinfiammatorie che culminano in severi danni a carico del tessuto cerebrale. In modelli sperimentali di ischemia cerebrale focale è stato dimostrato che la regione centrale interessata dal danno (core) è principalmente caratterizzata da morte cellulare di tipo necrotico, mentre nel tessuto circostante (penombra) le cellule muoiono per apoptosi. È interessante notare come, nonostante il ridotto flusso ematico, la penombra conserva un metabolismo energetico residuo, rappresentando pertanto l'area più facilmente recuperabile con il trattamento farmacologico.

Nel tessuto cerebrale ischemico è stata osservata la presenza di neuroni TUNEL-positivi e della frammentazione oligonucleosomica del DNA, così come l'attivazione delle caspasi, proteasi a cisteina implicate nell'induzione ed esecuzione del programma di morte cellulare. Tali enzimi *clivano* substrati

cellulari rappresentati da proteine citoscheletriche, enzimi di riparazione del DNA, come la PARP (poly-ADP-ribose polymerase), e proteine antiapoptotiche quali Bcl-2 e Bcl-xL. Inoltre, l'insulto ischemico determina un malfunzionamento dei mitocondri con alterazione nella produzione di ATP, della permeabilità mitocondriale durante le prime fasi della riperfusione e il rilascio di fattori che promuovono la morte cellulare. Fra questi, il citocromo c, rilasciato a livello citosolico precocemente dopo ischemia sia permanente che transitoria, svolge un ruolo chiave nell'induzione del processo di morte cellulare apoptotica.

Gli approcci terapeutici oggi a disposizione (farmaci antiaggreganti piastrinici o antitrombotici) mirano a preservare o ripristinare il flusso ematico cerebrale, senza interferire con i reali meccanismi che portano alla morte neuronale. Tali farmaci migliorano l'*outcome* dei pazienti solo parzialmente, e ciò suggerisce la necessità della ricerca di terapie più efficaci.

Studi clinico-epidemiologici, unitamente a numerose evidenze sperimentali, documentano come il trattamento sia acuto che cronico con estrogeni conferisce neuroprotezione in condizioni di ischemia cerebrale. I meccanismi alla base della neuroprotezione da estrogeni non sono completamente chiari. Tra quelli proposti vi sono la modulazione della sinaptogenesi, la protezione nei confronti dell'apoptosi, l'attività anti-infiammatoria e l'aumento del flusso ematico cerebrale. Gli estrogeni esplicano la propria azione tramite l'interazione con recettori intracellulari, ER α e ER β , che determina la modulazione della trascrizione di specifici geni *target*, fra cui quelli implicati nella sopravvivenza neuronale. Inoltre, ci sono evidenze che documentano come la neuroprotezione possa anche esplicarsi tramite l'interazione con recettori di membrana, che mediano azioni rapide non-genomiche, oppure tramite meccanismi indipendenti dall'attivazione

recettoriale, dovuti principalmente all'azione antiossidante e di scavenger dei radicali liberi della molecola steroidea (**pubbl. 157**).

La somministrazione di 17β -estadiolo a ratti maschi sottoposti ad ischemia cerebrale globale (metodo dell'occlusione dei 4 vasi) transitoria determina una riduzione significativa della morte cellulare tipicamente rilevata nell'ippocampo 7 giorni dopo l'insulto ischemico. La protezione è verosimilmente associata ad un'inibizione della traslocazione del citocromo c dal mitocondrio al citosol, un evento che si verifica precocemente dopo l'induzione di ischemia. Tale effetto, così come la neuroprotezione, viene revertito dal pretrattamento con l'antagonista estrogenico tamossifene (**pubbl. 144**). Ciò suggerisce che l'azione neuroprotettiva degli estrogeni nell'ischemia globale avviene attraverso un meccanismo recettore-mediato e coinvolge l'inibizione di meccanismi che si attivano precocemente dopo l'induzione del danno. Infatti, in presenza di deossi-ATP e Apaf-1, il citocromo c è responsabile dell'attivazione della caspasi iniziatrice di tipo 9 e, quindi, della caspasi effettrice di tipo 3. Dati preliminari documentano come l'inibizione della traslocazione del citocromo c da parte degli estrogeni rappresenti un meccanismo cruciale coinvolto nella neuroprotezione esercitata da tali ormoni in un modello di ischemia cerebrale focale indotta tramite occlusione dell'arteria cerebrale media.

Anche diverse patologie oculari, tra cui il glaucoma, sono caratterizzate da fenomeni ischemici a livello della retina. In particolare, il glaucoma è caratterizzato da una diminuzione del campo visivo ed è spesso associato ad un aumento della pressione intraoculare. Studi recenti hanno documentato come, oltre al coinvolgimento delle cellule ganglionari della retina, la malattia si associa ad altre stazioni centrali del sistema visivo quali il nucleo genicolato laterale e la corteccia visiva. Sulla base di queste premesse, attualmente, si ritiene che il glaucoma debba essere considerato una malattia neurodegenerativa

del sistema nervoso centrale e che pertanto il suo trattamento richieda, oltre all'utilizzo di farmaci ipotonizzanti oculari, anche l'impiego di nuovi protocolli di neuroprotezione. Inoltre, numerosi studi indicano che esiste una stretta relazione tra il danno ischemico retinico e l'attivazione della trasmissione glutammatergica.

Tramite un modello sperimentale di glaucoma nel ratto, basato sull'innalzamento della pressione oculare fino 120mmHg, sono state valutate le modalità, l'entità e la progressione della morte neuronale nelle cellule retiniche. In particolare, è stato valutato il coinvolgimento della cascata eccitotossica del glutammato nei meccanismi di attivazione del processo di morte cellulare nel glaucoma, sia durante l'ischemia che durante la riperfusione.

I risultati ottenuti mostrano che l'ischemia, indotta dall'innalzamento della pressione oculare per 45 minuti e seguita da 24 ore di riperfusione, causa una riduzione nel numero delle cellule ganglionari retiniche (RGC). La perdita delle RGC sembra iniziare precocemente già dopo 6 ore di riperfusione e continuare fino a 7 giorni dall'ischemia.

Studi di microdialisi hanno inoltre evidenziato che l'aumento della pressione intraoculare induce un'aumento significativo dei livelli di glutammato solo dopo 130 minuti di riperfusione dall'ischemia. Tali risultati suggeriscono che un'aumento dei livelli di glutammato possa essere alla base della serie di eventi che successivamente portano alla perdita delle RGC (**pubbl. 158**).

3.1.2 Studio delle proprietà farmacologiche di sostanze naturali di origine vegetale ed animale

a) Olio Essenziale di Bergamotto

Il bergamotto è un agrume classificato come *Citrus Bergamia* Risso appartenente alla famiglia delle Rutacee, genere *Citrus*, che cresce in modo pressoché esclusivo in una sottile striscia dalla costa più a sud della Calabria. Per spremitura a freddo dell'epicarpo e parte del mesocarpo del frutto fresco di bergamotto si ottiene un olio essenziale ampiamente utilizzato in cosmetica, nell'industria farmaceutica ed alimentare. In passato, il fitocomplesso è stato anche impiegato nella medicina popolare come antisettico, cicatrizzante ed antielmintico ed attualmente trova largo impiego, analogamente ad altri oli essenziali, nell'aromaterapia, una pratica molto diffusa nei paesi industrializzati ed utilizzata per migliorare la sintomatologia di alcune patologie tra cui l'ansia, la depressione ed i disturbi comportamentali associati alla demenza.

A tal riguardo, la letteratura scientifica corrente è molto limitata per ciò che attiene alla comprensione dei meccanismi che stanno alla base dei possibili effetti terapeutici dell'aromaterapia. Analogamente, sono estremamente limitate le informazioni relative alle proprietà biologiche dell'olio essenziale di bergamotto come tale. Infatti, le informazioni attualmente disponibili si riferiscono quasi esclusivamente allo studio di alcuni dei costituenti presenti nella frazione non volatile dell'olio essenziale di bergamotto. In particolare è stato evidenziato come principi attivi presenti nell'olio essenziale di bergamotto siano in grado di interferire con processi cellulari fondamentali come quelli di accoppiamento eccitazione-secrezione ed eccitazione-contrazione.

Sulla base di tali informazioni è ipotizzabile che l'olio essenziale di bergamotto sia provvisto di attività modulante i livelli sinaptici di

neurotrasmettitori nel cervello rappresentando, questi, la risultante di meccanismi finemente regolati come il rilascio esocitotico e la ricaptazione ad opera di specifici trasportatori di membrana.

Sono stati quindi studiati gli effetti dell'olio essenziale di bergamotto sui livelli sinaptici di aminoacidi con funzione neurotrasmettitoriale nel sistema nervoso centrale di mammifero. Gli studi sono effettuati tramite la tecnica della microdialisi, una tecnica che permette di monitorare *in vivo* i livelli di sostanze presenti a livello extracellulare ed anche di effettuare somministrazioni di farmaci *in situ*. I livelli di neurotrasmettitori sia eccitatori (es. glutammato, etc.) che inibitori (es. GABA, etc.) sono stati monitorati a livello della formazione ippocampale, area del SNC che svolge un ruolo importante nei fenomeni di plasticità sinaptica, ma anche selettivamente vulnerabile a stimoli eccitotossici quali quelli indotti dall'ischemia, da traumi cerebrali e dall'epilessia.

La somministrazione sistemica dell'olio essenziale di bergamotto porta ad un aumento significativo dei livelli di aspartato, glicina e taurina nell'ippocampo di ratto. Tali effetti sembrano dovuti ad un'azione centrale del fitocomplesso in quanto anche la somministrazione focale, nell'ippocampo, attraverso la sonda da microdialisi, ha portato a risultati qualitativamente simili, anche se più pronunciati rispetto a quelli osservati dopo la somministrazione sistemica. Tali risultati suggeriscono che il fitocomplesso o, verosimilmente, alcuni suoi componenti sono in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e quindi di raggiungere il sistema nervoso centrale dove esercitano effetti modulatori sulla neurotrasmissione nell'ippocampo.

È interessante notare come l'aumento dei livelli ippocampali di aspartato, glicina e taurina, prodotti dalla somministrazione sistemica dell'olio essenziale di bergamotto, sono Ca^{2+} -dipendenti, in quanto la rimozione del calcio dal liquido di perfusione ha portato alla scomparsa di tali effetti (Morrone et al. **2003**, Br J Pharmacol 138: 211P). Ciò suggerisce che l'olio interferisce con i

meccanismi esocitotici di rilascio degli amminoacidi e potrebbe riflettere sia un'azione diretta di alcuni componenti del fitocomplesso sui canali per il calcio, implicati nel rilascio dei neurotrasmettitori, sia un effetto più complesso dovuto all'interazione di alcuni composti presenti nell'olio essenziale con le proteine coinvolte nei meccanismi esocitotici. Al contrario, l'aumento dei livelli extracellulari di amminoacidi prodotto dalla somministrazione focale del BEO si è mostrato essere Ca^{2+} -indipendente. Le ragioni di tali risultati possono essere diverse. Una possibile spiegazione risiede nel fatto che i vari principi attivi presenti nel fitocomplesso sono, verosimilmente, dotati di diversi profili farmacocinetici e possono, di conseguenza, essere responsabili della diversità degli effetti riscontrati a seguito della somministrazione focale rispetto a quella sistemica. Un'altra possibilità risiede nel fatto che a seconda della via di somministrazione usata si possono ottenere diverse concentrazioni degli stessi principi attivi nell'ippocampo. Infatti, l'olio essenziale di bergamotto somministrato per via intra-ippocampale ha portato ad un aumento significativo di tutti gli amminoacidi testati, e l'incremento si è mostrato essere da 5 a 15 volte più pronunciato rispetto a quello misurato dopo somministrazione sistemica del fitocomplesso.

Al fine di caratterizzare quale/quali componente/i è/sono responsabile/i della modulazione dei livelli neurotrasmettitoriali nell'ippocampo di ratto, sono state somministrate due differenti frazioni derivate dall'olio. Una frazione era ottenuta mediante allontanamento del bergaptene, il principale psoralene presente nella frazione non volatile; l'altra era preparata allontanando sia il bergaptene che gli idrocarburi monoterprenici, composti ossigenati presenti nella frazione volatile del fitocomplesso. Tuttavia, sia la somministrazione della frazione priva del bergaptene che di quella priva degli psoraleni, non ha riconfermato il dato ottenuto somministrando il fitocomplesso in toto, suggerendo che l'azione del fitocomplesso a livello ippocampale sia da ascrivere

all'interferenza di più principi attivi, presenti sia nella frazione volatile che in quella non volatile, che agiscono con differenti meccanismi di rilascio neurotrasmettitoriale (Morrone et al., **2005**. Contributo a Erbe Mediche: dalla ricerca di base alle possibili applicazioni in terapia).

b) Dendrotossine

Le dendrotossine (DTX), isolate dal veleno di serpenti del genere mamba sono in grado di bloccare selettivamente alcuni sottotipi dei canali per il potassio voltaggio-dipendenti. Dal *Dendroaspis angusticeps* (mamba verde) sono state isolate le α - e δ -DTX, mentre dal *D. polylepis* (mamba nero) è stata isolata la DTX-K. Strutturalmente sono polipeptidi basici (Mw circa 7 kDa; 57–60 aminoacidi), contenenti 6 cisteine che formano 3 ponti disolfuro, caratterizzati da una porzione C-terminale simile ed una porzione N-terminale differente.

Numerosi studi hanno dimostrato che in neuroni sensoriali isolati, la α -DTX blocca sia la corrente neuronale al K^+ lentamente inattivante che quella non-inattivante, mentre, alle stesse dosi, la δ -DTX e la DTX-K inibiscono selettivamente la componente non inattivante.

La microinfusione a livello della regione CA₁ dell'ippocampo dell' α - e della K-DTX determina manifestazioni epilettiche e perdita neuronale selettiva. In particolare, il danno neuronale osservato in seguito alla somministrazione di DTX-K è bilaterale, mentre l' α -DTX determina tale effetto solo nell'area CA₁ corrispondente al sito d'iniezione. Il pretrattamento per via sistemica con antagonisti dei recettori per il glutammato, sia di tipo NMDA che non-NMDA (**pubbl. 16**), o con l' U-74389G, uno scavenger di radicali liberi, ritarda l'insorgenza delle convulsioni motorie ed EEG e riduce il numero dei fenomeni epilettogeni e della perdita neuronale nella regione CA₁ dopo somministrazione di K-DTX (**pubbl. 33**). Al contrario, tale trattamento farmacologico non reverte

gli effetti osservati dopo somministrazione di α -DTX. Il coinvolgimento della trasmissione glutammatergica negli effetti neurodegenerativi, osservati dopo somministrazione della DTX-K, è stato confermato anche dai risultati ottenuti in ratti in cui, chirurgicamente, sono state lesionate le collaterali di Shaffer, fibre glutammatergiche i cui terminali originano dalle cellule piramidali dell'area ippocampale CA₃ e terminano nell'area CA₁. Tali risultati suggeriscono che il meccanismo d'azione delle due tossine è sostanzialmente diverso. La DTX-K determina, probabilmente tramite il blocco presinaptico dei canali al K⁺, rilascio di glutammato e quindi fenomeni epilettici e danno neuronale, mentre la α -DTX sembra agire a livello post-sinaptico, in quanto il rilascio di glutammato non influenza gli effetti prodotti dalla tossina.

Studi di microdialisi hanno confermato tale ipotesi. Infatti, l'iniezione focale di K-DTX nell'area CA₁ induce un accumulo sinaptico di glutammato maggiore del 30% e di più lunga durata quando comparato a quello indotto, nelle stesse condizioni sperimentali, dalla somministrazione di α -DTX (**pubbl. 88**).

Anche la microinfusione di δ -DTX nell'area CA₁ dell'ippocampo dorsale di ratto determina l'insorgenza di *spikes* EEG e perdita, bilaterale, dei neuroni piramidali. Tali effetti sono dose-dipendente e sono revertiti dal pretrattamento con CGP040116, antagonista selettivo e competitivo dei recettori NMDA. Tali risultati suggeriscono che, come per la DTX-K, alla base degli effetti neurotossici osservati in seguito a somministrazione focale di δ -DTX, (**pubbl. 138**) vi sia un'eccessivo rilascio di glutammato a livello sinaptico, mediato dal blocco dei canali al K⁺ non inattivanti.

3.1.3 *Ruolo fisio-patologico del nitrossido*

a) Nitrossido e mitocondrio

Il nitrossido è un regolatore fisiologico della attività della citocromo c ossidasi, enzima terminale della catena di fosforilazione ossidativa mitocondriale. Inoltre, se generato in modo persistente, può portare ad uno stato di ossidazione cellulare profondo, con formazione di nitrosotoli e danno irreversibile al complesso I della catena respiratoria mitocondriale. Il blocco persistente della funzionalità mitocondriale, indotto dal nitrossido, porta alla generazione di specie reattive, soprattutto perossinitrito, con conseguente riduzione della ossigenazione cellulare e danneggiamento, per nitrosilazione, di diversi enzimi, anche extra mitocondriali, quali la glutaraldeide fosfato deidrogenasi, enzima chiave nella glicolisi. Questi eventi portano ad inibizione della sintesi di ATP e quindi ad un profondo calo dell'energia cellulare disponibile. Inoltre, il persistere di specie reattive del nitrossido a livello cellulare, porta a morte per apoptosi attraverso un'azione diretta di danno al DNA. Questa azione, particolarmente evidente in caso di presenza di perossinitrito, sinergizza con altri agenti, noti danneggiare il DNA, quali i perossidi organici (**pubbl. 94, 99, 102-103, 114, 165**).

Studi successivi hanno evidenziato che il nitrossido, attraverso la generazione del suo mediatore fisiologico GMP ciclico è capace di indurre biogenesi dei mitocondri. Questa azione si manifesta in tutti i tipi cellulari investigati ed è mediata dall'attivazione di una classica via di attivazione fisiologica della biogenesi dei mitocondri, comprendente l'aumentata espressione del gene *master* della biogenesi mitocondriale, PGC1-alfa, ed attivazione della trascrizione di geni codificanti per proteine mitocondriali sia

nucleari, grazie all'azione del "nuclear respiratory factor" (NRF), sia mitocondriali, attraverso il fattore di trascrizione mitocondriale Tfam. La biogenesi di mitocondri, stimolata dal nitrossido attraverso il GMP ciclico, si accompagna ad aumento della attività complessiva della fosforilazione ossidativa cellulare con aumentata generazione di ATP a livello mitocondriale, indicando che i nuovi mitocondri sono accoppiati e perfettamente funzionanti.

Nel corso di questi studi si è identificato anche un ruolo cruciale ed obbligatorio della isoforma endoteliale della nitrossido sintasi per quanto riguarda la biogenesi dei mitocondri. In particolare, topi deficienti per questo specifico enzima, mostrano ridotta dimensione e numero di mitocondri in tutti i tessuti, incluso il cervello, nonostante questo tessuto esprimesse alti livelli di un'altra nitrossido sintasi, l'isoforma neuronale. Questo dato sottolinea, ancor di più, il ruolo determinante della nitrossido sintasi endoteliale nel processo di biogenesi mitocondriale.

