

Donato COLANGELO

Nato a San Lorenzo Maggiore (BN) i
Ricercatore confermato
BIO/14 Farmacologia

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Mediche
Tel.: 0321 660 639 Fax: 0321 620 421
E-mail: donato.colangelo@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 2000-2003: Ricercatore non confermato; 2003-2006: Ricercatore confermato.

INSEGNAMENTI. 2000-2009: Farmacologia Generale per Medicina e Chirurgia; 2003-2009: Farmacologia per Infermieristica Pediatrica; 2003-2009: Farmacologia per Ostetricia; 2005-2008: Terapia Molecolare per Biotecnologia.

CURRICULUM. Si laurea con Lode in Scienze Biologiche presso l'Università degli Studi di Torino nel 1990. Dal 1991 al 1992 è Ricercatore ospite presso il Laboratory of Cancer Biology, UCSD di La Jolla (USA).

Dal 1995 è Dottore di Ricerca in Chemioterapia (VI ciclo 1990-1994), sede amministrativa di Milano.

Nel biennio 1995-1996 è Ricercatore a contratto presso l'Università di Humboldt di Berlino, Laboratorio di Patologia Molecolare (Germania).

Nel biennio 1996-97 è Borsista Post-Dottorato presso l'Università degli Studi di Torino.

Nel biennio 1999-2000 è Assegnista di Ricerca presso il Dipartimento di Scienze Mediche dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale. Dal 2000 è Ricercatore in Farmacologia presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dello stesso ateneo. Dal 2001 è docente incaricato di Farmacologia Generale per il corso di Laurea in Medicina e Chirurgia; dal 2003 è Docente incaricato del corso di Farmacologia per le Lauree in Infermieristica Pediatrica e Ostetricia e dal 2005 al 2008 è stato Docente incaricato di Terapia molecolare per la Laurea in Biotecnologia .

Dal 2001 al 2007 è stato Rappresentante Italiano nel Management Committee dell'Azione COST B16 della Comunità Europea.

Dal 2003 al 2005 è stato Membro supplente nel Comitato Etico Fondazione Maugeri IRCCS di Pavia.

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Chemioterapia antitumorale; disegno e sintesi di farmaci anti-telomerasici; meccanismi di modulazione molecolare dell'attività dell'enzima telomerasi; ruolo della telomerasi nella prognosi e diagnosi di tumori solidi e nelle leucemie.

TEMI CORRENTI DI RICERCA.

Chemioterapia antitumorale. Nell'ambito scientifico relativo a tematiche specifiche di Chemioterapia antitumorale, sono stati affrontati in particolare alcuni aspetti relativi alla farmacocinetica di alcuni farmaci antineoplastici. L'attenzione è stata rivolta al rapporto farmacocinetica-effetto antiproliferativo dell'oxaliplatino e del carboplatino. Questi farmaci sono dotati di notevole attività citotossica e, pur avendo una struttura molecolare simile a quella del cisplatino, sono attivi contro tipi di neoplasie differenti o che hanno già manifestato meccanismi di resistenza ad esso. Importante è stato quindi investigare se le motivazioni legate al differente spettro di attività fossero legate alla differente farmacocinetica dei due composti od al loro differente meccanismo d'azione a livello tissutale.

Disegno e sintesi di farmaci anti-telomerasici. L'attività della telomerasi è cruciale per il mantenimento della capacità proliferativa illimitata delle cellule tumorali. La ricerca di molecole in grado di inibire questo enzima potrebbe rivestire un ruolo decisivo nel controllo e sviluppo della crescita tumorale. Il nostro gruppo ha disegnato e sintetizzato alcune molecole a base di platino e ne ha testato la capacità di inibire in vivo ed in vitro l'attività dell'enzima telomerasi. Questo lavoro continua ormai da alcuni anni ed ha portato all'individuazione di alcune molecole originali a base Pt(II)-isochinolina dotate di caratteristiche farmacologiche interessanti che stiamo caratterizzando sia dal punto di vista biologico che dal punto di vista chimico per la loro capacità di inibire l'enzima telomerasi.

