

CURRICULUM VITAE

Dr. ALESSANDRO LENTINI

Luogo e data di nascita	Roma, 23 Settembre 1965
email	alessandro.lentini1@gmail.com alessandro.lentini@uniroma2.it

TITOLI DI STUDIO

1984	Diploma di Maturità Scientifica Liceo Scientifico "Teresa Gullace", Roma (Votazione: 60/60)
1989	Diploma di Laurea in Scienze Biologiche Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" (Votazione: 110/110 e Lode)
1991	Diploma di Abilitazione alla professione di Biologo
1993	Diploma di Dottorato di Ricerca in Biologia Cellulare e Molecolare Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
1995	Diploma di Specializzazione in Applicazioni Biotecnologiche Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" (Votazione: 50/50 e Lode)
1997	Attestato di Post-Dottorato in Scienze Biologiche Dipartimento di Biologia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Lingue straniere parlate e scritte	Inglese (buono); Spagnolo (buono)
---	-----------------------------------

ATTIVITÀ LAVORATIVA

Ott 1997-Mar 1998	Contrattista presso il Lab. di Patologia Vascolare, IDI, Roma, Dr. M.C. Capogrossi
15 Marzo 2000	Vincitore concorso per Collaboratore Tecnico (VII livello laureato) Dipartimento di Biologia, Università di Roma "Tor Vergata"
09 Agosto 2000	Inquadramento nel Personale Tecnico-Amministrativo (Cat. D1) (art.56. CCNL 09/08/2000)
13 Maggio 2003	Passaggio orizzontale alla Categoria D2
01 Luglio 2007	Passaggio orizzontale alla Categoria D3
20 Dicembre 2010	Passaggio orizzontale alla Categoria D4 (da confermare)

PARTECIPAZIONE A CORSI E CONGRESSI

1	Corso <i>Preparation technologies for electron microscopy</i> Dipartimento di Biologia, Università di Padova (23-24 Settembre 1991)
2	59° Corso <i>Cell differentiation and death</i> Centro Scientifico "Ettore Majorana", Erice (TP) (6-10 Maggio 1992)
3	1° Conferenza Internazionale <i>New Molecular Targets for Anticancer Therapy</i> Istituto Nazionale dei Tumori, Napoli (22-23 Giugno 1998)
4	Corso di formazione sul <i>Primo Soccorso</i> Università di Roma "Tor Vergata" (13-14 Giugno 2005)
5	Corso di formazione per addetto antincendio Università di Roma "Tor Vergata" (19 Novembre 2008) (con valutazione)
6	Corso di formazione per addetto antincendio Università di Roma "Tor Vergata" (9 Aprile 2009) (valutazione: 27/30)
7	Corso di Lingua Spagnola – livello intermedio Università di Roma "Tor Vergata" (10 Febbraio-19 Maggio 2009) (valutazione: 29/30)

ATTIVITÀ DI RICERCA PRESSO LABORATORI ESTERNI E STRANIERI

1° Mar -10 Apr 1992	Lab. di Biochimica, Dip. Sci. e Tecnol. Biomed., Università de L'Aquila. <i>Procedura di isolamento del recettore specifico per il galattosio delle cellule di Kupffer di fegato di ratto per produzione di anticorpi specifici ed incapsulamento in vescicole sintetiche (liposomi)</i>
1° Mag - 30 Lug 1992	Lab. di Biologia Cellulare, Dip. Sci. Morfol., Fac. Medicina, Università dei Paesi Baschi, Bilbao, Spagna. <i>Studio della localizzazione e distribuzione di glucidi e recettori zuccheri-specifici sulla membrana di cellule endoteliali isolate da fegato di topo, ed analisi morfometriche per la correlazione di tali parametri con la differente localizzazione spaziale delle cellule nel lobulo epatico</i>
20 Gen - 20 Apr 1993	Lab. di Biologia Cellulare, Dip. Sci. Morfol., Fac. Medicina, Università dei Paesi Baschi, Bilbao, Spagna. <i>Studio morfologico e citofluorimetrico dell'interazione delle cellule sinusoidali isolate da fegato di ratto con cellule apoptotiche epatiche, con analisi dell'interazione dopo stimolazione in vitro con citochine</i>
25 Feb - 30 Mar 1994	Lab. of Develop. Biology, NIDR, NIH, Bethesda, MD, U.S.A. <i>Analisi di metastaticità in vitro e in vivo di cellule di melanoma murino B16-F10, e studio degli effetti delle metilxantine sull'invasività cellulare</i>
20 Set - 20 Dic 1994	Lab. di Biologia Cellulare, Dip. Sci. Morfol., Fac. Medicina, Università dei Paesi Baschi, Bilbao, Spagna. <i>Studio dell'effetto in vivo delle metilxantine sulla capacità invasiva delle cellule di melanoma B16-F10 e sull'interazione con l'endotelio epatico</i>

ATTIVITÀ DIDATTICA (Facoltà di Scienze MM.FF.NN., Università di Roma "Tor Vergata")

CdL Scienze Biologiche v.o. A.A. 1990/91 - 1999/00	Esercitazioni: <i>Istologia ed Anatomia Microscopica</i> Membro della Commissione di esame: <i>Citologia ed Istologia</i>
CdL Biologia Cellulare e Molecolare (triennale) A.A. 2000/01 - oggi	
CdL Biologia Umana (triennale) A.A. 2000/01 - oggi	Esercitazioni: <i>Istologia ed Anatomia Microscopica</i>
	Svolgimento del corso: <i>Tecniche Istologiche</i>
	Membro delle Commissioni di esame: 1) <i>Citologia</i> ; 2) <i>Istologia ed Anatomia Microscopica</i> ; 3) <i>Tecniche Istologiche</i>
CdL Biologia Umana (Specialistica) A.A. 2004/05 - oggi	Membro della Commissione di esame: <i>Istologia Oncologica</i>
CdL Chimica (triennale) A.A. 1998/99 - oggi	Membro della Commissione di esame: <i>Biologia Cellulare</i>
CdL Chimica (specialistica) A.A. 2004/05 - oggi	Membro della Commissione di esame: <i>Biologia Applicata</i>
CdL Scienze Biologiche n.o. (triennale) A.A. 2008/9 - oggi	Svolgimento del corso: <i>Tecniche Istologiche (AAS)</i>
	Esercitazioni: <i>Istologia ed Anatomia Microscopica</i>
	Membro delle Commissioni di esame: 1) <i>Citologia ed Istologia</i> ; 2) <i>Tecniche Istologiche</i>
CdL Bioinformatica A.A. 2009-10 - oggi	Membro della Commissione di esame: <i>Citologia ed Istologia</i>

SEMINARI DI DIPARTIMENTO

1	Dipartimento di Scienze Morfologiche, Facoltà di Medicina, Università dei Paesi Baschi, Bilbao, Spagna (22 Marzo 1993): <i>Envejecimiento y muerte celular: fagocitosis de células apoptóticas hepáticas y sistemas receptoriales específicos por las asialoglicoproteínas</i>
2	Dipartimento di Biologia, Università di Lecce (11 Ottobre 1993): <i>Cellule endoteliali epatiche: interazione in vitro con cellule apoptotiche</i>
3	Dipartimento di Scienze Morfologiche, Facoltà di Medicina, Università dei Paesi Baschi, Bilbao, Spagna (27 Giugno 1994): <i>Efecto de las metilxantinas sobre la capacidad invasiva de las células tumorales en la metastasis</i>
4	Dipartimento di Scienze Morfologiche, Facoltà di Medicina, Università dei Paesi Baschi, Bilbao, Spagna (15 Dicembre 1994): <i>Efecto in vitro e in vivo de las metilxantinas sobre la capacidad metastática de las células tumorales de melanoma B16-F10</i>