Studi *in vivo* hanno dimostrato un dato metabolico importante: gli animali deficienti in nitrossido sintasi endoteliale mostrano un ridotto consumo di ossigeno in presenza di una non ridotta assunzione spontanea di cibo, e questo si traduce in aumento di peso degli animali stessi con tendenza all'obesità. In un successivo studio si è approfondito il significato metabolico della biogenesi dei mitocondri mediata da nitrossido utilizzando il modello animale della restrizione calorica, in cui gli animali vengono nutriti con una quantità di calorie lievemente inferiore al loro fabbisogno naturale. Si sapeva che la restrizione calorica porta a profonde modificazioni strutturali dei tessuti con riduzione dell'incidenza di obesità, diabete e tumore. I risultati ottenuti dimostrano che una delle alterazioni cruciali, causate dalla restrizione calorica, è l'aumento di espressione della nitrossido sintasi endoteliale e, successivamente, della biogenesi dei mitocondri. Questi studi stabiliscono, quindi, un link importante tra obesità, alterazioni del

metabolismo ed alterata biogenesi dei mitocondri. (**pubbl. 134, 148, 151-152, 162**).

b) Cross talk tra nitrossido e vie metaboliche degli sfingolipidi

Un'altra linea di ricerca sul nitrossido ha riguardato lo studio di tale mediatore come regolatore delle vie metaboliche degli sfingolipidi, in particolare della generazione di ceramide, mediatore importante della morte cellulare, a partire dalle sfingomielinasi acida e neutra. In particolare, sono stati studiati gli effetti del nitrossido sulla generazione di ceramide da parte dei recettori apoptogeni CD95, recettori a bassa affinità per le neurotrofine ed il recettore di tipo I per il tumour necrosis factor alfa. Due enzimi chiave attivati da questi recettori nella via degli sfingolipidi, le sfingomielinasi acida e neutra, generano ceramide nei primi minuti dopo attivazione recettoriale, e tale generazione di ceramide, da parte della sfingomielinasi acida, correla in modo significativo con l'induzione, da parte dei recettori stessi, della morte cellulare per apoptosi. Questo è stato osservato in diverse linee cellulari. Si è scoperto quindi che il nitrossido, attraverso la generazione di GMP ciclico, è in grado di inibire l'attivazione delle sfingomielinasi acida e neutra da parte dei recettori apoptogeni e che questa inibizione spiega l'effetto citoprotettivo del nitrossido. Si è scoperto, inoltre, che i recettori apoptogeni sono capaci, attraverso la generazione dello stesso ceramide, di attivare la generazione di nitrossido endogeno, mediante attivazione della nitrossido sintasi endoteliale. Questo ha portato all'identificazione di un meccanismo a feedback negativo in cui i recettori di morte regolano autocrinamente la propria attività in quanto uno stesso mediatore, il ceramide, innesca, da un lato, i processi di morte e dall'altro, generando nitrossido, accende un meccanismo che ne inibisce la propria sintesi (**pubbl. 95-96-97, 100, 113, 116, 122, 132-133, 164**).

Una ricaduta fisiopatologica importante di questa regolazione del metabolismo degli sfingolipidi da parte del nitrossido è stata messa in luce nelle cellule dendritiche che, nel sistema immunitario, svolgono il ruolo di presentatori professionali dell'antigene. Sono stati dimostrati due aspetti rilevanti: il nitrossido, inibendo la generazione di ceramide, protegge le cellule dendritiche dalla morte indotta durante la sepsi dai batteri e dai loro prodotti di degrado quali il liposaccaride; inoltre, poiché il ceramide riduce la capacità di queste cellule di assorbire e processare gli antigeni batterici, il nitrossido aumenta l'efficienza di presentazione degli antigeni da parte di queste cellule. Ambedue queste azioni aumentano la funzionalità delle cellule dendritiche accrescendo significativamente l'efficienza della risposta immune contro i patogeni in corso di infezione (**pubbl. 98, 135, 149-150**).

3.1.4 Azioni centrali e periferiche dell'endotelina-1

L'endotelina-1 (ET-1), un peptide vasoattivo, svolge le sue azioni fisiologiche a livello della muscolatura liscia vasale e bronchiale e nel controllo del dolore a livello del sistema nervoso centrale (SNC). I risultati ottenuti hanno permesso di dimostrare la localizzazione dei recettori per l'ET e il coinvolgimento del sottotipo recettoriale ET-A nel mediare tali azioni (**pubbl. 28-29, 64, 80-81-82, 85**). Nel controllo del dolore è stato valutato anche il ruolo svolto dal glutammato e dall'acido γ -amminobutirrico (GABA) e i cambiamenti quantitativi e topografici dei due neurotrasmettitori durante la fase 1 e 2 dell'iperalgia (**pubbl. 83**). Sono stati, inoltre, caratterizzati due nuovi antagonisti solubili in acqua del recettore della neurokinina A. Sono stati valutati gli effetti della sostanza P per confermare la partecipazione dei recettori NK nella risposta contrattile. La somministrazione di antagonisti del recettore NK ha permesso di stabilire il sottotipo recettoriale coinvolto in tale risposta (**pubbl. 46, 62,-63**). In vari modelli di shock (da *Pseudomonas Aeruginosa* e da Zymosan, estratto del fungo *Saccharomyces Cerevisae* e induttore di una sindrome da disfunzione multiorgano) è stato valutato il ruolo dell'ossigenoterapia iperbarica (OTI).

L'OTI, in entrambi i modelli sperimentali, si è dimostrata efficace nel recupero della funzionalità polmonare e degli altri organi coinvolti (**pubbl. 61, 84**). Inoltre, è stato valutato il ruolo dell'ossido di azoto (NO) in un modello di shock non settico indotto dalla somministrazione di zymosan. L'incremento di NO, osservato in tali modelli sperimentali, sembra avere un ruolo fondamentale nel sostenere il processo infiammatorio, caratterizzato da peritonite e alterazioni cardiache (**pubbl. 83**). Tra le ricerche orientate alla tossicologia sono stati valutati gli effetti di due lazaroidi, 21-aminosteroidi, sulla cardiotoxicità indotta

dalla somministrazione di doxorubicina nel ratto. Tali composti determinano una riduzione della perossidazione lipidica, ma non proteggono dalla cardiotoxicità indotta dalla doxorubicina (**pubbl. 65**).

Inoltre, è stato valutato il ruolo di un agonista non selettivo del recettore A3 dell'adenosina, APNEA, sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca dopo trattamento con antagonisti non selettivi del recettore A1, quale il DPCPX (**pubbl. 66**).

3.1.5 Ruolo del NGF nell'immunità innata

I monociti/macrofagi (M/M) sono cellule immunocompetenti dotate di una straordinaria versatilità funzionale. In qualità di cellule effettrici essi svolgono un ruolo centrale nell'ambito dell'induzione e della regolazione della risposta immunitaria ed infiammatoria. Volendo definire con un unico termine la loro funzione possiamo affermare che sono il ponte, l'anello di congiunzione tra l'immunità innata ed acquisita. A questo proposito bisogna sottolineare che non esiste una adeguata risposta immunitaria acquisita senza l'immunità innata.

L'ampia distribuzione di questa popolazione cellulare nell'organismo rappresenta la base anatomica che giustifica l'importanza del loro ruolo. Non esiste infatti nessun organo che sia sfuggito alla colonizzazione da parte dei M/M. Un particolare interessante è rappresentato dalla mancanza di uniformità del fenotipo cellulare, esiste infatti una diversità morfologica che va dall'aspetto un pò appiattito delle cellule del Kupffer dei sinusoidi epatici a quello stellato della microglia. La variabilità morfologica introduce un altro aspetto e cioè che i macrofagi (MO) tissutali adattano il loro fenotipo in base alle esigenze funzionali locali, pertanto il microambiente tissutale svolge un ruolo fondamentale nell'ulteriore differenziamento di questa popolazione cellulare. Ad esempio le cellule microgliali, pur essendo dei MO, non rispondono in circostanze fisiologiche ad un ampio spettro di stimoli di natura infiammatoria e questo al fine di proteggere la circostante popolazione cellulare neuronale. Questo effetto sembrerebbe essere mediato dall'adesione microgliale a proteine neuronali che spengono l'attivazione di natura infiammatoria. La specificità di risposta di questa popolazione cellulare è garantita fundamentalmente dalla ricchezza di recettori presenti a livello della membrana cellulare.

L'ampia gamma delle risposte biologiche mediate dai MO fa sì che la loro attività sia finemente regolata e questo per una motivazione molto semplice: la loro non corretta modulazione porta ad importanti danni biologici. Gran parte della regolazione è affidata a fattori solubili. I primi ad essere coinvolti, essendo i MO cellule immunocompetenti, sono ovviamente le citochine, ma recentemente una grande attenzione è stata rivolta ai fattori di crescita come le neurotrofine. Queste sono una famiglia di polipeptidi la cui funzione è quella di regolare nei vertebrati lo sviluppo ed il trofismo del Sistema Nervoso sia centrale che periferico.

In questi ultimi anni, numerosi studi hanno ipotizzato che le neurotrofine potrebbero avere un'azione più ampia di quella suggerita dal loro nome. In particolare, il ruolo putativo del NGF e del suo recettore trkA nell'omeostasi del SI è diventato senza dubbio l'argomento più studiato, per contro sono ancora scarse a questo riguardo le informazioni sulle altre neurotrofine (BDNF, NT-3-4-5). I risultati dei nostri studi hanno dimostrato che il NGF agisce sui macrofagi come fattore essenziale di sopravvivenza quando attivati da uno stimolo virale (**pubbl. 71**) infiammatorio come il lipopolisaccaride di E. Coli. Nel corso del processo infiammatorio la regolazione della morte cellulare programmata attraverso la sintesi ed il rilascio di NGF potrebbe rappresentare un importante meccanismo omeostatico volto a regolare il numero di monociti/macrofagi che partecipano all'infiammazione ed ai processi di riparazione tissutale (**pubbl. 111, 145**). Un altro effetto mediato dal NGF è l'aumento di espressione a livello dei monociti delle molecole di costimolazione B7-1 e B7-2 e del sistema maggiore di istocompatibilità con conseguente potenziamento della funzione presentante l'antigene (**pubbl. 159**). Attualmente sono in corso studi volti a definire da un punto di vista molecolare le azioni del NGF sui monociti/macrofagi. La comprensione dei fini meccanismi sottesi all'azione di questa neurotrofina a livello dei monociti/macrofagi consentirà di modulare in

maniera fine l'azione di questa popolazione cellulare criticamente coinvolta in patologie infiammatorie, sia acute che croniche, e fibrotiche.

4. *Strumenti*

- n° 2 cromatografi HPLC (Jasco)
- Autocampionatore refrigerato (CMA)
- Autocampionatore refrigerato (Jasco)
- Stereotassico (KOPF-900)
- Pompa per microiniezione (CMA)
- Termometro per animali di piccolo taglio (CMA)
- Apparecchio per registrazioni EEG (PowerLab)
- N° 2 bioamplificatori ML136 (PowerLab)
- Bagno Stendifette (Bio-Optica)
- Microtomo Rotativo (Bio-Optica)
- Stufa per istologia (Bio-Optica)
- Centralina per inclusione (Bio-Optica)
- Agitatore (STUART)
- Criostato (Leica)
- Plantar Test (Hargreaves) (Ugo Basile)
- Pletismometro (Ugo Basile)
- Randall-Sellitto (Ugo Basile)
- Von Frey (Ugo Basile)
- Hot Plate (Ugo Basile)
- Bilancia analitica (Gibertini)
- Bilancia (Gibertini)
- Vortex (Velp Scientifica)
- Piastra termica e agitatore magnetico (Velp Scientifica)
- pHmetro (Hanna Instruments)
- Pompa da vuoto (KNF Neuberger Laboport)

- Microscopio Ottico (Nikon)
- Microscopio a Fluorescenza (Nikon)
- Lampada a fibre ottiche (Fort Fibre Ottiche)
- Sistema per anestesia gassosa (Fluovac)
- Frigorifero +4°C
- Congelatore -20°C
- Congelatore -80°C
- Ultracentrifuga

5. *Finanziamenti per la Ricerca*

a) UNIVERSITÀ/MURST/MIUR

Ex 60% E.F. 1997	7.746,85
Ruolo dei radicali liberi nei meccanismi di neurotossicità delle dendrotossine	
Ex 60% E.F. 1998	7.746,85
Meccanismi eccitotossici di morte neuronale indotta dalle dendrotossine	
Ex 60% E.F. 1999	10.329,14
Meccanismi eccitotossici di morte neuronale apoptotica	
Ex 60% E.F. 2000	7.833,45
Mediatori neurobiologici della morte cellulare apoptotica indotta dalla gp120 del virus HIV-1 nel ratto	
Ex 60% E.F. 2001	5.092,26
Mediatori neurobiologici della morte cellulare apoptotica indotta dalla gp120 del virus HIV-1 nel ratto	
Ex 60% E.F. 2001	2.864,27
Studio del ruolo dell'NGF nella secrezione e nell'espressione dei recettori per le chemochine nei monociti/macrofagi umani	
Ex 60% E.F. 2001	2.864,27
Studio mediante microdialisi delle modificazioni neurochimiche indotte dalla somministrazione di sostanze neurotossiche nel cervello di ratto	

Ex 60% E.F. 2001	3.819,20
Ruolo del nitrossido nel differenziamento cellulare del tessuto adiposo bruno	
Ex 60% E.F. 2002	7.494,72
Mediatori neurobiologici della morte cellulare apoptotica indotta dalla gp120 del virus HIV-1 nel ratto	
Ex 60% E.F. 2002	2.498,35
Studio del ruolo del NGF nella secrezione e nell'espressione dei recettori per le chemochine nei monociti/macrofagi umani	
Ex 60% E.F. 2002	2.498,35
Studio mediante microdialisi delle modificazioni neurochimiche indotte dalla somministrazione di sostanze neurotossiche nel cervello di ratto	
Ex 60% E.F. 2002	3.747,36
Ruolo del nitrossido nel differenziamento cellulare del tessuto adiposo bruno	
Ex 60% E.F. 2003	6.638,02
Studio dei meccanismi di neuroprotezione da somministrazione sistemica di estrogeni in modelli sperimentali di morte neuronale eccitotossica indotta in vitro	
Ex 60% E.F. 2003	3.319,01
Caratterizzazione degli effetti neurochimici indotti dalla somministrazione sistemica dell'olio essenziale di bergamotto nel ratto	

Ex 60% E.F. 2003	2.212,67
Studio del ruolo del NGF nella secrezione e nell'espressione dei recettori per le chemochine	
Ex 60% E.F. 2003	3.319,01
Ruolo del nitrossido nella mitocondriogenesi	
Ex 60% E.F. 2004	4.099,88
Studio degli effetti neuroprotettivi dell'estradiolo nell'ischemia cerebrale sperimentale	
Ex 60% E.F. 2004	3.074,90
Ruolo della mitocondriogenesi nitrossido-dipendente nella biogenesi	
Ex 60% E.F. 2004	3.074,90
Caratterizzazione degli effetti neurochimici indotti dalla somministrazione centrale dell'olio essenziale di bergamotto nel ratto	
Ex 60% E.F. 2004	2.049,90
Studio del ruolo dell'NGF nell'espressione dei recettori per le chemochine nei monociti/macrofagi umani	
Ex 60% E.F. 2004	2.049,90
Caratterizzazione degli effetti neurochimici indotti dalla somministrazione centrale dell'olio essenziale di bergamotto nel ratto	
Ex 60% E.F. 2004	3.074,90
Ruolo della mitocondriogenesi nitrossido-dipendente nella biogenesi	

Ex 60% E.F. 2005	4.328,90
Ruolo dell'IL-1beta in modelli sperimentali di morte neuronale in vivo	
Ex 60% E.F. 2005	3.246,90
Caratterizzazione degli effetti elettroencefalografici indotti dalla somministrazione sistemica dell'olio essenziale di bergamotto nel ratto	
Ex 60% E.F. 2005	2.164,90
Studio del ruolo del NGF nella secrezione e nell'espressione dei recettori per le chemochine nei monociti/macrofagi umani	
Ex 60% E.F. 2005	2.164,90
Caratterizzazione degli effetti centrali dell'olio essenziale di bergamotto nel ratto	
Ex 60% E.F. 2005	2.164,90
Studio dei meccanismi neuroprotettivi degli estrogeni in un modello animale di ischemia cerebrale transitoria	
Ex 60% E.F. 2005	3.324,24
Ruolo della mitocondriogenesi mediata dal nitrossido nei processi di morte e differenziamento di cellule miocentriche	

COFIN/ PRIN

1998	Quota Ateneo	6.197,48	Quota MURST	14.460,79
Ruolo della perossidazione lipidica nei meccanismi alla base della morte neuronale indotta dalla gp120 del virus HIV-1 nella corteccia cerebrale di ratto				
1999	Quota Ateneo	12.911,00	Quota MURST	25.823,00
Cross-talk tra monossido d'azoto e calcio a livello subcellulare: ruolo potenziale di questo meccanismo nel controllo fisiologico della respirazione e della crescita cellulare				
2001	Quota Ateneo	7.747,00	Quota MURST	18.076,00
Segnali di calcio e generazione di nitrossido da parte del fattore alfa di necrosi tumorale (TNF): meccanismi alla base dell' interazione tra i due messaggeri				
2002	Quota Ateneo	8.600,00	Quota MURST	16.000,00
Caratterizzazione delle basi cellulari, elettrofisiologiche e molecolari della vulnerabilità neuronale all'insulto ischemico				
2002	Quota Ateneo	4.300,00	Quota MURST	10.000,00
Interazione tra nitrossido e segnali di calcio negli astrociti: ruolo nella modulazione della secrezione regolata				
2003	Quota Ateneo	6.600,00	Quota MURST	13.400,00
Generazione di GMP ciclico da parte del nitrossido: suo ruolo funzionale nel controllo del metabolismo degli sfingolipidi e nella mitocondriogenesi;				

significato di questa regolazione nel processo apoptotico attivato dal fattore alpha di necrosi tumorale

2004	Quota Ateneo	7.700,00	Quota MURST	18.000,00
-------------	--------------	----------	-------------	-----------

Studio dei meccanismi di neuroprotezione degli estrogeni in un modello sperimentale di ischemia-riperfusionne nel cervello di ratto

2004	Quota Ateneo	3.400,00	Quota MURST	8.000,00
-------------	--------------	----------	-------------	----------

Studio del profilo neurofarmacologico dell'olio essenziale di bergamotto (citrus bergamia, risso) e sue frazioni in modelli sperimentali in vitro ed in vivo

FIRB

2001		65.700,00	Quota MIUR	28.157,00
-------------	--	-----------	------------	-----------

