



Diego Ferone

Professore associato

✉ ferone@unige.it

☎ +39 0103537946

Istruzione e formazione

2000

Dottorato di Ricerca in Neuroendocrinologia

Ruolo fisiologico e fisiopatologico dei recettori per la somatostatina nel timo umano - magnum cum laude

Erasmus Medical Center - Rotterdam - NL

1997

Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio

Le moderne tecniche di medicina nucleare nell'imaging dei tumori sellari e parasellari. - 50/50 e lode

Università Federico II Napoli - Napoli - IT

1990

Laurea in Medicina e Chirurgia

Effetti del trattamento cronico con lanalogo della somatostatina octreotide in pazienti con adenoma ipofisario non funzionante - 110/110

università Federico II - Napoli - IT

Esperienza accademica

2017 - IN CORSO

Professore Associato di Endocrinologia e Malattie del ricambio

Università degli Studi di Genova - Genova - IT

Professore universitario. Dirigente Medico di primo livello. Tutor studenti specializzandi e dottorandi Scuola di Medicina e Chirurgia. Presidente Commissione Paritetica. Responsabile UO Endocrinologia del Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica (CEBR)

2000 - 2017

Ricercatore Universitario

Università di Genova - Genova - IT

Professore universitario. Dirigente Medico di primo livello. Tutor studenti specializzandi e dottorandi Scuola di Medicina. Presidente Commissione Paritetica. Responsabile U.O Endocrinologia del Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica (CEBR)

Esperienza professionale

2000 - 2017

Ricercatore confermato in Endocrinologia e Malattie del Ricambio

Università degli Studi di Genova Facoltà di Medicina e Chirurgia - Genova - IT

Ricercatore universitario. Dirigente Medico di primo livello Tutor studenti specializzandi e dottorandi. Responsabile UO Endocrinologia del Centro di Eccellenza per la Ricerca Biomedica (CEBR)

Competenze linguistiche

English

Esperto

Spanish

Buono

Attività didattica

ENDOCRINOLOGIA (cod: 67392) MEDICINA E CHIRURGIA ENDOCRINOLOGIA (cod: 84027) MEDICINA E CHIRURGIA ENDOCRINOLOGIA (cod: 80821) MEDICINA E CHIRURGIA

I corsi prevedono lezioni frontali mirate all'acquisizione di nozioni di endocrinologia generale, attraverso lo studio degli ormoni e della loro azione sulle cellule bersaglio, sia clinico attraverso lo studio della fisiopatologia degli organi endocrini e la diagnostica delle patologie endocrine. Per quanto riguarda la Scuola di Specializzazione di Endocrinologia, l'attività didattica è focalizzata sulla discussione critica di casi clinici che afferiscono alle varie strutture dell'Unità Operativa di Endocrinologia.

Attività didattica e di ricerca nell'alta formazione

Supervisione di dottorandi, specializzandi, assegnisti

Da sempre, mi occupo di supervisionare e tutorare l'attività formativa e di ricerca sia di medici specializzandi che delle varie figure professionali in formazione in ambito biomedico afferenti alla unità operativa di endocrinologia. Le attività pratiche del tutoraggio si integrano con la formazione diretta attraverso metodi di insegnamento tradizionali. Nell'ambito dell'internazionalizzazione, l'attività di tutoraggio e supervisione, sia degli specializzandi che dei dottorandi, prevede anche la possibilità di periodi di soggiorno e studio in strutture all'estero con le quali la nostra struttura è coinvolta in progetti di ricerca internazionali.

