

Tullio Florio

Professore associato

✉ tullio.florio@unige.it

☎ +39 010 353 8806

Istruzione e formazione

1994

Dottorato di Ricerca in Neuropsicofarmacologia e Tossicologia

Identificazione di una nuova via di trasduzione del segnale attivata dalla somatostatina l'attività tirosin fosfatase - conseguimento titolo
Università Federico II di Napoli - Napoli - IT

1990

Specializzazione in Endocrinologia

Effetto di IL-1beta sui sistemi di trasduzione e sulla secrezione di prolattina
in cellule lattotrope - 50/50 e lode
Università Federico II di Napoli - Napoli - IT

1987

Laurea in Medicina e Chirurgia

Caratterizzazione dell'attività adenilato ciclasica ipofisaria quale
meccanismo responsabile dell'azione del GHRH e della SRIF - 110/110 e lode
Università Federico II di Napoli - Napoli - IT

Esperienza accademica

2002 - IN CORSO

Professore Associato di Farmacologia

Università di Genova - Genova - IT
Ricerca e insegnamento

1998 - 2002

Professore Associato di Farmacologia

Università G. D'Annunzio di Chieti/Pescara - Genova - IT
Ricerca e insegnamento

1997

Visiting Scientist

Vollum Institute - Oregon Health Sciences University - Portland (OR) - US
Ricerca

1995 - 1996

Post-doctoral fellow

Università di Genova - Genova - IT
Ricerca

1990 - 1994

Post-doctoral fellow

Vollum institute - Oregon Health Sciences University - Portland (OR) - US
Ricerca

1988 - 1990

Borsista AIRC

Università Federico II di Napoli - Napoli - IT
Ricerca

Esperienza professionale

1996

Dirigente medico I livello (supplente)

Ospedale Policlinico San Martino - Genova - IT
Ricerca traslazionale

Competenze linguistiche

Italian

Madrelingua

English

Esperto

Attività didattica

Docente di Farmacologia presso l'Università di Genova nei seguenti Corsi di Laurea Magistrali:

Medicina e Chirurgia

Odontoiatria e Protesi Dentaria

Biotechnologie Medico-Farmaceutiche (in inglese)(corso di Farmacologia e di Neurofarmacologia)

e nei seguenti corsi triennali:

Logopedia

Fisioterapia

Scienze Infermieristiche (Corso di Farmacologia: I e II anno, e Tossicologia: III anno)

Attività didattica e di ricerca nell'alta formazione

Supervisione di dottorandi, specializzandi, assegnisti

Relatore delle Tesi di Dottorato dei seguenti dottorandi:

DOTTORATO DI RICERCA IN NEUROFISIOLOGIA E NEUROFARMACOLOGIA (ora confluito nel D.R. in Neuroscienze)

Alessandro Corsaro (2003)
Alessandro Massa (2005)
Valentina Villa (2005)
Carola Porcile (2005)
Paolo Brambilla (2005)
Emanuela Repetto (2006)

DOTTORATO DI RICERCA IN NEUROSCIENZE

Monica Gatti (2010)
Denise Galante (2016)
Roberto Würth (2013)
Agnese Solari (2018)

Responsabile Scientifico dell'attività dei seguenti assegnisti:

Stefano Thellung

Mario Nizzari

Alessandro Corsaro

Monica Gatti

Roberto Würth

Valentina Villa

Carola Porcile

Alessandro Massa

...

Partecipazione al collegio dei docenti nell'ambito di dottorati di ricerca accreditati dal Ministero

Membro del Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in Neuroscienze.
Coordinatore dell'indirizzo in 'Neuroscienze Cliniche e Sperimentali'.

Interessi di ricerca

L'attività di ricerca è stata indirizzata alla caratterizzazione dei meccanismi di trasduzione intracellulare attivati da recettori accoppiati a proteine G identificando l'attivazione di tirosino fosfatasi come una nuova via di trasduzione mediata dall'attivazione di proteine G.