Ruolo dell'IL-1beta mitocondriale nella traslocazione del citocromo: identificazione di un nuovo target per la protezione dall'apoptosi neuronale selettivamente indotta da stimoli neuroinfiammatori nella neocorteccia di ratto

b) AZIONI INTEGRATE ITALIA-SPAGNA

1998				2.685,58
-------------	--	--	--	----------

1999				2.478,29
-------------	--	--	--	----------

Mediatori neurobiologici della morte neuronale per apoptosi in modelli sperimentali in vivo ed in vitro

c) CNR

C.N.R. 97.04424.CT04	5.164,57
Ruolo del nitrossido nei meccanismi di morte neuronale per apoptosi indotta nel nucleo genicolato dei conigli dall'esposizione al buio	
CNR 97.01023.PF49	19.625,36
Modulazione farmacologica della NO sintasi e della produzione di NO per la riduzione del danno neuronale in modelli sperimentali in vivo di eccitotossicità	
C.N.R. 99.02376.CT04	10.329,14
Ruolo dei mediatori neurobiologici nei meccanismi di neurodegenerazione indotta dalla deprivazione visiva monoculare nel nucleo genicolato laterale di ratti neonati	
C.N.R. 99.00282.PF49	20.658,28
Modulazione farmacologica della NO sintasi e della produzione di NO per la riduzione del danno neuronale in modelli sperimentali in vivo di eccitotossicità	
C.N.R. 99.0028.PF49	6.713,94
Modulazione farmacologica della NO sintasi e della produzione di NO per la riduzione del danno neuronale in modelli sperimentali in vivo di eccitotossicità	
C.N.R. CU 01.00919.CT26	51.645,69
Mediatori neurobiologici della comunicazione intercellulare nel sistema nervoso centrale in condizioni normali e patologiche	

d) ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

2005		75.000,00
	Identification of molecular target of the HIV-1 envelope glycoprotein GP120 in the CNS and their role in the development of HIV-1 associated dementia	

e) REGIONE CALABRIA

2005	DIPARTIMENTO DELL'AGRICOLTURA	49.900,00
	Caratterizzazione del profilo neurofarmacologico dell'olio essenziale di bergamotto in modelli sperimentali in vitro ed in vivo	

2005	EX LEGGE REGIONALE N°10/1998 –ART. 37 QUATER	15.000,00
	Valutazione fitochimica e biologica di specie agrumarie endemiche calabresi: biodiversità e caratterizzazione del profilo neurofarmacologico	

f) BORSE di DOTTORATO

n° 9	Borse UNICAL	425.347,20
n° 15	Borse Esterne	708.912,00

TOTALE FINANZIAMENTI		1.783.375,91
-----------------------------	--	---------------------

6. *Produzione Scientifica*

PUBBLICAZIONI IN EXTENSO

1. BAGETTA G., CORASANITI MT., BERLIOCCHI L., NAVARRA M., FINAZZI-AGRÒ A. and NISTICÒ G. (1995). HIV-1 gp120 produces DNA fragmentation in the cerebral cortex of rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 211, 130-136 (I.P. 2.904).
2. BAGETTA G., IANNONE M., PALMA E., RODINÒ P., GRANATO T. and NISTICÒ G. (1995). Lack of involvement of nitric oxide in the mechanisms of seizures and hippocampal damage produced by kainate and ouabain in rats. *Neurodegeneration*, 4, 43-49 (I.P. 3.369).
3. GRASSI C., SANTARELLI R., NISTICÒ S., BAGETTA G. and AZZENA G.B. (1995). Possible modulation of auditory middle latency responses (MLRs) by nitric oxide (NO) in the inferior colliculus of anaesthetized rats. *Neurosci. Lett.*, 196, 213-217 (I.P. 2.019).
4. BAGETTA G., RODINÒ P., PAOLETTI AM., ARABIA A., MASSOUD R. and NISTICO' G. (1995). Systemic administration of lithium and tacrine but not kainic acid augments citrulline content in the brain of rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 294, 341-344 (I.P. 2.432).
5. VALERI P., MORRONE L.A., ROMANELLI L. and AMICO M.C. (1995). Acute withdrawal after bremazocine and the interaction between

- mu- and kappa-opioid receptors in isolated gut tissues. *Br. J. Pharmacol.* 114, 1206-1210. (I.P. 3.325).
6. CLEMENTI E., SCIORATI C. and NISTICÒ G. (1995). Growth factor-induced Ca^{2+} responses are differentially modulated by nitric oxide via activation of a cyclic GMP-dependent pathway. *Mol. Pharmacol.* 48, 1068-1077 (I.P. 5.080).
 7. MARTINO G., MOIOLA L., BRAMBILLA E., CLEMENTI E., COMI G. and GRIMALDI L.M. (1995). Interferon-gamma induces T lymphocyte proliferation in multiple sclerosis via a Ca^{2+} -dependent mechanism. *J. Neuroimmunol.* 62, 169-176 (I.P. 2.704).
 8. CLEMENTI E., SCIORATI C., RICCIO M., MILOSO M., MELDOLESI J. and NISTICÒ G. (1995). Nitric oxide action on growth factor-elicited signals. Phosphoinositide hydrolysis and $[\text{Ca}^{2+}]_i$ responses are negatively modulated via a cGMP-dependent protein kinase I pathway. *J. Biol. Chem.* 270, 22277-22282 (I.P. 6.355).
 9. BASTIANUTTO C., CLEMENTI E., CODAZZI F., PODINI P., DE GIORGI F., RIZZUTO R., MELDOLESI J. and POZZAN T. (1995). Overexpression of calreticulin increases the Ca^{2+} capacity of rapidly exchanging Ca^{2+} stores and reveals aspects of their luminal microenvironment and function. *J. Cell. Biol.* 130, 847-855 (I.P. 11.602).
 10. CLEMENTI E., MARTINI A., STEFANI G., MELDOLESI J. and VOLPE P. (1995). LU52396, an inhibitor of the store-dependent (capacitative) Ca^{2+} influx. *Eur. J. Pharmacol.* 289, 23-31 (I.P. 2.432).

11. CLEMENTI E., VECCHIO I., CORASANITI MT. and NISTICÒ G. (1995). Nitric oxide modulates agonist-evoked Ca^{2+} release and influx responses in PC12-64 cells. *Eur. J. Pharmacol.* 289, 113-123 (I.P. 2.432).
12. CLEMENTI E., VECCHIO I., SCIORATI C. and NISTICÒ G. (1995). Nitric oxide modulation of agonist-evoked intracellular Ca^{2+} release in neurosecretory PC-12 cells: inhibition of phospholipase C activity via cyclic GMP-dependent protein kinase I. *Mol. Pharmacol.* 47, 517-524 (I.P. 5.080).
13. RAICHMAN M., PANZERI M.C., CLEMENTI E., PAPAZAFIRI P., ECKLEY M., CLEGG D.O., VILLA A. and MELDOLESI J. (1995). Differential localization and functional role of calsequestrin in growing and differentiated myoblasts. *J. Cell Biol.* 128, 341-354 (I.P. 11.602).
14. BAGETTA G., RISPOLI V., DEL DUCA C., IANNONE M., GRANATO T. and NISTICÒ G. (1996). Role of nitric oxide in the locus coeruleus in the maintenance of electrocortical arousal in rat. *Pharmacol. Commun.*, 7, 141-147.
15. BAGETTA G., CORASANITI MT., ALOE L., BERLIOCCHI L., COSTA N., FINAZZI-AGRÒ A. and NISTICÒ G. (1996). Intracerebral injection of HIV-1 coat protein gp120 differentially affects the expression of NGF and nitric oxide synthase in the hippocampus of rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 928-933 (I.P. 10.452).
16. BAGETTA G., IANNONE M., PALMA E., NISTICÒ G. and DOLLY J.O. (1996). N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA receptors mediate

seizures and CA1 hippocampal damage induced by dendrotoxin-K in rats. *Neuroscience*, 71, 613-624 (I.P. 3.456).

17. BAGETTA G., CORASANITI MT., MALORNI W., RAINALDI G., BERLIOCCHI L., COSTA N., FINAZZI-AGRÒ A. and NISTICÒ G. (1996). The HIV-1 protein gp120 causes ultrastructural changes typical of apoptosis in the rat cerebral cortex. *NeuroReport*, 7, 1722-1724 (I.P. 2.351).
18. NUCCI C., PICCIRILLI S., PALMA E., BAGETTA G., NISTICÒ G. and CERULLI L. (1996). N^ω-nitro-L-arginine methyl ester prevents apoptosis induced in the lateral geniculate nucleus by light deprivation in adult rabbit. *NeuroReport*, 7, 2863-2866 (I.P. 2.351).
19. GRASSI E., MORTILLA M., AMADUCCI L., PALLANTI S., PAZZAGLI A., GALASSI F., GUARNIERI B.M., PETRUZZI C., BOLINO F., ORTENZI L., NISTICÒ R., DE CATALDO S., ROSSI A. and SORBI S. (1996). No evidence of linkage between schizophrenia and D2 dopamine receptor gene locus in Italian pedigrees. *Neurosci Lett.* 206, 196-198 (I.P. 2.019).
20. CORRADI N., BORGONOVO B., CLEMENTI E., BASSETTI M., RACCHETTI G., CONSALEZ G.G., HUTTNER W.B., MELDOLESI J. and ROSA P. (1996). Overall lack of regulated secretion in a PC12 variant cell clone. *J. Biol. Chem.* 271, 27116-27124 (I.P. 6.355).
21. CLEMENTI E., RICCIO M., SCIORATI C., NISTICÒ G. and MELDOLESI J. (1996). The type 2 ryanodine receptor of neurosecretory

PC12 cells is activated by cyclic ADP-ribose. Role of the nitric oxide/cGMP pathway. *J. Biol. Chem.* 271, 17739-17745 (I.P. 6.355).

22. ROVERE P., CLEMENTI E., FERRARINI M., HELTAI S., SCIORATI C., SABBADINI M.G., RUGARLI C. and MANFREDI A.A. (1996). CD95 engagement releases calcium from intracellular stores of long term activated, apoptosis-prone gammadelta T cells. *J Immunol.* **156**, 4631-4637 (I.P. 6.486).
23. CLEMENTI E. and MELDOLESI J. (1996). Pharmacological and functional properties of voltage-independent Ca^{2+} channels. *Cell Calcium.* 19, 269-279. Review (I.P. 5.186).
24. CLEMENTI E., RACCHETTI G., MELINO G. and MELDOLESI J. (1996). Cytosolic Ca^{2+} buffering, a cell property that in some neurons markedly decreases during aging, has a protective effect against NMDA/nitric oxide-induced excitotoxicity. *Life Sci.* 59, 389-397 (I.P. 2.158).
25. VALERI P., ROMANELLI L., MORRONE L.A., AMICO M.C. and MATTIOLI F. (1996). Mu and kappa opioid system interactions in the expression of acute opioid dependence in isolated guinea-pig ileum. *Neuropharmacology* 35, 377-84 (I.P. 3.734).
26. MANNA F., CHIMENTI F., BOLASCO A., LENA R., FILIPPELLI A., FALCIANI M. and FONTANA M. (1996). Beta-adrenoreceptor blocking heterocyclic oximes and ethers. *Farmaco* 51, 699-706 (I.P.).

27. MANNA F., BOLASCO A., BIZZARRI B., LENA R., CHIMENTI F., FILIPPELLI A., PALLA A. and FONTANA M. (1996). Synthesis and beta-adrenoreceptor blocking activity of [[3-(alkylamine)-2-hydroxypropyl]oximino]pyridines and O[3-(alkylamine)-2-hydroxypropyl]methylpyridine ketone oximes derivatives. *Farmaco* 51, 579-87.
28. D'AMICO M., BERRINO L., MAIONE S., FILIPPELLI A., DE NOVELLIS V. and ROSSI F. (1996). Endothelin-1 in periaqueductal gray area of mice induces analgesia via glutamatergic receptors. *Pain* 65(2-3), 205-209 (I.P. 4.309).
29. FILIPPELLI A., FALCIANI M., PALLA A., D'AMICO M., VACCA C. and ROSSI F. (1996). Distribution of endothelin-1-receptor subtypes in rat portal vein. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 27, 113-118 (I.P. 1.313).
30. BAGETTA G., CORASANITI MT., COSTA N., BERLIOCCHI L., FINAZZI-AGRÒ A. and NISTICÒ G. (1997). The human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) glycoprotein gp120 reduces the expression of neuronal nitric oxide synthase in the hippocampus but not in the cerebral cortex and medial septal nucleus of rat. *Neurosci. Lett.* 224, 75-78 (I.P. 2.019).
31. CORASANITI MT., MASYNGER D., BAGETTA G., NISTICÒ G., FINAZZI-AGRÒ A. and MELINO G. (1997). Apoptosis in nervous diseases. *Trends Exp. Clin. Med.* 7, 21-36.

32. NICOTERA P., BRUNE B. AND BAGETTA G. (1997). Nitric oxide: inducer or suppressor of apoptosis? *Trends Pharmacol. Sci.* 18, 189-190 (I.P. 10.452).
33. BAGETTA G., PALMA E., PICCIRILLI S., NISTICÒ G. and DOLLY J.O. (1997). Seizures and hippocampal damage produced by dendrotoxin-K in rats is prevented by the 21-aminosteroid U-74389G. *Exp. Neurol.* 147, 204-210 (I.P. 3.369).
34. NUCCI C., PICCIRILLI S., BAGETTA G., NISTICÒ G. and CERULLI L. (1997). N-methyl-D-aspartate (NMDA) and non-NMDA glutamate receptor antagonists protect adult rabbits from apoptosis induced by light deprivation in the lateral geniculate nucleus. *Neurosci. Lett.* 229, 185-188 (I.P. 2.019).
35. VAN DER STELT M., PAOLETTI A.M., MACCARRONE M., NIEUWENHUIZEN WF., BAGETTA G., VELDINK G.A, FINAZZI AGRO' A. and VLIEGENTHART J.F. (1997). The effect of hydroxylation of linoleoyl amides on their cannabinomimetic properties. *FEBS Lett.* 415, 313-316 (I.P. 3.843).
36. IZZO A.A., SAUTEBIN L., ROMBOLÀ L. and CAPASSO F. (1997). The role of constitutive and inducible nitric oxide synthase in senna- and cascara-induced diarrhoea in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 323, 93-97 (I.P. 2.432).
37. D'ACQUISTO F., IUVONE T., ROMBOLÀ L., SAUTEBIN L., DI ROSA M. and CARNUCCIO R. (1997). Involvement of NF-kB in the regulation of

cyclooxygenase-2 protein expression in LPS-stimulated J774 macrophages. *FEBS letters* 418, 175-178 (I.P. 3.843).

38. GUIDARELLI A., CLEMENTI E., BRAMBILLA L. and CANTONI O. (1997). Mechanism of the antimycin A-mediated enhancement of t-butylhydroperoxide-induced single-strand breakage in DNA. *Biochem. J.* 328, 801-806 (I.P. 4.278).
39. SCIORATI C., NISTICÒ G., MELDOLESI J. and CLEMENTI E. (1997). Nitric oxide effects on cell growth: GMP-dependent stimulation of the AP-1 transcription complex and cyclic GMP-independent slowing of cell cycling. *Br. J. Pharmacol.* 122, 687-697 (I.P. 3.325).
40. GUIDARELLI A., BRAMBILLA L., CLEMENTI E., SCIORATI C. and CANTONI O. (1997). Stimulation of oxygen consumption promotes mitochondrial calcium accumulation, a process associated with, and causally linked to, enhanced formation of tert-butylhydroperoxide-induced DNA single-strand breaks. *Exp. Cell Res.* 237, 176-185 (I.P. 4.007).
41. GUIDARELLI A., CLEMENTI E., SCIORATI C., CATTABENI F. and CANTONI O. (1997). Calcium-dependent mitochondrial formation of species mediating DNA single strand breakage in U937 cells exposed to sublethal concentrations of tert-butylhydroperoxide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 283, 66-74 (I.P. 4.335).
42. SCIORATI C., ROVERE P., FERRARINI M., HELTAI S., MANFREDI A.A. and CLEMENTI E. (1997). Autocrine nitric oxide modulates CD95-

- induced apoptosis in gammadelta T lymphocytes. *J. Biol. Chem.* 272, 23211-23215 (I.P. 6.355).
43. CLEMENTI E. and MELDOLESI J. (1997). The cross-talk between nitric oxide and Ca^{2+} : a story with a complex past and a promising future. *Trends Pharmacol. Sci.* 18, 266-269. Review (I.P. 13.054).
44. FORTIS C. and CLEMENTI E. (1997). Reversible lymphocyte anergy during IL-2 therapy. *Immunol. Today* 18, 254.
45. CUZZOCREA S., FILIPPELLI A., ZINGARELLI B., FALCIANI M., CAPUTI AP. and ROSSI F. (1997). Role of nitric oxide in a nonseptic shock model induced by zymosan in the rat. *Shock* 7(5), 351-357 (I.P. 3.122).
46. FILIPPELLI A., ESPOSITO C., FALCIANI M., COSTA C., COZZOLINO A., ROSSI F. and PORTA R. (1997). Transglutaminase-synthesized spermine derivative of substance P recognizes rat portal vein neurokinin-3 receptors. *Life Sci.* 60(6), 403-411 (I.P. 2.158).
47. PAOLETTI AM., PICCIRILLI S., COSTA N., ROTIROTI D., BAGETTA G. and NISTICÒ G. (1998). Systemic administration of N^0 -Nitro-L-Arginine methyl ester and indomethacin reduces the elevation of brain PGE_2 content and prevents seizures and hippocampal damage evoked by LiCl and tacrine in rat. *Exp. Neurol.* 149, 349-355 (I.P. 3.369).
48. BAGETTA G., CORASANITI M.T., PAOLETTI AM., BERLIOCCHI L., NISTICÒ R., GIAMMARIOLI A.M., MALORNI W. and FINAZZI-

- AGRÒ A. (1998). HIV-1 gp120-induced apoptosis in the rat neocortex involves enhanced expression of cyclo-oxygenase type 2 (COX-2). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 244, 819-824 (I.P. 2.904).
49. MELCHIORRI D., DEL DUCA C., PICCIRILLI S., TROMBETTA G., BAGETTA G. and NISTICÒ G. (1998). Intrahippocampal injection of paraquat produces apoptotic cell death which is prevented by the lazaroid U74389G in rats. *Life Sci.* 62, 1927-1932 (I.P. 2.158).
50. CORASANITI MT., STRONGOLI M.C., ROTIROTI D., BAGETTA G. and NISTICÒ G. (1998). Paraquat: A useful tool for the in vivo study of mechanisms of neuronal cell death. *Pharmacol. Toxicol.* 83, 1-7 (I.P. 2.158).
51. CORASANITI MT., BAGETTA G., ROTIROTI D. and NISTICÒ G. (1998). The HIV envelope protein, gp120, in the nervous system. Interactions with nitric oxide, IL-1 β and NGF signalling, with pathological implications in vivo and in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 56, 153-156 (I.P. 3.436).
52. CLEMENTI F., DOLLY J.O., ONALI P. and BAGETTA G. (1998). Neurotoxins in neurobiology: from basic research to clinical application. *Toxicon* 36, 2043-2046 (I.P. 1.862).
53. GUIDARELLI A., CLEMENTI E., SCIORATI C. and CANTONI O. (1998). The mechanism of the nitric oxide-mediated enhancement of tert-butylhydroperoxide-induced DNA single strand breakage. *Br. J. Pharmacol.* 125, 1074-1080 (I.P. 3.325).