Partecipazione al collegio dei docenti nell'ambito di

dottorati di ricerca accreditati dal Ministero

XXXIV ciclo - Corso di dottorato in EMATO ONCOLOGIA E MEDICINA INTERNA CLINICO-TRASLAZIONALE

Attribuzione di incarichi di insegnamento nell'ambito di dottorati di ricerca accreditati dal Ministero

Endocrinologia di base e clinica

Interessi di ricerca

1. A) Fisiopatologia dei recettori della somatostatina, della dopamina e dei recettori per fattori di crescita in linee cellulari e colture primarie di tumori (umani) neuroendocrini e non in quanto fattori prognostici nella risposta alla terapia con analoghi della somatostatina (SSAs) di prima e seconda generazione, dopamino-agonisti e combinazione di SSAs ed inibitori di mTOR negli adenomi ipofisari, nei tumori neuroendocrini, nel cancro della prostata e del polmone. Studio del sistema di regolazione autocrina-paracrina della crescita cellulare.
2. Testing di nuovi analoghi della somatostatina (panligandi, molecole bi-specifiche e chimeriche) in sistemi cellulari specifici. Impiego di nuovi modelli sperimentali (zebrafish xenografts, colture tridimensionali) per lo studio della progressione tumorale e della neo-angiogenesi.
3. Studio dei meccanismi di internalizzazione, desensitizzazione e trafficking dei recettori della somatostatina in diversi modelli cellulari rappresentativi di patologie endocrine con particolare riguardo alle β -arrestine e alle GPCR kinasi (GRKs) come possibili molecole coinvolte nella modulazione della risposta recettoriale indotta dal legame con il ligando.
4. Fisiopatologia dell'asse GH-IGF-I. Ruolo dei peptidi del sistema IGF nella regolazione autocrina-paracrina della crescita cellulare normale (osteoblasti, cellule della granulosa ovarica, cellule del sistema immune) e in cellule tumorali (tumori endocrini e non). Studi clinici relativi alla gestione della terapia e delle complicanze sistemiche (apparato cardiovascolare e gastroenteropancreatico, sistema autonomico, rischio oncologico) in pazienti affetti da acromegalia, sindrome di Cushing, adenoma ipofisario secernente prolattina, e in pazienti con tumore neuroendocrino. Studio delle complicanze sistemiche (apparato cardiovascolare, sistema autonomico, alterazioni metaboliche, rischio oncologico) in pazienti affetti da ipopituitarismo, conseguenti alla patologia stessa o alle terapie ormonali sostitutive (GH ricombinante, corticosteroidi, ormoni sessuali), ed in soggetti con disforia di genere sottoposti a terapia ormonale.
5. Principal Investigator in numerosi trial clinici di fase II, III, IV. Valutazione di sicurezza ed efficacia di nuove terapie sperimentali, nuove formulazioni o schedule di terapie tradizionali nelle patologie

ipofisarie (M. Cushing, acromegalia e deficit di GH) e nei tumori neuroendocrini.

Trial clinici in corso: Cushing: 1 fase III; Deficit GH: 1 osservazionale; Acromegalia: 1 fase II, 3 fase III; Tumori Neuroendocrini: 2 fase II, 1 fase III.

Progetti di ricerca

2010 - 2012

Trattamento dei tumori neuroendocrini con agonisti della somatostatina e dopamina dopastatine inibitori di mTOR ed interferone impatto sulle vie di trasduzione intracellulari