Meccanismi di modulazione dell'attività dell'enzima telomerasi. I meccanismi fisiologici di regolazione dell'attività dell'enzima telomerasi, sia nelle fasi precoci di sviluppo tumorale che durante la progressione della patologia, sono legati prevalentemente alla modulazione genica della sua espressione. Il nostro gruppo si sta occupando dello studio di alcuni farmaci a base ormonale che possono modulare la trascrizione genica della telomerasi. Sul promoter del gene che trascrive la componente retro-trascrittasi dell'enzima sono presenti alcune porzioni riconosciute dai recettori per gli estrogeni. Le molecole che abbiamo sintetizzato e che stiamo studiando hanno una componente estrogenica coniugata ad una base di platino. La prima porzione è in grado di riconoscere il recettore ed è veicolata al nucleo dove, grazie alla vicinanza con il genoma, il gruppo a base di platino attacca le basi nucleotidiche presenti sul promoter e ne impedisce la sua trascrizione. I dati ottenuti fino ad ora sembrano essere confortanti ed hanno messo in luce la stretta dipendenza tra la stechiometria dei farmaci e l'effetto antiproliferativo indotto.

Telomeri e della telomerasi come fattori prognostici nell'attecchimento di trapianti di cellule cordonali e staminali ematopoietiche periferiche. La scelta della sorgente delle cellule staminali ematopoietiche è una fase cruciale per il successo terapeutico nel trattamento di tumori ematologici, dei disordini midollari di varia natura e nell'immunodeficienza ereditaria. Risulta quindi importante approfondire meglio alcuni aspetti molecolari che possano fornire dati prognostici per l'outcome del trapianto autologo ed eterologo. I dati clinici evidenziano una sopravvivenza media al trapianto da cordone non molto elevata ma comparabile con quella relativa al trapianto eterologo da sangue periferico. La relativa immaturità immunologica delle

cellule cordonali permette di effettuare il trapianto anche tra soggetti non perfettamente HLA-identici, con una riduzione di complicanze, come il rigetto acuto e cronica. Le cellule staminali presenti sia nel sangue periferico che nel UCB sono pluripotenti. La capacità proliferativa delle cellule è strettamente dipendente dall'attività della telomerasi, che è deputata al mantenimento della corretta lunghezza dei telomeri. Poiché la conservazione della corretta lunghezza telomerica è alla base della preservazione del potenziale proliferativo, risulta importante valutare se vi siano differenze tra i livelli medi di attività dell'enzima telomerasi nelle cellule staminali periferiche e in quelle da cordone e se vi siano correlazioni con la lunghezza dei telomeri in queste cellule e la risultanza del trapianto. I dati fino ad ora ottenuti hanno dimostrato una stretta correlazione tra l'attecchimento del trapianto e l'attività della telomerasi. La lunghezza dei telomeri nelle cellule staminali periferiche correla, invece, con l'efficienza con il quale i diversi farmaci sono in grado di mobilizzarle.

PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI.

