

# Tullio Florio

Professore ordinario

✉ 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 fosfataseica - 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<sup>Sc</sup>) 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  $\alpha$ -helix and  $\beta$ -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<sup>Sc</sup>, 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