



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

# CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

## Premio Cornaro alla Ricerca

- Area Tecnico Scientifica -

IV Edizione - anno 2014

## MODULO DI CANDIDATURA

Da compilare a cura del/dei ricercatore/i rappresentante/i della ricerca e controfirmato dal referente

### 1. Titolo della ricerca:

Modulare i geni della longevità per contrastare l'invecchiamento accelerato associato al diabete ed alla sindrome metabolica

### 2. Breve descrizione della ricerca (max 3000 caratteri spazi esclusi):

Il diabete mellito tipo 2 (DM2) e la sindrome metabolica (SM) sono in aumento a causa della diffusione di diete ipercaloriche e sedentarietà. DM2 e SM causano gravi complicanze multiorgano e riducono l'aspettativa di vita, tanto che queste condizioni sono caratterizzate da un invecchiamento accelerato. Nella ricerca in questione, costituita da approcci clinici, sperimentali e traslazionali, viene esplorata l'ipotesi che alla base dell'invecchiamento precoce del DM2 e SM vi sia un'anomala regolazione di geni che regolano la longevità ed il danno tissutale, quali p66Shc e Sirt1. Sulla base di questa ipotesi, la ricerca elabora delle strategie per modulare l'espressione di questi geni al fine di prevenire le complicanze che si associano a DM2 e SM e che ne determinano la senescenza. La proteina p66Shc è un enzima che trasduce segnali pro-ossidanti e determina apoptosi. L'iperattività di p66Shc aumenta i radicali liberi dell'ossigeno ed il danno ossidativo. Secondo una delle teorie più accreditate, l'invecchiamento è determinato dall'accumularsi di danno da radicali liberi, per cui un eccesso di stress ossidativo determinerebbe invecchiamento precoce. Questo è il meccanismo tramite cui p66Shc regola i processi di senescenza: topi geneticamente deficienti in p66Shc sono più longevi. Il gruppo di ricerca aveva inizialmente dimostrato un aumento dell'espressione di p66Shc in cellule di soggetti diabetici ed una correlazione tra p66Shc e stress ossidativo. Successivamente la ricerca ha dimostrato che l'iperespressione di p66Shc è responsabile delle complicanze del diabete, e che la sua rimozione ne previene lo sviluppo.

Sirt1 fa parte della categoria delle sirtuine, enzimi che deacetilano molti bersagli molecolari. Sirt1 è il principale mediatore degli effetti della restrizione calorica sulla longevità in diversi organismi: topi geneticamente deficienti in Sirt1 non manifestano allungamento della vita in risposta alla dieta ipocalorica. Dal momento che DM2 e SM sono collegati all'eccessivo introito calorico, si ipotizza che Sirt1 giochi un ruolo nel processo di invecchiamento accelerato ad essi associato. Avevamo dimostrato in pazienti con SM una riduzione dell'espressione genica e proteica di Sirt1 in relazione a insulino-resistenza e danno vascolare. Nuovi dati confermano che il difetto di Sirt1 media il danno vascolare associato a DM2 e SM e compromette la riparazione tissutale ad opera delle cellule staminali. La ricerca ha proposto l'esistenza di collegamenti tra p66Shc e Sirt1. In particolare, essendo p66Shc un modulatore dello stress ossidativo e Sirt1 una molecola che risente dello stress ossidativo, è possibile che l'iperespressione



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

## CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

di p66Shc sia responsabile della riduzione di Sirt1 nel DM2 e nella SM. In particolare, è stato chiarito che l'interazione tra eccesso di p66Shc e difetto di Sirt1 è responsabile dell'incapacità delle cellule staminali midollari di riparare il danno tissutale nel diabete. Infatti una compromissione della biodisponibilità di cellule staminali vascolari, causata dalla disregolazione dei geni della longevità, determina progressivo accumulo di danno tissutale ed invecchiamento precoce. In generale, la ricerca propone l'esistenza di un complesso network responsabile dell'invecchiamento precoce nel DM2 e SM, i geni della longevità e le cellule staminali.