MIUR - IT

55421 euro - Partecipante

Un trattamento medico adiuvante e/o neo-adiuvante è spesso necessario in pazienti operati per tumore neuroendocrino (NET), e può impiegare analoghi della somatostatina (SRIF) (SSA), α -interferone e chemioterapia. Tra questi vi è crescente attenzione per gli SSA e la loro azione, mediata attraverso 5 sottotipi di recettore (SSTR). Gli SSA agiscono mediante l'inibizione dell'adenilato ciclasi e la riduzione di cAMP e livelli di Ca^{2+} intracellulari. Ulteriori importanti vie sono la stimolazione della fosfolipasi A2, l'attivazione delle fosfotirosino fosfatasi, e l'inibizione delle MAPK. Un ulteriore fenomeno è rappresentato dall'induzione SSA-mediata di apoptosi. Gli SSA in commercio, lanreotide ed octreotide, sono efficaci nel controllo dei sintomi associati ad ipersecrezione, mentre il loro ruolo antiproliferativo sembra limitato. Tuttavia, la disponibilità di nuovi SSA ed antagonisti per specifici sottotipi di recettore ha aperto nuove opzioni per studi sperimentali. Inoltre, è stato anche dimostrato che sia la SRIF che gli SSA sono in grado di produrre omo- o eterodimerizzazione di SSTR, che comporta un incremento dell'affinità e/o un'attività funzionale diversa del nuovo recettore. In questo campo è stato introdotto di recente un ligando universale il SOM-230. Anche la cooperazione tra SSTR ed altri recettori accoppiati a proteina G, come quelli della dopamina (DR), sembra portare ad un incremento funzionale del recettore ibrido. Su queste basi, nuove molecole chimeriche SRIF-dopamina, BIM-23A387 and BIM-23A760, sono state sviluppate ed hanno mostrato un potente effetto inibitorio in vitro sulla secrezione ormonale di cellule ipofisarie ed anche un'augmentata attività inibitoria sulla proliferazione cellulare di un linea di tumore polmonare. Questa nuova classe di farmaci sembra molto promettente anche per la terapia dei NET. Un altro approccio al trattamento dei NET vede l'impiego degli interferoni, e l'IFN- α è attualmente quello più utilizzato. Sebbene l'IFN- α è in grado di controllare i sintomi nel 50-70% dei casi, la risposta obiettiva del tumore è scarsa. Al contrario, in studi preclinici l'IFN- β sembra più promettente, ed è stato recentemente osservato un effetto superiore all'IFN- α nell'inibizione della crescita di tumori endocrini ed esocrini. Un altro potenziale target della terapia medica dei NET è la rapamicina (mTOR), una chinasi serina/treonina che

regola il ciclo cellulare ed il metabolismo. Il RAD001 (everolimus), un inibitore di mTOR,

2012 - 2017

Piattaforme tecnologiche avanzate per la definizione di nuovi biomarkes e bersagli molecolari in vettori nanotecnologici per la diagnosi e terapia di neoplasie umane

MIUR - IT

353.908 euro - Partecipante

L'obiettivo della ricerca è identificare nuovi marcatori diagnostici e prognostici e disegnare nuove strategie terapeutiche nei tumori neuroendocrini (NET) e negli adenocarcinomi a differenziazione neuroendocrina (NEDT) con l'uso di nanotecnologie e di tecniche high-through-put. Le unità di ricerca (UR) coinvolte nel presente progetto hanno diverse e complementari esperienze su tali tematiche e valuteranno l'espressione dei recettori della somatostatina (SSTR), della dopamina (DR), recettori per gli interferoni di tipo I, UTR, mTOR, PTEN e CD99; l'analisi di metilazione del DNA genomewide; l'analisi del sistema dei fattori di crescita (IGF-I, EGF, VEGF, TGF-beta, FGF e relativi recettori) e del microambiente infiammatorio (Treg, MDSC, recettori delle chemochine, recettori Toll-like); profilo proteomico; specifici microarray tissutali. L'espressione tumorale dei biomarkers sarà correlata con i dati clinico-patologici al fine di identificare nuovi biomarcatori tumorali. Alcuni dei biomarcatori selezionati saranno valutati nel siero di soggetti con o senza patologia neoplastica tramite metodiche convenzionali (ELISA e RT-PCR) e l'utilizzo di nanosensori specifici per il dosaggio di mRNA e DNA circolanti, codificanti i nuovi biomarcatori identificati.

Successivamente tecniche basate su nanostrutture in silice ed in grado di isolare le cellule tumorali circolanti saranno utilizzate per lo sviluppo di metodiche diagnostiche analitiche e di imaging finalizzate alla diagnosi e prognosi tumorale. Sulla base dei dati raccolti in queste fasi, nuovi bersagli terapeutici molecolari potranno essere identificati. La UR5 provvederà a sintetizzare peptidi dotati di attività biologica verso i biomarkers identificati nella prima fase. Saranno disegnate strategie di veicolazione farmacologica, basate su nanostrutture di silice e liposomi funzionalizzati con i peptidi precedentemente sintetizzati (e dotati di attività antitumorale) e incapsulanti agenti anti-tumorali e/o siRNA diretti contro i biomarkers identificati. Tutte le procedure diagnostiche e terapeutiche innovative saranno brevettate e sottoposte a sviluppo industriale.