ORGANIZZAZIONE DI CONGRESSI INTERNAZIONALI

1	Membro organizzatore della sessione "Poliammine" nell'ambito del IV Congresso Internazionale "Amino Acids and Analogues", Vienna (Austria), 7-11 Agosto 1995
2	Membro organizzatore del Congresso S.I.B. "Poliammine e Neurochimica: Progressi della Ricerca Biologica e Clinica", S.Marinella (Roma), 29-31 Maggio 1997
3	Membro organizzatore della sessione "Poliammine" nell'ambito del VI Congresso Internazionale "Amino Acids and Analogues", Bonn (Germania), 3-7 Agosto 1999
4	Membro organizzatore della sessione "Poliammine" nell'ambito del VII Congresso Internazionale "Amino Acids and Proteins", Vienna (Austria), 6-10 Agosto 2001
5	Membro organizzatore del VIII Congresso internazionale "Amino Acids and Proteins", Roma, 5-9 Settembre 2003
6	Membro organizzatore della sessione "Poliammine" nell'ambito del IX Congresso Internazionale "Amino Acids and Proteins", Vienna (Austria), 8-12 Agosto 2005
7	Membro organizzatore della sessione "Poliammine" nell'ambito del X Congresso Internazionale "Amino Acids and Proteins", Kallithea (Grecia), 22-25 Agosto 2007

ALTRE ATTIVITÀ

<p>Giugno 1999: conseguimento di un finanziamento annuale dall'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" per un Progetto dal titolo "Riduzione del potere metastatico delle cellule di melanoma, mediante modulazione della loro capacità invasiva e proliferativa", da svolgere nel laboratorio di Biochimica Cellulare, diretto dal Prof. S. Beninati, nel Dipartimento di Biologia della medesima Università</p>
<p>Dal 1999 ad oggi, svolge attività di referee per i manoscritti sottoposti per la pubblicazione sulla rivista internazionale "Amino Acids", sezione <i>Polyamines and Transglutaminases</i> (Editore: Prof. S. Beninati)</p>

ELENCO PUBBLICAZIONI SU RIVISTE INTERNAZIONALI

1	Dini L, Lentini A , Conti-Devirgiliis L. <i>Binding and uptake of ligands for mannose-specific receptors in liver cells: an electron microscopic study during development and aging in rat.</i> Mech Ageing and Develop 56: 117-128 (1990)
2	Lentini A , Falasca L, Autuori F, Dini L. <i>The simultaneous exposition of galactose and mannose-specific receptors on rat liver macrophages is developmentally regulated.</i> Bioscience Rep 12(6): 453-461 (1992)
3	Falasca L, Lentini A , Dini L. <i>Receptor-mediated endocytosis of N-acetylglucosamine and mannose exposing molecules by cultured chick embryo hepatocytes.</i> Cell Mol Biol 38(6): 621-627 (1992)
4	Dini L, Autuori F, Lentini A , Oliverio S, Piacentini M. <i>The clearance of apoptotic cells in the liver is mediated by the asialoglycoprotein receptor.</i> FEBS Lett 296(2): 174-178 (1992)
5	Dini L, Lentini A , Mantile M, Massimi M, Conti-Devirgiliis L. <i>Receptor-mediated endocytosis of galactose and mannose-exposing ligands: an electron microscopic study on adult and neonatal cultured rat hepatocytes.</i> Biol Cell 74(1): 217-224 (1992)
6	Dini L, Lentini A , Massimi M, Mattioli P, Conti-Devirgiliis L. <i>Modulation of the expression of galactose-specific receptors on Kupffer cells after partial hepatectomy and zymosan stimulation.</i> Liver 13: 25-30 (1993)
7	Dini L., Falasca L., Lentini A. , Mattioli P., Piacentini M., Piredda L, Autuori F. <i>Galactose-specific receptor expression related to the onset of apoptosis in rat liver.</i> Eur J Cell Biol 61: 329-337 (1993)
8	Di Giulio A, D'Andrea G, Saletti MA, Dini L, Lentini A , D'Alessandro AM, Oratore A. <i>Liposome reconstitution of native or reduced and alkylated transferrin receptor.</i> J Liposome Res 3(3): 679-685 (1993)
9	Dini L, Cretì P, Di Giulio A, Di Marzio L, Falasca L, Lentini A , Mossa G, Finazzi-Agrò A. <i>Liposome internalization by isolated rat hepatocytes.</i> J Liposome Res 3(3): 649-661 (1993)
10	Dini L, Lentini A , Diez-Diez G, Rocha M, Falasca L, Serafino L, Vidal-Vanaclocha F. <i>Phagocytosis of apoptotic bodies by liver endothelial cells.</i> J Cell Science 108: 967-973 (1995)
11	Dini L, Rossi L, Lentini A , De Martino A, Rotilio G. <i>Immunocytochemical study of binding and internalization of carrier-free Cu-Zn superoxide dismutase by cultured rat hepatocytes.</i> Cell Mol Biol 41(8): 1051-1059 (1995)
12	Beninati S, Curcio R, Lentini A , Mattioli P, Nicolini L, Pietrini A, Abbruzzese A. <i>Inhibition of experimental metastasis by methylxanthines in mice: a new approach in the differentiation therapy against tumor colonization by transglutaminase activation.</i> Ital J Biochem (suppl. 1) 46: 68-71 (1997)
13	Lentini A , Mattioli P, Nicolini L, Pietrini A, Abbruzzese A, Beninati S. <i>Antiinvasive effects of theophylline on experimental B16-F10 melanoma lung metastasis.</i> The Cancer J 10 (5): 274-278 (1997)
14	Lentini A , Kleinman HK, Mattioli P, Autuori-Pezzoli V, Nicolini L, Pietrini A, Abbruzzese A, Cardinali M, Beninati S. <i>Inhibition of melanoma pulmonary metastasis by methylxanthines due to decreased invasion and proliferation.</i> Melanoma Res 8 (2): 131-137 (1998)
15	Beninati S., Gentile V., Caraglia M., Lentini A. , Tagliaferri P, Abbruzzese A. <i>Tissue transglutaminase expression affects hypusine metabolism in BALB-C 3T3 cells.</i> FEBS Lett 437: 34-38 (1998)
16	Lentini A , Autuori F, Mattioli P, Caraglia M, Abbruzzese A, Beninati S. <i>Evaluation of the efficacy of potential antineoplastic drugs on tumour metastasis by a computer-</i>

