

Ciro ISIDORO

Professore associato confermato
MED/04 Patologia Generale

Facoltà di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali
Dipartimento di Scienze Mediche
Tel.: 0321 660 607 Fax: 0321 620 421
E-mail: ciro.isidoro@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 1998-2000: Ricercatore confermato; 2000-2003: Professore associato non confermato; dal 2003: Professore associato confermato.

INSEGNAMENTI. 1998-2005: Patologia generale, Immunologia; 2000-2009: Patologia cellulare, Patologia ambientale, Immunologia cellulare e molecolare.

CURRICULUM. Si laurea in Scienze Biologiche nel 1983 all'Università di Torino, *Summa cum Laude*, e in Medicina e Chirurgia nel 1999 all'Università del Piemonte Orientale, *Summa cum Laude*.

Nel 1989/90 è stato Assistente Universitario presso l'Istituto di Patobiochimica dell'Università di Muenster, dal 1990 al 1992 Professore a contratto della Facoltà di Scienze MFN dell'Università di Torino. Dal 1993 al 2000 è stato Ricercatore di Patologia Generale e dal 2000 è Professore Associato di Patologia e Immunologia presso la Facoltà di Scienze MFN dell'Università del Piemonte Orientale.

Nel 1993 e nel 1994 Visiting Scientist presso l'INSERM U410 di Parigi, nel 1996/97 Visiting Professor presso il Department of Pharmacology, School of Medicine della Wayne State University di Detroit, nel 2000 e nel 2002 presso l'Istituto di Chimica Fisiologica della Philipps-University Marburg, dal 2003 al 2008 presso l'Henry Wellcome Laboratories for Integrative Neuroscience and Physiology, University of Bristol. Dal 2006 Oversea tutor nel PhD program in Molecular Biology and Genetic Engineering dell'Università di Mahidol di Bangkok (Tailandia).

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Biogenesi dei lisosomi; regolazione dell'autofagia; ruolo dei lisosomi nella morte cellulare; basi molecolari della chemioresistenza nelle cellule tumorali; importanza dell'autofagia nel cancro e nelle malattie neurodegenerative.

TEMI CORRENTI DI RICERCA.

Regolazione dell'autofagia e morte cellulare nelle malattie neurodegenerative. In malattie neurodegenerative associate alla sintesi e accumulo di proteine anomale (es. Morbo di Parkinson, Corea di Huntington, Malattia di Alzheimer) si osserva nelle cellule neuronali affette un aumento dell'autofagia, un processo di degradazione macromolecolare intralisosomica. Le ricerche sono volte a identificare le vie di segnalazione attivate da farmaci con proprietà neuroprotettive con riferimento agli effetti sull'autofagia e la mitocondriogenesi.

Regolazione dell'autofagia e fenotipo di polichemioresistenza nel carcinoma ovarico: ruolo dell'oncosoppressore Beclin. Abbiamo studiato la relazione tra induzione dell'autofagia e risposta ai farmaci citotossici in cellule in coltura di carcinoma ovarico umano. Le cellule NIHOVCAR3, rispetto alle cellule A2780, si sono rivelate resistenti ai farmaci antitumorali Cis-Platino, Etoposide, Tassolo e Resveratrolo, a parità di dose e tempo di trattamento. La polichemioresistenza in cellule NIHOVCAR3 appare associata all'incapacità di attivare l'autofagia in risposta ai trattamenti citotossici e alla privazione di metaboliti e fattori di crescita. È interessante notare che, rispetto alle cellule A2780 (sensibili ai trattamenti citotossici), le cellule NIHOVCAR3 esprimono livelli inferiori di Beclin 1, un oncosoppressore che regola positivamente l'autofagia. Verificheremo la relazione causale tra regolazione dell'autofagia e farmaco-resistenza in cellule di carcinoma ovarico umano in cui l'espressione di Beclin sarà opportunamente modulata geneticamente mediante trasfezione con vettori adenovirali ricombinanti appositamente costruiti.