2010 - 2013

Signal Transduction Mediated by Somatostatin Receptor Panagonist Pasireotide in Association with mTOR inhibitor Everolimus in Neuroendocrine Tumors (NET)

Novartis - CH

75000 euro - Responsabile scientifico

1- To assess the efficacy of SOM230 (pasireotide) as antiproliferative agent

in cell lines and cell cultures of human primary pancreatic NET cells and pheochromocytomas/paragangliomas

2- to evaluate the effects of its association with the mTOR inhibitor, RAD001 (everolimus).

3- To identify the intracellular signalling pathway mediating the antiproliferative effects of SOM230 and RAD001 in NET cells, to identify the intracellular mechanisms that may concur to a complete cell proliferation inhibition induced by the combined treatment.

In all the experiments the use of specific SSTR agonists or antagonists will help in the identification of the role of individual SSTR or their combination (i.e. after homo- or heterodimerization) in the effects of SOM 230. These data may allow the establishment of molecular correlates to SOM230 effects and thus the identification of tumor characteristics predictive of a positive response to this drug.

EXPERIMENTAL MODELS

1. Cell cultures

The study will begin using an established NET cell line. The use of cell lines will provide the advantage to get significant amount of cells required for all the biochemical determinations, in a relatively constant background. A high reproducibility of the experiments is mandatory to determine both potency and efficacy of the compounds.

1. a) The **human neuroendocrine tumor (NET) pancreatic cell line, BON-1**
2. b) **Primary cultures of NET** will be obtained from tumor specimens after surgery.
3. c) **Other cell lines**, including TT (medullary thyroid cancer cells), NCI-H69, NCI-H345, *NCI-H720*, *NCI-H727*, NCI-H146 and NCI-H209 (human bronchial carcinoid cell lines), *KRJ-1* (EC cell line), HTB-119, HTB-120, HTB-171, HTB-175 (SCLC cell lines), may be used depending on the results of the first 2 stages.

1. Compounds

The SSTR pan-agonist (SOM-230) will be used. The results obtained will be analyzed in respect with those obtained through the activation of individual or multiple SSTR using bi- or multi-SSTRs agonists (or combination of the specific compounds) or antagonists, when available. The choice of compounds, will be adapted to the general NET tumors receptors profile. All the experiments will be performed in the presence or absence of the mTOR inhibitor everolimus

2013 - IN CORSO

NET consortium - Collaborative protocol

IPSEN - FR

146000 euro - Responsabile scientifico

Progetto di ricerca in vitro volto a testare nuove molecole chimeriche (dopastatine) su colture primarie di tumore neuroendocrino. Si prevede di eseguire sia studi di proliferazione che di secrezione, nonché studi su RNA e

proteine. Tale progetto di ricerca si propone di valutare l'efficacia di nuove molecole rispetto a quelle attualmente disponibili nella pratica clinica. Inoltre, data la scarsità di dati in letteratura derivanti da colture primarie di tumori neuroendocrini, questo progetto risulta molto interessante per le possibilità che offre di studiare un modello sperimentale che sia più simile al vivo rispetto alle linee cellulari utilizzate finora.

Attività editoriale

Attività editoriali

Journal of Endocrinological Investigation (Assistant editor 2001 - 2003; Reviewing editor 2003 – 2010, Associate Editor 2011 ad oggi). Clinical Endocrinology (membro dell'Editorial Board, 2009 al 2015). Frontiers in Endocrinology, Associate Editor e responsabile della sezione Frontiers in Cancer Endocrinology (dal 2011 ad 2015) Revisore per: Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Pituitary, Clinical Endocrinology, European Journal of Endocrinology, Journal Endocrinological Investigation, American Journal of Physiology, Peptides, Journal of Molecular Endocrinology, Endocrine Related Cancer, Journal of Molecular Endocrinology, Journal of Andrology, Journal of Sexual Medicine, Molecular and Cellular Endocrinology, Neuroendocrinology, Drugs, Minerva Endocrinologica. Revisore per progetti del ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca e ministero della salute Revisore di progetti per fondazioni e onlus

Altre attività professionali

Nessuna