	<i>assisted image analysis.</i> Eur J Cancer 36 (12):1572-1577 (2000)
17	Lentini A , Vidal-Vanaclocha F, Facchiano F, Caraglia M, Abbruzzese A, Beninati S. <i>Theophylline administration markedly reduces hepatic and pulmonary implantation of B16-F10 melanoma cells in mice.</i> Melanoma Res 10: 435-443 (2000)
18	Caraglia M, Marra M., Giuberti G., D'Alessandro A.M., Budillon A., Lentini A. , Beninati S, Abbruzzese A. <i>The role of eukaryotic Initiation Factor 5A in the control of cell proliferation and apoptosis.</i> Amino Acids 20: 91-104 (2001)
19	Galli F, Beninati S, Benedetti S, Lentini A , Canestrari F, Tabilio A, Buoncristiani U. <i>Polymeric protein-polyamine conjugates: a new class of uremic toxins affecting erythropoiesis.</i> Kidney Int 59 (suppl. 78): S73-S76 (2001)
20	Facchiano F, D'Arcangelo D, Riccomi A, Lentini A , Beninati S, Capogrossi MC. <i>Transglutaminase activity is involved in polyamine-induced programmed cell death.</i> Exp Cell Res 271 (1): 118-129 (2001)
21	De Marchis F, Ribatti D, Giampietri C, Lentini A , Faraone D, Scocciati M, Capogrossi MC, Facchiano A. <i>Platelet-derived growth factor inhibits basic fibroblast growth factor angiogenic properties in vitro and in vivo through its alpha receptor.</i> Blood 99 (6): 2045-2053 (2002)
22	Caraglia M, Marra M, Giuberti G, D'Alessandro AM, Beninati S, Lentini A , Pepe S, Boccellino M, Abbruzzese A. <i>Theophylline-induced apoptosis is paralleled by protein kinase A-dependent tissue transglutaminase activation in cancer cells.</i> J Biochem 132: 45-52 (2002)
23	Facchiano F, Lentini A , Fogliano V, Mancarella S, Rossi C, Facchiano A, Capogrossi MC. <i>Sugar-induced modification of fibroblast growth factor 2 reduces its angiogenic activity in vivo.</i> Am J Pathol 161(2): 531-541 (2002)
24	Lentini A , Beninati S. <i>Differentiation therapy of cancer: transglutaminase as differentiative tool.</i> Minerva Biotecnologica 14(2): 159-164 (2002)
25	Lentini A , Abbruzzese A, Caraglia M, Marra M, Beninati S. <i>Protein-polyamine conjugation by transglutaminase in cancer cell differentiation.</i> Amino Acids 26(4): 331-337 (2004)
26	Caraglia M, Vitale G, Marra M, Del Prete S, Lentini A , Budillon A, Beninati S, Abbruzzese A. <i>Translational and post-translational modifications of proteins as a new mechanism of action of alpha-interferon.</i> Amino Acids 26(4): 409-417 (2004)
27	Costantino M, Caraglia M, Beninati S, Giuberti G, D'Alessandro A, Lentini A , Abbruzzese A, Bove G, Landolfi F, Rossi F, Lampa E. <i>Alternative therapy of old earth elements increases the chondroprotective effects of chondroitin-sulfate in mice.</i> Exp Mol Med 37(5): 476-481 (2005)
28	Baldini PM, De Vito P, Lentini A , Mattioli P, Provenzano B, Vismara D, Beninati S. <i>Decrease of polyamine levels and enhancement of transglutaminase activity in selective reduction of B16-F10 melanoma cell proliferation induced by atrial natriuretic peptide (ANP).</i> Melanoma Res. 16(6): 501-507 (2006)
29	Lentini A , Forni C, Provenzano B, Beninati S. <i>Enhancement of transglutaminase activity and polyamine depletion in B16-F10 melanoma cells by flavonoids naringenin and hesperitin correlate to reduction of the in vivo metastatic potential.</i> Amino Acids 32(1): 95-100 (2007)
30	Lentini A , Mattioli P, Provenzano B, Abbruzzese A, Caraglia M, Beninati S. <i>Role of the FAD-dependent polyamine oxidase in the selective formation of N^l,N^β-bis(γ-glutamyl)spermidine protein cross-links.</i> Biochem Soc Trans 35(part 2): 396-400 (2007)

31	Lentini A , Provenzano B, Caraglia M, Shevchenko A, Abbruzzese A, Beninati S. <i>Impairment of the metastatic activity of melanoma cells by transglutaminase-catalyzed incorporation of polyamines into laminin and Matrigel.</i> Amino Acids 34(2): 251-256 (2008)
32	Lentini A , Provenzano B, Tabolacci C, Beninati S. <i>Protein-polyamine conjugates by transglutaminase 2 as potential markers for antineoplastic screening of natural compounds.</i> Amino Acids 36(4): 701-708 (2009)
33	Forni C, Braglia R, Lentini A , Provenzano B, Tabolacci C, Beninati S. <i>Role of transglutaminase 2 in quercetin-induced differentiation of B16-F10 murine melanoma cells.</i> Amino Acids 36(4): 731-738 (2009)
34	Di Giacomo G, Lentini A , Beninati S, Piacentini M, Rodolfo C. <i>In vivo evaluation of type 2 transglutaminase contribution to the metastasis formation in melanoma.</i> Amino Acids 36(4): 717-724 (2009)
35	Gismondi A, Lentini A , Tabolacci C, Provenzano B, Beninati S. <i>Transglutaminase-dependent antiproliferative and differentiative properties of nimesulide in B16-F10 mouse melanoma cells.</i> Amino Acids 38(1): 257-262 (2010)
36	Rossi S, Tabolacci C, Lentini A , Provenzano B, Carlomosti F, Frezzotti S, Beninati S. <i>Anthraquinones danthron and quinizarin exert antiproliferative and antimetastatic activity on murine B16-F10 melanoma cells.</i> Anticancer Res 30: 445-450 (2010)
37	Lentini A , Tabolacci C, Melino S, Provenzano B, Beninati S. <i>Post-translational modification of glutamine and lysine residues of HIV-1 aspartyl protease by transglutaminase increases its catalytic activity.</i> Biochem Biophys Res Commun 393: 546-550 (2010)
38	Lentini A , Tabolacci C, Provenzano B, Rossi S, Beninati S. <i>Phytochemicals and protein-polyamine conjugates by transglutaminase as chemopreventive and chemotherapeutic tools in cancer.</i> Plant Physiol Biochem 48: 627-633 (2010)
39	Tabolacci C, Lentini A , Provenzano B, Gismondi A, Rossi S, Beninati S. <i>Similar antineoplastic effects of nimesulide, a selective COX-2 inhibitor, and prostaglandin E1 on B16-F10 murine melanoma cells.</i> Melanoma Res 20(4): 273-279 (2010)
40	Lentini A , Tabolacci C, Mattioli P, Provenzano B, Beninati S. <i>Antitumor activity of theophylline in combination with paclitaxel: a preclinical study on melanoma experimental lung metastasis.</i> Cancer Biother Radiopharm 25(4): 497-503 (2010)
41	Tabolacci C, Lentini A , Mattioli P, Provenzano B, Oliverio S, Carlomosti F, Beninati S. <i>Antitumor properties of aloe-emodin and induction of transglutaminase 2 activity in B16-F10 melanoma cells.</i> Life Sci 87: 316-326 (2010)
42	Forni C, Braglia R, Beninati S, Lentini A , Ronci M, Urbani A, Provenzano B, Frattarelli A, Tabolacci C, Damiano C. <i>Polyamine concentration, transglutaminase activity and changes in protein synthesis during cryopreservation of shoot tips of apple variety Annurca.</i> CryoLetters 31(5): 413-425 (2010)
43	Lentini A , Tabolacci C, Mattioli P, Provenzano B, Beninati S. <i>Spermidine delays eye lens opacification in vitro by suppressing transglutaminase-catalyzed crystallin cross-linking.</i> Protein J 30: 109-114 (2011)
44	Tabolacci C, Oliverio S, Lentini A , Rossi S, Galbiati A, Montesano C, Mattioli P, Provenzano B, Facchiano F, Beninati S.

	<i>Aloe-emodin as antiproliferative and differentiating agent on human U937 monoclonal leukemia cells.</i> Life Sci 89: 812-820 (2011)
45	Torricelli P, Ricci P, Provenzano B, Lentini A , Tabolacci C. <i>Synergic effect of α-tocopherol and naringenin in transglutaminase-induced differentiation of human prostate cancer cells.</i> Amino Acids 41(5):1207-1214 (2011)
46	Tabolacci C, Lentini A , Provenzano B, Beninati S. <i>Evidences for a role of protein cross-links in transglutaminase-related disease.</i> Amino Acids 42(2-3):975-86 (2012)
47	Lentini A , Tabolacci C, Nardi A, Mattioli P, Provenzano B, Beninati S. <i>Preclinical evaluation of the antineoplastic efficacy of 7-(2-hydroxyethyl)theophylline on melanoma cancer cells.</i> Melanoma Research 22(2): 133-139 (2012)
48	Tabolacci C, Rossi S, Tiboldi A, Lentini A , Provenzano B, tabolacci C, Höger H, Beninati S, Lubec G. <i>Hippocampal polyamine levels and transglutaminase activity are paralleling spatial memory retrieval in the C57BL/6J mouse.</i> Hippocampus 22(5): 1068-1074 (2012)
49	Lentini A , Abbruzzese A, Provenzano B, Tabolacci C, Beninati S. <i>Transglutaminases: key regulators of cancer metastasis.</i> Amino Acids 44: 25-32 (2013)
50	Lentini A , Provenzano B, Turcano L, Facchiano F, Beninati S. <i>Aloin enhances cisplatin antineoplastic activity in B16-F10 melanoma cells by transglutaminase-induced differentiation.</i> Amino Acids 44: 293-300 (2013)
51	Facchiano F, D'Arcangelo D, Lentini A , Rossi S, Senatore C, Pannellini T, Tabolacci C, Facchiano AM, Facchiano A, Beninati S. <i>Tissue transglutaminase activity protects from cutaneous melanoma metastatic dissemination: an in vivo study</i> Amino Acids 44: 53-61 (2013)