54. NISOLI E., CLEMENTI E., TONELLO C., SCIORATI C., BRISCINI L. and CARRUBA M.O. (1998). Effects of nitric oxide on proliferation and differentiation of rat brown adipocytes in primary cultures. *Br. J. Pharmacol.* 125, 888-894 (I.P. 3.325).
55. MANFREDI A.A., HELTAI S., ROVERE P., SCIORATI C., PAOLUCCI C., GALATI G., RUGARLI C., VAIANI R., CLEMENTI E. and FERRARINI M. (1998). Mycobacterium tuberculosis exploits the CD95/CD95 ligand system of gammadelta T cells to cause apoptosis. *Eur. J. Immunol.* 28, 1798-1806 (I.P. 5.005).
56. CLEMENTI E., BROWN GC., FEELISCH M. and MONCADA S. (1998). Persistent inhibition of cell respiration by nitric oxide: crucial role of S-nitrosylation of mitochondrial complex I and protective action of glutathione. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95, 7631-7636. (I.P. 10.452).
57. CLEMENTI E. (1998). Role of nitric oxide and its intracellular signalling pathways in the control of Ca²⁺ homeostasis. *Biochem. Pharmacol.* 55, 713-718. Review (I.P. 5.005).
58. CLEMENTI E., GUIDARELLI A. and CANTONI O. (1998). The inositol 1,4,5-trisphosphate-generating agonist ATP enhances DNA cleavage induced by tert-butylhydroperoxide. *Exp. Cell Res.* 239, 175-178 (I.P. 4.007).
59. MARTINO G., GROHOVAZ F., BRAMBILLA E., CODAZZI F., CONSIGLIO A., CLEMENTI E., FILIPPI M., COMI G. and GRIMALDI L.M. (1998). Proinflammatory cytokines regulate antigen-independent T-

- cell activation by two separate calcium-signaling pathways in multiple sclerosis patients. *Ann. Neurol.* 43, 340-349. Review (I.P. 8.097).
60. CAROLEO M.C., ARBIRIO M., DI FRANCESCO P., PULVIRENTI L., GARACI E. and NISTICÒ G. (1998). Cocaine induced T cell proliferation in the rat: role of amygdala dopamine D1 receptors. *Neurosci. Lett.* 256, 61-64 (I.P. 2.019).
61. LUONGO C., IMPERATORE F., CUZZOCREA S., FILIPPELLI A., SCAFURO MA., MANGONI G., PORTOLANO F. and ROSSI F. (1998). Effects of hyperbaric oxygen exposure on a zymosan-induced shock model. *Crit. Care Med.* 26(12), 1972-1976 (I.P. 5.077).
62. LOMBARDI A., D'AGOSTINO B., FILIPPELLI A., PEDONE C., MATERA MG., FALCIANI M., DE ROSA M., ROSSI F. and PAVONE V. (1998). Neuronorm is a potent and water soluble neurokinin A receptor antagonist. *Bioorg Med Chem Lett.* 8(13), 1735-1740 (I.P. 2.478).
63. LOMBARDI A., D'AGOSTINO B., NASTRI F., D'ANDREA LD., FILIPPELLI A., FALCIANI M., ROSSI F. and PAVONE V. (1998). A novel super-potent neurokinin A receptor antagonist containing dehydroalanine. *Bioorg Med Chem Lett.* 8(10), 1153-1156 (I.P. 2.478).
64. D'AGOSTINO B., FILIPPELLI A., FALCIANI M., ROSSI F. and ROSSI F. (1998). Endothelin-1 and bronchial hyperresponsiveness in the rabbit. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 358(5), 561-566 (I.P. 2.098).

65. FALCONE G., FILIPPELLI W., MAZZARELLA B., TUFANO R., MASTRONARDI P., FILIPPELLI A., BERRINO L. and ROSSI F. (1998). Cardiotoxicity of doxorubicin: effects of 21-aminosteroids. *Life Sci.* 63 (17), 1525-1532 (I.P. 2.158).
66. STELLA L., DE NOVELLIS V., MARABESE I., BERRINO L., MAIONE S., FILIPPELLI A. and ROSSI F. (1998). The role of A3 adenosine receptors in central regulation of arterial blood pressure. *Br. J. Pharmacol.* 125(3), 437-440 (I.P. 3.325).
67. DI CHIACCHIO A., RIMOLI MG., AVALLONE L., ARENA F., ABIGNENTE E., FILIPPELLI W., FILIPPELLI A. and FALCONE G. (1998). Research on heterocyclic compounds, Part 40. 2-Phenylimidazo[1,2-a]pyridine-3-carboxylic acid derivatives: synthesis and antiinflammatory activity. *Arch Pharm (Weinheim)*. 331(9), 273-278.
68. BAGETTA G., CORASANITI MT., BERLIOCCI L., NISTICÒ R., GIAMMARIOLI A.M., MALORNI W., ALOE L. and FINAZZI-AGRÒ A. (1999). Involvement of interleukin 1 β (IL-1 β) in the mechanisms of HIV-1 gp120-induced apoptosis in the rat neocortex. *Neuroscience* 89, 1051-1066 (I.P. 3.456).
69. BAGETTA G., RODINÒ P., ARABIA A., MASSOUD R., PAOLETTI A.M., NISTICÒ R., PASSANTINO L. and PREZIOSI P. (1999). Systemic administration of cocaine, given alone or in combination with sensory stimuli, differentially affects L-arginine-nitric oxide metabolism in discrete regions of the brain of rat. *Neurosci. Lett.* 266, 153-156 (I.P. 2.019).

70. ROMANELLI L., AMICO M.C., MATTIOLI F., MORRONE L.A. and VALERI P. (1999). Interactions between cholecystokinin and opioids in the isolated guinea-pig ileum. *Br. J. Pharmacol.* 127, 909-918 (I.P. 3.325).
71. GARACI E., CAROLEO M.C., ALOE L., AQUARO S., PIACENTINI M., COSTA N., AMENDOLA A., MICERA A., CALIO R., PERNO C.F. and LEVI-MONTALCINI R. (1999). Nerve growth factor is an autocrine factor essential for the survival of macrophages infected with HIV. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 96, 14013-14018 (I.P. 10.452).
72. CUZZOCREA S., SAUTEBIN L., COSTANTINO G., ROMBOLÀ L., MAZZON E. and CAPUTI A.P. (1999). Regulation of prostaglandin production by inhibition of poly (ADP-ribose) synthase in carrageenan-induced pleuresy. *Life Sci* 65, 1297-1304 (I.P. 2.158).
73. SAUTEBIN L., IANARO A., ROMBOLÀ L., IALENTI A., SALA A., and DI ROSA M. (1999). Cyclooxygenase-2-dependent generation of 8-epiprostaglandin F₂ alpha by lipopolysaccharide-activated J774 macrophages. *Inflam. Res.* 48, 503-508 (I.P. 1.450).
74. CUZZOCREA S., SAUTEBIN L., DE SARRO GB., COSTANTINO G., ROMBOLÀ L., MAZZON E., IALENTI A., DE SARRO A., CILIBERTO G., DI ROSA M., CAPUTI A.P. and THIEMERMANN C. (1999). Role of IL-6 in the pleurisy and lung injury caused by carragenan. *J. Immunol.* 163, 5094-5104 (I.P. 6.486).
75. GUIDARELLI A., CLEMENTI E., SCIORATI C. and CANTONI O. (1999). Different signalling pathways mediate the opposite effects of

endogenous versus exogenous nitric oxide on hydroperoxide toxicity in CHP100 neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 73, 1667-1673 (I.P. 4.824).

76. SCIORATI C., ROVERE P., FERRARINI M., PAOLUCCI C., HELTAI S., VAIANI R., CLEMENTI E. and MANFREDI A.A. (1999). Generation of nitric oxide by the inducible nitric oxide synthase protects gamma delta T cells from *Mycobacterium tuberculosis*-induced apoptosis. *J. Immunol.* 163, 1570-1576 (I.P. 6.486).
77. LIEVREMONT J.P., SCIORATI C., MORANDI E., PAOLUCCI C., BUNONE G., DELLA VALLE G., MELDOLESI J. and CLEMENTI E. (1999). The p75(NTR)-induced apoptotic program develops through a ceramide-caspase pathway negatively regulated by nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 274, 15466-15472 (I.P. 6.355).
78. GUIDARELLI A., CLEMENTI E., BRAMBILLA L. and CANTONI O. (1999). NADH-Linked substrate-mediated enhancement of mitochondrial calcium accumulation and DNA single-strand breakage elicited by tert-butylhydroperoxide: the source of the cation is a ryanodine-sensitive calcium store. *Exp. Cell Res.* 249, 65-69 (I.P. 4.007).
79. CLEMENTI E., BROWN G.C., FOXWELL N. and MONCADA S. (1999). On the mechanism by which vascular endothelial cells regulate their oxygen consumption. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 1559-1562 (I.P. 10.452).
80. D'AGOSTINO B., GALLELLI L., FALCIANI M., DI PIERRO P., ROSSI F., FILIPPELLI A. and ROSSI F. (1999). Endothelin-1 induced bronchial

hyperresponsiveness in the rabbit: an ET(A) receptor-mediated phenomenon. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 360(6), 665-669 (I.P. 2.098).

81. D'AMICO M., DI FILIPPO C., FILIPPELLI A. and ROSSI F. (1999). Endothelin receptor antagonists reduce the pressor effects of angiotensin II into the periaqueductal gray area of rats. *Life Sci.* 65(9), PL95-99 (I.P. 2.158).
82. D'AMICO M., DI FILIPPO C., ESPOSITO F., ROSSI F. and FILIPPELLI A. (1999). Injection of endothelin-1 into the raphe obscurus of rats induces depressor responses predominantly through endothelin ET(A) receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 359(6), 471-476 (I.P. 2.098).
83. MAIONE S., MARABESE I., OLIVA P., DE NOVELLIS V., STELLA L., ROSSI F., FILIPPELLI A. and ROSSI F. (1999). Periaqueductal gray matter glutamate and GABA decrease following subcutaneous formalin injection in rat. *Neuroreport.* 10(7), 1403-1407(I.P. 2.351).
84. LUONGO C., IMPERATORE F., MATERA MG., MANGONI G., MARMO M., BARONI A., CATALANOTTI P., ROSSI F. and FILIPPELLI A. (1999). Effect of hyperbaric oxygen therapy in experimental subcutaneous and pulmonary infections due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Undersea Hyperb Med.* 26(1), 21-25 (I.P. 0.809).
85. FILIPPELLI A., FALCIANI M., PIUCCI B., D'AMICO M., D'AGOSTINO B., FILIPPELLI W. and ROSSI F. (1999). Endothelin-1

affects capsaicin-evoked release of neuropeptides from rat vas deferens. Eur. J. Pharmacol. 364(2-3), 183-191 (I.P. 2.432).

86. MACCARRONE M., BARI M., CORASANITI MT., NISTICÒ R., BAGETTA G. and FINAZZI-AGRÒ A. (2000). HIV-1 coat glycoprotein gp120 induces apoptosis in rat brain neocortex by deraging the arachidonate cascade in favour of prostanoids. J. Neurochem. 75, 196-203 (I.P. 4.824).
87. CORASANITI M.T., STRONGOLI M.C., PICCIRILLI S., NISTICÒ R., COSTA A., BILOTTA A., TURANO P., FINAZZI-AGRÒ A. and BAGETTA G. (2000). Apoptosis induced by gp120 in the neocortex of rat involves enhanced expression of cyclooxygenase type 2 (COX-2) and is prevented by NMDA receptor antagonists and by the 21-aminosteroid U-74389G. Biochem. Biophys. Res. Commun. 274, 664-669 (I.P. 2.904).
88. RICHARDS D.A., MORRONE L.A., BAGETTA G. and BOWERY N.G. (2000). Differential effects of δ -dendrotoxin and dendrotoxin K on extracellular excitatory amino acids and on spectral power in anaesthetized rats. Neurosci. Lett. 293, 183-186 (I.P. 2.019).
89. NUCCI C., PICCIRILLI S., RODINÒ P., NISTICÒ R., GRANDINETTI M., CERULLI L., LEIST M., NICOTERA P. and BAGETTA G. (2000). Apoptosis in the dorsal lateral geniculate nucleus after monocular deprivation involves glutamate signalling, NO production and PARP activation. Biochem. Biophys. Res. Commun. 278, 360-367 (I.P. 2.904).

90. RICHARDS D.A., MORRONE L.A. and BOWERY N.G. (2000). Hippocampal extracellular amino acids and EEG spectral analysis in a genetic rat model of absence epilepsy. *Neuropharmacology* 39, 2433-2441 (I.P. 3.734).
91. AQUARO S., PANTI S., CAROLEO M.C., BALESTRA E., CENCI A., FORBICI F., IPPOLITO G., MASTINO A., TESTI R., MOLLACE V., CALIO R. and PERNO C.F. (2000). Primary macrophages infected by human immunodeficiency virus trigger CD95-mediated apoptosis of uninfected astrocytes. *J. Leukoc. Biol.* 68, 429-435 (I.P. 4.224).
92. IANARO A., IALENTI A., MAFFIA P., SAUTEBIN L., ROMBOLÀ L., CARNUCCIO R., IUVONE T., D'ACQUISTO F. and DI ROSA M. (2000). Anti-inflammatory activity of macrolide antibiotics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 292, 156-163 (I.P. 4.335).
93. SAUTEBIN L., ROMBOLÀ L., DI ROSA M., CALIENDO G., PERISSUTTI E., GRIECO P., SEVERINO B. and SANTAGADA V. (2000). Synthesis and structure-activity of antisense peptides corresponding to the region for CaM-binding domain of the inducible nitric oxide synthase. *Eur. J. Med. Chem.* 35, 727-733 (I.P. 1.673).
94. PALOMBA L., SESTILI P., GUIDARELLI A., SCIORATI C., CLEMENTI E., FIORANI M. and CANTONI O. (2000). Products of the phospholipase A(2) pathway mediate the dihydrorhodamine fluorescence response evoked by endogenous and exogenous peroxynitrite in PC12 cells. *Free Radic. Biol. Med.* 29, 783-789 (I.P.5.625).

95. RABUFFETTI M., SCIORATI C., TAROZZO G., CLEMENTI E., MANFREDI A.A. and BELTRAMO M. (2000). Inhibition of caspase-1-like activity by Ac-Tyr-Val-Ala-Asp-chloromethyl ketone induces long-lasting neuroprotection in cerebral ischemia through apoptosis reduction and decrease of proinflammatory cytokines. *J. Neurosci.* 20, 4398-4404 (I.P. 7.907).
96. RIGAMONTI D., BAUER J.H., DE-FRAJA C., CONTI L., SIPIONE S., SCIORATI C., CLEMENTI E., HACKAM A., HAYDEN M.R., LI Y COOPER J.K., ROSS C.A., GOVONI S., VINCENZ C. and CATTANEO E. (2000). Wild-type huntingtin protects from apoptosis upstream of caspase-3. *J. Neurosci.* 20, 3705-3713 (I.P. 7.907).
97. DE NADAI C., SESTILI P., CANTONI O., LIEVREMONT J.P., SCIORATI C., BARSACCHI R., MONCADA S., MELDOLESI J. and CLEMENTI E. (2000). Nitric oxide inhibits tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis by reducing the generation of ceramide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 5480-5485 (I.P. 10.452).
98. PAOLUCCI C., ROVERE P., DE NADAI C., MANFREDI A.A. and CLEMENTI E. (2000). Nitric oxide inhibits the tumor necrosis factor alpha -regulated endocytosis of human dendritic cells in a cyclic GMP-dependent way. *J. Biol. Chem.* 275, 19638-19644 (I.P. 6.355).
99. ORSI A., BELTRAN B., CLEMENTI E., HALLEN K., FEELISCH M. and MONCADA S. (2000). Continuous exposure to high concentrations of nitric oxide leads to persistent inhibition of oxygen consumption by J774

cells as well as extraction of oxygen by the extracellular medium. *Biochem. J.* 346, 407-412 (I.P. 1.005).

100. MELDOLESI J., SCIORATI C. and CLEMENTI E. (2000). The p75 receptor: first insights into the transduction mechanisms leading to either cell death or survival. *Trends Pharmacol. Sci.*, 21242-21243 Review (I.P. 13.054).
101. ARSLAN G., FILIPEANU C.M., IRENIUS E., KULL B., CLEMENTI E., ALLGAIER C., ERLINGE D. and FREDHOLM B.B. (2000). P2Y receptors contribute to ATP-induced increases in intracellular calcium in differentiated but not undifferentiated PC12 cells. *Neuropharmacology* 39, 482-496 (I.P. 3.734).
102. BELTRAN B., ORSI A., CLEMENTI E. and MONCADA S. (2000). Oxidative stress and S-nitrosylation of proteins in cells. *Br. J. Pharmacol.* 129, 953-960 (I.P. 3.325).
103. SESTILI P., CLEMENTI E., GUIDARELLI A., SCIORATI C. and CANTONI O. (2000). Endogenous and exogenous nitric oxide enhance the DNA strand scission induced by tert-butylhydroperoxide in PC12 cells via peroxynitrite-dependent and independent mechanisms, respectively. *Eur. J. Neurosci.* 12, 145-154 (I.P. 3.820).
104. CORASANITI MT., BILOTTA A., STRONGOLI M.C., NAVARRA M., BAGETTA G. and DI RENZO G. (2001). HIV-1 coat protein gp120 stimulates interleukin-1 β secretion from human neuroblastoma cells:

evidence for a role in the mechanism of cell death. *Br. J. Pharmacol.* 134, 1344-1350 (I.P. 3.325).

105. BEZZI P., DOMERCQ M., BRAMBILLA L., GALLI R., SCHOLS D., DE CLERCQ E., VESCOVI A., BAGETTA G., KOLLIAS G., MELDOLESI J. and VOLTERRA A. (2001). CXCR4-activated astrocyte glutamate release via TNF α : amplification by microglia triggers neurotoxicity. *Nature Neuroscience* 4, 702-710 (I.P. 16.980).
106. CORASANITI MT., STRONGOLI M.C., TURANO P., MALORNI W., STRINGARO A.R., NISTICÒ R., FINAZZI-AGRÒ A. and BAGETTA G. (2001). Evidence that increases of mitochondrial immunoreactive IL-1 β by HIV-1 gp120 implicate in situ cleavage of pro-IL-1 β in the neocortex of rat. *J. Neurochem.* 78, 611-618 (I.P. 4.824).
107. CORASANITI MT., MACCARRONE M., NISTICÒ R., MALORNI W., ROTIROTI D. and BAGETTA G. (2001). Exploitation of the HIV-1 coat glycoprotein, gp120, in neurodegenerative studies in vivo. *J. Neurochem.* 79, 1-8 (I.P. 4.824).
108. CORASANITI MT., PICCIRILLI S., PAOLETTI A., NISTICÒ R., STRINGARO A.R., MALORNI W., FINAZZI-AGRÒ A. and BAGETTA G. (2001). Evidence that the HIV-1 coat protein gp120 causes neuronal apoptosis in the neocortex of rat via a mechanism involving CXCR4 chemokine receptor. *Neurosci. Lett.* 312, 67-70 (I.P. 2.019).
109. CORASANITI MT., NISTICÒ R., COSTA A., ROTIROTI D. and BAGETTA G. (2001). The HIV-1 envelope protein, gp120, causes

neuronal apoptosis in the neocortex of adult rat: a useful experimental model to study neuroAIDS. *Funct. Neurol.* XVI, 31-38 (I.P. 0.386).

