

Dott. Locri Filippo

Attività scientifica svolta nel 2° anno di Dottorato, anno accademico 2016\2017

Introduzione

Tra le retinopatie proliferative, la retinopatia diabetica (DR) è una delle maggiori cause di cecità nell'occidente. Elevati livelli di glicemia causano l'attivazione di processi infiammatori e pro-angiogenici i quali svolgono un ruolo fondamentale nell'aumento della permeabilità vascolare retinica e conseguente edema maculare. Le principali terapie farmacologiche si basano sull'inibizione del vascular endothelial growth factor A (VEGFA) principale protagonista dell'aumentata permeabilità vascolare retinica. Tuttavia, le terapie anti-VEGF presentano dei limiti: richiedono frequenti iniezioni intravitreali con i conseguenti rischi associati, hanno una limitata azione anti-infiammatoria e mostrano una perdita di efficacia nel tempo con conseguente progressione della malattia. Queste considerazioni suggeriscono che molecole multitarget in grado di agire su differenti pathway infiammatori e pro-angiogenici possano essere una strategia terapeutica migliore. Il tetrapeptide inibitore del sistema attivante il plasminogeno, UPARANT, si è rivelato efficace, dimostrando che la molecola è in grado di ripristinare l'integrità della barriera emato retinica (BRB), ridurre la neovascolarizzazione e migliorare la funzionalità visiva in un modello murino di retinopatia indotta da ossigeno (OIR) e di ridurre la neovascolarizzazione coroidale (CNV) in un modello di CNV indotto da laser. A partire da questi risultati il nostro gruppo di ricerca ha saggiato l'attività di UPARANT in un modello di DR indotto da streptozotocina nel ratto.

Nel mio periodo di soggiorno estero, presso i laboratori del Karolinska Institutet di Stoccolma, in collaborazione con professor Helder André, ho sviluppato un nuovo modello di angiogenesi murino indotto da punture dell'uvea, modello che mima la rubeosi dell'iride, sintomo clinico comunemente associato a patologie oculari neovascolari come il glaucoma neovascolare.

Metodiche utilizzate

Tecniche di immunoistochimica, registrazioni elettroretinografiche (ERG) su roditori, Western blot, qPCR.

Risultati ottenuti.

Per quanto riguarda l'attività di UPARANT, abbiamo dimostrato che il farmaco, alla dose di 8 mg/kg, somministrato quotidianamente per 5 giorni a partire dalla quarta settimana dopo l'insorgenza del diabete indotto da una iniezione di streptozotocina (65 mg/kg), quando un danno funzionale è evidenziabile mediante la registrazione dell'elettroretinogramma (ERG), è efficace nel ripristinare l'ERG disfunzionale dei ratti diabetici, recuperando l'integrità della barriera emato-retinica e riducendo l'upregolazione di marker infiammatori e pro-angiogenici.

Per quanto riguarda il nuovo modello murino di angiogenesi dell'iride, abbiamo dimostrato che le punture dell'uvea causano una risposta vascolare nell'iride sostenuta dall'attivazione di processi di wound healing. Il modello è caratterizzato da una marcata up-regolazione del sistema attivante il plasminogeno e del sistema infiammatorio.

Pubblicazioni

Cammalleri M, Dal Monte M, **Locri F**, Lardner E, Kvanta A, Rusciano D, André H, Bagnoli P. Efficacy of a Fatty Acids Dietary Supplement in a Polyethylene Glycol-Induced Mouse Model of Retinal Degeneration. *Nutrients*. 2017 Sep 29;9(10). pii: E1079. doi: 10.3390/nu9101079.

JPisani F, Cammalleri M, Dal Monte M, **Locri F**, Mola MG, Nicchia GP, Frigeri A, Bagnoli P, Svelto M.. Potential role of the methylation of VEGF gene promoter in response to hypoxia in oxygen-induced retinopathy: beneficial effect of the absence of AQP4. *Cell Mol Med*. 2017 Sep 22. doi: 10.1111/jcmm.13348

Beaujean O, **Locri F**, Aronsson M, Kvanta A, André H. A novel in vivo model of puncture-induced iris neovascularization *PLoS One*. 2017 Jun 28;12(6):e0180235. doi: 10.1371/journal.pone.0180235.

Cammalleri M, **Locri F**, Marsili S, Dal Monte M, Pisano C, Mancinelli A, Lista L, Rusciano D, De Rosa M, Pavone V, Bagnoli P. The Urokinase Receptor-Derived Peptide UPARANT Recovers Dysfunctional Electroretinogram and Blood-Retinal Barrier Leakage in a Rat Model of Diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Jun 1;58(7):3138-3148. doi: 10.1167/iovs.17-21593.