ELENCO PUBBLICAZIONI SU LIBRI

1L	Rocha M, Lentini A , Asumendi A, Falasca L, Autuori F, Dini L, Vidal-Vanaclocha F. <i>In situ and in vitro correlation between mannose receptor expression and fenestration pattern in endothelial cells selected from different zones of liver lobule.</i> In: Cells of The Hepatic Sinusoid, Vol. 4 (Knook DL and Wisse E eds.). The Kupffer Cell Foundation, P.O. Box 430, 2300 AK Leiden, The Netherlands, pp. 470-473 (1993)
2L	Benedetti S, Galli F, Beninati S, Errico R, Nicolini L, Lentini A , Ghibelli L, Canestrari F, Buoncristiani U. <i>Rimozione di tossine ad alto peso molecolare con una nuova membrana a largo poro in polimetilmetacrilato (PMMA).</i> In: Tecniche Nefrologiche e Dialitiche (ed. Bios), Soc. Italiana di Nefrologia, pp. 353-367 (1998)
3L	Facchiano F, Lentini A , Mennella C, Fogliano V. <i>In vivo glycation of fibroblast growth factor.</i> In: Melanoidins in Food and Health, Vol. 3 (Fogliano V. and Henle T. eds.), Office for Official Publications of the European Communities, Luxembourg, pp. 225-231 (2002)
4L	Beninati S, Mattioli P, Lentini A . <i>The covalent modification of cell proteins by polyamines in cancer prevention.</i> In: COST Action 922 - Health Implications of Dietary Amines, Vol. I (H.M. Wallace and A. Hughes eds.), EUR 20928, pp. 133-143 (2003)
5L	Lentini A , Provenzano B, Tabolacci C, Torricelli P, Abbruzzese A, Beninati S <i>Transglutaminases and polyamines: new tools in cancer cell differentiation?</i> In: Recent Research Developments in Life Sciences, Vol. 5, Research Signpost, Kerala, India, pp..... (2012)

COMUNICAZIONI A CONGRESSI

1. Dini L., Falasca L., Ferrucci L., **Lentini A.**, Massimi M., Mattioli P., Ravagnan G.P. and Serafino A.L. *Ultrastructural analysis and three-dimensional reconstruction of in situ, in vitro and in culture rat Kupffer cells.* XVIII Congresso S.I.M.E – Padova, 24-28 Settembre 1991.
2. Falasca L., **Lentini A.**, Autuori F. and Dini L. *Electron microscopy of cultured chick embryo hepatocytes: binding and internalization of N-acetylglucosamine residues.* XVIII Congresso S.I.M.E – Padova, 24-28 Settembre 1991.
3. **Lentini A.**, Falasca L., Autuori F. and Dini L. *Eterogeneità funzionale nella popolazione di cellule di Kupffer durante lo sviluppo e l'invecchiamento nel ratto.* IX Congresso A.B.C.D. – Cefalù (PA), 30 Settembre-3 Ottobre 1991.
4. Dini L., Autuori F., Falasca L., **Lentini A.**, Mattioli P. and Piacentini M. *Dying hepatocytes are removed by the galactose-specific receptors of liver.* 5th International Congress on Cell Biology – Madrid (Spagna), 26-31 Luglio 1992 .
5. Rocha M., **Lentini A.**, Asumendi A., Falasca L., Autuori F., Dini L. and Vidal-Vanaclocha F. *In situ and in vitro correlation between mannose receptor expression and fenestration pattern in endothelial cells selected from different zones of liver lobule.* 6th International Symposium on cells of the Hepatic Sinusoid – Antwerp (Belgio), 23-30 Agosto 1992.
6. **Lentini A.**, Falasca L., Montinari M.R. and Dini L. *Receptor-mediated endocytosis of glycoproteins of adult and neonatal rat hepatocytes.* X European Congress on Electron Microscopy (EUREM 92) – Granada (Spagna), 7-11 Settembre 1992.
7. Falasca L., **Lentini A.**, Cretì P and Dini L. *Receptor-mediated endocytosis of N-acetylglucosamine and mannose exposing molecules by cultured chick embryo hepatocytes.* 54° Congresso U.Z.I. – Perugia, 28 Settembre – 3 Ottobre 1992.
8. Dini L., Falasca L., **Lentini A.**, Di Marzio L., Di Giulio A., Cretì P., Montinari M.R. e Finazzi-Agrò A. *Internalizzazione di liposomi da parte di epatociti di ratto isolati.* Atti X Congresso Nazionale A.B.C.D. – Bari, 15-18 Ottobre 1992.
9. **Lentini A.**, Dini L., Rossi L., Falasca L., Autuori F. e Rotilio G. *Modificazioni durante l'invecchiamento del legame e dell'internalizzazione della superossido-dismutasi bovina coniugata con oro colloidale nelle cellule epatiche di ratto "in vivo" e in epatociti in coltura.* II° Convegno Nazionale – Progetto Finalizzato Invecchiamento C.N.R. – Roma, 27-29 Maggio 1993.
10. Di Giulio A., Oratore A., Saletti M.A., Dini L., **Lentini A.**, D'Alessandro A.M. e D'Andrea G. *Studi di legame del recettore della transferrina ricostituito in membrane sintetiche.* Riunione Gruppo Membrane e Bioenergetica (S.I.B.) – Perugia, 4-5 Giugno 1993.
11. Dini L., Cretì P., Falasca L. and **Lentini A.** *Modulation of the asialoglycoprotein receptor expression in newborn hepatocytes in primary cultures.* 39th Annual Meeting Italian Embriology Group (G.E.I.) – Alghero, 3-5 Giugno 1993.
12. Dini L., Cretì P., Di Giulio A., Di Marzio L., Falasca L., **Lentini A.**, Mossa G. and Finazzi-Agrò A. *Fusion of liposomes with hepatocytes.* Congresso "Liposomes as Biomimetics" – Università di Roma "Tor Vergata", 23-26 Giugno 1993.
13. **Lentini A.**, Falasca L., Autuori F., Ruzittu M.T. e Dini L. *Ruolo dei sistemi recettoriali zucchero-specifici nell'interazione delle cellule endoteliali epatiche con cellule apoptotiche.* Atti XI Congresso Nazionale A.B.C.D. – Milano, 16-19 Settembre 1993.
14. Falasca L., **Lentini A.**, Autuori F., Vergine M.C. e Dini L. *Fagocitosi di linfociti apoptotici da parte di cellule di Kupffer umane in coltura.* Atti XI Congresso Nazionale A.B.C.D. – Milano, 16-19 Settembre 1993.
15. Falasca L., **Lentini A.**, Mattioli P. e Dini L. *Comparison of the binding and uptake of galactose-exposing ligands between isolated rat Kupffer cells in suspension and in culture.* Atti Congresso M.C.E.M. – Parma, 13-17 Settembre 1993.