Successivamente si è dedicato alla caratterizzazione dei meccanismi intracellulari responsabili della proliferazione astrogliale e della morte neuronale indotta da peptidi sintetici derivati dalla proteina prionica, dimostrando un'attività proliferativa su cellule gliali ed un'attività proapoptotica su colture neuronali mediante un'inibizione dei canali L del calcio e l'attivazione della MAP chinasi p38 e che questi effetti erano indipendenti dalla formazione di fibrille amiloidee.

Più recentemente ha sviluppato un nuovo modello sperimentale per lo studio dei rapporti struttura tossicità della proteina prionica utilizzando il core proteasi resistente dell PrP corrispondente agli amino acidi 90-231, sintetizzato come proteina ricombinante. Questa proteina nativamente strutturata in modo da renderla simile alla proteina prionica cellulare (ricca in alfa eliche, solubile, non tossica), può essere trasformata (mediante denaturazione termica controllata) in un isoforma in grado di riprodurre caratteristiche della PrP patogena (alto contenuto di foglietti

beta, aggregazione in amiloide, tossicità in vitro). Utilizzando questo modello è stato dimostrato il ruolo della struttura tridimensionale della PrP come responsabile dell'apoptosi e dell'attivazione gliale indotta dalla proteina prionica. Inoltre grazie a tecniche di marcatura con fluoresceina è in corso lo studio dei meccanismi di internalizzazione e della sua localizzazione intracellulare in rapporto alla morte neuronale.

Recentemente ha iniziato lo studio del ruolo delle chemochine nel SNC, come modulatori sia neuronali che astrogliali. Questa attività ha portato inoltre all'identificazione del ruolo del sistema chemochinico CXCL12/CXCR4-CXCR7 come regolatore della proliferazione ed invasività di vari tumori umani (a partire da quelli intracranici, quali glioblastoma, meningiomi ed adenomi ipofisari, a i tumori mammari ed ovarici) ed identificando l'inibizione del CXCR4 come potenziale target farmacologico. Inoltre è stato studiato il ruolo di questo sistema nelle cellule staminali tumorali dimostrandone un ruolo preponderante nell'auto-rinnovamento di queste cellule.

Le ultime ricerche sono state dedicate all'identificazione di specifiche vie intracellulari la cui modulazione farmacologica possa interferire con le caratteristiche biologiche delle cancer stem cells di glioblastoma umano focalizzandosi sia sul controllo dell'autofagia che sul 'drug repositioning', ed in particolare studiando i meccanismi attivati dalla metformina.

Progetti di ricerca

1999 - 2002

Molecular mechanisms induced by neurotoxic prion protein fragments physico-chemical and biological characterization

Telethon - IT

Eur 123.949 - Responsabile scientifico

All prion diseases recognize the prion protein (PrP) as etiologic agent. Alterations in the spatial structure of PrP originate a pathogenic form (PrP^{Sc}) that may be transmitted through infective, sporadic or genetic (due to point mutations in the PrP gene) modalities, causing neuronal death, glial proliferation and amyloid deposition. In this study we will evaluate the physico-chemical and neurotoxic properties of a recombinant PrP fragment corresponding to the protease resistant core of PrP (PrP 89-231 miniprion rMP). The physical characteristics of the rMP will be studied using circular dichroism, to determine the composition in α -helix and β -sheet structure, and fluorescence spectrometry to analyze its capability to aggregate in amyloid fibrils. The intracellular mechanisms involved in the neurotoxic effects of rMP will be studied comparing its effects with those of the peptide PrP106-126, that is known to retain some pathogenic features of PrP^{Sc}, but due to its limited size, cannot mimic all its characteristics. Using rat neuron cultures, we will characterize the neurodegenerative activity of rMP in comparison with PrP106-126, the induction of apoptosis and the intracellular pathways mediating these effects. We will evaluate the effects of rMP on the $[Ca^{++}]_i$, by means of microfluorimetric and electrophysiologic

techniques. Then we will analyze the capability of the rMP to regulate the reactive oxygen species (ROS) production and the transcriptional activity of NFkB, that represent mediators of the neurodegeneration. Finally, we will study the effects of rMP on the activity of MAP kinases (ERK1/2, JNK, p38), that have been reported to be involved in the control of survival/apoptosis processes. Thus, we will characterize the neurodegenerative pathways activated by rMP, in correlation with its spatial conformation, allowing a better understanding of the neurotoxic mechanisms of PrPSc and foster the development of new therapies for these diseases.