### 3. **Contributo personale alla Ricerca (max 1000 caratteri spazi esclusi):**

In collaborazione con gli altri autori della ricerca (vide infra), il candidato ha contribuito direttamente e primariamente alla ricerca in oggetto attraverso le seguenti attività:

- Disegno dei protocolli clinici e sperimentali;
- Preparazione e sviluppo dei progetti di ricerca e richieste di finanziamenti;
- Organizzazione logistica degli studi clinici e pre-clinici;
- Richiesta delle autorizzazioni ai competenti comitati etici clinici e animali.
- Reclutamento dei pazienti per gli studi clinici;
- Realizzazione ed ottimizzazione delle procedure sperimentali animali;
- Raccolta ed interpretazione dei dati sperimentali;
- Scrittura degli articoli scientifici.

Specificamente, il candidato ha fatto proprio lo studio di p66Shc e Sirt1 instaurando anche collaborazioni con altri gruppi di ricerca nazionali ed internazionali per la condivisione dei modelli sperimentali animali, che sono stati instaurati ed ottimizzati nella propria sede Universitaria.

### 4. **Categoria della ricerca**

Ricerca accademica   
Ricerca applicata

### 5. **Periodo della ricerca**

Data inizio Ottobre 2011  
Data conclusione \_\_\_\_\_  
oppure Ricerca in corso

### 6. **Referente**

Nome e cognome	Angelo Avogaro
Nazionalità	Italiana
Luogo e data di nascita	Venezia 21/03/1955
Indirizzo privato	
Telefono e fax	
Mail	<a href="mailto:angelo.avogaro@unipd.it">angelo.avogaro@unipd.it</a>
Ente/Azienda di appartenenza	Università degli Studi di Padova
Indirizzo dell'Ente/Azienda	Via Giustiniani, 2



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

## CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

Telefono e fax Ente/Azienda	049-8212178 / fax 049-8212184
e-mail Ente/Azienda	<a href="mailto:direzione.dimed@unipd.it">direzione.dimed@unipd.it</a>

### 7. Autore del Progetto di Ricerca:

	<b>Autore 1</b>
Nome e cognome	<b>Gian Paolo Fadini</b>
Nazionalità	<b>Italiana</b>
Luogo e data di nascita	<b>Udine, 13/02/1979</b>
Indirizzo privato	<b>Via Maestri del Lavoro d'Italia, 8</b>
Telefono e fax	<b>049-8629554</b>
Mail	<a href="mailto:Gianpaolo.fadini@unipd.it">Gianpaolo.fadini@unipd.it</a>
Ente/Azienda di appartenenza	<b>Università degli Studi di Padova</b>
Indirizzo dell'Ente/Azienda	<b>Via Giustiniani, 2</b>
Telefono e fax Ente/Azienda	<b>049-8214318 / fax 049-8212184</b>
e-mail Ente/Azienda	<a href="mailto:direzione.dimed@unipd.it">direzione.dimed@unipd.it</a>

### 8. Eventuali altri co-autori della Ricerca

<b>Nome e cognome</b>	<b>Ente/Azienda di appartenenza</b>	<b>Qualifica</b>
1. Elisa Pagnin	Università degli Studi di Padova	Tecnico di laboratorio
2. Giulio Ceolotto	Università degli Studi di Padova	Tecnico di laboratorio
3. Saula de Kreutzenberg	Azienda Ospedaliera di Padova	Dirigente Medico
4. Mattia Albiero	Università di Padova	Assegnista
5. Stefano Ciciliot	Università di Padova	Assegnista

### 9. Enti e istituzioni di appartenenza del ricercatore:

Nome e cognome Ente/Azienda di appartenenza e qualifica

**Gian Paolo Fadini, Ricercatore Universitario**  
Università degli Studi di Padova,  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Via Giustiniani, 2  
35100 Padova

Nome e cognome Ente/Azienda di appartenenza e qualifica

**Gian Paolo Fadini, Ricercatore**  
Istituto Veneto di Medicina Molecolare  
Fondazione per la Ricerca Biomedica Avanzata ONLUS



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

## CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

Via Orus, 2  
35100 Padova

### **10. Fonte/i di finanziamento**

(Ad esempio: UE, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Società Industriali, ecc.)

