

Neuropatologia molecolare

MOLECULAR NEUROPATHOLOGY

Responsabile scientifico: PROF. LUCA COLUCCI-D'AMATO (PA)

Componenti strutturati: PROF. Michele Grieco (PO), PROF. Alessandro Usiello (PA); MariaTeresa Gentile (RTD-A)

Assegnisti e dottorandi: MARIO CAMPANILE, TOMMASO NUZZO, ALESSIA CASAMASSA

Componenti di altri dipartimenti in ateneo: ALESSANDRO MANCINI (RU)

DESCRIZIONE DELLA TEMATICA SCIENTIFICA (obiettivi e linee di ricerca)

Linea 1

Titolo: Meccanismi molecolari di proliferazione, differenziazione e sopravvivenza neurale. Responsabile: Luca Colucci-D'Amato, altri partecipanti del gruppo: MT. Gentile, A. Mancini

Linea 2

Titolo: Ruolo del gene Rhes nella modulazione della funzione striatale e sua implicazione nelle discinesie indotte da L-DOPA nel trattamento del Morbo di Parkinson in modelli animali. Responsabile: Alessandro Usiello

Linea 3

Titolo: Correlati comportamentali associati ai processi di neuroinfiammazione. Responsabile: Alessandro Usiello

Linea 4

Titolo: Impiego di piante superiori per l'individuazione di nuove molecole biologiche di interesse per le patologie tumorali e degenerative del Sistema nervoso. Responsabile: L. Colucci-D'Amato , altri partecipanti del gruppo: MT Gentile, M. Grieco

Linea 5

Titolo: Ruolo del co-fattore trascrizionale ZNF 521 (EHZF) nella differenziazione neuronale ed ematopoietica. Responsabile: Michele Grieco

Linea 6

Titolo: Resistenza alla terapia con farmaci chemioterapici in tumori cerebrali: meccanismi epigenetici e vascolari. Responsabile: L. Colucci D'Amato.; altri partecipanti del gruppo: MT Gentile, A. Mancini, M. Grieco

PROGETTI

PRIN: "L-DOPA-induced Parkinson's disease: new mechanisms and molecular targets"

2017-2020 **Progetto di Ricerca CARIPLO:** "Dysregulation of serine metabolism in physical and cognitive frailty: characterization of a novel pathobiological mechanism potentially amenable to treatment". Ruolo: Co- responsabile di progetto; EURO **126. 000**

2019-2022 **Progetto di Ricerca di Interesse Nazionale PRIN:** "Investigating the brain signature of the embryonic endogenous NMDA and mGLU5 receptors agonist, D-

aspartate, in the development and maturation of cerebral circuitry associated to structural, functional and behavioural phenotypes with relevance to psychiatric disorders”- Ruolo: Responsabile di progetto - Coordinatore Nazionale; EURO **393. 650**

Collaborazioni scientifiche

Prof. Hiroaki Matsui, Department of Molecular and Behavioral Neuroscience, St. Marianna University Graduate School of Medicine, Kawasaki, Giappone.

Prof. Asa Fex Svenningsen, IMM, Dept Neurobiology, University of Southern Denmark, Odense, Danimarca;

Prof. Morten Meyer, IMM, Dept Neurobiology, University of Southern Denmark, Odense, Danimarca;

Prof. Hwan Su Yoon, Laboratory of Evolutionary Biology, Sungkyunkwan University, Department of Biological Science, South Korea.

Prof Tullio Florio, Dipartimento di Medicina interna e specialità mediche, Sezione di Farmacologia, Università di Genova.

Dr. Patrizia Stoppelli, Lab signal Transduction, Istituto Internazionale di Genetica e Biofisica, CNR Napoli

Prof. Giovanni Morrone, Università degli Studi “Magna Graecia” di Catanzaro, Italia.

Prof.ssa Elisabeth Illingworth, Istituto Internazionale di Genetica e Biofisica, CNR Napoli

Prof Paolo Calabresi- Università di Perugia

Prof Manolo Carta- Università di Cagliari

Prof Fabrizio Gardoni- Università di Milano

Prof Angelo Vescovi- Università di Milano Bicocca

Prof Micaela Morelli- Università di Cagliari

Prof Emiliana Borrelli – Università della California Irvine, Stati Uniti d’America

Prof Subramanian Srinivasa- Scripps Florida, Stati Uniti d’America

Prof Gilberto Fisone- Karolinska Institutet, Svezia

Prof.ssa Elena Monti Dipartimento Scienze Teoriche ed Applicate, Università Insubria, Varese.