2000 - 2001

Meccanismi intracellulari responsabili della risposta astrocitaria a stimoli neurodegenerativi ad opera delle MAP chinasi

MIUR (PRIN 1999) - IT

Eur 40.284 - Responsabile scientifico

2002 - 2003

Meccanismi intracellulari responsabili della neurotossicità delle proteine prioniche studio degli effetti del PrP90-231

MIUR (PRIN 2001) - IT

Eur 59.909 - Responsabile scientifico

2003 - 2004

Valutazione dell'attività neuroprotettiva del gabapentin nell'neurotossicità da agenti antitumorali

PFIZER - IT

Eur 37.500 - Responsabile scientifico

2003 - 2006

Sviluppo di molecole innovative in grado di curare malattie neurodegenerative e neuroinfiammatorie

MIUR (FIRB 2001) - IT

Eur 98.600 - Responsabile scientifico

2004

Molecular mechanisms involved in SDF1 regulation of glioma proliferation and invasion

AIRC - IT

Eur 40.000 - Responsabile scientifico

The overall goal of the project is the characterization of the role of the chemokine SDF1a and its receptor CXCR4, in the proliferation and invasion of glioma cells and the characterization of the intracellular mechanisms involved. Gliomas are devastating brain tumors, showing up to 100% of recurrences also after aggressive therapies. Recently a role for chemokines in the generation, progression and dissemination of many tumoral histotypes, including brain tumors, has been identified. A large number of chemokines and their receptors have been identified in tumoral cells and

we previously described a direct role for the chemokine SDF1a on the proliferation of glioma cell lines. A further demonstration of the possible role of SDF1a in tumorigenesis derive from the observation that this chemokine can act as angiogenic factor. However the exact intracellular mechanisms mediating the proliferative and invasive mechanisms of SDF1a have not completely elucidated. In particular, the role of SDF1a in glioblastoma cells overexpressing mutated and constitutively active EGFR showing an aggressive behavior and reduced prognosis, has never been addressed. The identification of specific pathways and mechanisms activated in gliomas by novel molecules with proliferative, invasive and angiogenic properties, can be very relevant in consideration of the novel concept in tumor treatment proposing a targeted therapy based on the inhibition of intracellular pathways specific for tumoral cells. Moreover, we will test the possibility of cell therapy using neural stem cells to affect the proliferation of the tumoral cells in vivo and in vitro glioma models, via both a direct effect due to the wide range of products they release and after transduction with a SDF1 antagonist (mutation P2G in the SDF1 sequence)

The specific aims of the project will be the following:

- **To characterize the expression of the CXC chemokines and their receptors in brain tumors.**
- **To identify the role of the chemokine SDF1a in the proliferation of primary cultures of human gliomas, in comparison with human glioblastoma cell lines. .**
- **To identify the role of the cross-talk between SDF1/CXCR4 and the EGFR as intracellular mechanism involved in the proliferative effects of SDF1a.** The study r.
- **To evaluate the role of the activation of NFkB in the proliferative activity of SDF1.**
- **To evaluate the effects of SDF1a on the invasive characteristics of glioma cells testing their migration and the possible intracell**

2004 - 2006

Studio su farmaci antiproliferativi per adenomi ipofisari umani clinicamente non funzionanti

IPSEN-BEAUFUR / BIOMEASURE Inc. - FR

Eur 80.000 - Responsabile scientifico

2005

Ruolo dello ZD1839 sulla proliferazione di cellule di carcinoma mammario ER+ e ER-