16. Dini L., Falasca L., **Lentini A.**, Mattioli P. e Autuori F. *La rimozione delle cellule apoptotiche e dei corpi apoptotici ad opera dei sinusoidi epatici*. I° Incontro di Studi sulla Morte Cellulare – Roma, 29-30 Ottobre 1993.
17. Nicolini L., Mattioli P., **Lentini A.**, Pietrini A., Matrone G., Abbruzzese A. and Beninati S. *Prevention of transglutaminase-induced opacity of eye lens by polyamines*. S.I.B. – Symposium on: Polyamines: Biological and Clinical Aspects – Alberè di Tenna (TN), 8-11 Giugno 1994.
18. **Lentini A.**, Mattioli P., Nicolini L., Pietrini A., Abbruzzese A. and Beninati S. *Polyamines may prevent eye lens opacification induced by transglutaminase*. IV International Conference on Transglutaminases and Protein Cross-linking Reactions. Debrecen (Ungheria), 28-31 Agosto 1994.
19. Nicolini L., Pietrini A., **Lentini A.**, Mattioli P. and Beninati S. *Transglutaminase-catalyzed binding of spermine to α -crystallins may sustain the transparency of eye lens*. IV International Conference on Transglutaminases and Protein Cross-linking Reactions. Debrecen (Ungheria), 28-31 Agosto 1994.
20. **Lentini A.**, Kleinman H.K., Mattioli P., Nicolini L., Pietrini A., Abbruzzese A. and Beninati S. *Correlation between α -glutamyl polyamines and inhibition of experimental metastasis in methylxanthine-treated B16-F10 melanoma cells*. S.I.B. – Symposium on: Polyamines: Biological and Clinical Aspects – Acireale (CT), 18-20 Maggio 1995.
21. Nicolini L., Mattioli P., **Lentini A.**, Pietrini A., Matrone G., Abbruzzese A. and Beninati S. *Polyamines may prevent transglutaminase-induced opacity in rabbit eye lens*. 4th International Congress on Amino Acids and Analogues – Vienna (Austria), 7-11 Agosto 1995.
22. **Lentini A.**, Kleinman H.K., Mattioli P., Nicolini L., Abbruzzese A. and Beninati S. *Methylxanthines increase polyamine incorporation into proteins and affect the metastatic activity of B16-F10 melanoma cells*. 4th International Congress on Amino Acids and Analogues – Vienna (Austria), 7-11 Agosto 1995.
23. Nicolini L., **Lentini A.**, Mattioli P. and Beninati S. *Covalent binding of spermine to α and β -crystallins may prevent eye lens opacification*. 40° Congresso S.I.B. – Torino, 17-20 Settembre 1995.
24. Nicolini L., Curcio R., Mattioli P., **Lentini A.**, Abbruzzese A. and Beninati S. *Role of polyamines in rabbit lens α -crystallins protection against proteolysis and transglutaminase-catalyzed polymerization*. S.I.B.- Riunione Gruppo Poliammine: Recenti acquisizioni in tema di poliammine e neurochimica – Rimini (BO), 9-11 Maggio 1996.
25. Nicolini L., Curcio R., **Lentini A.**, Mattioli P. and Beninati S. *Transglutaminase protects against proteinase-induced loss of transparency of rabbit lens*. V International Conference on Transglutaminases and Protein Cross-linking Reactions. Cheju Island (Corea), 30 Giugno- 4 Luglio 1996.
26. Beninati S. , **Lentini A.**, Mattioli P., Denaro A., Nicolini L. and Abbruzzese A. *A possible role of transglutaminase and polyamines in tumor growth and metastasis*. 41° Congresso S.I.B. – Acireale (CT), 18-21 Settembre 1996.
27. **Lentini A.**, Denaro A., Mattioli P., Nicolini L. and Beninati S. *Transglutaminase-catalyzed polyamine incorporation into fibronectin reduces the invasiveness of B16-F10 melanoma cells estimated by an in vitro metastatic assay*. International Congress on Polyamines – Tokio (Giappone), 21-25 Ottobre 1996.
28. Beninati S., Petruzzelli R., Bergamini A., **Lentini A.**, Nicolini L., Mattioli P., Curcio R., Pietrini A. and Abbruzzese A. *Post-translational modification of HIV-1 aspartyl protease by transglutaminase*. IX Research Project on AIDS – Roma, 13-17 Gennaio 1997 .
29. Pietrini A., Melino S., Nicolini L., **Lentini A.**, Curcio R., Mattioli P., Abbruzzese A., Petruzzelli R. and Beninati S. *Aumento dell'attività catalitica dell'aspartil proteasi da HIV-1 mediante modificazione post-traduzionale indotta dalla transglutaminasi*. Riunione S.I.B. – Sez. Lazio-Abruzzo – Roma, 25 Marzo 1997.
30. Pietrini A., Melino S., Nicolini L., **Lentini A.**, Mattioli P., Petruzzelli R. and Beninati S. *Activation of HIV-1 aspartyl protease by transglutaminase*. S.I.B. – Riunione Gruppo Poliammine: "Poliammine e Neurochimica: Progressi della Ricerca Biologica e Clinica" – S. Marinella (Roma), 29-31 Maggio 1997.

31. Minasi A., Facchiano F., **Lentini A.** and Capogrossi M.C. *Gene therapy with growth factors: a new potential approach to the treatment of vascular diabetic complications*. V° Convention Telethon, Bologna, 16-18 Novembre 1997.
32. Nicolini L., **Lentini A.**, Melino S., Petruzzelli R., Abbruzzese A. and Beninati S. *Transglutaminase-catalyzed post-translational modification of calpain II and its substrates is involved in rabbit eye lens opacification*. S.I.B. – Riunione Gruppo Poliammine: "Advances in Polyamine Research" – Alberè di Tenna (TN), 3-6 Giugno 1998.
33. Galli F., Buoncristiani U., Nicolini L., **Lentini A.**, Benedetti S., Canestrari F. and Beninati S. *Polyaminated peptides in uremic blood*. S.I.B. – Riunione Gruppo Poliammine: "Advances in Polyamine Research" – Alberè di Tenna (TN), 3-6 Giugno 1998.
34. Capogrossi M.C., Minasi A., Facchiano F. and **Lentini A.** *Hyperglycemia modulates smooth muscle cell function*. VI° Convention Telethon - Roma, 15-17 Novembre 1998.
35. Minasi A., Facchiano F., **Lentini A.** and Capogrossi M.C. *Hyperglycemia modulates smooth muscle and endothelial cell functions*. Biomedicina: New Frontiers in Medicine – Firenze, 25-27 Novembre 1998.
36. **Lentini A.** and Beninati S. *Transglutaminase-catalyzed spermidine incorporation into fibronectin and laminin reduces the in vitro metastatic behaviour of B16-F10 melanoma cells*. 6th International Congress on Amino Acids and Analogues – Bonn (Germania), 3-7 Agosto 1999.
37. Galli F., Benedetti S., Beninati S., Nicolini L., **Lentini A.**, Canestrari F. and Buoncristiani U. *Transglutaminase activation and polyaminated polymeric protein formation: evidences for a new class of uremic toxins*. 6th International Congress on Amino Acids and Analogues – Bonn (Germania), 3-7 Agosto 1999.
38. Capogrossi M.C., Minasi A., Madeddu P., Zacheo A., Facchiano F., Emanuelli C. and **Lentini A.** *Hyperglycemia modulates angiogenesis in vivo*. VII° Convention Telethon – Rimini, 14-16 Novembre 1999.
39. **Lentini A.** and Beninati S. *Theophylline reduces B16-F10 melanoma cells invasion by the enhancement of protein-polyamine cross-links catalyzed by transglutaminase*. 2nd European Polyamine Conference 2000 – Rimini, 1-4 Giugno 2000.
40. **Lentini A.**, Provenzano B. and Beninati S. *Polyamines conjugated to laminin and "Matrigel" by transglutaminase affect murine B16-F10 melanoma cells adhesion and invasion*. 7th International Congress on Amino Acids and Proteins – Vienna (Austria), 6-10 Agosto 2001.
41. Beninati S. and **Lentini A.** *Incorporation of polyamines by transglutaminase into rabbit eye lens α 2/ α 3-crystallins enhances their proteolytic cleavage by calpain II*. 7th International Congress on Amino Acids and Proteins – Vienna (Austria), 6-10 Agosto 2001.
42. Damiano C., Forni C., **Lentini A.**, Vestri G., Frattarelli A. and Beninati S. *Strawberry cell suspension as a factory for the production of anthocyanins with antitumor activity*. COST 843 - 2nd Meeting "Quality Enhancement of Plant Production through Tissue Culture" , Thessaloniki (Greece), 22-25 September 2001.
43. Beninati S. and **Lentini A.** *The covalent modification of cell proteins by polyamines in cancer prevention*. COST 922 - "Healthy Implications of Dietary Amines", Aberdeen (Scotland), 1-5 May 2002.
44. **Lentini A.** and S. Beninati S. *The extracellular matrix protein-polyamine conjugation affects melanoma cell adhesion and invasion*. S.I.B. – "Biogenic Amines: Biological and Clinical Aspects" – Alberè di Tenna (TN), 6-8 Giugno 2002.
45. Forni C., Vestri G., Frattarelli A., **Lentini A.**, Beninati S. and Damiano C. *Sospensioni cellulari di fragola: potenziale "biofabbrica" per la sintesi di sostanze con attività antitumorale*. Riunione Congiunta Biotecnologie e Differenziamento, Biologia Cellulare e Molecolare – Società Botanica Italiana - Verona, 12-14 Giugno 2002.
46. **Lentini A.** and Beninati S. *Covalent conjugation of polyamines to basement membrane protein by transglutaminase affects melanoma cells adhesion and invasion*. VI International Conference on Transglutaminases and Protein Cross-linking Reactions. Ferrara, 14-17 Settembre 2002.
47. Beninati S. and **Lentini A.** *Catabolic oxidation of α -glutamyl-polyamines*. IX Conference "Biogenic Amines and Related Biologically Active Compounds" - Lodz (Poland), 7-9 Novembre 2002.

