

Al Direttore del Dipartimento  
STEBICEF  
Prof. Silvestre Buscemi

Palermo, 17 ottobre 2019

Oggetto: Relazione anno sabbatico del Prof. Aldo Di Leonardo

(ai sensi dell'art.8 del Regolamento sulla concessione ai docenti agli assistenti ordinari re ed ai ricercatori universitari dell'autorizzazione a dedicarsi ad esclusiva attività di ricerca scientifica ai sensi dell'art. 17 del D.P.R. 11/07/1980 n. 382.)

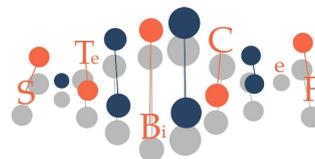
Relazione anno sabbatico del Prof. Aldo Di Leonardo

L'attività di studio e ricerca, ai sensi dell'art. 17 del D.P.R. 382/1980 (congedo per motivi di studio) del Professore Aldo Di Leonardo ha avuto come oggetto:

- 1- la definizione dei risultati inerenti l'analisi e l'approfondimento dei meccanismi che determinano la promozione e il mantenimento dell'aneuploidia in cellule umane in coltura.
- 2- il completamento di esperimenti di un progetto relativo allo studio di mutazioni stop del gene CFTR.

In particolare per il punto **1** l'attività di studio e ricerca ha riguardato la definizione del ruolo che il gene oncosoppressore p14<sup>ARF</sup> può svolgere nell'attivazione di un *pathway* cellulare per indurre la senescenza replicativa. Queste ricerche sono state oggetto di una pubblicazione sulla rivista *Molecular Genetics and Genomics* (Veneziano L. et al.). In parallelo è stato studiato come alcuni geni, individuati mediante analisi bioinformatica dei profili di espressione genica (DNA-microarray) di cellule aneuploidi, possono essere implicati nella promozione dell'aneuploidia in cellule umane. I geni candidati sono stati selezionati tra quelli espressi differenzialmente in cellule umane aneuploidi indotte a seguito della deplezione, mediante RNA *interference*, della proteina centromerica CENPE. I geni identificati come necessari per la proliferazione delle cellule tumorali aneuploidi, potrebbero rappresentare nuovi bersagli per sviluppare terapie innovative in grado di uccidere selettivamente le cellule tumorali aneuploidi. Queste ricerche sono oggetto di un manoscritto accettato per la pubblicazione sulla rivista *Genomics* (Cilluffo d. et al.).

Relativamente al punto **2**, l'attività di studio e ricerca ha interessato la problematica inerente le mutazioni nonsense del gene CFTR in sistemi cellulari in vitro. Questo tipo di mutazione genera codoni STOP nell'RNA messaggero responsabili della mancata sintesi della proteina corretta. In particolare è stata esplorata la possibilità di aumentare il livello di mRNA da correggere con molecole che ne rallentano la degradazione, effettuata ad opera del *non sense mediated (NMD) pathway*, per incrementare l'attività *readthrough* del farmaco Ataluren (PTC124). Queste ricerche sono state oggetto di una pubblicazione sulla rivista *Heliyon* (Lentini et al.,2019). Inoltre durante questo anno sabbatico, insieme a colleghi di chimica organica, ho collaborato alla stesura di una *Review* inerente lo stato dell'arte sulle ricerche per la correzione di mutazioni stop e sull'utilizzo di piccole molecole in grado di stimolare il *readthrough* dei codoni non senso presenti nell'RNA messaggero.



Pubblicazioni:

1. **Gene expression profiling of aneuploid IMR90 cells induced by RNA interference of pRb, DNMT1 and MAD2.** Danilo Cilluffo, Viviana Barra, Sergio Spatafora, Claudia Coronello, Flavia Contino, Serena Bivona, Salvatore Feo and Aldo Di Leonardo
2. **Strategies against nonsense: Oxadiazoles as translational readthrough-inducing drugs (TRIDs).** Campofelice, A., Lentini, L., Di Leonardo, A., Melfi, R., Tutone, M., Pace, A., Pibiri, I.; 2019 International Journal of Molecular Sciences.
3. **Caffeine boosts Ataluren's readthrough activity.** Lentini, L., Melfi, R., Cancemi, P., Pibiri, I., Di Leonardo, A.; Heliyon.
4. **Proliferation of aneuploid cells induced by CENP-E depletion is counteracted by the p14ARF tumor suppressor** Veneziano, L., Barra, V., Cilluffo, D., Di Leonardo, A. Molecular Genetics and Genomics 294 (1) ,pp.149

F.to

Aldo Di Leonardo