110. MANCINELLI R., FABRIZI A., VARGIU R., MORRONE L.A., BAGETTA G. and AZZENA G.B. (2001). Functional role of inducible nitric oxide synthase on mouse colonic motility. *Neurosci Lett.* 311, 101-104 (I.P. 2.019).
111. CAROLEO M.C., COSTA N., BRACCI-LAUDIERO L. and ALOE L. (2001). Human monocyte/macrophages activate by exposure to LPS overexpress NGF and NGF receptors. *J. Neuroimmunol.* 113, 193-201 (I.P. 2.704).
112. MOLLACE V., MUSCOLI C., PALMA E., IANNONE M., GRANATO T., NISTICÒ R. and ROTIROTI D. (2001). Central cardiovascular responses induced by interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha infused into nucleus tractus solitarii, nucleus parabrachialis medialis and third cerebral ventricle of normotensive rats. *Neurosci Lett.* 314, 53-56 (I.P. 2.019).
113. GUIDARELLI A., CLEMENTI E., DE NADAI C., BERSACCHI R. and CANTONI O. (2001). TNF-alpha enhances the DNA single-strand breakage induced by the short-chain lipid hydroperoxide analogue tert-butylhydroperoxide via ceramide-dependent inhibition of complex III followed by enforced superoxide and hydrogen peroxide formation. *Exp. Cell Res.* 270, 56-65 (I.P. 4.007).

114. RIOBO N.A., CLEMENTI E., MELANI M., BOVERIS A., CADENAS E., MONCADA S. And PODEROSO J.J. (2001). Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH:ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation. *Biochem. J.* 359, 139-145 (I.P. 4.278).
115. QUATTRINI A., LORENZETTI I., SCIORATI C., CORBO M., PREVITALI S.C., FELTRI M.L., CANAL N., WRABETZ L., NEMNI R. and CLEMENTI E. (2001). Human IgM anti-GM1 autoantibodies modulate intracellular calcium homeostasis in neuroblastoma cells. *J. Neuroimmunol.* 114, 213-219 (I.P. 2.704).
116. BULOTTA S., BARSACCHI R., ROTIROTI D., BORGESE N. and CLEMENTI E. (2001). Activation of the endothelial nitric-oxide synthase by tumor necrosis factor-alpha. A novel feedback mechanism regulating cell death. *J. Biol. Chem.* 276, 6529-6536 (I.P. 6.355).
117. BAGETTA G., PAOLETTI A.M., LETA A., DEL DUCA C., NISTICÒ R., ROTIROTI D. and CORASANITI MT. (2002). Abnormal expression of neuronal nitric oxide synthase triggers limbic seizures and hippocampal damage in rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291, 255-260 (I.P. 2.904).
118. MACCARRONE M., NAVARRA M., CATANI V., CORASANITI MT., BAGETTA G. and FINAZZI-AGRÒ A. (2002). Cholesterol-dependent modulation of the toxicity of HIV-1 coat protein gp120 in human neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 82, 1444-1452 (I.P. 4.824).

119. NUCCI C., PICCIRILLI S., NISTICÒ R., CERULLI L. and BAGETTA G. (2002). Excitotoxic mechanisms of apoptosis in the mammalian visual system following monocular visual deprivation. *Pharmacol. & Toxicol.* 91, 153-157 (I.P. 1.342).
120. MOLLACE V., MUSCOLI C., IANNONE M., PALMA E., ROTIROTI D., ROMEO F., NISTICÒ R. and SALVEMINI D. (2002). Dexamethasone inhibits the inducible bioconversion of glyceryl trinitrate to nitric oxide. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 39, 544-51 (I.P. 1.576).
121. MOLLACE V., SALVEMINI D., RILEY DP., MUSCOLI C., IANNONE M., GRANATO T., MASUELLI L., MODESTI A., ROTIROTI D., NISTICÒ R., BERTOLI A., PERNO C.F. and AQUARO S. (2002). The contribution of oxidative stress in apoptosis of human-cultured astroglial cells induced by supernatants of HIV-1-infected macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 7, 65-72 (I.P. 4.224).
122. BARSACCHI R., PERROTTA C., SESTILI P., CANTONI O., MONCADA S. and CLEMENTI E. (2002). Cyclic GMP-dependent inhibition of acid sphingomyelinase by nitric oxide: an early step in protection against apoptosis. *Cell Death Differ.* 9, 1248-1255 (I.P. 8.192).
123. FALCONE S., MAURO L., DE ROSE G., PAOLUCCI C., SCIORATI C., ANDÒ S. and CLEMENTI E. (2002). Nitric oxide regulates oestrogen-activated signalling pathways at multiple levels through cyclic GMP-dependent recruitment of insulin receptor substrate 1. *Biochem. J.* 366, 165-173 (I.P. 4.278).

124. CORASANITI MT., ROTIROTI D., NAPPI G. and BAGETTA G. (2003). Neurobiological mediators of neuronal apoptosis in experimental neuroAIDS. *Toxicol. Lett.* 139, 199-206 (I.P. 2.571).
125. NUCCI C., PICCIRILLI S., NISTICÒ R., MORRONE L.A., CERULLI L. and BAGETTA G. (2003). Apoptosis in the mechanisms of neuronal plasticity in the developing visual system. *Eur. J. Ophthalmol.* 13, 36-43 (I.P. 0.534).
126. BONOFIGLIO R., PAPALIA T., CAROLEO M.C., MAZZUCCO G., MERLINO C., BERGALLO M., GIRALDI C., PERUGINI D., DE STEFANO R., IUELE R. and DE NAPOLI N. (2003). [Polyomavirus BK nephropathy in renal transplant: 2 cases with different clinical expressions and review of the literature]. *J. Ital. Nefrol.* 20, 38-42. Review.
127. LAURI S.E., BORTOLOTTO Z.A., NISTICÒ R., BLEAKMAN D, ORNSTEIN P.L., LODGE D., ISAAC J.T. and COLLINGRIDGE G.L. (2003). A role for Ca^{2+} stores in kainate receptor-dependent synaptic facilitation and LTP at mossy fiber synapses in the hippocampus. *Neuron* 39, 327-41 (I.P. 14.439).
128. MOLLACE V., IANNONE M., MUSCOLI C., PALMA E., GRANATO T., MODESTI A., NISTICÒ R., ROTIROTI D. and SALVEMINI D. (2003). The protective effect of M40401, a superoxide dismutase mimetic, on post-ischemic brain damage in Mongolian gerbils. *BMC Pharmacol.* 3, 8.

129. MOLLACE V., IANNONE M., MUSCOLI C., PALMA E., GRANATO T., RISPOLI V., NISTICÒ R., ROTIROTI D. and SALVEMINI D. (2003). The role of oxidative stress in paraquat-induced neurotoxicity in rats: protection by non peptidyl superoxide dismutase mimetic. *Neurosci. Lett.* 335, 163-166 (I.P. 2.019).
130. CORASANITI MT., BELLIZZI C., RUSSO R., COLICA C., AMANTEA D. and DI RENZO G. (2003). Caspase-1 inhibitors abolish deleterious enhancement of COX-2 expression induced by HIV-1 gp120 in human neuroblastoma cells. *Toxicology Letters*, 139, 213-219 (I.P. 2.571).
131. CATANI V., CORASANITI MT., RANALLI M., AMANTEA D., LITOVCHICK A., LAPIDOT A. and MELINO G. (2003). The Tat antagonist neomycin B hexa-arginine conjugate inhibits gp-120-induced death of human neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 84, 1237-1245 (I.P. 4.824).
132. CLEMENTI E., BORGESE N. and MELDOLESI J. (2003). Interactions between nitric oxide and sphingolipids and the potential consequences in physiology and pathology. *Trends Pharmacol. Sci.* 24, 518-523. Review (I.P. 13.054).
133. BARSACCHI R., PERROTTA C., BULOTTA S., MONCADA S., BORGESE N. and CLEMENTI E. (2003). Activation of endothelial nitric-oxide synthase by tumor necrosis factor-alpha: a novel pathway involving sequential activation of neutral sphingomyelinase, phosphatidylinositol-3' kinase, and Akt. *Mol. Pharmacol.* 63, 886-895 (I.P. 0.950).

134. NISOLI E., CLEMENTI E., PAOLUCCI C., COZZI V., TONELLO C., SCIORATI C., BRACALE R., VALERIO A., FRANCOLINI M., MONCADA S. and CARRUBA M.O. (2003). Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 299, 896-899 (I.P. 31.853).
135. PAOLUCCI C., BURASTERO S.E., ROVERE-QUERINI P., DE PALMA C., FALCONE S., PERROTTA C., CAPOBIANCO A., MANFREDI A.A. and CLEMENTI E. (2003). Synergism of nitric oxide and maturation signals on human dendritic cells occurs through a cyclic GMP-dependent pathway. *J. Leukoc. Biol.* 73, 253-262 (I.P. 4.224).
136. CLEMENTI E. (2003). The contribution of Salvador Moncada to our understanding of the biology of nitric oxide. *IUBMB Life* 55, 563-565 (I.P. 1.744).
137. RICHARDS D.A., MANNING J.P., BARNES D., ROMBOLÀ L., BOWERY N.G., CACCIA S., LERESCHE N. and CRUNELLI V. (2003). Targeting thalamic nuclei is not sufficient for full anti-absence action of ethosuximide in a rat model of absence epilepsy. *Epilepsy Research* 54, 97-107 (I.P. 2.897).
138. BAGETTA G., PALMA E., PICCIRILLI S., DEL DUCA C., MORRONE L.A., NAPPI G., CORASANITI MT. and DOLLY J.O. (2004). Involvement of a glutamatergic mechanism in δ -dendrotoxin-induced hippocampal neuronal cell loss in rat. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 94, 132-138 (I.P. 0.318).

139. BAGETTA G., PICCIRILLI S., DEL DUCA C., MORRONE L.A., ROMBOLÀ L., NAPPI G., DE ALBA J., KNOWLES R.G. and CORASANITI MT. (2004). Inducible nitric oxide synthase is involved in the mechanisms of cocaine enhanced neuronal apoptosis induced by HIV-1 gp120 in the neocortex of rat. *Neurosci. Lett.* 356, 183-186 (I.P. 2.019).
140. TERRINONI A., RANALLI M., CADOT B., LETA A., BAGETTA G., VOUSDEN K.H. and MELINO G. (2004). p73-alpha is capable of inducing scotin and ER stress. *Oncogene.* 23, 3721-3725 (I.P. 6.318).
141. TERRINONI A., LETA A., PEDICELLI C., CANDI E., RANALLI M., PUDDU P., PARADISI M., ANGELO C., BAGETTA G. and MELINO G. (2004). A novel recessive connexin 31 (gjb3) mutation in a case of erythrokeratoderma variabilis. *J. Invest. Dermatol.* 122, 837-839 (I.P. 4.238).
142. RUFINI A., VILBOIS F., PARADISI A., ODDI S., TARTAGLIONE R., LETA A., BAGETTA G., GUERRIERI P., MELINO G. AND CANDI E. (2004). Transglutaminase 5 is acetylated at the N-terminal end. *Amino Acids* 26, 425-30 (I.P. 2.000).
143. MACCARRONE M., PICCIRILLI S., BATTISTA N., DEL DUCA C., NAPPI G., CORASANITI MT., FINAZZI-AGRÒ A. and BAGETTA G. (2004). Enhanced anandamide degradation is associated to delayed neuronal apoptosis. *J. Neurochem.* 89, 1293-1300 (I.P. 4.824).
144. BAGETTA G., CHIAPPETTA O., AMANTEA D., IANNONE M., ROTIROTI D., COSTA A., NAPPI G. and CORASANITI MT. (2004).

Estradiol reduces cytochrome c translocation and minimizes hippocampal damage caused by transient global ischemia in rat. *Neurosci. Lett.* 368, 87-91 (I.P. 2.019).

145. CAROLEO M.C., COSTA N., TIRASSA P. and ALOE L. (2004). Nerve growth factor produced by activated human monocytes/macrophages is severely affected by ethanol. *Alcohol.* 34, 107-114 (I.P. 1.874).
146. MUSCOLI C., SACCO I., ALECCE W., PALMA E., NISTICÒ R., COSTA N., CLEMENTI F., ROTIROTI D., ROMEO F., SALVEMINI D., MEHTA J.L. and MOLLACE V. (2004). The protective effect of superoxide dismutase mimetic M40401 on balloon injury-related neointima formation: role of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 311, 44-50 (I.P. 4.335).
147. MORE J.C., NISTICÒ R., DOLMAN N.P., CLARKE V.R., ALT A.J., OGDEN A.M., BUELENS F.P., TROOP H.M., KELLAND E.E., PILATO F., BLEAKMAN D., BORTOLOTTI Z.A., COLLINGRIDGE G.L. and JANE D.E. (2004). Characterisation of UBP296: a novel, potent and selective kainate receptor antagonist. *Neuropharmacology* 47, 46-64 (I.P. 3.734).
148. NISOLI E., FALCONE S., TONELLO C., COZZI V., PALOMBA L., FIORANI M., PISCONTI A., BRUNELLI S., CARDILE A., FRANCOLINI M., CANTONI O., CARRUBA M.O., MONCADA S. and CLEMENTI E. (2004). Mitochondrial biogenesis by NO yields functionally active mitochondria in mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 101, 16507-16512 (I.P. 10.452).

149. FALCONE S., PERROTTA C., DE PALMA C., PISCONTI A., SCIORATI C., CAPOBIANCO A., ROVERE-QUERINI P., MANFREDI A.A. and CLEMENTI E. (2004). Activation of acid sphingomyelinase and its inhibition by the nitric oxide/cyclic guanosine 3',5'-monophosphate pathway: key events in *Escherichia coli*-elicited apoptosis of dendritic cells. *J. Immunol.* 173, 4452-4463 (I.P. 6.486).
150. PERROTTA C., FALCONE S., CAPOBIANCO A., CAMPOREALE A., SCIORATI C., DE PALMA C., PISCONTI A., ROVERE-QUERINI P., BELLONE M., MANFREDI A.A. and CLEMENTI E. (2004). Nitric oxide confers therapeutic activity to dendritic cells in a mouse model of melanoma. *Cancer Res.* 64, 3767-3771 (I.P. 7.690).
151. NISOLI E., CLEMENTI E., TONELLO C., MONCADA S. and CARRUBA M.O. (2004). Can endogenous gaseous messengers control mitochondrial biogenesis in mammalian cells? *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 73, 9-27. Review (I.P. 3.588).
152. NISOLI E., CLEMENTI E., MONCADA S. and CARRUBA M.O. (2004). Mitochondrial biogenesis as a cellular signaling framework. *Biochem. Pharmacol.* 67, 1-15. Review (I.P. 3.436).
153. CORASANITI M.T., RUSSO R., AMANTEA D., GLIOZZI M., SIVIGLIA E., STRINGARO A.R., MALORNI W., MELINO G. and BAGETTA G. (2005). Neuroprotection by the caspase-1 inhibitor Ac-YVAD-(acyloxy)mk in experimental neuroAIDS is independent from IL-1beta generation. *Cell Death Differ.* 12 Suppl 1, 999-1001 (I.P. 7.785).

154. RUSSO R., NAVARRA M., MAIUOLO J., ROTIROTI D., BAGETTA G. and CORASANITI MT. (2005). 17beta-Estradiol Protects SH-SY5Y Cells Against HIV-1 gp120-Induced Cell Death: Evidence for a Role of Estrogen Receptors. *Neurotoxicology*. 26, 905-913 (I.P. 2.576).
155. ARONE F., MORRONE L.A., BAGETTA D., FLORIO L., LISTA MR. and BAGETTA G. (2005). Rational use of antibiotics in acute uncomplicated cystitis: a pharmaco-epidemiological study. *J Chemother.* 17, 184-188 (I.P. 1.147).
156. CORASANITI MT., AMANTEA D., RUSSO R., PICCIRILLI S., LETA A., CORAZZARI M., NAPPI G. and BAGETTA G. (2005). 17beta-estradiol reduces neuronal apoptosis induced by HIV-1 gp120 in the neocortex of rat. *Neurotoxicology* 26, 893-903 (I.P. 2.576).
157. AMANTEA D., RUSSO R., BAGETTA G. and CORASANITI MT. (2005). From clinical evidence to molecular mechanisms underlying neuroprotection afforded by estrogens. *Pharmacol Res.* 52, 119-132. Review (I.P. 2.096).
158. NUCCI C., TARTAGLIONE R., ROMBOLÀ L., MORRONE L.A., FAZZI E. and BAGETTA G. (2005). Neurochemical evidence to implicate elevated glutamate in the mechanisms of high intraocular pressure (IOP)-induced retinal ganglion cell death in rat. *Neurotoxicology* 26, 935-941 (I.P. 2.576).

159. BRACCI-LAUDIERO L., ALOE L., CAROLEO M.C., BUANNE P., COSTA N., STARACE G. and LUNDEBERG T. (2005). Endogenous NGF regulates CGRP expression in human monocytes, and affects HLA-DR and CD86 expression and IL-10 production. *Blood* 106, 3507-3514 (I.P. 9.782).
160. BORTOLOTTO Z.A., NISTICÒ R., MORE J.C., JANE D.E. and COLLINGRIDGE G.L. (2005). Kainate receptors and mossy fiber LTP. *Neurotoxicology* 26, 769-777 (I.P. 2.500).
161. MUSCOLI C., VISALLI V., COLICA C., NISTICÒ R., PALMA E., COSTA N., ROTIROTI D., NISTICO G. and MOLLACE V. (2005). The effect of inflammatory stimuli on NMDA-related activation of glutamine synthase in human cultured astroglial cells. *Neurosci. Lett.* 373, 184-188 (I.P. 2.019).
162. NISOLI E., TONELLO C., CARDILE A., COZZI V., BRACALE R., TEDESCO L., FALCONE S., VALERIO A., CANTONI O., CLEMENTI E., MONCADA S. and CARRUBA M.O. (2005). Calorie restriction promotes mitochondrial biogenesis by inducing the expression of eNOS. *Science*. 310, 314-317 (I.P. 31.853).
163. BUSSINI S., MEDA L., SCARPINI E., CLEMENTI E., CONTI G., TIRITICCO M., BRESOLIN N. and BARON P. (2005). Heparan sulfate proteoglycan induces the production of NO and TNF-alpha by murine microglia. *Immun Ageing*. 2, 11.