PUBBLICAZIONI

Pubblicazione 2016-2019

1. Villa V, Thellung S, Corsaro A, Novelli F, Tasso B, **Colucci-D'Amato L**, Gatta E, Tonelli M, Florio T Celecoxib Inhibits Prion Protein 90-231-Mediated Pro-inflammatory Responses in Microglial Cells. **Mol Neurobiol.** 2016 Jan;53(1):57-72. doi: 10.1007/s12035-014-8982-4.
2. Florio E, Keller S, Coretti L, Affinito O, Scala G, Errico F, Fico A, Boscia F, Sisalli MJ, Reccia MG, Miele G, Monticelli A, Scorziello A, Lembo F, **Colucci-D'Amato L**, Minchiotti G, Avvedimento VE, **Usiello A**, Coccozza S, Chiariotti L Tracking the evolution of epialleles during neural differentiation and brain

- development: D-Aspartate oxidase as a model gene. **Epigenetics**. 2017 Jan 2;12(1):41-54. doi: 10.1080/15592294.2016.1260211.
- Milan G, Napoletano S, Pappatà S, Gentile MT, **Colucci-D'Amato L**, Della Rocca G, Maciag A, Rossetti CP, Fucci L, Puca A, Grossi D, Postiglione A, Vitale E. GRN deletion in familial frontotemporal dementia showing association with clinical variability in 3 familial cases. **Neurobiol Aging**. 2017 May;53:193.e9-193.e16. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.
 - Nawa Y, Kaneko H, Oda M, Tsubonoya M, Hiroi T, Gentile MT, **Colucci-D'Amato L**, Takahashi R, Matsui H Functional characterization of the neuron-restrictive silencer element in the human tryptophan hydroxylase 2 gene expression. **J Neurochem**. 2017 Sep;142(6):827-840. doi: 10.1111/jnc.14060. Epub 2017 Jun 13.
 - Gentile MT, Russo R, Pastorino O, Cioffi S, Barbieri F, Illingworth EA, Grieco M, Chambery A, **Colucci-D'Amato L**. Ruta graveolens water extract inhibits cell-cell network formation in human umbilical endothelial cells via MEK-ERK1/2 pathway. **Exp Cell Res**. 2018 Mar 1;364(1):50-58. doi: 10.1016/j.yexcr.2018.01.025. Epub 2018 Jan 31.
 - Freschi A, Hur SK, Valente FM, Ideraabdullah FY, Sparago A, Gentile MT, Oneglia A, Di Nucci D, Colucci-D'Amato L, Thorvaldsen JL, Bartolomei MS, Riccio A, Cerrato F. Tissue-specific and mosaic imprinting defects underlie opposite congenital growth disorders in mice. **PLoS Genet**. 2018 Feb 22;14(2):e1007243. doi: 10.1371/journal.pgen.1007243. eCollection 2018 Feb.
 - Gentile MT, Bifulco M, **Colucci-D'Amato L**. HUVEC Tube-formation Assay to Evaluate the Impact of Natural Products on Angiogenesis **J Vis Exp**. In press 2019
 - Marino MM, Rega C, Russo R, Valletta M, **Gentile MT**, Esposito S, Baglivo I, De Feis I, Angelini C, Xiao T, Felsenfeld G, Chambery A, Pedone PV. Interactome mapping defines BRG1, a component of the SWI/SNF chromatin remodeling complex, as a new partner of the transcriptional regulator CTCF. **J Biol Chem**. 2019 Jan 18;294(3):861-873. doi: 10.1074/jbc.RA118.004882.
 - Tsuchida N, Murugan AK, **Grieco M** Kirsten Ras* oncogene: significance of its discovery in human cancer research. **Oncotarget**. 2016 Jul 19;7(29):46717-46733. doi:10.18632/oncotarget.8773.
 - Tsuchida N, Ikeda MA, Ishino Y, **Grieco M**, Vecchio G. FUCA1 is induced by wild-type p53 and expressed at different levels in thyroid cancers depending on p53 status. **Int J Oncol**. 2017 Jun;50(6):2043-2048. doi: 10.3892/ijo.2017.3968. Epub 2017 Apr 20.
 - Nuzzo T, Feligioni M, Cristino L, Pagano I, Marcelli S, Iannuzzi F, Imperatore R, D'Angelo L, Petrella C, Carella M, Pollegioni L, Sacchi S, Punzo D, De Girolamo P, Errico F, Canu N, **Usiello A**. Free d-aspartate triggers NMDA receptor-dependent cell death in primary cortical neurons and perturbs JNK activation, Tau