- D. COLANGELO, D. OSELLA. *Telomerase Inhibition and Cancer: Might Platinum Based Drugs Have a Future as Anti-Telomerase Pharmacological Approach?* *Frontiers in Medicinal Chemistry*, 2009, 4, 562-586- Allen B. Reitz / Atta-ur-Rahman / M. Iqbal Choudhary (Eds.) 2009 Bentham Science Publishers ebooks.(ISBN: 0-77527-07-9 - Volume 4, 2009)
- E. GABANO, D. COLANGELO, AR GHEZZI, D. OSELLA. *The influence of temperature on antiproliferative effects, cellular uptake and DNA platination of the clinically employed Pt(II)-drugs.* *J Inorg Biochem.* Vol 102 (2008), pp:629-635
- D. COLANGELO, D. OSELLA. *Telomerase inhibition and cancer: might platinum based drugs have a future as anti-telomerase pharmacological approach?* *Curr Med Chem.* 12(26) (2005), pp:3091-102.
- D. COLANGELO, A. GHIGLIA, A. GHEZZI, M. RAVERA, E. ROSENBERG, F. SPADA, D. OSELLA, *Water-soluble Benzoheterocycle Triosmium Clusters as Potential Inhibitors of Telomerase Enzyme,* "Journal of Inorganic Biochemistry" 99:2 (2005), pp. 505-512
- E. GABANO, C. CASSINO, S. BONETTI, C. PRANDI, D. COLANGELO, A. GHIGLIA, D. OSELLA, *Synthesis and Characterisation of Estrogenic Carriers for Cytotoxic Pt(II) Fragments: Biological Activity of the Resulting Complexes,* "Organic & Biomolecular Chemistry" 3:19 (2005), pp. 3531-3539
- D. COLANGELO, A. GHIGLIA, I. VIANO, H. MAHBOOBI, A. GHEZZI, C. CASSINO, D. OSELLA, *Might Telomerase Enzyme be a Possible Target for Trans-Pt(II) Complexes?*, "Journal of Inorganic Biochemistry" 98:1 (2004), pp. 61-67
- D. COLANGELO, H. MAHBOOBI, A. VIARENGO, D. OSELLA, *Protective Effect of Metallothioneins Against Oxidative Stress Evaluated on Wild Type and MT-null Cell Lines by Means of Flow Cytometry,* "Biometals" 17:4 (2004), pp. 365-370
- G. L. BERETTA, L. GATTI, S. TINELLI, E. CORNA, D. COLANGELO, F. ZUNINO, P. PEREGO, *Cellular Pharmacology of Cisplatin in Relation to the Expression of Human Copper Transporter CTR1 in Different Pairs of Cisplatin-Sensitive and -Resistant Cells,* "Biochemical Pharmacology" 68:2 (2004), pp. 283-291
- L. GATTI, D. CHEN, G. L. BERETTA, G. RUSTICI, N. CARENINI, E. CORNA, D. COLANGELO, F. ZUNINO, J. BAHLER, P. PEREGO, *Global Gene Expression of Fission Yeast in Response to Cisplatin,* "Cellular And Molecular Life Sciences" 61:17 (2004), pp. 2253-2263
- M. RAVERA, S. BARACCO, C. CASSINO, D. COLANGELO, G. BAGNI, G. SAVA, D. OSELLA, *Electrochemical Measurements Confirm the Preferential Bonding of the Antimetastatic Complex [ImH][RuCl(4)(DMSO)(Im)] (NAMI-A) With Proteins and the Weak Interaction With Nucleobases,* "Journal Of Inorganic Biochemistry" 98:6 (2004), pp. 984-990
- D. COLANGELO, A. L. GHIGLIA, I. VIANO, G. CAVIGIOLIO, D. OSELLA, *Cis-[Pt(Cl)2(pyridine)(5-SO3H-isoquinoline)] Complex, a Selective Inhibitor of Telomerase Enzyme,* "Biometals" 16:4 (2003), pp. 553-560
- H. MAHBOOBI, A. VIARENGO, D. COLANGELO, D. OSELLA, *Effect of Metal-Based Anticancer Drugs on Wild Type and Metallothionein Null Cell Lines,* "Biometals" 16:3 (2003), pp. 403-409
- P. PEREGO, L. GATTI, S. C. RIGHETTI, G. L. BERETTA, N. CARENINI, E. CORNA, L. DAL BO, S. TINELLI, D. COLANGELO, R. LEONE, P. APOSTOLI, L. LOMBARDI, G. BEGGIOLIN, L. PIAZZONI, F. ZUNINO, *Development of Resistance to a Trinuclear Platinum Complex in Ovarian Carcinoma Cells,* "International Journal Of Cancer" 105:5 (2003), pp. 617-624

Orario di Ricevimento

Tutti i martedì pomeriggio dalle ore 14 alle ore 16, presso il proprio ufficio, 1° piano, ala breve, Dipartimento di Scienze Mediche, Via Solaroli, 17, Novara.