48. **Lentini A.**, Balestrero S. and Beninati S. *Role of the FAD-dependent polyamine oxidase in the selective formation of N¹,N⁸-bis(γ-glutamyl)spermidine cross-links*. 8th International Congress on Amino Acids and Proteins – Roma, 5-9 Settembre 2003.
49. Facchiano F., **Lentini A.** and Beninati S. *Tissue transglutaminase over-expression inhibits tumor progression in vivo*
8th International Congress on Amino Acids and Proteins – Roma, 5-9 Settembre 2003.
50. **Lentini A.**, La Becca A., Provenzano B., Ramazzotti F. and Beninati S. *Role of transglutaminase and polyamine oxidase in the proliferative control of murine B16-F10 and human SKMEL-110 melanoma cells* S.I.B. - "Biogenic Amines: Biological and Clinical Aspects" - Alberè di Tenna (TN), 22-26 Maggio 2004.
51. Forni C., S. Beninati S., **Lentini A.**, Valle G., Frattarelli A., De Bonfils A., Giovinazzi J., Arias M., Caboni E., Monticelli S., La Starza S., Carpentier S., Mattia D., Chiacchio T. and Damiano C. *Cryopreservation of fruit tree species: effects on proteins, polyamines and TGase activity*. Riunione Biotecnologie-Differenziamento e Biologia Cellulare-Molecolare - Belgirate (VB) 23-25 Giugno 2004.
52. **Lentini A.** and Beninati S. *Protein-polyamine conjugates affect melanoma cell adhesion and invasion through basement membrane substrates*. COST 922 - "Healthy Implications of Dietary Amines", Larnaca (Cyprus), 21-24 Oct 2004.
53. Forni C., **Lentini A.**, Nicotra M., Frattarelli A., Vestri G., Damiano C. and Beninati S. *Effect of antocyanins, extracted from berries cultures, on cancer cells*. XVII International Botanical Congress (Vienna, Austria), 17-23 Lug 2005.
54. Forni C., **Lentini A.**, Nicotra M., Frattarelli A., Damiano C. and Beninati S. *Dietary flavonoids in cancer prevention: inhibition of proliferation of melanoma cells*. COST 922 – "Healthy Implications of Dietary Amines", Vilnius (Latvia), 18-22 May 2005.
55. Forni C., **Lentini A.**, Nicotra M., Frattarelli A., Damiano C., Provenzano B. and Beninati S. *In vitro inhibition of melanoma cell proliferation by plant flavonoids*. 9th International Congress on Amino Acids and Proteins - Vienna (Austria), 8-12 Agosto 2005.
56. Beninati S. and **Lentini A.** *The covalent modification of cell proteins by polyamines in cancer prevention*. 9th International Congress on Amino Acids and Proteins - Vienna (Austria), 8-12 Agosto 2005.
57. Beninati S., Forni C., Provenzano B. and **Lentini A.** *Dietary flavonoids in cancer cell differentiation*. COST 922 – "Healthy Implications of Dietary Amines", Coimbra (Portugal), 3-6 November 2005.
58. Forni C., **Lentini A.**, Braglia R., Provenzano B. and Beninati S. *Plant flavonoids and their effects on murine melanoma cells*. First Maga Circe Conference on Metabolic Systems Analysis. Sabaudia (Monte Circeo, LT), 26-29 Marzo 2006.
59. **Lentini A.**, Forni C., Provenzano B. and Beninati S. *Covalent binding of polyamines to basement membrane proteins by transglutaminase as a mechanism affecting murine B16-F10 melanoma cells invasion*. COST 922 - "Healthy Implications of Dietary Amines", Bergen (Norway), 25-28 May 2006.
60. **Lentini A.**, Provenzano B., Mattioli P. and Beninati S. *Catabolic oxidation of γ-glutamyl-polyamines: a selective modulation of protein cross-link intracellular levels*. COST 922 - "Healthy Implications of Dietary Amines", Aberdeen (Scotland), 19-21 October 2006.
61. Braglia R., **Lentini A.**, Nuccetelli M., Federici G., Provenzano B., Beninati S. and Forni C. *Nutraceutici vegetali: molecole ad attività antineoplastica*. Società Botanica Italiana - Le Biotecnologie Vegetali: dalla Ricerca di Base alla Difesa dell'Ambiente. Centro Residenziale Universitario, Bertinoro (FO), 14-16 Giugno 2007.
62. Beninati S., Provenzano B. and **Lentini A.** *Catabolism of protein-bound polyamine derivatives as potential target for cancer therapy*. 10th International Congress on Amino Acids and Proteins - Kallithea (Grecia), 20-25 Agosto 2007.

63. Forni C., Braglia R., **Lentini A.**, Nuccetelli M., Provenzano B., Federici G. and S. Beninati S. *Quercetin affects B16-F10 melanoma cell metastatic potential through the increase of intracellular transglutaminase activity.* 10th International Congress on Amino Acids and Proteins - Kallithea (Grecia), 20-25 Agosto 2007.

ATTIVITA' SCIENTIFICA

L'attività scientifica è documentata da **119** pubblicazioni, di cui **51** lavori su riviste internazionali, **5** lavori su libri e **63** comunicazioni a Congressi Nazionali ed Internazionali.

L'attività scientifica si è svolta principalmente sulle seguenti linee di ricerca:

I - Studio *in vivo* ed *in vitro* dell'espressione di recettori specifici per carboidrati nelle cellule epatiche di ratto, in relazione a differenti stati fisiologici e patologici.