- phosphorylation, and protein SUMOylation in the cerebral cortex of mice lacking d-aspartate oxidase activity. **Exp Neurol.** 2019 Feb 26;317:51-65. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.02.014.
12. AMPA receptor expression in mouse testis and spermatogonial GC-1 cells: A study on its regulation by excitatory amino acids. Santillo A, Falvo S, Di Fiore MM, Di Giacomo Russo F, Chieffi P, **Usiello A**, Pinelli C, Baccari GC. **J Cell Biochem.** 2019 Feb 14. doi: 10.1002/jcb.28382.
13. De Iure A, Napolitano F, Beck G, Quiroga Varela A, Durante V, Sciacaluga M, Mazzocchetti P, Megaro A, Tantucci M, Cardinale A, Punzo D, Mancini A, Costa C, Ghiglieri V, Tozzi A, Picconi B, Papa SM, **Usiello A**, Calabresi P. Striatal spreading depolarization: Possible implication in levodopa-induced dyskinetic-like behavior. **Movement Disorders** 2019 Feb 13. doi: 10.1002/mds.27632.
14. Nicoletti CG, Monteleone F, Marfia GA, **Usiello A**, Buttari F, Centonze D, Mori F. Oral D-Aspartate enhances synaptic plasticity reserve in progressive multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis.** 2019 Feb 7:1352458519828294. doi: 10.1177/1352458519828294.
15. Errico F, Nuzzo T, Carella M, Bertolino A, **Usiello A**. The Emerging Role of Altered d-Aspartate Metabolism in Schizophrenia: New Insights From Preclinical Models and Human Studies. **Front Psychiatry.** 2018 Nov 6;9:559. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00559. eCollection 2018.
16. Serotonin depletion causes valproate-responsive manic-like condition and increased hippocampal neuroplasticity that are reversed by stress. Maddaloni G, Migliarini S, Napolitano F, Giorgi A, Nazzi S, Biasci D, De Felice A, Gritti M, Cavaccini A, Galbusera A, Franceschi S, Lessi F, Ferla M, Aretini P, Mazzanti CM, Tonini R, Gozzi A, **Usiello A**, Pasqualetti M. **Scientific Report** 2018 Aug 7;8(1):11847. doi: 10.1038/s41598-018-30291-2.
17. DNA methylation landscape of the genes regulating D-serine and D-aspartate metabolism in post-mortem brain from controls and subjects with schizophrenia. Keller S, Punzo D, Cuomo M, Affinito O, Coretti L, Sacchi S, Florio E, Lembo F, Carella M, Copetti M, Coccozza S, Balu DT, Errico F, **Usiello A***, Chiariotti L.* **Scientific Report** 2018 Jul 5;8(1):10163. doi: 10.1038/s41598-018-28332-x. (*Co-Corresponding)
18. Rhes Counteracts Dopamine Neuron Degeneration and Neuroinflammation Depending on Gender and Age. Costa G, Pinna A, Porceddu PF, Casu MA, Di Maio A, Napolitano F, Usiello A, Morelli M. **Front Aging Neurosci.** 2018 May 31;10:163. doi: 10.3389/fnagi.2018.00163. eCollection 2018.
19. The Thyroid Hormone-target Gene Rhes a Novel Crossroad for Neurological and Psychiatric Disorders: New Insights from Animal Models. Napolitano F, D'Angelo L, De Girolamo P, Avallone L, De Lange P, **Usiello A**. **Neuroscience.** 2018 Aug 1;384:419-428. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.05.027. Epub 2018 May 30. Review.

