

## Biologia e Fisiologia cellulare

### Cell Biology and Physiology

**Responsabile scientifico:** Prof.ssa Gabriella Chieffi (linea 3, *Coordinatore*), Prof. Alessandro Usiello (Linea 1), Prof.ssa M.Maddalena Di Fiore (Linea 2), Prof.ssa Antonia Lanni (Linea 4), Prof.ssa Claudia Pinelli (Linea 5)

**Componenti strutturati:** Pieter De Lange (PA), Alessandra Santillo (RI), Rosalba Senese (RI)

**Assegnisti e dottorandi:** Sara Falvo, Tommaso Nuzzo, Daniela Punzo, C.F. Iannucci

### DESCRIZIONE DELLA TEMATICA SCIENTIFICA (OBIETTIVI E LINEE DI RICERCA)

Le principali attività di ricerca del gruppo sono volte alla comprensione dei meccanismi cellulari/molecolari alla base delle funzioni e dell'omeostasi dei sistemi nervoso ed endocrino.

### PRINCIPALI LINEE DI RICERCA

**Linea 1. L'acido D-aspartico nella regolazione dei processi NMDA-dipendenti cerebrali (Responsabile: Alessandro Usiello; Partecipanti: Tommaso Nuzzo, Daniela Punzo).**

La linea di ricerca è focalizzata a chiarire il meccanismo molecolare con cui agisce questo amminoacido nel sistema nervoso centrale e valutare il suo ruolo nei processi d'invecchiamento cerebrale.

**Linea 2. L'acido D-aspartico nella riproduzione dei vertebrati (Responsabile: Maria Maddalena Di Fiore; Partecipanti: Gabriella Chieffi Baccari, Alessandra Santillo, Sara Falvo)**

Lo scopo degli studi è chiarire i meccanismi cellulari/molecolari attraverso cui il D-Asp attiva la steroidogenesi sia nelle gonadi che nel cervello. E' noto che il cervello è sede di sintesi di steroidi a partire dal colesterolo. I cosiddetti "neurosteroidi" svolgono un ruolo importante nella modulazione del comportamento sessuale dei vertebrati.

**Linea 3. I recettori ionotropici e metabotropici nella regolazione della spermatogenesi (Responsabile: Gabriella Chieffi; Partecipanti: Alessandra Santillo, Maria Maddalena Di Fiore, Sara Falvo).**

Lo studio è volto a comprendere la funzione dei recettori ionotropici e metabotropici nella regolazione dell'attività proliferativa spermatogoniale e di maturazione degli spermatozoi. In particolare vengono studiate le vie di trasduzione del segnale indotte dall'attivazione di tali recettori nelle cellule della linea germinale maschile.

**Linea 4. Integrazione e regolazione del metabolismo energetico (Responsabile: Antonia Lanni; Partecipanti: Pieter de Lange, Rosalba Senese, C.F. Iannucci).**

Le ricerche sono volte a chiarire i meccanismi cellulari/molecolari, endocrini e non, coinvolti nella regolazione del metabolismo energetico.

**Linea 5. Neuroanatomia ed evoluzione di alcuni sistemi di neuropeptidi (Responsabile: Claudia Pinelli)**

In quest'ambito le ricerche effettuate sono volte alla comprensione dell'organizzazione neuroanatomica, ontogenesi, evoluzione e funzione di sistemi di neuropeptidi. Utilizzando i sistemi di neuropeptidi come modello viene studiata l'evoluzione e lo sviluppo del cervello in funzione degli adattamenti neuroanatomici e funzionali osservati.

## PROGETTI

### PROGETTI EUROPEI E COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI

#### COLLABORAZIONI SCIENTIFICHE INTERNAZIONALI

- Department of Zoology, RTM Nagpur University, India
- Hoffman La Roche, Basilea
- Centre de Recherche en Neurobiologie et Neurophysiologie de Marseille, Aix-Marseille Université UMR7286 CNRS.

### PROGETTI E COLLABORAZIONI NAZIONALI

**Anno 2014:** Progetto di ricerca finanziato da MERCK SERONO spa dal titolo "Role of D-aspartic acid in spermatogenesis" (anno 2014) dal 11-07-2014 al 11-01-2015.

**Anni 2015-16:** Progetto di ricerca finanziato da Merck Serono spa dal titolo "Vie di trasduzione del segnale attivate dall'acido D-aspartico nella spermatogenesi/ovogenesi" finalizzato all'attribuzione di un assegno di ricerca annuale per la dott.ssa Sara Falvo per l'anno accademico 2015-2016 (Docente Tutor: Prof.ssa Gabriella Chieffi).