ASTRA-ZENECA - IT

Eur 25.000 - Responsabile scientifico

2005

Applicazione di tecnologie innovative per lo studio

molecolare e cellulare in modelli di Parkinson e altre m. neurodegenerative

CNR-MIUR (FISR) - IT

Eur 48.162 - Responsabile scientifico

2006 - 2008

Demenza di Alzheimer studio dell'effetto di mutazioni del gene PS1 sul signalling e nell'induzione della morte neuronale

Fondazione CARIGE - IT

Eur 165.000 - Responsabile scientifico

2007 - 2008

Il PrP90-231 come modello per lo studio dei rapporti struttura-attività neurotossica e gliotrofica della proteina prionica

MIUR (PRIN 2006) - IT

Eur 57.714 - Responsabile scientifico

2008

Evaluation of dopastatin effects on non functioning human pituitary adenomas a pharmacogenomic approach

IPSEN-BEAUFUR / BIOMEASURE Inc. - FR

Eur 50.000 - Responsabile scientifico

2008 - 2009

Biologia delle cellule staminali di carcinoma mammario felino come modello di studio del carcinoma umano

MISAN (Ricerca Corrente IZS-PLV) - IT

Eur 40.480 - Responsabile scientifico

2008 - 2010

Caratterizzazione biochimica e cellulare di un'isoforma tossica della proteina prionica ricombinante

Compagnia di San Paolo - IT

Eur 190.000 - Responsabile scientifico

- Il progetto si propone di individuare, mediante l'uso di un modello sperimentale originale e innovativo, possibili approcci farmacologici per il trattamento delle malattie prioniche. Intendiamo infatti sviluppare un modello sperimentale innovativo che consente di valutare l'efficacia di composti sia in grado di interferire con le vie di morte attivate dalla proteina prionica patogena, sia di composti in grado di prevenire, bloccare o revertire la conformazione strutturale di questa proteina responsabile della degenerazione neuronale. Infatti il nostro modello, a differenza di precedenti studi effettuati su piccoli peptidi sintetici derivati dalla proteina prionica, utilizzerà una proteina prionica ricombinante che mediante specifici protocolli

sperimentali potrà assumere sia la configurazione non patogena (cellulare) normalmente presente nel sistema nervoso centrale umano, sia la configurazione neurotossica che si sviluppa in corso di encefalopatie prioniche. Destinatari potenziali dell'iniziativa saranno quindi soggetti affetti da tali patologie. Gli obiettivi fondamentali di questa iniziativa sono l'aumento delle conoscenze riguardo la patogenesi delle malattie prioniche e lo sviluppo di nuovi approcci farmacologici. A tale scopo la nostra priorità sarà l'identificazione degli eventi intracellulari coinvolti nella trasduzione dell'attività biologica del hPrP90-231 (morte neuronale e proliferazione gliale). L'identificazione di tali meccanismi potrà favorire anche lo sviluppo di molecole in grado di bloccare questo processo e che quindi rappresentano potenziali nuovi approcci terapeutici. Tali obiettivi sono in pieno accordo con le finalità istituzionali di un Dipartimento universitario.

2010 - 2011

Meccanismi di tossicità del frammento 89-230 della PrP murina conmutazioni patogene antagonismo con acridine innovative

MIUR (PRIN 2008) - IT

Eur 52.413 - Responsabile scientifico

2010 - 2011

Analisi delle alterazioni genetiche ed epigenetiche nelle neoplasie cerebrali e loro significato prognostico

Regione Liguria (Bando Regionale Ricerca Sanitaria 2009) - IT

Eur 36.600 - Responsabile scientifico

2010 - 2011

Biologia delle cellule staminali di carcinoma mammario felino come modello di studio del carcinoma umano

Fondazione CARIGE - IT

Eur 50.000 - Responsabile scientifico

2010 - 2012

Role of CXCR4 and CXCR7 in glioma-derived stem cell proliferation migration and invasiveness