Cammalleri M, Dal Monte M, **Locri F**, Lista L, Aronsson M, Kvanta A, Rusciano D, De Rosa M, Pavone V, André H, Bagnoli P. The Urokinase Receptor-Derived Peptide UPARANT Mitigates Angiogenesis in a Mouse Model of Laser-Induced Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57:2586-2597

Dal Monte M, Rezzola S, Cammalleri M, Belleri M, **Locri F**, Morbidelli L, Corsini M, Paganini G, Semeraro F, Cancarini A, Rusciano D, Presta M, Bagnoli P. Antiangiogenic effectiveness of the urokinase receptor-derived peptide UPARANT in a model of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:2392-2340

Soggiorno Estero

Dal 01/02/2017 ad oggi, presso Department of Clinical Neuroscience, Section of Eye and Vision, St. Erik Eye Hospital, Karolinska Institutet, Stockholm, Svezia, sotto supervisione del Prof. Helder André

Abstract a Congressi Nazionali e Internazionali

Locri F, Beaujean O, Aronsson M, Kvanta A, André H A novel in vivo model of puncture-induced iris neovascularization. XX Annual Meeting of the European Association for Vision and Eye Research (EVER), September 27-30, 2017, Nizza.

Dal Monte M, Amato R, **Locri F**, Cammalleri M. Nebivolol acts as a beta3-adrenergic receptor agonist in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. XX Annual Meeting of the European Association for Vision and Eye Research (EVER), September 27-30, 2017, Nizza.

Dal Monte M, Cammalleri M, **Locri F**, Marsili S, Lista L, Mancinelli A, Pisano C, De Rosa M, Pavone V, Rusciano D, Bagnoli P. Diabetes-induced retinal complications in rat models of diabetes: efficacy of the urokinase receptor-derived peptide UPARANT in counteracting retinal damages. 68° Convegno Annuale della Società Italiana di Fisiologia, September 6-8, 2017, Pavia.

Pisani F, Cammalleri M, Dal Monte M, **Locri F**, Mola MG, Nicchia GP, Frigeri A, Bagnoli P, Svelto M. Methylation-dependent control of HIF-1/VEGF axis in oxygen-induced retinopathy: beneficial effect of absence of Aquaporin-4. 68° Convegno Annuale della Società Italiana di Fisiologia, September 6-8, 2017, Pavia.

Rusciano D, Dal Monte M, **Locri F**, Cammalleri M, Bagnoli P. Efficacy of a new food supplement in a murine model of atrophic AMD. ARVO Annual Meeting, May 7-11, 2017, Baltimore.

Marsili S, Cammalleri M, **Locri F**, Dal Monte M, Rusciano D, Pavone V, De Rosa M, Bagnoli P. The Urokinase Receptor-Derived Peptide UPARANT as a Novel Therapy to Recover High-Glucose Associated Retinal Damage in Spontaneously Diabetic Torii Rats. ARVO Annual Meeting, May 7-11, 2017, Baltimore.

Rusciano D, Cammalleri M, **Locri F**, Dal Monte M, Bagnoli P. Efficacy of a New Food Supplement in a Murine Model of Optic Neuritis. 13th Scientific Meeting of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics (AOPT), February 16-19, 2017, Firenze.

Pisani F, Cammalleri M, Dal Monte M, **Locri F**, Nicchia GP, Frigeri A, Bagnoli P, Svelto M. AQP4 regulates transcriptional activation of VEGF in response to hypoxia through HIF-1 Binding Site methylation in Oxygen-Induced Retinopathy. 67° Convegno Annuale della Società Italiana di Fisiologia, September 21-23, 2016, Catania.

Rusciano D, Bagnoli P, André H, Dal Monte M, Cammalleri M, **Locri F**, Aronsson M, Kvanta A, Lista A, De Rosa M, Pavone V. The uPAR/FPR antagonist UPARANT shows anti-angiogenic and antiinflammatory properties in rodent models of retinal neovascular diseases. ARVO Annual Meeting, May 1-5, 2016, Seattle.

Corsi di formazione

Corso di formazione in “Protezione degli animali impiegati nella ricerca: aspetti normativi, etici e scientifici” Università di Pisa, Marzo-Aprile 2016

Il Tutor

Prof. Massimo Dal Monte

Il Dottorando

Dott. Filippo Locri