Bio-Imaging diagnostico con nanoparticelle fluorescenti Utilizzo di nanoparticelle coniugate con fluorocromi per lo studio del traffico vescicolare (autofagia, endocitosi, esocitosi). Studi di citotossicità, di targeting (indirizzamento specifico) e di imaging ottico.

Ruolo della Cathepsina D nello sviluppo dello zebrafish

Ricerca di biomarcatori tumorali

PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI (DAL 2005)

R. CASTINO, J. DAVIES, S. BEAUCOURT, **C. ISIDORO**, D. MURPHY, *Autophagy is a Pro-survival Mechanism in Mouse Neuroblastoma Cells expressing an Autosomal Dominant Familial Neurohypophyseal Diabetes Insipidus Mutant Vasopressin Transgene*, in "Faseb J" 2005

R. CASTINO, **C. ISIDORO**, D. MURPHY, *Autophagy-dependent Cell Survival and Cell Death in an Autosomal Dominant Familial Neurohypophyseal Diabetes Insipidus in Vitro Model*, in "Faseb J" 2005

Démoz M, Castino R, Follo C, Hasilik A, Sloane BF, **Isidoro C**. High yield synthesis and characterization of phosphorylated recombinant human procathepsin D expressed in mammalian cells. *Protein Expr Purif*. 2006 Jan;45(1):157-67.

Valente G, Manfroi F, Peracchio C, Nicotra G, Castino R, Nicosia G, Kerim S, **Isidoro C**. cFLIP expression correlates with tumour progression and patient outcome in non-Hodgkin lymphomas of low grade of malignancy. *Br J Haematol*. 2006 Mar;132(5):560-70.

Valente G, Mamo C, Bena A, Prudente E, Cavaliere C, Kerim S, Nicotra G, Comino A, Palestro G, **Isidoro C**, Beatrice F. Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in sinonasal carcinomas. *Hum Pathol*. 2006 Apr;37(4):391-400. Epub 2006 Feb 8.

Carini R, Trinchieri NF, Alchera E, De Cesaris MG, Castino R, Splendore R, Albano E, **Isidoro C**. PI3K-dependent lysosome exocytosis in nitric oxide-preconditioned hepatocytes. *Free Radic Biol Med*. 2006 May 15;40(10):1738-48.

Trinchieri NF, Nicotra G, Follo C, Castino R, **Isidoro C**. Resveratrol induces cell death in colorectal cancer cells by a novel pathway involving lysosomal cathepsin D. *Carcinogenesis*. 2007 May;28(5):922-31

Follo C, Castino R, Nicotra G, Trinchieri NF, **Isidoro C**. Folding, activity and targeting of mutated human cathepsin D that cannot be processed into the double-chain form. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(3):638-49.

Castino R, Bellio N, Nicotra G, Follo C, Trinchieri NF, **Isidoro C**. Cathepsin D-Bax death pathway in oxidative stressed neuroblastoma cells. *Free Radic Biol Med*. 2007 May 1;42(9):1305-16. Epub 2007 Jan 8.

Follo C, **Isidoro C**. A fast and simple method for simultaneous mixed site-specific mutagenesis of a wide coding sequence. *Biotechnol Appl Biochem*. 2008 Feb;49(Pt 2):175-83.

Erdmann S, Ricken A, Merkwitz C, Struman I, Castino R, Hummitzsch K, Gaunitz F, **Isidoro C**, Martial J, Spänzel-Borowski K. The expression of prolactin and its cathepsin D-mediated cleavage in the bovine corpus luteum vary with the estrous cycle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007 Nov;293(5):E1365-77.

Trinchieri NF, Follo C, Nicotra G, Peracchio C, Castino R, **Isidoro C**. Resveratrol-induced apoptosis depends on the lipid kinase activity of Vps34 and on the formation of autophagolysosomes. *Carcinogenesis*. 2008 Feb;29(2):381-9.