20. Guida F, Turco F, Iannotta M, De Gregorio D, Palumbo I, Sarnelli G, Furiano A, Napolitano F, Boccella S, Luongo L, Mazzitelli M, **Usiello A**, De Filippis F, Iannotti FA, Piscitelli F, Ercolini D, de Novellis V, Di Marzo V, Cuomo R, Maione S. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. **Brain Behav Immun**. 2017 Sep 7. pii: S0889-1591(17)30417-8. doi: 10.1016/j.bbi.2017.09.001. [Epub ahead of print]
11. Jennifer Stanic, Manuela Mellone, Francesco Napolitano, Elisa Zianni, Claudia Racca, Daiana Minocci, Veronica Ghiglieri, Marie-Laure Thiolat, Qin Li, Annalisa Longhi, Arianna De Rosa, Barbara Picconi, Erwan Bezard, Paolo Calabresi, Monica Di Luca, **Alessandro Usiello**, Fabrizio Gardoni. Rabphilin 3A: a novel target for the treatment of levodopa- induced dyskinesias. **Neurobiology of Disease** 2017 Aug 17. pii: S0969-9961(17)30181-X. doi: 10.1016/j.nbd.2017.08.001
12. Tronci E, Napolitano F, Muñoz A, Fidalgo C, Rossi F, Björklund A, **Usiello A**, Carta M. BDNF over-expression induces striatal serotonin fiber sprouting and increases the susceptibility to L-DOPA-induced dyskinesia in 6-OHDA-lesioned rats. **Experimental Neurology** 2017 Jul 27;297:73-81. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.07.017. [Epub ahead of print].
13. Napolitano F, Booth Warren E, Migliarini S, Punzo D, Errico F, Li Q, Thiolat ML, Vescovi AL, Calabresi P, Bezard E, Morelli M, Konradi C, Pasqualetti M, **Usiello A**. Decreased Rhes mRNA levels in the brain of patients with Parkinson's disease and MPTP-treated macaques. **PLoS One**. 2017 Jul 25;12(7):e0181677. doi: 10.1371/journal.pone.0181677. eCollection 2017.
14. Fontanarosa C, Pane F, Sepe N, Pinto G, Trifuoggi M, Squillace M, Errico F, **Usiello A**, Pucci P, Amoresano A. Quantitative determination of free D-Asp, L-Asp and N-methyl-D-aspartate in mouse brain tissues by chiral separation and Multiple Reaction Monitoring tandem mass spectrometry. **PLoS One**. 2017 Jun 29;12(6):e0179748. doi: 10.1371/journal.pone.0179748. eCollection 2017.
15. Nuzzo T, Sacchi S, Errico F, Keller S, Palumbo O, Florio E, Punzo D, Napolitano F, Copetti M, Carella M, Chiariotti L, Bertolino A, Pollegioni L, **Usiello A**. Decreased free d-aspartate levels are linked to enhanced d- aspartate oxidase activity in the dorsolateral prefrontal cortex of schizophrenia patients. **NPJ Schizophrenia** 2017 Apr 6;3:16. doi: 10.1038/s41537-017-0015-7. eCollection 2017.
16. Pratelli M, Migliarini S, Pelosi B, Napolitano F, **Usiello A**, Pasqualetti M. Perturbation of Serotonin Homeostasis during Adulthood Affects Serotonergic Neuronal Circuitry. **eNeuro**. 2017 Apr 11;4(2). pii: ENEURO.0376-16.2017. doi: 10.1523/ENEURO.0376-16.2017. eCollection 2017 Mar-Apr.
17. Sacchi S, Novellis V, Paolone G, Nuzzo T, Iannotta M, Belardo C, Squillace M, Bolognesi P, Rosini E, Motta Z, Frassinetti M, Bertolino A, Pollegioni L, Morari M, Maione S, Errico F, **Usiello A**. Olanzapine, but not clozapine, increases glutamate release in the prefrontal cortex of freely moving mice by inhibiting D-aspartate oxidase activity. **Scientific Report** 2017 Apr 10;7:46288. doi: 10.1038/srep46288.