- European Foundation for the Study of Diabetes (EFSD)
- Progetto Giovani Ricercatori RSF 2010, Ministero della Salute
- Fondi ex-60%, Ministero della Salute
- Progetto di Ateneo 2012, Università di Padova.

### **11. Breve descrizione del risultato scientifico o dell'applicazione dei risultati di ricerca (max 3000 caratteri spazi esclusi):**

I risultati della ricerca hanno stabilito che esistono profonde alterazioni dell'espressione di geni della longevità in due malattie metaboliche molto comuni: il diabete mellito tipo 2 (DM2) e la sindrome metabolica (SM). Queste malattie sono un grave fardello per la salute pubblica, a causa della loro diffusione epidemica e delle complicanze associate. Infatti DM2 e SM determinano un accelerato invecchiamento, che potrebbe portare tra alcuni decenni all'inversione del trend di allungamento della vita nei paesi occidentali. Quindi, è urgente identificare interventi terapeutici o preventivi per contrastare questo fenomeno (Fadini et al. Aging Cell 2011). La ricerca ha individuato due meccanismi molecolari alla base dello sviluppo delle complicanze di DM2 e SM, ed altrettante possibilità di intervento: la modulazione di dei geni della longevità p66Shc e Sirt1. Studi nell'uomo e nell'animale dimostrano che p66Shc determina invecchiamento da stress ossidativo, è aumentato nel diabete e rappresenta uno dei meccanismi dello sviluppo delle complicanze della malattia (Avogaro et al. JAHA 2013). Inoltre, la ricerca ha stabilito l'esistenza di una stretta connessione tra alterazione di tali geni e difetti a livello delle cellule staminali midollari, che normalmente rappresentano uno dei meccanismi di difesa nei confronti dell'invecchiamento vascolare e contro l'accumularsi di danno tissutale (Fadini et al. Hypertension 2012). Infatti, secondo una delle teorie, la progressiva riduzione della riserva funzionale di organi ed apparati che caratterizza l'invecchiamento dipenderebbe dalla riduzione e disfunzione delle cellule staminali. In dettaglio, abbiamo dimostrato che l'aumento dell'espressione di p66Shc in pazienti (n=100) e animali diabetici è responsabile dello sviluppo di una forma di neuropatia autonoma midollare la quale, a sua volta compromette la capacità del midollo osseo di fornire cellule staminali per la riparazione del danno ischemico. La possibilità di modulare geneticamente l'espressione di p66Shc nei topi ha documentato che p66Shc rappresenta un potenziale bersaglio terapeutico per ripristinare la riparazione tissutale ad opera delle cellule staminali midollari nel diabete (Albiero et al. Diabetes 2014). La ricerca sta anche approfondendo il ruolo di p66Shc nel modello murino di obesità (p66Shc<sup>-/-</sup> Ob/Ob) per studiare i meccanismi dell'accumulo adiposo e l'infiammazione del tessuto adiposo, di primaria importanza nelle malattie metaboliche.

Abbiamo anche dimostrato che la riduzione dell'espressione ed dell'attività di Sirt1 rappresenta un meccanismo che contribuisce alla disfunzione midollare ed alla riduzione delle cellule staminali nel diabete. Utilizzando un modello genetico in cui



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

## CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

l'espressione di Sirt1 viene indotta è possibile osservare un completo recupero della mobilitazione delle cellule staminali e della risposta vascolare dopo ischemia in animali diabetici. Il ruolo di Sirt1 nel prevenire l'invecchiamento vascolare emerge anche da studi in vitro, secondo cui la stimolazione dell'azione di Sirt1 limita il danno indotto alle cellule endoteliali da parte di condizioni che tipicamente si osservano nel DM2 e nella SM, quali glucotossicità e lipotossicità (Ceolotto et al. Clin Sci 2014). Queste strategie terapeutiche, basate sulla possibilità di modulare p66Shc e Sirt1 per prevenire il danno d'organo e l'accelerato invecchiamento nelle malattie dismetaboliche, sono al vaglio nel settore farmaceutico.

