

Santina Bruzzone

Professore associato

✉ santina.bruzzone@unige.it

☎ +39 010 3538161

Istruzione e formazione

2000

Dottorato di Ricerca in Biotecnologie applicate alla Farmacologia e Biotecnologie cellulari e molecolari applicate al Settore Biomedico

Università di Milano - IT

1996

Laurea in Scienze Biologiche

Università di Genova

Esperienza accademica

2016 - IN CORSO

Professore Associato di Biochimica

Università di Genova

2005 - 2016

Ricercatore a Tempo Indeterminato

Università di Genova

2002 - 2005

Assegnista di ricerca

Università di Genova

2001

Post-doctoral fellow

University of Minnesota (Minneapolis MN)

Competenze linguistiche

English

Esperto

Interessi di ricerca

Attività di ricerca

1. Biologia del NAD

Sono interessata agli approcci terapeutici che abbiano come bersaglio la biosintesi del NAD o enzimi che degradano il NAD, come SIRT6 e CD38. Oltre al suo ruolo come coenzima, il NAD è una molecola segnale, essendo substrato di CD38 (con produzione di secondi messaggeri che mobilizzano Ca²⁺), di sirtuine, e delle PARPs. Sia gli enzimi che degradano il NAD che la biosintesi del NAD sono state studiate nel trattamento del cancro. Abbiamo contribuito agli studi in questa area, focalizzandoci sugli enzimi CD38 e SIRT6, e sull'enzima nicotinamide fosforibosiltransferasi (NAMPT), coinvolto nella sintesi del NAD. Nello specifico, I nostril risultati possono essere riassunti come segue:

a. CD38. A partire dagli studi del mio dottorato e della mia attività post-dottorato alla University of Minnesota, sono sempre stata interessata al ruolo dei secondi messaggeri (sintetizzati da CD38 a partire dal NAD) nella fisiopatologia di diversi disordini, incluso il cancro (review De Flora et al Ann NY Acad Sci, 2004). Questo interesse è culminato nella collaborazione con la Prof.ssa Silvia Deaglio (Università di Torino), con cui abbiamo dimostrato, in un modello animale, che avere come bersaglio le attività enzimatiche di CD38 è una strategia promettente nella CLL (Vaisitti et al. Leukemia 2015)

b. SIRT6. In collaborazione con il Prof Nencioni (DIMI, Università di Genova) e con il Dott Del Rio (CNR, Bologna), abbiamo identificato i primi inibitori potenti e selettivi di SIRT6 (Parenti et al J Med Chem 2014; Sociali et al Eur J Med Chem 2015; Damonte et al Bioorg Med Chem 2017). Questi composti potrebbero essere utilizzati come chemiosensibilizzanti, in tipi di cancro in cui SIRT6 sembra agire come oncogene (ad esempio, tumori della pelle e della prostata). Inoltre, abbiamo collaborato con il Dott Dr Cea nel definire il ruolo di SIRT6 nella leucemia mieloide acuta (Cagnetta et al Haematologica 2018). Infine, abbiamo dimostrato che gli inibitori di SIRT6 migliorano il profilo glicemico e lipidico in un modello murino di diabete di tipo 2 (Sociali et al FASEB J 2017).

c. Sintesi del NAD. Avere come bersaglio la produzione del NAD è considerata una strategia promettente in oncologia. La maggior parte degli sforzi della comunità scientifica sono stati indirizzati alla scoperta di inibitori dell'enzima NAMPT. Tuttavia, c'è un accordo generale sul fatto che avere come unico bersaglio la NAMPT, difficilmente sarà sufficiente. In collaborazione con il Prof Nencioni, il Dott Cea e il Dott Zoppoli (DIMI, Università di Genova), abbiamo identificato combinazioni promettenti degli inibitori di NAMPT con altri agenti per il trattamento della leucemia (Zoppoli et al Exp Hematol 2010; Cea et al PLoS One 2011; Cagnetta et al Clin Cancer Res 2015). Inoltre, abbiamo collaborato alla identificazione della NAMPT extracellulare come una citochina pro-tumorigenica nel cancro alla mammella (Soncini et al J Biol Chem 2015). Più recentemente, abbiamo dimostrato che la combinazione di inibitori di NAMPT e CD73 potrebbe rappresentare un altro approccio terapeutico per il cancro alle ovarie e potenzialmente per altri tipi di cancro over-esprimenti CD73 (Sociali et al Oncotarget 2016; Grozio et al J Biol Chem 2013). Infine, il mio gruppo ha collaborato con il Prof Nencioni nella definizione del ruolo dell'enzima NAMPT nel cancro (Piacente et al Cancer Res 2017).

2. Il recettore purinergico P2X7

In collaborazione con il gruppo del Prof. Schenone al DINOGMI, Università di Genova, abbiamo dimostrato che un aumentato livello di calcio, mediato dal purinocettore **P2X7 causa la disfunzionalità delle cellule di Schwann (SC) ottenute da ratti affetti dalla neuropatia Charcot-Marie-Tooth 1A (CMT1A)** (Nobbio et al J Biol Chem 2009). Abbiamo anche identificato un nuovo antagonista di P2X7 (chiamato P18), che antagonizza l'apertura del P2X7 stimolata da ATP (Bruzzone et al J Biol Chem 2010; Basile et al PNAS 2005). Abbiamo dimostrato che P18 è in grado di riportare a livelli normali la $[Ca^{2+}]_i$ nelle CMT1A SC (Nobbio et al J Cell Biochem 2014). In collaborazione con il Prof Sereda (Max-Planck-Institute for Experimental Medicine, Göttingen, Germany), abbiamo dimostrato che l'inibizione farmacologica del recettore P2X7 è ben tollerata in ratti affetti da CMT1A e rappresenta una "proof-of-principle" del fatto che antagonizzare questa via potrebbe correggere i difetti molecolari e migliorare il fenotipo clinico nella neuropatia CMT1A (Sociali et al Neurobiol Dis 2016). Al momento, stiamo collaborando con il Dott Bruno (Istituto Gaslini, Genova) in un progetto riguardante il ruolo di P2X7 nella distrofia muscolare.

3. Acido abscissico negli esseri umani

In collaborazione con la Prof.ssa Zocchi (DIMES, Università di Genova) abbiamo studiato il ruolo dell'ormone vegetale acido abscissico (ABA) nei Metazoi inferiori e nelle cellule di mammifero. Abbiamo delineato la via di segnalazione attivata da ABA nelle cellule di mammifero (Bruzzone et al PNAS 2007; Sturla et al J Biol Chem 2009). Successivamente, il nostro interesse si è rivolto verso il ruolo di ABA nel mantenimento dell'omeostasi glicemica: abbiamo dimostrato che ABA stimola il rilascio di insulina glucosio-dipendente and -indipendente da parte di isole pancreatiche e che ABA è rilasciato da queste cellule quando esposte al glucosio (Bruzzone et al J Biol Chem 2008). Il livello plasmatico di ABA aumenta dopo un carico orale di glucosio in soggetti sani (Bruzzone et al FASEB 2012) ma non in pazienti affetti da diabete di tipo 2 diabetes e in donne affette da diabete gestazionale (Ameri et al, Plos One 2015). La disfunzionalità della risposta dell'ABA plasmatico alla iperglicemia nel diabete, suggerisce un ruolo critico per ABA nel mantenimento della tolleranza glucidica. In effetti, oltre a stimolare il rilascio di insulina, ABA esercita altri effetti importanti nella omeostasi glucidica: ABA aumenta l'ingresso di glucosio in mioblasti e adipocit