AIRC - IT

Eur 150.000 - Responsabile scientifico

Chemokines (CKs) and their receptors, known as critical mediators of cell proliferation, migration and homing during immune surveillance, are also involved in cancer cell survival, proliferation, invasion and tumoral angiogenesis. In particular, CK receptors CXCR4 and CXCR7 and their ligands, SDF1/CXCL12 and I-TAC/CXCL11, are frequently expressed by human cancer cells and tumor neovessels. However, the exact mechanisms by which CXCR4 and CXCR7 enhance tumor growth and their involvement in

disease progression are still unknown. Malignant tumors, including glioblastoma multiforme (GBM), contain cancer stem cells or tumor initiating cells (TICs), which constitute a cell subpopulation with the capacity of self-renewing, multipotent differentiation, tumorigenicity and drug resistance. It was reported that, in virtue of these characteristics, TICs are able to overtake the current treatments and are responsible for tumor recurrence and spreading. GBM is the most common glial neoplasm characterized by aggressive biological behavior, diffuse infiltrative growth, and resistance to chemo- and radiotherapy.

It was proposed that CK receptor signaling may act on TICs inducing cell proliferation, survival and migration. The present project reports on the use of cellular, molecular and pharmacological approaches to extensively characterize the role of CXCR4 and CXCR7 in processes leading to GBM growth using human GBM TIC cultures as experimental model.

TICs, isolated from 7 surgical specimens and expanded in vitro, have been already characterized for cancer stem cell marker expression and tumorigenicity in vivo. GBM TICs

grow in vitro as neurospheres and maintain an undifferentiated state, as indicated by morphology and expression of stem cell markers such as CD133 and nestin, are capable to self-renew, initiate xenograft tumors and differentiate into cells expressing glial and neuronal markers. Altogether, these features indicate that these TIC cultures are a reliable in vitro and in vivo model for studying GBM development and drug sensitivity.

The potential impact of the proposed research is the identification of the CK system as possible new therapeutic target to block TIC tumorigenicity and invasiveness. In this perspective the combination of conventional drugs with inhibitors of CXCR4 and CXCR7 may result in a powerful inhibition of TICs growth to obtain a more efficacious treatment of GBM.

2012 - 2016

**Patologie neurodegenerative e danno cerebrale
meccanismi cellulari e molecolari alla base del
deterioramento cognitivo**

MIUR (Accordi di Programma FIRB 2011) - IT
Responsabile scientifico

2013 - 2014

**Identificazione dei meccanismi di resistenza e nuovi target
molecolari in cellule staminali derivate da mesotelioma
pleurico**

Fondazione Buzzi Unicem ONLUS - IT
Eur 50.000 - Responsabile scientifico

2013 - 2015

**Cancer stem cell transdifferentiation in glioblastoma
angiogenesis and invasiveness role of CXCR4 and CXCR7**

AIRC - IT
Eur 240.000 - Responsabile scientifico

2014 - 2016

Structural insights on oligomers of A peptides in the presence of PrPC

Alzheimers Association - US

USD 20.000 - Responsabile scientifico

2014 - 2017

Studio dei dettagli molecolari della conversione della PrP nella forma neurotossica per individuare nuovi target farmacologici

Compagnia di San Paolo - IT

Eur 360.000 - Responsabile scientifico

2016 - 2018

Ruolo di protein fosfatasi nel cancro della mammella possibili target farmacologici e biomarcatori predittivi di risposta e resistenza al trastuzumab

Compagnia di San Paolo - IT

Eur. 180.000 - Responsabile scientifico

2018 - IN CORSO

Study on molecular players controlling glioblastoma stem cell reprogramming in non-tumorigenic cells as pharmacological strategy

Fondazione Giovanni Celegghin - IT

Eur 170.500 - Responsabile scientifico

Attività editoriale

Partecipazione alla **stesura della II edizione** del trattato "Cardio-Angio Farmacologia" di A. Marino, Piccin Editore (Padova) (1994)

Partecipazione alla **stesura dell'edizione italiana** del trattato "Farmacologia Medica" di Brody, Lerner, Minneman, Neu, Edizioni EdiSES (Napoli) (1997)

Partecipazione alla **stesura del trattato** "Farmacologia. Principi di base ed applicazioni terapeutiche" di F. Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi, Edizioni Minerva Medica (Torino) (2005)