18. Florio E, Keller S, Coretti L, Affinito O, Scala G, Errico F, Fico A, Boscia F, Sisalli MJ, Reccia MG, Miele G, Monticelli A, Scorziello A, Lembo F, **Colucci-D'Amato L**, Minchiotti G, Avvedimento VE, **Usiello A**, Cocozza S, Chiariotti L. Tracking the evolution of epialleles during neural differentiation and brain development: D-Aspartate oxidase as a model gene. **Epigenetics**. 2017 Jan 2;12(1):41-54. doi: 10.1080/15592294.2016.1260211.
19. Affinito O, Scala G, Palumbo D, Florio E, Monticelli A, Miele G, Avvedimento VE, **Usiello A**, Chiariotti L, Cocozza S. Modeling DNA methylation by analyzing the individual configurations of single molecules. **Epigenetics**. 2016 Dec;11(12):881-888.
20. Gentile A, Fresegna D, Musella A, Sepman H, Bullitta S, De Vito F, Fantozzi R, **Usiello A**, Maccarrone M, Mercuri NB, Lutz B, Mandolesi G, Centonze D. Interaction between interleukin-1 β and type-1 cannabinoid receptor is involved in anxiety-like behavior in experimental autoimmune encephalomyelitis. **J Neuroinflammation**. 2016 Sep 2;13(1):231. doi: 10.1186/s12974-016-0682-8.
21. Palazzo E, Luongo L, Guida F, Marabese I, Romano R, Iannotta M, Rossi F, D'Aniello A, Stella L, Marmo F, **Usiello A**, de Bartolomeis A, Maione S, de Novellis V. D-Aspartate drinking solution alleviates pain and cognitive impairment in neuropathic mice. **Amino Acids**. 2016 Jul;48(7):1553-67. doi: 10.1007/s00726-016-2205-4.
22. D. Punzo, F. Errico, L. Cristino, S. Sacchi, S. Keller, C. Belardo, L. Luongo, T. Nuzzo, R. Imperatore, E. Florio, V. De Novellis, O. Affinito, S. Migliarini, G. Maddaloni, M. J. Sisalli, M. Pasqualetti, L. Pollegioni, S. Maione, L. Chiariotti, **A. Usiello**: Age-Related Changes in D-Aspartate Oxidase Promoter Methylation Control Extracellular D-Aspartate Levels and Prevent Precocious Cell Death during Brain Aging. **The Journal of Neuroscience**. 2016 Mar 9;36(10):3064-78. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3881-15.2016.
23. Annalisa Pinna, Francesco Napolitano, Barbara Pelosi, Anna Di Maio, Jadwiga Wardas, Maria Antonietta Casu, Giulia Costa, Sara Migliarini, Paolo Calabresi, Massimo Pasqualetti, Micaela Morelli, **Alessandro Usiello**: The Small GTP-Binding Protein Rhes Influences Nigrostriatal- Dependent Motor Behavior During Aging. **Movement Disorders**. 2016 Feb 8. doi: 10.1002/mds.26489.
24. Krashia P, Ledonne A, Nobili A, Cordella A, Errico F, **Usiello A**, D'Amelio M, Mercuri NB, Guatteo E, Carunchio I. Persistent elevation of D-Aspartate enhances NMDA receptor-mediated responses in mouse substantia nigra pars compacta dopamine neurons. **Neuropharmacology**. 2016 Apr;103:69-78. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.12.013. Epub 2015 Dec 17.
25. Ghiglieri V, Mineo D, Vannelli A, Cacace F, Mancini M, Pendolino V, Napolitano F, Di Maio A, Mellone M, Stanic J, Tronci E, Fidalgo C, Stancampiano R, Carta M, Calabresi P, Gardoni F, **Usiello A**, Picconi B. Modulation of serotonergic transmission by eltoprazine in L-DOPA- induced dyskinesia: Behavioral, molecular, and synaptic mechanisms. **Neurobiology of Disease** 2016 Feb;86:140-53. doi: 10.1016/j.nbd.2015.11.022. Epub 2015 Nov 27

26. Brugnoli A, Napolitano F, **Usiello** A, Morari M. Genetic deletion of Rhes or pharmacological blockade of mTORC1 prevent striato-nigral neurons activation in levodopa-induced dyskinesia. **Neurobiology of Disease** 2016 Jan;85:155-63. doi: 10.1016/j.nbd.2015.10.020. Epub 2015 Oct 29.
27. Vitucci D, Di Giorgio A, Napolitano F, Pelosi B, Blasi G, Errico F, Attrotto MT, Gelao B, Fazio L, Taurisano P, Di Maio A, Marsili V, Pasqualetti M, Bertolino A, **Usiello A**. Rasd2 Modulates Prefronto-Striatal Phenotypes in Humans and 'Schizophrenia-Like Behaviors' in Mice. **Neuropsychopharmacology**. 2016 Feb;41(3):916-27. doi: 10.1038/npp.
28. **Gentile MT** and **Colucci-D'Amato L**. Editors. **Astrocyte. Physiology and Pathology, 2018** Intech DOI: 10.5772/intechopen.69076; ISBN: 978-953-51-3885-3
29. **Gentile MT** and **Colucci-D'Amato L**. **The Importance of Astrocytes in the Research of CNS Diseases in Astrocyte. 2018** Physiology and Pathology, Gentile MT and Colucci-D'Amato L . Intech DOI: 10.5772/intechopen.74710

LABORATORI AFFERENTI AL GRUPPO:

- Patologia Cellulare e Molecolare

Categorie ISI WEB di riferimento (da 1 a 10): Neurosciences; Oncology; Pathology; Cell biology; Biochemistry & Molecular Biology.

Settori Scientifico-Disciplinari di riferimento: MED/04, Bio/12, BIO/01