**Anno 2015:** Studio dei meccanismi cellulari coinvolti nelle azioni metaboliche e neuroprotettive della 3,5-diiodotironina e della 3-iodotironamina (Prot. 2015SZFKKH).

**Anni 2015-18:** Investigating the role of the endogenous NMDA receptor agonist D-aspartate in brain developmental processes relevant to schizophrenia pathophysiology (Prot. 2015E3C3H3).

#### COLLABORAZIONI SCIENTIFICHE NAZIONALI

- Dipartimento di Biologia, Università Federico II
- Merck Serono spa
- Università di Varese
- Università di Bari
- Università di Perugia
- IRCCS Santa Lucia, Roma
- IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, Foggia

## PUBBLICAZIONI

Numero totale delle pubblicazioni nel triennio 2014-2016 relative all'attività del gruppo su riviste scientifiche con IF: 51 (**Anno 2017:** 11)

### Pubblicazioni rappresentative:

1) F. Errico, R. Nisticò, Annabella Di Giorgio, M. Squillace, D. Vitucci, A. Galbusera, S. Piccinin, D. Mango, L. Fazio, S. Middei, S. Trizio, N. B. Mercuri, M. A. Teule, D. Centonze, A. Gozzi, G. Blasi, A.

Bertolino, A. Usiello: Free D-aspartate regulates neuronal dendritic morphology, synaptic plasticity, gray matter volume and brain activity in mammals. *Translational Psychiatry* 07/2014; 4(e417):1-9. DOI:10.1038/tp.2014.59.

2) Serena Boccella, Valentina Vacca, Francesco Errico, Sara Marinelli, Marta Squillace, Francesca Guida, Anna Di Maio, Daniela Vitucci, Enza Palazzo, Vito De Novellis, Sabatino Maione, Flaminia Pavone, Alessandro Usiello: D-Aspartate Modulates Nociceptive-Specific Neuron Activity and Pain Threshold in Inflammatory and Neuropathic Pain Condition in Mice. *BioMed Research International* 01/2015; 2015:905906. DOI:10.1155/2015/905906.

3) Luigia Cristino, Livio Luongo, Marta Squillace, Giovanna Paolone, Dalila Mango, Sonia Piccinin, Elisa Zianni, Roberta Imperatore, Monica Iannotta, Francesco Longo, Francesco Errico, Angelo Luigi Vescovi, Michele Morari, Sabatino Maione, Fabrizio Gardoni, Robert Nisticò, Alessandro Usiello: D-Aspartate-Oxidase influences glutamatergic system homeostasis in mammalian brain. *Neurobiology of Aging* 02/2015; DOI:10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.003.

4) F Errico, V D'Argenio, F Sforazzini, F Iasevoli, M Squillace, G Guerri, F Napolitano, T Angrisano, A Di Maio, S Keller, D Vitucci, A Galbusera, L Chiariotti, A Bertolino, A de Bartolomeis, F Salvatore, A Gozzi, A Usiello: A role for D-aspartate oxidase in schizophrenia and in schizophrenia-related symptoms induced by phencyclidine in mice. *Translational Psychiatry* 02/2015; 5(2):e512. DOI:10.1038/tp.2015.2.

5) Errico Francesco, Mothet Jean Pierre, Usiello Alessandro. D-Aspartate: An endogenous NMDA receptor agonist enriched in the developing brain with potential involvement in schizophrenia. *J Pharm Biomed Anal.* 2015 Mar 31. pii: S0731-7085(15)00201-0. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.03.02.

6) 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.

7) Santillo A, Falvo S, Chieffi P, Burrone L, Chieffi Baccari G, Longobardi S, Di Fiore MM. D-aspartate affects NMDA receptor-extracellular signal-regulated kinase pathway and upregulates androgen receptor expression in the rat testis. *Theriogenology.* 2014 Mar 15;81(5):744-51. doi: 10.1016/j.theriogenology.2013.12.009.

8) Di Fiore M M, Santillo A, Chieffi Baccari G. Current knowledge of D-aspartate in glandular tissues. *Amino Acids.* 2014 Aug;46(8):1805-18. doi: 10.1007/s00726-014-1759-2.

9) Falvo S, Di Fiore M M, Burrone L, Baccari GC, Longobardi S, Santillo A. Androgen and oestrogen modulation by D-aspartate in rat epididymis. *Reprod Fertil Dev.* 2015 Jun 5. doi: 10.1071/RD15092.