### 12. Ruolo di ciascun ricercatore nel gruppo di ricerca

(Ad esempio: supervisore della ricerca, ricercatore principale, ecc.)

Cognome e Nome candidato	Ruolo candidato
1. Angelo Avogaro	Supervisore della ricerca.
2. Gian Paolo Fadini	Ricercatore principale: disegno sperimentale degli studi facenti parte della ricerca; scrittura progetti e raccolta fondi; impostazione dei modelli sperimentali animali; reclutamento dei pazienti; raccolta dei campioni biologici; analisi ed interpretazione dei dati; scrittura articoli scientifici; divulgazione dei dati.
3. Saula de Kreutzenberg	Reclutamento e caratterizzazione dei pazienti; raccolta dei campioni biologici; analisi sperimentali; interpretazione dei dati; scrittura articoli scientifici
4. Giulio Ceolotto	Supporto tecnico per analisi sperimentali ed interpretazione dei dati.
5. Elisa Pagnin	Supporto tecnico per analisi sperimentali ed interpretazione dei dati.
6. Mattia Albiero	Supporto tecnico per analisi sperimentali ed interpretazione dei dati
7. Stefano Ciciliot	Supporto tecnico per analisi sperimentali ed interpretazione dei dati

### 13. Elenco di un massimo di 10 pubblicazioni espressamente legate ai risultati di ricerca

01. <b>Fadini GP</b> , Ceolotto G, Pagnin E, de Kreutzenberg S, Avogaro A. At the crossroads of longevity and metabolism: the metabolic syndrome and lifespan determinant pathways. <i>Aging Cell</i> 2011;10:10-17.
02. <b>Fadini GP</b> . Vascular rejuvenation through the stromal cell-derived factor 1 $\alpha$ /CXC chemokine receptor type 4/Janus kinase 2 signalling pathway. <i>Hypertension</i> . 2012 Jun;59(6):1097-8
03. Avogaro A, de Kreutzenberg SV, Federici M, <b>Fadini GP</b> . The endothelium abridges



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

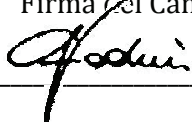
## CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

insulin resistance to premature aging. <i>J Am Heart Assoc.</i> 2013 Jun 21;2(3):e000262.
04. Albiero M, Poncina N, Tjwa M, Ciciliot S, Menegazzo L, Ceolotto G, Vigili de Kreutzenberg S, Moura R, Giorgio M, Pelicci P, Avogaro A, <b>Fadini GP</b> . Diabetes causes bone marrow autonomic neuropathy and impairs stem cell mobilization via dysregulated p66Shc and Sirt1. <i>Diabetes.</i> 2014 Apr;63(4):1353-65
05. Ceolotto G, De Kreutzenberg SV, Cattelan A, Fabricio AS, Squarcina E, Gion M, Semplicini A, <b>Fadini GP</b> , Avogaro A. Sirtuin 1 stabilization by HuR represses TNF- $\alpha$ - and glucose-induced E-selectin release and endothelial cell adhesiveness in vitro: relevance to human metabolic syndrome. <i>Clin Sci (Lond).</i> 2014 Oct;127(7):449-61

Ogni candidatura dovrà essere presentata con i seguenti documenti redatti in lingua italiana:

- Modulo di candidatura** a cura dell'/degli Autore/i e controfirmato dal referente
- Elenco delle eventuali pubblicazioni** inerenti i risultati di ricerca, con allegati fino ad un massimo di tre di questi documenti citati, con caratteristiche di brevità e sintesi
- Curriculum Vitae** dell'/degli Autore/i

Firma del Candidato

  
\_\_\_\_\_

Firma del Referente

  
\_\_\_\_\_

**SCADENZA: 15 ottobre 2014**

Inviare via posta raccomandata a

Centro Studi Alvisè Cornaro  
Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo  
Via Umberto I, 82  
35122 - Padova

Oppure via PEC (Posta Elettronica Certificata) all'indirizzo a: [info@alvisecornaro.org](mailto:info@alvisecornaro.org)