Il catabolismo delle proteine plasmatiche nel fegato avviene grazie al riconoscimento specifico da parte di sistemi recettoriali di membrana delle cellule epatiche e successiva internalizzazione delle stesse, secondo il processo di endocitosi mediata da recettore. In particolare, i sistemi recettoriali specifici per carboidrati riconoscono lo zucchero terminale delle catene oligosaccaridiche delle glicoproteine circolanti. I recettori carboidrato-specifici più studiati nel fegato sono quelli specifici per il galattosio e per il mannosio; entrambi sono presenti sia sulla membrana delle cellule parenchimali (epatociti) che di quelle sinusoidali (cellule endoteliali e cellule di Kupffer). Nel nostro laboratorio, mediante tecniche di microscopia elettronica, abbiamo dimostrato, per mezzo della marcatura con particelle di oro colloidale coniugate con glicoproteine, che i recettori specifici per galattosio e mannosio sono espressi in tutti i tipi di cellule epatiche di ratto e di pollo, e che manifestano una modulazione dell'espressione dipendente dallo stato differenziativo e/o proliferativo delle cellule stesse. Come dimostrato sperimentalmente (Pubbl. n. 1), il numero di recettori specifici per il mannosio negli epatociti e nelle cellule di Kupffer aumenta gradualmente dal periodo fetale fino all'età adulta, per poi diminuire nuovamente con l'invecchiamento. Interessante è l'evidenza che l'espressione dei recettori mannosio- e galattosio-specifici nei macrofagi epatici presenta un'eterogeneità, dipendente dallo stadio di sviluppo, che suggerisce una regolazione indipendente dell'espressione di superficie di tali recettori (Pubbl. n. 2). La relazione tra espressione recettoriale e proliferazione cellulare è stata osservata anche stimolando sperimentalmente il ritmo mitotico mediante trattamento con mitogeni, o tramite epatectomia parziale. In entrambi i casi, il numero di recettori galattosio-specifici nelle cellule di Kupffer risulta notevolmente ridotto rispetto al controllo (Pubbl. n. 6). Nelle cellule endoteliali epatiche, invece, è stata riscontrata una eterogeneità zonale nell'espressione recettoriale. La densità di recettori mannosio- e galattosio-specifici presenti sulla membrana è regolata dal grado di fenestrazione citoplasmatica di queste cellule, a sua volta strettamente dipendente dalla posizione occupata all'interno del lobulo epatico. Infatti, sia tecniche di citofluorimetria che di microscopia elettronica hanno dimostrato che tale recettore è espresso in maggiore quantità nelle cellule meno porose (periportali) rispetto a quelle maggiormente porose (centrolobulari) (Pubbl. n. 1L).

Le colture primarie di epatociti si sono dimostrate un ottimo modello sperimentale per lo studio dell'espressione recettoriale carboidrato-specifica; infatti, queste cellule dimostrano mantenere pressochè invariate, rispetto alla situazione *in vivo*, sia le proprietà biochimico-fisiologiche che le capacità di legame e di endocitosi. In particolare, l'internalizzazione di ligandi in seguito al riconoscimento da parte dei recettori specifici per mannosio e per N-acetilglucosammina, è stata osservata sia in epatociti isolati da fegato di embrione di pollo (Pubbl. n. 3), mentre in epatociti isolati da ratto neonato ed adulto la tecnica della marcatura con oro colloidale al microscopio elettronico ha permesso di evidenziare e quantizzare sia il legame che l'internalizzazione di glicoproteine esponenti mannosio o galattosio (Pubbl. n. 5), o di altri ligandi, come nel caso di un enzima, la superossido dismutasi (Pubbl. n. 11).

Inoltre, abbiamo evidenziato un probabile ruolo fisiologico del recettore specifico per il galattosio degli epatociti nel promuovere l'eliminazione delle cellule che vanno incontro ad apoptosi, da parte delle cellule circostanti. Ciò è stato inizialmente dimostrato *in vitro*, utilizzando colture di epatociti di ratto neonato stimulate con EGF (Epidermal Growth factor), che induce dapprima proliferazione cellulare, seguita da un cospicuo picco apoptotico (Pubbl. n. 4). Tra l'altro, l'espressione di questo sistema recettoriale appare notevolmente modulata sia nelle cellule parenchimali che in quelle di Kupffer, quando veniva indotta sperimentalmente apoptosi nel fegato *in vivo*, mediante somministrazione di nitrato di piombo ai ratti. Infatti, entrambi i tipi cellulari manifestano uno spiccato aumento del numero di recettori espressi, anche se non simultaneo, durante la fase di massimo indice apoptotico nell'organo, suggerendo un coinvolgimento diretto nel riconoscimento ed

eliminazione dei corpi apoptotici (Pubbl. n. 7). A completamento di questi dati, anche le cellule endoteliali epatiche isolate hanno mostrato un'attività di legame e di fagocitosi cospicua nei confronti dei corpi apoptotici (Pubbl. n. 10).

Utilizzando sempre gli epatociti isolati da ratto adulto come modello, nel nostro laboratorio ci si è dedicati allo studio dei liposomi come veicolanti. I liposomi sono vescicole artificiali costituite da uno o più strati di fosfolipidi. La somiglianza della parete dei liposomi con la membrana cellulare, la possibilità di includervi sostanze e la capacità di interagire con le cellule (adsorbimento, scambio di lipidi, endocitosi, fusione) permettono di utilizzare i liposomi per studi biologici, come modelli semplificati di cellule, per il rilascio controllato ed il targeting dei farmaci, o come bioreattori enzimatici. In particolare, sono stati liposomi che contenevano, intrappolato nella membrana, il recettore per la transferrina, sia nello stato normale che nello stato ridotto e alchilato, in cui non sono presenti i ponti disolfuro tra le subunità. È stata saggiata quindi la capacità sia di intrappolamento dei liposomi che l'attività di legame del recettore con la transferrina (Pubbl. n. 8). Inoltre, è stata studiata l'interazione tra liposomi ed epatociti di ratto isolati. Queste cellule sono state in grado di assumere per endocitosi i liposomi, e tale processo non ha modificato la vitalità degli epatociti, che si sono dimostrati così un buon modello per la veicolazione di sostanze attraverso i liposomi (Pubbl. n. 9).

II - Analisi *in vivo* e *in vitro* dell'effetto antineoplastico e antimetastatico di induttori del differenziamento cellulare mediato dall'attività della transglutaminasi e dai livelli di poliammine intracellulari.

La caratteristica principale della malignità di un tumore risiede nell'abilità delle cellule che lo compongono di penetrare nei tessuti circostanti, di raggiungere il sistema circolatorio e di formare metastasi in siti distanti dal tumore primario. Questi processi richiedono la capacità, da parte delle cellule tumorali, di invadere la matrice extracellulare tissutale e le membrane basali, localizzate all'interfaccia tra gli epiteli e l'adiacente tessuto mesenchimale. La membrana basale rappresenta la barriera principale che le cellule metastatiche devono superare per uscire dal letto capillare e formare metastasi. L'invasione della membrana basale si attua in tre passaggi distinti. Inizialmente, la cellula tumorale aderisce prima all'endotelio dei capillari e poi alla membrana basale sottostante, mediante noti recettori di superficie specifici per proteine della matrice extracellulare (fibronectina, laminina, collagene di tipo IV). In seguito, la membrana viene idrolizzata, nel punto di attacco della cellula tumorale, per mezzo di enzimi proteolitici specifici (metalloproteasi della matrice), quali alcune collagenasi, l'eparanasi ed altri. Infine, la cellula tumorale migra attraverso la regione di membrana digerita, si lega alla nuova porzione di matrice extracellulare esposta e prolifera, formando una colonia metastatica. La fibronectina, la laminina, la vitronectina, l'entactina, il collagene di tipo I e di tipo IV e molte altre proteine della matrice extracellulare fanno parte di una classe di composti che possiedono la capacità di regolare la migrazione, la morfologia e l'attività metabolica delle cellule tumorali. La fibronectina, l'osteopontina, il collagene di tipo I e la vitronectina hanno una sequenza amminoacidica (Arginina-Glicina-Acido aspartico, RGD) comune che rappresenta il sito riconosciuto dai recettori cellulari specifici. Peptidi sintetici contenenti la sequenza RGD sono capaci di competere per il recettore di ognuna di queste proteine extracellulari, inibendo le capacità adesive ed invasive di cellule sia normali che tumorali. È stato dimostrato che molte delle proteine responsabili dell'adesione cellulare, in particolare la fibronectina, la laminina, l'osteopontina e la vitronectina, sono modificate post-traduzionalmente da una classe di enzimi denominati transglutaminasi (TG). Questi enzimi, presenti nell'ambiente extra- ed intracellulare, catalizzano una reazione calcio-dipendente di trasferimento di un gruppo acilico da un residuo di glutammina a uno di lisina, provocando la formazione di un legame covalente (glutammina-lisina) intra- od intermolecolare nelle proteine substrato. Considerando gli effetti di questa reazione enzimatica sulle proteine responsabili dell'adesione cellulare, si è ipotizzato che le TG contribuiscano a stabilizzare le interazioni tra le cellule e la matrice extracellulare.