10) Santillo A, Falvo S, Chieffi P, Di Fiore MM, Senese R, Chieffi Baccari G. D-Aspartate Induces Proliferative Pathways in Spermatogonial GC-1 Cells. *J Cell Physiol.* 2016 Feb;231(2):490-5. doi: 10.1002/jcp.25095.

11) Di Fiore M M, Santillo A, Falvo S, Longobardi S, Chieffi Baccari G. Molecular Mechanisms Elicited by d-Aspartate in Leydig Cells and Spermatogonia. *Int J Mol Sci.* 2016 Jul 14;17(7). pii: E1127. doi: 10.3390/ijms17071127.

- 12) Di Fiore M.M., Burrone L., Santillo A., Chieffi Baccari G. (2016) Endocrine Activity of D-Aspartate in Nonmammalian Animals. In: D-Amino Acids. Physiology, Metabolism, and Application. Tohru Yoshimura T., Nishikawa T. and Homma H. eds. Springer. pp. 157-172. ISBN: 978-4-431-56075-3 (Print) 978-4-431-56077-7 (Online)
- 13) Senese R, Cioffi F, de Lange P, Goglia F, Lanni A. Thyroid: biological actions of 'nonclassical' thyroid hormones. *J Endocrinol.* 2014 Apr 22;221(2):R1-12. doi: 10.1530/JOE-13-0573. Print 2014 May. Review.
- 14) Senese R, Lasala P, Leanza C, de Lange P. New avenues for regulation of lipid metabolism by thyroid hormones and analogs. *Front Physiol.* 2014 Dec 5;5:475. doi: 10.3389/fphys.2014.00475. eCollection 2014. Review.
- 15) Lombardi A, Senese R, De Matteis R, Busiello RA, Cioffi F, Goglia F, Lanni A. 3,5-Diiodo-L-thyronine activates brown adipose tissue thermogenesis in hypothyroid rats. *PLoS One.* 2015 Feb 6;10(2):e0116498. doi: 10.1371/journal.pone.0116498. eCollection 2015.
- 16) Lombardi A, Moreno M, de Lange P, Iossa S, Busiello RA, Goglia F. Regulation of skeletal muscle mitochondrial activity by thyroid hormones: focus on the "old" triiodothyronine and the "emerging" 3,5-diiodothyronine. *Front Physiol.* 2015 Aug 21;6:237. doi: 10.3389/fphys.2015.00237. eCollection 2015. Review.
- 17) Lanni A, Moreno M, Goglia F. Mitochondrial Actions of Thyroid Hormone. *Compr Physiol.* 2016 Sep 15;6(4):1591-1607. doi: 10.1002/cphy.c150019.
- 18) Jaspers RT, Zillikens MC, Friesema EC, delli Paoli G, Bloch W, Uitterlinden AG, Goglia F, Lanni A, de Lange P. Exercise, fasting, and mimetics: toward beneficial combinations? *FASEB J.* 2017 Jan;31(1):14-28. doi: 10.1096/fj.201600652R. Epub 2016 Oct 11. Review.
- 19) Pinelli C, Rastogi RK, Scandurra A, Jadhao AG, Aria M, D'Aniello B (2014) A comparative cluster analysis of adenine dinucleotide phosphate (NADPH)-diaphorase histochemistry in the brains of amphibians. *J Comp Neurol* 522:2980–3003.
- 20) Pinelli C, Jadhao AG, Biswas SP, Tsutsui K, D'Aniello B (2015) Neuroanatomical organization of the brain gonadotropin-inhibitory hormone and gonadotropin-releasing hormone systems in the frog, *Pelophylax esculentus*. *Brain Behav Evol* 85:15–28 DOI: 10.1159/000368594

**LABORATORI AFFERENTI AL GRUPPO:**

- BIOLOGIA CELLULARE
- FISILOGIA GENERALE

**CATEGORIE ISI WEB DI RIFERIMENTO:** ANATOMY & MORPHOLOGY, CELL BIOLOGY, REPRODUCTIVE BIOLOGY, NEUROSCIENCE, DEVELOPMENTAL BIOLOGY, ZOOLOGY.

**CATEGORIE ERC DI RIFERIMENTO:** LS3\_1; LS3\_2 LS3\_9, LS5, LS5\_1, LS5\_4, LS5\_6, LS1\_11; LS3\_7; LS4\_1; LS4\_3; LS4-5

**SETTORI SCIENTIFICO-DISCIPLINARI DI RIFERIMENTO:** BIO/05, BIO/06, BIO/09, BIO/10