164. PERROTTA C., DE PALMA C., FALCONE S., SCIORATI C. and CLEMENTI E. (2005). Nitric oxide, ceramide and sphingomyelinase-coupled receptors: a tale of enzymes and messengers coordinating cell death, survival and differentiation. *Life Sci.* 77, 1732-1739 (I.P. 2.158).
165. PERSICHINI T., MAZZONE V., POLTICELLI F., MORENO S., VENTURINI G., CLEMENTI E. and COLASANTI M. (2005). Mitochondrial type I nitric oxide synthase physically interacts with cytochrome c oxidase. *Neurosci Lett.* 384, 254-259 (I.P. 2.019).

7. Attività di Alta Formazione

Dottorato di Ricerca

in

“FARMACOLOGIA E BIOCHIMICA DELLA MORTE CELLULARE”

(1998-2005)

a) PROGRAMMA FORMATIVO DEL CORSO

Il programma formativo del corso del Dottorato in "Farmacologia e Biochimica della Morte Cellulare" si articola sia su attività di ricerca che su attività didattiche.

Attività di Ricerca. Il Dottorato si propone lo studio delle basi di biologia molecolare, biochimiche e farmacologiche dei processi normali e patologici anche indotti da agenti chimico-fisici ad elevato impatto biologico che coinvolgono la morte cellulare. Tali temi presentano una notevole complessità e multidisciplinarietà non solo culturale ma anche metodologica e tecnica e per questo rivestono una notevole importanza nelle scienze farmacologiche. In questa luce, ed in rapporto alle competenze esistenti nei vari Dipartimenti delle Facoltà interessate, i dottorandi saranno integrati nelle ricerche che si svolgono correntemente in tali strutture, secondo le competenze dei membri del Collegio dei Docenti.

Attività Didattica. Il Dottorato si articola per il momento in un solo curriculum strutturato in modo da fornire ai laureati che abbiano superato l'esame di ammissione al corso di dottorato di ricerca, esperienza sulla teoria

scientifica e di ricerca in parallelo alle attività sperimentali e cliniche a tempo pieno. Oltre che ai seminari, regolarmente tenuti nelle strutture afferenti, i dottorandi dovranno partecipare a lezioni, seminari specifici, rassegne di letteratura, rapporti scientifici preliminari e finali, discussioni collegiali sia dei programmi di ricerca individuale che dei relativi susseguenti risultati.

Per ciascun anno i dottorandi dovranno frequentare seminari specialistici (previsti dal DPR 11.7.1980 n. 382) tenuti dai docenti del dottorato di ricerca o da altri docenti, anche stranieri, su invito, oltre a seminari organizzati nei dipartimenti di afferenza. I seminari consistono in riunioni periodiche, sotto la guida di un responsabile, e vertono su uno speciale settore di studio, anche interdisciplinare. Il corso si completa con insegnamenti altamente specializzati che verranno svolti dai docenti programmati su base annuale dal Collegio dei Docenti almeno 4 mesi prima dell'inizio di ogni anno accademico.

Le istituzioni partecipanti si impegnano a svolgere i seminari e gli insegnamenti sopra citati nel periodo di addestramento che i dottorandi trascorreranno presso le singole sedi in parallelo alle attività principali svolte presso la sede centrale del Coordinatore.

b) COLLEGIO DEI DOCENTI

Docenti UNICAL: Prof. G. Bagetta (Coordinatore, BIO/14); (BIO/14); Prof. G. Genchi (BIO/10); Prof. E. Clementi (BIO/14); Prof. L.A. Morrone (BIO/14); Prof. R.Nisticò (BIO/14); Prof.ssa D. Amantea (BIO/14); Prof.ssa R. Bartucci (FIS/01); Prof.ssa M.C.Caroleo (BIO/14); Prof. G. Lauria (BIO/10); Prof.ssa L. Rombolà (BIO/14).

Docenti Esterni: Prof. D. Rotiroti (BIO/14); Prof. G. Melino (BIO/10); Prof.ssa D. Borgese (BIO/13); Prof. P. Nicotera (UK) (BIO/14); Prof.ssa M.T. Corasaniti

(BIO/14); Prof. V. Mollace (BIO/14); Prof. A. Wendel (Germany) (BIO/10); Prof. N. Mercuri (MED/26); Prof. C. Nucci (MED/30).

c) COLLABORAZIONI SCIENTIFICHE

- Dipartimento di Scienze Farmacobiologiche, Università “Magna Graecia” di Catanzaro (Italia)
- Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Roma “Tor Vergata” (Italia)
- Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS San Raffaele, Milano (Italia)
- IRCCS Istituto Neurologico, Fondazione “C. Mondino”, Pavia (Italia)
- Department of Biochemistry, Imperial College, London (U.K.)
- Wolfson Institute for Biomedical Research, University College, London (U.K.)
- Department of Pharmacology, University of Birmingham (U.K.)
- MRC Unit of Toxicology, University of Leicester (U.K.)
- Research Centre for Neurotherapeutics, Dublin City University, Dublin (Ireland)
- Department of Biology, Molecular Toxicology, University of Konstanz, Konstanz (Germany)
- Angelini (ACRAF) Ricerche, Pomezia Latina (Italia)
- Department of Biology, University College of London, London (U.K.)
- The Burnham Institute, Centre of Neuroscience, La Jolla, CA (USA)

d) TECNICHE IN USO

- ❖ Cromatografia liquida ad alte prestazioni applicata allo studio dei neurotrasmettitori
- ❖ Microdialisi cerebrale
- ❖ Microdialisi spinale
- ❖ Immunoistochimica
- ❖ ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)
- ❖ Western Blotting
- ❖ Gel Zimografia
- ❖ Zimografia *in situ*
- ❖ Fluorimetria
- ❖ Citometria a flusso
- ❖ Real Time PCR
- ❖ Colture cellulari neuroectodermiche
- ❖ Saggio colorimetrico del Metil-Tiazolo-Tetrazolio (MTT)
- ❖ Microscopia a fluorescenza
- ❖ Microscopia confocale
- ❖ Saggi di attività delle nitrossido sintasi
- ❖ Saggi di attività enzimatica dei mitocondri
- ❖ Saggi di attività enzimatica delle sfingomielinasi
- ❖ Cromatografia su strato sottile
- ❖ Tests comportamentali per la determinazione della risposta dolorifica (Hargreave's test, Randall-Selitto test, Hot Plate test, pletismometria)
- ❖ Modelli animali (ratto e topo) di neuropatologie: middle cerebral artery occlusion (MCAO); ischemia retinica; spinal nerve ligation (SNL)
- ❖ Registrazioni extracellulari da popolazioni neuronali in vitro
- ❖ Current clamp

- ❖ Voltage clamp
- ❖ Patch clamp
- ❖ Analisi spettrale di tracciati elettroencefalografici (EEG)

e) ELENCO DOTTORANDI

- XIV CICLO: Carmen Colica; Marco Corazzari; Silvia Piccirilli (concluso)
XV CICLO: Caterina Bellizzi; Aida Leta; Carolina Muscoli (concluso)
XVI CICLO: Stefania Bulotta; Olga Chiappetta; Raffaella Geracitano;
Cristiana Perrotta; Rossella Russo (concluso)
XVII CICLO: Cinzia Pelle; Alessandro Rufini; Rosanna Tartaglione
XVIII CICLO: Clara De Palma; Micaela Gliozzi; Jessica Maiuolo; Elisa Siviglia
XIX CICLO: Andrea Cerullo; Alessandra Levato; Cinzia Mazzei; Paola Tucci
XX CICLO: Vincenza Bagetta; Simona Maida; Paola Spagnuolo
XXI CICLO: Vincenza Fratto; Valeria Iolanda Visalli

f) PRODUZIONE SCIENTIFICA DOTTORANDI

1. BERNARDINI S., MELINO G., CORTESE C., BALLERINI S., ANNICCHIARICO-PETRUZZELLI M., BERNASSOLA F., CORAZZARI M. and FEDERICI G. (1999). Modulation of glutathione transferase P1-1 activity by retinoic acid in neuroblastoma cells. *J Cell Biochem.* 75, 375-381 (I.P. 2.946).
2. DE LAURENZI V.D., CATANI M.V., TERRINONI A., CORAZZARI M., MELINO G., COSTANZO A., LEVRERO M. and KNIGHT R.A. (1999). Additional complexity in p73: induction by mitogens in lymphoid cells and

- identification of two new splicing variants epsilon and zeta. *Cell Death Differ.* 6, 389-390 (I.P. 8.192).
3. LOVAT P.E., ANNICCHIARICO-PETRUZZELLI M., CORAZZARI M., DOBSON M.G., MALCOLM A.J., PEARSON A.D., MELINO G. and REDFERN C.P. (1999). Differential effects of retinoic acid isomers on the expression of nuclear receptor co-regulators in neuroblastoma. *FEBS Lett.* 445, 415-419 (I.P. 3.843).
 4. CORASANITI MT., STRONGOLI M.C., PICCIRILLI S., NISTICÒ R., COSTA A., BILOTTA A., TURANO P., FINAZZI-AGRÒ A. and BAGETTA G. (2000). Apoptosis induced by gp120 in the neocortex of rat involves enhanced expression of cyclooxygenase type 2 (COX-2) and is prevented by NMDA receptor antagonists and by the 21-aminosteroid U-74389G. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 274, 664-669 (I.P. 2.904).
 5. NUCCI C., PICCIRILLI S., RODINÒ P., NISTICÒ R., GRANDINETTI M., CERULLI L., LEIST M., NICOTERA P. and BAGETTA G. (2000). Apoptosis in the dorsal lateral geniculate nucleus after monocular deprivation involves glutamate signalling, NO production and PARP activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 278, 360-367 (I.P. 2.904).
 6. MELINO G., CATANI M.V., CORAZZARI M., GUERRIERI P. and BERNASSOLA F. (2000). Nitric oxide can inhibit apoptosis or switch it into necrosis. *Cell Mol Life Sci.* 57, 612-22 Review (I.P. 4.812).
 7. MELINO G., BERNASSOLA F., CATANI M.V., ROSSI A., CORAZZARI M., SABATINI S., VILBOIS F. and GREEN D.R. (2000).

Nitric oxide inhibits apoptosis via AP-1-dependent CD95L transactivation. *Cancer Res.* 60, 2377-2383 (I.P. 7.690).

8. CORASANITI MT., PICCIRILLI S., PAOLETTI A., NISTICÒ R., STRINGARO A.R., MALORNI W., FINAZZI-AGRÒ A. and BAGETTA G. (2001). Evidence that the HIV-1 coat protein gp120 causes neuronal apoptosis in the neocortex of rat via a mechanism involving CXCR4 chemokine receptor. *Neurosci. Lett.* 312, 67-70 (I.P. 2.019).
9. MOLLACE V., MUSCOLI C., PALMA E., IANNONE M., GRANATO T., NISTICÒ R. and ROTIROTI D. (2001). Central cardiovascular responses induced by interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha infused into nucleus tractus solitarii, nucleus parabrachialis medialis and third cerebral ventricle of normotensive rats. *Neurosci Lett.* 314, 53-56 (I.P. 2.019).
10. MOLLACE V., NOTTET H.S., CLAYETTE P., TURCO M.C., MUSCOLI C., SALVEMINI D. and PERNO C.F. (2001). Oxidative stress and neuroAIDS: triggers, modulators and novel antioxidants. *Trends Neurosci.* 24, 411-416 Review (I.P. 14.794).
11. BULOTTA S., BARSACCHI R., ROTIROTI D., BORGESSE N. and CLEMENTI E. (2001). Activation of the endothelial nitric-oxide synthase by tumor necrosis factor-alpha. A novel feedback mechanism regulating cell death. *J. Biol. Chem.* 276, 6529-6536 (I.P. 6.355).

12. BERNASSOLA F., CATANI M.V., CORAZZARI M., ROSSI A. and MELINO G. (2001). Inactivation of multiple targets by nitric oxide in CD95-triggered apoptosis. *J. Cell Biochem.* 82, 123-133. (I.P. 6.355).
13. BAGETTA G., PAOLETTI A.M., LETA A., DEL DUCA C., NISTICÒ R., ROTIROTI D. and CORASANITI MT. (2002). Abnormal expression of neuronal nitric oxide synthase triggers limbic seizures and hippocampal damage in rat. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 291, 255-260 (I.P. 2.904).
14. NUCCI C., PICCIRILLI S., NISTICÒ R., CERULLI L. and BAGETTA G. (2002). Excitotoxic mechanisms of apoptosis in the mammalian visual system following monocular visual deprivation. *Pharmacol. & Toxicol.* 91, 153-157 (I.P. 1.342).
15. MOLLACE V., MUSCOLI C., IANNONE M., PALMA E., ROTIROTI D., ROMEO F., NISTICÒ R. and SALVEMINI D. (2002). Dexamethasone inhibits the inducible bioconversion of glyceryl trinitrate to nitric oxide. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 39, 544-51 (I.P. 1.576).
16. MOLLACE V., SALVEMINI D., RILEY DP., MUSCOLI C., IANNONE M., GRANATO T., MASUELLI L., MODESTI A., ROTIROTI D., NISTICÒ R., BERTOLI A., PERNO C.F. and AQUARO S. (2002). The contribution of oxidative stress in apoptosis of human-cultured astroglial cells induced by supernatants of HIV-1-infected macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 7, 65-72 (I.P. 4.224).

17. SALVEMINI D., MUSCOLI C., RILEY D.P. and CUZZOCREA S. (2002). Superoxide dismutase mimetics. *Pulm Pharmacol Ther.* 15, 439-447 Review (I.P. 1.974).
18. MUSCOLI C., SALVEMINI D., PAOLINO D., IANNONE M., PALMA E., CUFARI A., ROTIROTI D., PERNO C.F., AQUARO S. and MOLLACE V. (2002). Peroxynitrite decomposition catalyst prevents apoptotic cell death in a human astrocytoma cell line incubated with supernatants of HIV-infected macrophages. *BMC Neurosci.* 3, 13.
19. MUSCOLI C., FRESTA M., CARDILE V., PALUMBO M., RENIS M., PUGLISI G., PAOLINO D., NISTICÒ S., ROTIROTI D. and MOLLACE V. (2002). Ethanol-induced injury in rat primary cortical astrocytes involves oxidative stress: effect of idebenone. *Neurosci Lett.* 329, 21-24 (I.P. 2.019).
20. BARSACCHI R., PERROTTA C., SESTILI P., CANTONI O., MONCADA S. and CLEMENTI E. (2002). Cyclic GMP-dependent inhibition of acid sphingomyelinase by nitric oxide: an early step in protection against apoptosis. *Cell Death Differ.* 9, 1248-1255 (I.P. 8.192).
21. LOVAT P.E., OLIVERIO S., RANALLI M., CORAZZARI M., RODOLFO C., BERNASSOLA F., AUGHTON K., MACCARRONE M., HEWSON Q.D., PEARSON A.D., MELINO G., PIACENTINI M. and REDFERN C.P. (2002). GADD153 and 12-lipoxygenase mediate fenretinide-induced apoptosis of neuroblastoma. *Cancer Res.* 62, 5158-5167 (I.P. 7.690).

22. BERNASSOLA F., FEDERICI M., CORAZZARI M., TERRINONI A., HRIBAL M.L., DE LAURENZI V., RANALLI M., MASSA O., SESTI G., MCLEAN W.H., CITRO G., BARBETTI F. and MELINO G. (2002). Role of transglutaminase 2 in glucose tolerance: knockout mice studies and a putative mutation in a MODY patient. *FASEB J.* 16, 1371-1378 (I.P. 6.820).
23. BERNASSOLA F., BOUMIS G., CORAZZARI M., BERTINI G., CITRO G., KNIGHT R.A., AMICONI G. and MELINO G. (2002). Osmotic resistance of high-density erythrocytes in transglutaminase 2-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 291, 1123-1127 (I.P. 2.904).
24. MOLLACE V., IANNONE M., MUSCOLI C., PALMA E., GRANATO T., MODESTI A., NISTICÒ R., ROTIROTI D. and SALVEMINI D. (2003). The protective effect of M40401, a superoxide dismutase mimetic, on post-ischemic brain damage in Mongolian gerbils. *BMC Pharmacol.* 3, 8.
25. MOLLACE V., IANNONE M., MUSCOLI C., PALMA E., GRANATO T., RISPOLI V., NISTICÒ R., ROTIROTI D. and SALVEMINI D. (2003). The role of oxidative stress in paraquat-induced neurotoxicity in rats: protection by non peptidyl superoxide dismutase mimetic. *Neurosci. Lett.* 335, 163-166 (I.P. 2.019).
26. MUSCOLI C., CUZZOCREA S., RILEY D.P., ZWEIER J.L., THIEMERMANN C., WANG Z.Q. and SALVEMINI D. (2003). On the selectivity of superoxide dismutase mimetics and its importance in

pharmacological studies. *Br J Pharmacol.* 140, 445-460. Review (I.P. 3.325).

27. CORASANITI MT., BELLIZZI C., RUSSO R., COLICA C., AMANTEA D. and DI RENZO G. (2003). Caspase-1 inhibitors abolish deleterious enhancement of COX-2 expression induced by HIV-1 gp120 in human neuroblastoma cells. *Toxicology Letters*, 139, 213-219 (I.P. 2.571).
28. CATANI V., CORASANITI MT., RANALLI M., AMANTEA D., LITOVCHICK A., LAPIDOT A. and MELINO G. (2003). The Tat antagonist neomycin B hexa-arginine conjugate inhibits gp-120-induced death of human neuroblastoma cells. *J. Neurochem.* 84, 1237-1245 (I.P. 4.824).
29. BARSACCHI R., PERROTTA C., BULOTTA S., MONCADA S., BORGESE N. and CLEMENTI E. (2003). Activation of endothelial nitric-oxide synthase by tumor necrosis factor-alpha: a novel pathway involving sequential activation of neutral sphingomyelinase, phosphatidylinositol-3' kinase, and Akt. *Mol. Pharmacol.* 63, 886-895 (I.P. 0.950).
30. PAOLUCCI C., BURASTERO S.E., ROVERE-QUERINI P., DE PALMA C., FALCONE S., PERROTTA C., CAPOBIANCO A., MANFREDI A.A. and CLEMENTI E. (2003). Synergism of nitric oxide and maturation signals on human dendritic cells occurs through a cyclic GMP-dependent pathway. *J. Leukoc. Biol.* 73, 253-262 (I.P. 4.224).
31. CORASANITI MT., BELLIZZI C., RUSSO R., COLICA C., AMANTEA D. and DI RENZO G. (2003). Caspase-1 inhibitors abolish deleterious

enhancement of COX-2 expression induced by HIV-1 gp120 in human neuroblastoma cells. *Toxicol Lett.* 139, 213-219. (I.P: 2.571).