Un'altra classe di substrati delle TG è rappresentata dalle poliammine, corte catene alifatiche provviste di gruppi amminici primari e secondari. L'enzima può portare alla formazione di legami covalenti tra un residuo di glutammina e la poliammina (mono-derivato) o anche può polimerizzare le proteine formando ponti costituiti dalla poliammina avente entrambi i gruppi amminici impegnati nel legame (bis derivato). In generale, i livelli citoplasmatici dei due tipi di derivati sono regolati

dalla concentrazione intracellulare di poliammine, cioè ad alto contenuto di poliammine corrisponde una elevata percentuale di mono derivati (quindi basso grado di polimerizzazione proteica) e viceversa.

Esiste un'ampia serie di pubblicazioni che riportano evidenze sperimentali del coinvolgimento delle poliammine e della TG nel differenziamento e proliferazione di cellule normali, ma anche neoplastiche (Pubbl. n. 24, 25 e 5L). Uno studio particolare è stato rivolto sul coinvolgimento delle poliammine e della TG sulla formazione dell'ipusina (Pubbl. n. 15 e 18) un aminoacido modificato presente nel fattore trascrizionale eIF5a. Tra l'altro, la TG è risultata implicata anche nell'induzione di apoptosi mediata da poliammine (Pubbl. n. 20 e 22).

Attualmente, sono state raccolte molte prove sperimentali che suggeriscono una funzione per le TG nella crescita e metastatizzazione dei tumori. Il ruolo che le poliammine potrebbero svolgere a livello molecolare potrebbe quindi essere quello di competere per il sito attivo delle TG, agendo da analoghi dei residui di lisina delle proteine substrato. Se la formazione di legami irreversibili tra proteine della superficie cellulare e proteine della matrice extracellulare specifiche contribuiscono al mantenimento di una ridotta proliferazione e/o migrazione cellulare, la presenza di poliammine interferirebbe sulla reazione enzimatica, privando le proteine substrato, sia intracellulari che extracellulari, della capacità di interagire tra loro. In queste condizioni, la funzione delle TG potrebbe assumere un significato, oltre che nel promuovere l'adesione cellulare alla matrice, anche nel controllo della capacità migratoria delle cellule, rendendo elevato il grado di polimerizzazione proteica intracellulare e il grado di adesività con l'ambiente extracellulare. E' significativo, in tal senso, che le cellule tumorali altamente metastatiche siano caratterizzate dal possedere livelli elevatissimi di poliammine, ed una attività TG abbastanza bassa.

Nel nostro laboratorio sono state utilizzate cellule altamente metastatiche di melanoma murino (B16-F10) trattate con metilxantine, noti induttori dell'attività della TG, che hanno la proprietà di stimolare il differenziamento cellulare e di aumentare fortemente l'attività TG delle cellule. Il trattamento delle cellule di melanoma ne ha stimolato il differenziamento e ha prodotto un significativo aumento dell'attività della TG e dei livelli di bis-derivati intracellulari, parallelamente al decremento delle potenzialità adesive ed invasive (Pubbl. n. 12, 17 e 49).

Gli esperimenti *in vivo* hanno confermato sia l'effetto antiinvasivo nei confronti delle cellule di melanoma, e l'uso di diverse molecole differenzianti ha dimostrato la stretta correlazione tra induzione dell'attività ed espressione della TG con la riduzione del potenziale metastatico (Pubbl. n. 13, 14, 34 e 51). La quantificazione dell'effetto antiproliferativo e antimetastatico delle metilxantine e' stata permesso con l'ausilio di una metodica basata sull'analisi dell'immagine effettuata sulle sezioni seriate dell'organo bersaglio del tumore. Tale metodica, confrontata con i piu' comuni metodi per misurare la proliferazione tumorale e il numero delle metastasi, si è dimostrata molto efficiente e precisa (Pubbl. n. 16).

Particolare attenzione è stata rivolta all'utilizzo di molecole fisiologiche o naturali che possiedono la capacità di indurre l'attività TGasica e di diminuire il grado di proliferazione di cellule di melanoma. In particolare, è stato dimostrato l'effetto antiproliferativo dell'ANP (peptide natriuretico atriale) su cellule muscolari lisce di ratto e su cellule di melanoma murino B16-F10 (Pubbl. n. 28). Inoltre, è stato dimostrato anche l'effetto antineoplastico ed antimetastatico sia *in vitro* che *in vivo* esercitato da flavonoidi di origine vegetale, come la naringenina e l'esperitina (Pubbl. n. 29 e 45) e la quercetina (Pubbl. n. 33).

Il lavoro si è successivamente concentrato sull'effetto antineoplastico ed antimetastatico derivante dalla proprietà della TG di formare coniugati tra poliammine e proteine extracellulari della membrana basale (Pubbl. n. 31, 32, 46 e 4L) e sul catabolismo di questi derivati, operato dalla poliammino-ossidasi (PAO) intracellulare (Pubbl. n. 30). Inoltre, è stato dimostrato anche il coinvolgimento dell'attivazione della transglutaminasi intracellulare indotta dall'interferone alpha nella riduzione della crescita delle cellule tumorali (Pubbl. n. 26), dalla nimesulide (Pubbl. n. 35), dalla prostaglandina E1 (Pubbl. n. 39), ed anche nella progressione del ciclo di replicazione del virus HIV-1 (Pubbl. n. 37).

I lavori più recenti hanno riguardato sempre il ruolo antineoplastico dell'attivazione della TG, indotta da una serie di molecole di origine naturale (Pubbl. n. 38), appartenenti alla classe degli antrachinoni, come dantrone e quinizarina (Pubbl. n. 36), aloe-emodina (Pubbl. n. 41 e 44) e aloina

(Pubbl. n. 47), o alla classe delle metilxantine, sia modificate chimicamente (Pubbl. n. 48), che usate in combinazione con chemioterapici noti (Pubbl. n. 40).

Lavori collaterali

Altri lavori, svolti parallelamente, hanno avuto sempre come punto focale l'attività della TG ed i livelli di poliammine. Ad esempio, questi parametri sono stati dimostrati essere buoni markers per il monitoraggio della funzionalità cellulare di cellule vegetali dopo la criopreservazione (Pubbl. n. 42), e coinvolti in vari meccanismi fisiologici o patologici, come l'induzione dell'opacizzazione del cristallino dell'occhio (Pubbl. n. 43), nella produzione di tossine uremiche nel sangue di pazienti dializzati (Pubbl. n. 19 e 2L), o nei meccanismi alla base della memoria spaziale (Pubbl. n. 50).

Altri lavori, svolti in collaborazione con altri gruppi di ricerca, hanno riguardato l'effetto del condroitinsolfato nella protezione della cartilagine (Pubbl. n. 27) e una serie di ricerche inerenti al diabete, in particolare sul ruolo del basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) nelle modificazioni angiogenetiche (Pubbl. n. 21, 23 e 3L).