Fornai F, Longone P, Cafaro L, Kastsiuchenka O, Ferrucci M, Manca ML, Lazzeri G, Spalloni A, Bellio N, Lenzi P, Modugno N, Siciliano G, **Isidoro C**, Murri L, Ruggieri S, Paparelli A. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 12;105(6):2052-7.

Hamano T, Gendron TF, Causevic E, Yen SH, Lin WL, **Isidoro C**, Deture M, Ko LW. Autophagic-lysosomal perturbation enhances tau aggregation in transfectants with induced wild-type tau expression. *Eur J Neurosci*. 2008 Mar;27(5):1119-30.

Fornai F, Longone P, Ferrucci M, Lenzi P, **Isidoro C**, Ruggieri S, Paparelli A. Autophagy and Amyotrophic Lateral Sclerosis: the Multiple Roles of Lithium. *Autophagy*. 2008 Mar 17;4(4)

Castino R, Delpal S, Bouguyon E, Demoz M, **Isidoro C**, Ollivier-Bousquet M. Prolactin promotes the secretion of active cathepsin D at the basal side of rat mammary acini. *Endocrinology*. 2008 Aug;149(8):4095-105.

Castino R, Lazzeri G, Lenzi P, Bellio N, Follo C, Ferrucci M, Fornai F, **Isidoro C**. Suppression of autophagy precipitates neuronal cell death following low doses of methamphetamine. *J Neurochem*. 2008 Aug;106(3):1426-39. Epub 2008 May

Castino R, Thepparit C, Bellio N, Murphy D, **Isidoro C**. Akt induces apoptosis in neuroblastoma cells expressing a C98X vasopressin mutant following autophagy suppression. *J Neuroendocrinol*. 2008 Oct;20(10):1165-75.

Pasquali L, Lazzeri G, **Isidoro C**, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Role of autophagy during methamphetamine neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Oct;1139:191-6.

Pasquali L, Longone P, **Isidoro C**, Ruggieri S, Paparelli A, Fornai F. Autophagy, lithium, and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2009 Aug;40(2):173-94.

Isidoro C, Biagioni F, Giorgi FS, Fulceri F, Paparelli A, Fornai F. The role of autophagy on the survival of dopamine neurons. *Curr Top Med Chem*. 2009;9(10):869-79.

Castino R, Peracchio C, Salini A, Nicotra G, Trinchieri NF, Démoz M, Valente G, **Isidoro C**. CHEMOTHERAPY DRUG RESPONSE IN OVARIAN CANCER CELLS STRICTLY DEPENDS ON A CATHEPSIN D - BAX ACTIVATION LOOP. *J Cell Mol Med*. 2008 Jul 24.

Enrica Gianotti, Chiara A. Bertolino, Caterina Benzi, Giuseppina Nicotra, Giuseppe Caputo, Roberta Castino, **Ciro Isidoro**, and Salvatore Coluccia. Photoactive Hybrid Nanomaterials: Indocyanine Immobilized in Mesoporous MCM-41 for “In-Cell” Bioimaging. *Applied materials and interfaces*. 2009; 678–687.

Guido Valente, Giuseppina Nicotra, Marisa Arrondini, Roberta Castino, Lorena Capparuccia, Maria Prat, Simonetta Kerim, Luca Tamagnone, and **Ciro Isidoro**. CO-EXPRESSION OF PLEXIN-B1 AND MET IN HUMAN BREAST ENHANCES THE RISK OF PROGRESSION. In press.

Orario di Ricevimento

(martedì e giovedì dalle 14.00 alle 16.00 – presso il proprio studio al piano terra del Dipartimento di Scienze Mediche, Palazzo Bellini- previo appuntamento (tel. 0321 6600607; e-mail: isidoro@med.unipmn.it)