32. GERACITANO R., PAOLUCCI E., PRISCO S., GUATTEO E., ZONA C., LONGONE P., AMMASSARI-TEULE M., BERNARDI G., BERRETTA N. and MERCURI N.B. (2003). Altered long-term corticostriatal synaptic plasticity in transgenic mice overexpressing human CU/ZN superoxide dismutase (GLY(93)-->ALA) mutation. *Neuroscience* 118, 399-408. (I.P. 3.456).
33. BAGETTA G., PALMA E., PICCIRILLI S., DEL DUCA C., MORRONE L.A., NAPPI G., CORASANITI MT. and DOLLY J.O. (2004). Involvement of a glutamatergic mechanism in δ -dendrotoxin-induced hippocampal neuronal cell loss in rat. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 94, 132-138 (I.P. 0.318).
34. BAGETTA G., PICCIRILLI S., DEL DUCA C., MORRONE L.A., ROMBOLÀ L., NAPPI G., DE ALBA J., KNOWLES R.G. and CORASANITI M.T. (2004). Inducible nitric oxide synthase is involved in the mechanisms of cocaine enhanced neuronal apoptosis induced by HIV-1 gp120 in the neocortex of rat. *Neurosci. Lett.* 356, 183-186 (I.P. 2.019).
35. TERRINONI A., RANALLI M., CADOT B., LETA A., BAGETTA G., VOUSDEN K.H. and MELINO G. (2004). p73-alpha is capable of inducing scotin and ER stress. *Oncogene.* 23, 3721-3725 (I.P. 6.318).
36. TERRINONI A., LETA A., PEDICELLI C., CANDI E., RANALLI M., PUDDU P., PARADISI M., ANGELO C., BAGETTA G. and MELINO G.

- (2004). A novel recessive connexin 31 (gjb3) mutation in a case of erythrokeratoderma variabilis. *J. Invest. Dermatol.* 122, 837-839 (I.P. 4.238).
37. RUFINI A., VILBOIS F., PARADISI A., ODDI S., TARTAGLIONE R., LETA A., BAGETTA G., GUERRIERI P., MELINO G. AND CANDI E. (2004). Transglutaminase 5 is acetylated at the N-terminal end. *Amino Acids* 26, 425-30 (I.P. 2.000).
38. MACCARRONE M., PICCIRILLI S., BATTISTA N., DEL DUCA C., NAPPI G., CORASANITI MT., FINAZZI-AGRÒ A. and BAGETTA G. (2004). Enhanced anandamide degradation is associated to delayed neuronal apoptosis. *J. Neurochem.* 89, 1293-1300 (I.P. 4.824).
39. BAGETTA G., CHIAPPETTA O., AMANTEA D., IANNONE M., ROTIROTI D., COSTA A., NAPPI G. and CORASANITI MT. (2004). Estradiol reduces cytochrome c translocation and minimizes hippocampal damage caused by transient global ischemia in rat. *Neurosci. Lett.* 368, 87-91 (I.P. 2.019).
40. MUSCOLI C., SACCO I., ALECCE W., PALMA E., NISTICÒ R., COSTA N., CLEMENTI F., ROTIROTI D., ROMEO F., SALVEMINI D., MEHTA J.L. and MOLLACE V. (2004). The protective effect of superoxide dismutase mimetic M40401 on balloon injury-related neointima formation: role of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 311, 44-50 (I.P. 4.335).
41. FALCONE S., PERROTTA C., DE PALMA C., PISCONTI A., SCIORATI C., CAPOBIANCO A., ROVERE-QUERINI P., MANFREDI

- A.A. and CLEMENTI E. (2004). Activation of acid sphingomyelinase and its inhibition by the nitric oxide/cyclic guanosine 3',5'-monophosphate pathway: key events in Escherichia coli-elicited apoptosis of dendritic cells. *J. Immunol.* 173, 4452-4463 (I.P. 6.486).
42. PERROTTA C., FALCONE S., CAPOBIANCO A., CAMPOREALE A., SCIORATI C., DE PALMA C., PISCONTI A., ROVERE-QUERINI P., BELLONE M., MANFREDI A.A. and CLEMENTI E. (2004). Nitric oxide confers therapeutic activity to dendritic cells in a mouse model of melanoma. *Cancer Res.* 64, 3767-3771 (I.P. 7.690).
43. PALMA E., MUSCOLI C., MANCUSO E., SCULCO F., SACCO I., ALECCE W., COSTA N., COLICA C., CRISTIANO D., ROTIROTI D. and MOLLACE V. (2004). The role of nitrinergic connections in central cardiovascular responses mediated by physostigmine infused into posterior hypothalamus. *Neurosci Lett.* 368, 112-115. (I.P. 2.019).
44. CELANO M., CALVAGNO M.G., BULOTTA S., PAOLINO D., ARTURI F., ROTIROTI D., FILETTI S., FRESTA M. and RUSSO D. (2004). Cytotoxic effects of gemcitabine-loaded liposomes in human anaplastic thyroid carcinoma cells. *BMC Cancer.* 4, 63. (I.P. 2.290).
45. MIDDEI S., GERACITANO R., CAPRIOLI A., MERCURI N. and AMMASSARI-TEULE M. (2004). Preserved fronto-striatal plasticity and enhanced procedural learning in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease overexpressing mutant hAPP^{swe}. *Learn Mem.* 11, 447-452. (I.P. 4.694).

46. GERACITANO R., FEDERICI M., PRISCO S., BERNARDI G. and MERCURI N.B. (2004). Inhibitory effects of trace amines on rat midbrain dopaminergic neurons. *Neuropharmacology*. 46, 807-814. (I.P. 3.734).
47. CADOT B., RUFINI A., PIETRONI V., RAMADAN S., GUERRIERI P., MELINO G. and CANDI E. (2004). Overexpressed transglutaminase 5 triggers cell death. *Amino Acids*. 26, 405-408. (I.P. 2.00).
48. MUSCOLI C., VISALLI V., COLICA C., NISTICÒ R., PALMA E., COSTA N., ROTIROTI D., NISTICÒ G. and MOLLACE V. (2005). The effect of inflammatory stimuli on NMDA-related activation of glutamine synthase in human cultured astroglial cells. *Neurosci. Lett.* 373, 184-188 (I.P. 2.019).
49. PERROTTA C., DE PALMA C., FALCONE S., SCIORATI C. and CLEMENTI E. (2005). Nitric oxide, ceramide and sphingomyelinase-coupled receptors: a tale of enzymes and messengers coordinating cell death, survival and differentiation. *Life Sci.* 77, 1732-1739 (I.P. 2.158).
50. BULOTTA S., PERROTTA C., CERULLO A., DE PALMA C., CLEMENTI E. and BORGESE N. (2005). A cellular system to study the role of nitric oxide in cell death, survival, and migration. *Neurotoxicology* 26, 841-845 (I.P. 2.500).
51. NASSAR M.A., LEVATO A., STIRLING L.C. and WOOD J.N. (2005). Neuropathic pain develops normally in mice lacking both Nav1.7 and Nav1.8. *Mol. Pain* 1, 24.

52. MUSCOLI C., VISALLI V., COLICA C., NISTICÒ R., PALMA E., COSTA N., ROTIROTI D., NISTICÒ G. and MOLLACE V. (2005). The effect of inflammatory stimuli on NMDA-related activation of glutamine synthase in human cultured astroglial cells. *Neurosci Lett.* 373, 184-188. (I.P. 2.019).
53. LOVAT P.E., CORAZZARI M., DI SANO F., PIACENTINI M. and REDFERN C.P. (2005). The role of gangliosides in fenretinide-induced apoptosis of neuroblastoma. *Cancer Lett.* 228, 105-110. Review (I.P. 2.938).
54. CORAZZARI M., LOVAT P.E., OLIVERIO S., DI SANO F., DONNORSO R.P., REDFERN C.P. and PIACENTINI M. (2005). Fenretinide: a p53-independent way to kill cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 331, 810-815. Review (I.P. 2.904).
55. GERACITANO R., TOZZI A., BERRETTA N., FLORENZANO F., GUATTEO E., VISCOMI M.T., CHIOLO B., MOLINARI M., BERNARDI G. and MERCURI N.B. (2005). Protective role of hydrogen peroxide in oxygen-deprived dopaminergic neurones of the rat substantia nigra. *J Physiol.* 568, 97-110.
56. GUATTEO E., MARINELLI S., GERACITANO R., TOZZI A., FEDERICI M., BERNARDI G. and MERCURI NB. (2005). Dopamine-containing neurons are silenced by energy deprivation: a defensive response or beginning of cell death? *Neurotoxicology.* 26, 857-868 Review (I.P. 2.500).

57. BERRETTA N., FREESTONE P.S., GUATTEO E., DE CASTRO D., GERACITANO R., BERNARDI G., MERCURI NB. and LIPSKI J. (2005). Acute effects of 6-hydroxydopamine on dopaminergic neurons of the rat substantia nigra pars compacta in vitro. *Neurotoxicology*. 26, 869-881 (I.P. 2.500).
58. FEDERICI M., GERACITANO R., BERNARDI G. and MERCURI NB. (2005). Actions of methylphenidate on dopaminergic neurons of the ventral midbrain. *Biol Psychiatry*. 57, 361-365 (I.P. 6.159).
59. FEDERICI M., GERACITANO R., TOZZI A., LONGONE P., DI ANGELANTONIO S., BENGTSON C.P., BERNARDI G. and MERCURI NB. (2005). Trace amines depress GABA B response in dopaminergic neurons by inhibiting G-betagamma-gated inwardly rectifying potassium channels. *Mol Pharmacol*. 67, 1283-1290 (I.P. 5.080).
60. CORASANITI MT., RUSSO R., AMANTEA D., GLIOZZI M., SIVIGLIA E., STRINGARO A.R., MALORNI W., MELINO G. and BAGETTA G. (2005). Neuroprotection by the caspase-1 inhibitor Ac-YVAD-(acyloxy)mk in experimental neuroAIDS is independent from IL-1beta generation. *Cell Death Differ*. 12 Suppl 1, 999-1001 (I.P. 7.785).
61. RUSSO R., NAVARRA M., MAIUOLO J., ROTIROTI D., BAGETTA G. and CORASANITI MT. (2005). 17beta-Estradiol Protects SH-SY5Y Cells Against HIV-1 gp120-Induced Cell Death: Evidence for a Role of Estrogen Receptors. *Neurotoxicology*. 26, 905-913 (I.P. 2.576).

62. CORASANITI MT., AMANTEA D., RUSSO R., PICCIRILLI S., LETA A., CORAZZARI M., NAPPI G. and BAGETTA G. (2005). 17beta-estradiol reduces neuronal apoptosis induced by HIV-1 gp120 in the neocortex of rat. *Neurotoxicology* 26, 893-903 (I.P. 2.576).
63. AMANTEA D., RUSSO R., BAGETTA G. and CORASANITI MT. (2005). From clinical evidence to molecular mechanisms underlying neuroprotection afforded by estrogens. *Pharmacol Res.* 52, 119-132. Review (I.P. 2.096).
64. NUCCI C., TARTAGLIONE R., ROMBOLÀ L., MORRONE L.A., FAZZI E. and BAGETTA G. (2005). Neurochemical evidence to implicate elevated glutamate in the mechanisms of high intraocular pressure (IOP)-induced retinal ganglion cell death in rat. *Neurotoxicology* 26, 935-941 (I.P. 2.576).
65. FEZZA F., GASPERI V., MAZZEI C. and MACCARRONE M. (2005). Radiochromatographic assay of N-acyl-phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D activity. *Anal. Biochem.* 339, 113-120 (I.P. 2.670).
66. CIONE E., TUCCI P., SENATORE V., IOELE G. and GENCHI G. (2005). Binding of all-trans-retinoic acid to MLTC-1 proteins. *Mol. Cell Biochem.* 276, 55-60 (I.P. 1.681).
67. CIONE E., TUCCI P., CHIMENTO A., PEZZI V. and GENCHI G. (2005). Retinoylation reaction of proteins in Leydig (TM-3) cells. *J. Bioenerg Biomembr.* 37, 43-48 (I.P. 2.634).

68. GASPERI V., FEZZA F., SPAGNUOLO P., PASQUARIELLO N. and MACCARRONE M. (2005). Further insights into the regulation of human FAAH by progesterone and leptin implications for endogenous levels of anandamide and apoptosis of immune and neuronal cells. *Neurotoxicology* 26, 811-817 (I.P. 2.576).

g) FINANZIAMENTI

- XIV Ciclo n° 1 borsa MURST (borsa di attivazione con Decreto MURST)
n° 2 borse Regione Calabria
- XV Ciclo n° 2 borsa Università Magna Graecia di Catanzaro; n° 1 borsa ACRAF SpA
- XVI Ciclo n° 2 borse Università Magna Graecia di Catanzaro; n° 1 borsa FSE; n° 1 borsa IRCCS Santa Lucia di Roma
- XVII Ciclo n° 1 borsa Università della Calabria; n° 1 borsa Università Magna Graecia di Catanzaro; n° 1 borsa Università di Roma “Tor Vergata”
- XVIII Ciclo n° 3 borse Università della Calabria; n° 1 borsa Università Magna Graecia di Catanzaro
- XIX Ciclo n° 2 borse Università della Calabria; n° 1 borsa Università Magna Graecia di Catanzaro
- XX Ciclo n° 2 borse Università della Calabria; n° 1 borsa Università Magna Graecia di Catanzaro
- XXI Ciclo n° 1 borsa Università della Calabria; n° 1 borsa MIUR

h) SBOCCHI PROFESSIONALI DOTTORATI

XIV Ciclo: dei tre dottori di ricerca uno è risultato vincitore di concorso per l'assegnazione di un assegno di ricerca biennale presso l'Università di Catanzaro; un altro è risultato vincitore di un concorso per tecnico laureato presso l'Università di Roma Tor Vergata; il terzo è ricercatore a contratto presso l'Istituto Nazionale delle Malattie Infettive "Lazzaro Spallanzani".

XV Ciclo: dei tre dottori di ricerca uno è risultato vincitore di concorso per l'assegnazione di un assegno di ricerca biennale presso l'Università della Calabria; uno è ricercatore universitario (SSD BIO/14 Farmacologia) presso l'Università Magna Graecia di Catanzaro; il terzo è in attesa di collocazione.

XVI Ciclo: dei cinque dottori di ricerca uno è risultato vincitore di una borsa post-dottorato presso l'Università di Oxford; un altro è risultato vincitore di un'assegno di ricerca presso l'Università di Milano; un altro ha continuato l'attività di ricerca presso il "The Burnham Institute", La Jolla (USA); altri due, per problemi di salute o per astensione obbligatoria dal lavoro, discuteranno la tesi di dottorato l'anno successivo.

8. *Attività Didattica ed Organizzativa*

a) **CONGRESSI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI**

I Workshop on Apoptosis in Experimental Medicine. Arcavacata di Rende (Italy), 19 Marzo, 1996

Main Speakers: Malorni W. (Italy), Piacentini M. (Italy), Melino G. (Italy), Bagetta G. (Italy), Nicotera P.L. (Germany).

Organizing Committee: Bagetta G. (Italy), Caroleo M.C. (Italy), Corasaniti M.T. (Italy), Lanzino M. (Italy), Mollace V. (Italy).

II International Parghelia Symposium on Nitric oxide and the cell: Proliferation, Differentiation and Death. Parghelia (Italy) 15-17 September, 1996

Main Speakers: Moncada S. (U.K.), Feelisch M. (Germany), Wilson M.T. (U.K.), Brown G.C. (U.K.), Stamler J.S. (USA), Di Simplicio P. (Italy), Beckman J.S. (USA), Guittet O. (France), Liew F.Y. (U.K.), Sautebin L. (Italy), Bentivoglio M. (Italy), Mollace V. (Italy), Peunova N. (USA), Clementi E. (Italy), Enikolopov G. (USA), Kendrick K.M. (U.K.), Fedele E. (Italy), Billiar T.R. (USA), Calmels S. (France), Brüne B. (Germany), Loweth A.C. (U.K.), Richter C. (Switzerland), Nicotera P. (Italy), Ponte J.F. (USA), Bagetta G. (Italy), Melino G. (Italy).

Scientific Committee: Moncada S. (U.K.), Higgs A., Bagetta G. (Italy).

Organizing Committee: Rotiroti D. (Italy), Di Renzo G.F. (Italy), Bagetta G. (Italy), De Sarro G.B. (Italy).

Satellite Symposium of the VI Meeting of the International Neurotoxicology Association on Neurotoxicity and neurodegeneration: biological links. Soverato (Italy) 25-28 June, 1997

Main Speakers: Widner H. (Lund), Pasinetti G.M. (USA), Pistritto G. (Italy), Bagetta G. (Italy), Scorziello A. (Italy), Gorio A. (Italy), Di Monte D. (Sunnyvale), Behl C. (Germany), Cattabeni F. (Italy), Cory-Slechta D.A. (Rochester), Aloe L. (Italy), Costa L.G. (Seattle), Cuomo V. (Italy), Fox D. (Houston), Annunziato L. (Italy), Leist M. (Germany).

Scientific Committee: Bagetta G. (Italy), Costa L.G. (WA), Crammer J. (AR), Di Monte D. (CA), Manzo L. (Italy).

Organizing Committee: Bagetta G. (Italy), De Sarro G.B. (Italy), Di Renzo G.F. (Italy), Rotiroti D. (Italy).

VI International Symposium on Neurotoxins in Neurobiology. Parghelia (Italy) 2-6 September, 1997

The cholinergic system is extremely important in organism life since it controls and finetunes important functions of the central and peripheral nervous system, mostly by presynaptically controlling the release of a number of neurotransmitters including GABA, dopamine, glutamate and acetylcholine. It is, thus, not surprising that animals have developed a large variety of toxins targeted to key cholinergic transmission namely pre- and post- synaptic nicotinic and muscarinic receptors, acetylcholine esterase (AChE), molecules involved in neurotransmitter storage and release. These toxins are extremely powerful tools for understanding the functions of the targeted molecules and as reference components on which to model new and more selective drugs for intervening on the cholinergic system (see, for example, new drugs for Alzheimer disease

treatment or against smoking addiction, but also more selective insecticides). These concepts formed the interest of the introductory section of the VIth Symposium of an International series on Neurotoxins in Neurobiology. The first part of the symposium, infact, deal with the contribution of toxins to the understanding of neuronal nicotinic receptors. Although the structure of nicotinic receptors has been accurately described by Unwin (1993, 1995) at high resolution, both in the open and closed state, its definition at atomic level is not possible due to the impossible task of obtaining a crystallised structure of this complex molecule. For example, Prof. Dolly (University of London) and Prof. Montecucco (University of Padova) illustrate how deciphering the fundamental process of exocytotic release of trasmitters as been aided by the use of *Botulinum* and *Tetanus* neurotoxins. The last session of the Symposium is dedicated to the characterization of the acitvity of natural neurotoxins that can either act on signal trasduction proteins, such as ion channels and G-protein coupled receptors, or on the metabolic pathways of the brain. In particular, Prof. Jenner (Kings College, London) discusses the possible role of cytochrome P-450 isoforms in the pathogenesis of Parkinson's disease. This, on the basis of the ability of P-450 isoforms metabolise the selective nigral toxin MPTP and to generate endogenous neurotoxin.

Main Speakers: Lunt G.G. (U.K.), Clementi F. (Italy), Ménez A. (France), Wonnacott S. (U.K.), Blagbrough I.S. (U.K.), Dajas F. (Uruguay), Bon C. (France), Dolly J.O. (U.K.), Montecucco C. (Italy), Grasso A. (Italy), Sher E. (Italy), Usherwood P.N.R. (U.K.), Bagetta G. (Italy), Smith L.A. (U.S.A.), Béress L. (Germany), Escalona de Motta G. (U.S.A.), Onali P. (Italy), Karlsson E. (Sweden), Vaccai A. (Italy), Jenner P. (U.K.), Harvey A.L. (U.K.).