Partecipazione alla **stesura della II edizione** del trattato "Farmacologia. Principi di base ed applicazioni terapeutiche" di F. Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi, Edizioni Minerva Medica (Torino) (2011)

Partecipazione alla **stesura del trattato** "Biotecnologie" di Aldo Pagano, Helen Kreuzer, Adrienne Massey, Zanichelli Editore (Bologna) (2014)

Partecipazione alla **stesura della III edizione** del trattato "Farmacologia. Principi di base ed applicazioni terapeutiche" di F. Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi, Edizioni Minerva Medica (Torino) (2016)

Partecipazione alla **stesura della IV edizione** del trattato "Farmacologia. Principi di base ed applicazioni terapeutiche" di F. Rossi, V. Cuomo, C. Riccardi, Edizioni Minerva Medica (Torino) (2018)

Membro dell'Editorial Board delle seguenti riviste:

PHARMACOLOGICAL RESEARCH (2009-2011)
 ANTI-CANCER DRUGS (dal 1/1/2009 ad oggi)
 WORLD JOURNAL OF PHARMACOLOGY (dal 1/1/2012 ad oggi)
 THE SCIENTIFIC WORLD JOURNAL (dal 1/1/2012 ad oggi) (Manuscript
 Managing Editor)
 INTERNATIONAL JOURNAL OF COMPARATIVE ONCOLOGY (2012-2015)
 JOURNAL OF HORMONES (2013-2016) (Manuscript Managing Editor)
 FRONTIERS IN NEUROSCIENCE (sect. Neuroendocrine Science) (Review
 Editor) (dal 1/8/2015 ad oggi)
 FRONTIERS IN ENDOCRINOLOGY (sect. Neuroendocrine Science) (Review
 Editor) (dal 1/8/2015 ad oggi)
 INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES (Editorial Board, sect.
 'Molecular Pathology, Diagnostics, and Therapeutics (dal 1/10/2018 ad oggi)

Revisore di progetti di ricerca NAZIONALI per:

- CIVR (MIUR) 2005
- ANVUR - VQR 2004-2010 2012
- COFIN-PRIN 2005/2007/2009 (MIUR) 2006, 2008, 2011
- Programma Rientro dei Cervelli (MIUR) 2008
- Programma "Futuro in ricerca" (MIUR-FIRB) 2009, 2012, 2013
- Fondazione Dal Monte (Bologna) 2008-2017
- Progetti Ateneo Università La Sapienza (Roma) 2014
- Revisore ex-post Progetti FIRB (MIUR) 2017
- Bando Roche per la Ricerca 2018

Revisore di progetti di ricerca INTERNAZIONALI per:

Austria

- Wittgenstein Award (Austrian Federal Ministry for Science and Research) 2008

Belgio

- Research Foundation - Flanders - FWO (Fonds Wetenschappelijk Onderzoek-Vlaanderen) 2013, 2015, 2016, 2018
- Research Council of KU Leuven 2016

EU

- European Science Foundation (Exploratory Workshop Scheme) 2012

Francia

- Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC) 2009
- Agence Nationale de la Recherche (ANR) 2012, 2015
- CNRS & INSERM ATIP-AVENIR Program 2016

Gran Bretagna

- The Wellcome Trust "Research Training Fellowship" 2013
- Pancreatic Cancer Research Fund 2018

Hong Kong

- *Research Grants Council 2010*

India

- *Biomedical Research Fellowship Programme (India Alliance System) 2011, 2018*

Irlanda

- *Health Research Board (HRB) (Ireland Support to Health Research) 2011*

Nuova Zelanda

- *Cancer Society of New Zealand* 2017

Polonia

- *National Science Centre* 2018

Repubblica Ceca

- *Czech Science Foundation* 2014, 2015

Svizzera

- *Swiss Cancer League 2015*

REVISORE DI ARTICOLI PER CIRCA 140 RIVISTE TRA CUI:
Nature Reviews Neuroscience, Nature Communications, Journal of Neuroscience, Endocrinology, Journal of Clinical En