International Scientific Committee: Dantzer R. (France), Melino G.(Italy), Nicotera P. (U.K.), Poole S. (U.K.).

Organizing Committee: Bagetta G. (Italy), Grasso A. (Italy), Menichini F. (Italy), Passafaro M. (Italy), Rotiroti D. (Italy), Rufini F. (Italy).

I European Conference on Calcium signalling in the cell nucleus. Parghelia (Italy) 4-8 October, 1997

Main Speakers: Mason W.T., Rizzuto R., Campbell A.K., Bolsover S., Himpens B., Bootman M.D., Melchior F., Oberleithner H., Greber U.F., Clapham D.E., Vann L., Schwaller B., Divecha N., Bustamante J.O., Malviya A.N., Santella L., Peterson O.H., Nitschke R., Means A.R., Hanover J.A., Bachs O., Agell N., Davis T.N., Rao A., Aebi U., Finkbeiner S., Tao X., Bading H., Grundström T., Healy J.I., Kingsbury T.J., Deisseroth K., Guerini D., McKeon F., Nicotera P., Mellgren R.L., Cidlowski J.A., Melino G., Clementi E., Knippers R.

Organizing Committee: Bachs O., Carafoli E., Nicotera R., Santella L.

Local Organizing Committee: Bagetta G., Rotiroti D.

II Workshop on Apoptosis in Biology and Medicine: Role of Nitric oxide. Arcavacata di Rende (Italy), 30 Marzo, 1998

Main Speakers: Knowles R. (U.K.), Nicotera P.L. (Germany), Nucci C. (Italy), Melino G. (Italy), Brune B. (Germany), Garcia A. (Spain), Mollace V. (Italy).

Organizing Committee: Andò S. (Italy), Bagetta G. (Italy), Di Renzo G. (Italy), Rotiroti D. (Italy).

III Workshop on Apoptosis in Biology and Medicine. Arcavacata di Rende (Italy), 29 Marzo, 1999

Main Speakers: Nicotera P.L. (Germany), Brune B. (Germany), Melino G. (Italy), Malorni W. (Italy), De Laurenzi V. (Italy), Clementi E. (Italy), Amoroso S. (Italy), Mollace V. (Italy), Schettini G. Bagetta G. (Italy).

Organizing Committee: Andò S. (Italy), Bagetta G. (Italy), Corasaniti M.T. (Italy), Di Renzo G. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Rotiroti D. (Italy).

IV Workshop on Apoptosis in Biology and Medicine: Neuroimmune Links. Arcavacata di Rende (Italy), 27 Marzo, 2000

Main Speakers: Dolly J.O. (U.K.), Nicotera P.L. (Germany), Bagetta G. (Italy), Brune B. (Germany), Clementi E. (Italy), Melino G. (Italy), De Laurenzi V. (Italy), Schettini G. (Italy), Walczak H. (Germany), Spinedi A. (Italy), Ceruti S. (Italy), Tardieu M. (France), Turco C. (Italy), Clayette P. (France), Nottet H. (NL), Perno C.F. (Italy), Mollace V. (Italy).

Organizing Committee: Bagetta G. (Italy), Corasaniti M.T. (Italy), Di Renzo G. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Mollace V. (Italy), Rotiroti D. (Italy).

V Workshop on Apoptosis in Biology and Medicine. Arcavacata di Rende, 29 May, 2001

Tissue-protective strategies that regulate apoptosis will minimise cell loss with a corresponding reduction in disease severity in cases such as stroke patients. Understanding the molecular mechanisms that regulate apoptosis in cells and tissues is therefore essential for the design of new treatments. These and other mechanisms are discussed by outstanding researchers from different European top-ranking institutes in view of their importance in our understanding, as well as the development of novel therapeutic strategies for cell demise or death resistance. For example, Prof. Nicotera P.L., Director of the MRC

Toxicology Center in Leicester (U.K.), presents his work on nitric oxide in regulating neuronal death. Doctor Walczak H., Head of the Apoptosis Laboratory at the DFFZ in Heidelberg (D), introduces the Death Receptors and their regulation of apoptosis.

Main Speakers: Rotilio G. (Italy), Nicotera P. (U.K.), Melino G. (Italy), Bagetta G. (Italy), Riccardi C. (Italy), Piacentini M. (Italy), Brune B. (Germany), Mehmet H. (U.K.), Walczak H. (Germany), Turco C. (Italy), Indiveri C. (Italy), De Laurenzi V. (Italy), Spinedi A. (Italy), Clementi E. (Italy).

Organizing Committee: Andò S. (Italy), Bagetta G. (Italy), Corasaniti M.T. (Italy), Di Renzo G. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Rotiroli D. (Italy).

VI Workshop on Apoptosis in Biology and Medicine. Role of proinflammatory and chemotactic cytokines in normal and pathological brain. Parghelia (Italy) 25-29 May, 2002

The VI Workshop on Apoptosis in Biology and Medicine is organized in the frame of PhD course on Pharmacology and Biochemistry of Cell Death to provide the students with the opportunity to meet with outstanding scientists of worldwide reputation in the field of cell death and to discuss with them their research projects. In fact, the layout of the VI workshop this year incorporates afternoon sessions to allow the students to the third and fourth (final) year course to present their data in the form of poster communications. The topics selected for this four day meeting will range from basic mechanisms of neuronal cell death, the interactions between the immune and nervous systems under normal and pathological conditions, to the development of experimental models of neurodegenerative diseases for the discovery of novel pharmacologic targets for therapeutical intervention.

Honorary Presidents: Finazzi-Agrò (Italy); Garaci E. (Italy), Nisticò G. (Belgium), Preziosi P. (Italy), Venuta S. (Italy).

Main Speakers: Poole S. (U.K.), Palin K. (France), Schettini G. (Italy), Garcia A. (Spain), MacFarlane M. (U.K.), Perry V.H. (U.K.), Memo M. (Italy), Aguzzi A. (Switzerland), Miller F.D. (Canada), Melino G. (Italy), Brune B. (Germany), Riccardi C. (Italy), Nicotera P. (U.K.), Moroni F. (Italy), Lipton S.A. (USA), Gasic G. (USA), Rotilio G. (Italy), Ullrich V. (Germany), Wendel A. (Germany), Annunziato L. (Italy), Lu X. (UK), Schulz J.B. (Germany), Bagetta G. (Italy), Nucci C. (Italy). *International Scientific Committee:* Dantzer R. (France), Melino G. (Italy), Nicotera P. (U.K.), Poole S. (U.K.).

Organizing Committee: Iannone M. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Nisticò R. (Italy), Palma E. (Italy), Paoletti A. (Italy), Rombolà L. (Italy), Morrone L.A., Rombolà L. Chairman: Bagetta G. (Italy).

VII Workshop on Apoptosis in Biology and Medicine: Basic and therapeutic aspects of brain ischemia. University of Calabria 29-30 April, 2003

Main Speakers: De Laurenzi V. (Italy), Nicotera P. (UK), Cattabeni F. (Italy), Mercuri N.B. (Italy), Annunziato L. (Italy), Maura G. (Italy), Knowles R.G. (UK), Pellegrini-Gianpietro (Italy).

Scientific Committee: Andò S. (Italy), Bagetta G. (Italy), Borghese D. (Italy), Cimino M. (Italy), Clementi E. (Italy), Corasaniti M.T. (Italy), Di Renzo G. (Italy), Fiorentini C. (Italy), Genchi G. (Italy), Knight D., Malorni W. (Italy), Melino G. (Italy), Mollace V. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Nicotera P. (Italy), Rotiroti D. (Italy).

Organizing Committee: Iannone M. (Italy), Navarra M. (Italy), Nisticò R. (Italy), Palma E. (Italy), Paoletti A. (Italy), Rombolà L. (Italy).

I International Porto Pirgos Conference on Advances in Neuroscience. Parghelia (Italy), 22-25 September, 2004

Main Speakers: Smith L.A. (USA), Montecucco C. (Italy), Matteoli M. (Italy), Bortolotto Z.A. (UK), Willis W.D., (USA), Poole S. (UK), Sakurada S. (Japan), Aoki K.R. (USA), Pomelli D. (USA), Trimmer JS. (USA), Calabresi P. (Italy), Bazan H.E.P. (USA), Annunziato L. (Italy), Nicotera P. (UK), Chiarugi A. (Italy), Moskowitz M.A. (USA).

Scientific Committee: Bagetta G. (Italy), Corasaniti M.T. (Italy), Dolly O.J. (U.K.), Nicotera P. (U.K.).

Organizing Committee: Amantea D. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Navarra M. (Italy), Nisticò R. (Italy), Palma E. (Italy), Paoletti A. (Italy), Rombolà L. (Italy).

I Workshop on Bergamot R&D: from nutrition to rational application in medicine. Parghelia (Italy) 29-30 April, 2004

The workshop is organized in the frame of the PhD course on Pharmacology and Biochemistry of cell death run in consortium between the University of Calabria and of Catanzaro “Magna Graecia” and the undergraduated course on nutrition science, University of Calabria.

Main Speakers: Nisticò G. (Belgium), Forlot P. (France), Ragusa S. (Italy), Di Giacomo A. (Italy), Dugo G. (Italy), Gabriele B. (Italy), Bonanno G. (Italy), Mollace V. (Italy), Rotilio G. (Italy).

Scientific Committee: Andò S. (Italy), Bagetta G. (Italy), Corasaniti M.T. (Italy), Menichini F. (Italy), Mollace V. (Italy), Ragusa S. (Italy), Rotiroti D. (Italy).

Organizing Committee: Morrone L.A. (Italy), Navarra M. (Italy), Nisticò R. (Italy), Palma E. (Italy), Paoletti A. (Italy), Rombolà L. (Italy), Statti G. (Italy).

Erbe Mediche: dalla ricerca di base alle possibili applicazioni in terapia. Parghelia (Italia), 8 Luglio, 2005

Main Speakers: Alcaro S. (Italy), Pizzimenti F. (Italy), Calapai G. (Italy), Rizzo M. (Italy), Panno M.L. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Mollace V. (Italy), Cuzzocrea S. (Italy), Cimino F. (Italy), Giampaà M. (Italy), Micali S. (Italy), Trombetta D. (Italy), Paolino D. (Italy), Salerno R. (Italy), Mondello M.R. (Italy), Statti G. (Italy), Navarra M (Italy), Nisticò G. (Italy).

Comitato Scientifico: Alcaro S. (Italy), Bagetta G. (Italy), Borghese D. (Italy), Corasaniti M.T. (Italy), Di Renzo G. (Italy), Fresta M. (Italy), Mollace V. (Italy), Panno M.L. (Italy), Ragusa S. (Italy), Rotiroti D. (Italy), Statti G. (Italy).

Comitato Organizzatore: Amantea D. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Navarra M. (Italy), Palma E. (Italy).

VIII Workshop on Apoptosis in Biology and Medicine: Plasticity in pain and death. Parghelia (Italy) 25-26 May, 2005

During the last decade the Workshop on Apoptosis in Biology and Medicine has been devoted to the discussion of hot topics concerned with mechanism of cell death. In particular, from the initial discussion on the biochemical and morfological features of apoptotic cell death and on the techniques developed for their identification, the interest as then been moved to the role of this type of cell demise in the development of human diseases like acute and chronic neurodegenerative disorders (stroke, Parkinson's and Alzheimer diseases, neuroAIDS etc.) and cancer. More recently, the human genome has been deciphered and this has added further simplification to our understanding in this area of biomedical research though the limitations of a pure genomic approach are obvious. Identification, however, of key cellular

effector molecules has opened the proteomic approach to the study of mechanisms of cell death and repair. Quite importantly, death stimuli and effector and repair molecules are shared by neurodegenerative diseases and pain, a worldwide social problem that awaits better therapeutic solutions. Based on this evidence, the VIII Workshop on Apoptosis in Biology and Medicine will be devoted to the understanding of the relationships, if any, between pain mechanisms and cell death processes. The effort and collaboration provided by scientists knowledgeable in the above research areas and coming from top ranking European and USA research institutions have made possible to develop a specific research curriculum for post-graduated students, materialized in a PhD course run since the XIV Cycle at the University of Calabria in consortium with the University of Catanzaro and of Rome “Tor Vergata”; under the frame of this PhD course it is organized also the Workshop on Plasticity in Pain and Death.

Main Speakers: Melino G. (Italy); Berliocchi L. (UK); Mercuri N. (Italy); Grace A. (USA); Maccarrone M. (Italy); Hunt S. (UK); Malcangio M. (UK); Tassorelli C. (Italy).

Scientific Committee: Andò S. (Italy), Bagetta G. (Italy), Berliocchi L. (Italy), Borghese D. (Italy), Corasaniti M.T. (Italy), Di Renzo G. (Italy), Grace A.A. (USA), Genchi G. (Italy), Hunt S.P. (U.K.), Lipton S.A. (USA), Maccarrone M. (Italy), Malcangio M. (Italy), Malori W. (Italy), Melino G. (Italy), Mercuri N.B. (Italy), Mollace V. (Italy), Nicotera P. (UK), Rotiroti D. (Italy), Tassorelli C. (Italy).

Organizing Committee: Amantea D. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Navarra M. (Italy), Nisticò R. (Italy), Palma E. (Italy), Paoletti A. (Italy), Rombolà L. (Italy).

II Workshop sul Bergamotto: Caratterizzazione del profilo neurofarmacologico dell'olio essenziale di bergamotto in modelli

sperimentali in vivo: recenti acquisizioni chimico farmaceutiche e biologiche. Università della Calabria, 15 novembre, 2005

Il workshop è organizzato in collaborazione con l'assessorato Regionale all'Agricoltura, Caccia e Pesca nell'ambito dei corsi di Dottorato di Ricerca in Farmacologia e Biochimica della morte cellulare, Biochimica cellulare ed Azione dei Farmaci in Oncologia, Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica e nell'ambito del Corso di Laurea in Scienza della Nutrizione.

Main speakers: Alcaro S. (Italy), Pizzimenti F. (Italy), Calapai G. (Italy), Rizzo M. (Italy), Panno M.L. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Mollace V. (Italy), Cuzzocrea S. (Italy), Cimino F. (Italy), Giampà M. (Italy), Micali S. (Italy), Trombetta D. (Italy), Paolino D. (Italy), Salerno R. (Italy), Mondello M.R. (Italy), Statti G. (Italy), Navarra M. (Italy),

Comitato Scientifico: Andò S. (Italy), Bagetta G. (Italy), Corasaniti M.T. (Italy), Dugo G. (Italy), Genchi G. (Italy), Menichini F. (Italy), Morrone L.A. (Italy), Ragusa S. (Italy), Rotiroli D. (Italy), Sindona G. (Italy).

Comitato Organizzatore: Amantea D. (Italy), Berliocchi L. (Italy), Navarra M. (Italy), Nisticò R. (Italy), Rombolà L. (Italy).

b) Seminari

“Metabolismo dell'anandamide nel cervello umano”

Dr. Mauro Maccarrone, Università di Roma “Tor Vergata”, Italia; 6 Febbraio **1998**

“*Pharmacology of GABA receptors*”

Prof. Norman G. Bowery, Università di Birmingham, UK; 31 Marzo **1998**

“Neurobiologia delle tossicodipendenze”

Prof. Gaetano Di Chiara, Università di Cagliari, Italia; 30 Aprile **1998**

“Neurotrasmissione inibitoria enterica: dall’ipotesi purinergica al ruolo dell’ossido d’azoto”

Prof. Flavia Mulè, Università della Calabria, Italia; 15 Aprile **1999**

“Electrophysiological studies of graft-induced brain recovery”

Prof. John D. Stephenson, Università di Londra, UK; 30 Aprile **1999**

“Membrane cholesterol and GABA_A receptor: electrophysiological studies”

Prof. Michael A. Simmonds, Università di Londra, U.K.; 3 Aprile **2000**

“Neuroactive steroids and the benzodiazepine receptor: binding studies”

Prof. Michael A. Simmonds, Università di Londra, U.K.; 4 Aprile **2000**

“Ricerca scientifica: sviluppo a livello nazionale ed europeo”

“Meccanismi del controllo subcellulare dell’omeostasi del calcio”

Prof. J. Meldolesi, Università di Milano; Italia, 14 Giugno **2000**

“Human temporal lobe epilepsy & GABA_B receptors”

Dr. A.P. Princivale, Università di Birmingham, UK; 27 Aprile **2003**

“Rilascio di glutammato indotto da trasportatori glicinergerici e GABAergici nel midollo spinale: modificazioni in un modello animale di ALS”

Prof. G. Bonanno, Università di Genova, Italia; 20 Maggio **2003**

“Molecular basis for the therapeutic effectiveness of botulinum toxin”.

Prof. O.J. Dolly, Università Città di Dublino, Irlanda; 28 Novembre **2004**

“Neural communication in health and disease: therapeutics target to K⁺ channels and transmitter release protein”.

Prof. F. Cattabeni, Università of Milano, Italia; 28 Novembre **2004**

“Alzheimer disease: study of the pathogenetic mechanisms in periferal cells”

Prof. F. Moroni, Università di Firenze, Italia; 28 Novembre **2004**

“Role of voltage-operated K⁺ channels in β -amyloid-induced neurodegeneration”

Prof. L. Annunziato, Università di Napoli, Italia; 28 Novembre **2004**

“Modelli animali di emicrania: dalla fisiopatogenesi alla terapia”

Prof. C. Tassorelli, Istituto Neurologico Mondino, Pavia, Italia; 3 Dicembre **2004**

“Il sistema endocannabinoide tra biologia e medicina”

Prof. M. Maccarrone, Università di Teramo, Italia; 3 Dicembre **2004**

“Advances in electronic devices for neuronal activity recording”

Dr. C. Courtice, Università di Londra, U.K.; 31 Agosto **2005**

“Neurofisiofarmacologia dell’induzione dell’LTP nelle fibre muscoidi ippocampali in vitro”

Dott. Robert Nisticò, Università della Calabria, Italia; 30 novembre **2005**

“Risposte elettrofisiologiche indotte da sostanze psicostimolanti ed antidepressive sui neuroni dopaminergici mesencefalici”

Prof. Nicola B. Mercuri, IRCCS Santa Lucia – Roma, Italia; 30 novembre **2005**

“Ruolo fisiopatologico e farmacologico dei canali del K⁺ Di Tipo KCNQ”

Prof. Maurizio Tagliatela, Università del Molise, Italia; 30 novembre **2005**

“Effetti delle statine nell’ischemia cerebrale”

Prof. Mauro Cimino, Università di Urbino, Italia; 30 novembre **2005**

“Neuroinfiammazione e meccanismi di morte cellulare in un modello sperimentale di neuroAIDS”

Dott.ssa Diana Amantea, Università della Calabria, Italia; 30 novembre **2005**

“Meccanismi dell’azione neurotossica dei policlorobifenili (Dcps)”

Prof. Gianfranco Di Renzo, Università di Napoli “Federico II”, Italia; 30 novembre **2005**