

## INFORMAZIONI PERSONALI

Franceschi Claudio

 XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

## ISTRUZIONE E FORMAZIONE

1967

Laurea in Medicina e Chirurgia (110/110 cum laude)

Livello 7 QEQ

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Bologna (Italia)

ESPERIENZA  
PROFESSIONALE

2011–alla data attuale

Coordinatore di Progetto Europeo

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Bologna (Italia)

Coordinatore del Progetto Europeo **NUAGE** (Nuove strategie alimentari per affrontare le esigenze specifiche della popolazione anziana per un invecchiamento in salute in Europa, FP7 KBBE 2011-2016, 30 Partecipanti; 9M €)

2012–alla data attuale

Direttore e quadro superiore/Direttrice e quadro superiore

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Bologna (Italia)

**Fondatore e Direttore** (2012 a tutt'oggi) **del Centro Interdipartimentale "Luigi Galvani" (CIG)** dell'Università di Bologna per lo studi integrati di Bioinformatica e Biocomplexità

1998–alla data attuale

Professore nell'insegnamento secondario/Professoressa nell'insegnamento secondario

Alma Mater Studiorum - Univerità di Bologna, Bologna (Italia)

Professore Ordinario di Immunologia

2010–2012

Direttore e quadro superiore/Direttrice e quadro superiore

Alma Mater Studiorum - Universtià di Bologna, Bologna (Italia)

**Direttore del Dipartimento di Patologia Sperimentale** (2010-2012) dell'Università di Bologna

2004–2010

Coordinatore di Progetto Europeo

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Bologna (Italia)

Coordinatore del Progetto Europeo **GEHA** (GEnetics of Heathy Aging, FP6 Health 2004-2010, 27 Partner Europei e Cina, 7.2M €)

1986–1998

Professore nell'insegnamento secondario/Professoressa nell'insegnamento secondario

Università di Modena, Modena (Italia)

Professore Ordinario di Immunologia

1980–1986

Professore nell'insegnamento secondario/Professoressa nell'insegnamento secondario

Università di Padova, Padova (Italia)  
Professore Ordinario di Immunologia

1970–1979

**Assistente ordinario**

Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, Bologna (Italia)  
Assistente Ordinario di Patologia Generale

## COMPETENZE PERSONALI

## Competenze professionali

- **Autore di oltre 600 pubblicazioni** su riviste internazionali con referee che hanno ricevuto un totale di **31.949 citazioni** (febbraio 2014)
- **h-index: 90 Google Scholar, febbraio 2014**
- Si è classificato al **18° posto tra tutti i ricercatori europei nel settore della Patologia** (un totale di 3.199 citazioni nel periodo 2000-2006) secondo la rivista Lab Times
- Secondo la classifica stilata da **Top Italian Scientists** è **37esimo tra tutti i ricercatori italiani di tutte le discipline, operanti sia in Italia che all'estero, e secondo tra i ricercatori dell'Università di Bologna dopo Vincenzo Balzani**
- **Invited Speaker/Keynote lecturer** a numerosi meetings internazionali e nazionali sulle basi biologiche dell'invecchiamento e della longevità (Gordon Conferences, Keyston Symposia on Molecular Biology, Cold Spring Harbor Symposia, Corsi EMBO, Congressi Europei e Mondiali sull'invecchiamento)

[Documenti collegati](#)

## ULTERIORI INFORMAZIONI

## Partner/ WP Leader di Progetti Europei

1. **PROTEOMAGE** (Analisi dei meccanismi conservati di invecchiamento; 'analisi del proteoma, FP6-518230, 2006-2011)
2. **RISTOMED** (Dieta e salute negli anziani, Nov 2008-Maggio 2011)
3. **MARK-AGE** (Biomarcatori dell'invecchiamento umano, FP7 Health -200880 2008-2013), 4. **MYOAGE** (Meccanismi molecolari e cellulari della perdita età-associata di massa e forza muscolare, FP7-223576, 2008-2012)
5. **IDEAL** (Determinanti precoci dell'invecchiamento e della longevità, FP7-259679, 2011-2015)
6. **MISSION T2D** (ICT-FP7-2013-2015) Systems Biology e System Immunology del diabete di tipo II
7. **COBRA** (Invecchiamento accelerato, somatico e cerebrale, dei soggetti HIV+, FP7 Health 2013-2017)
8. **HUMAN** (Produzione di iPS, e quindi di epatociti e beta-cellule da fibroblasti di centenari e pazienti con diabete e produzione di topi "umanizzati" con fegato e pancreas umani, FP7 Health 2013-2018)

## Co-partner di Progetti Europei

1. **MIMOMICS** (responsabile per UNIBO: Prof. Gastone Castellani) (Analisi di dati ad alta dimensionalità in genetica e genomica dell'invecchiamento umano FP7 Health 2012-2017)
2. **MyNewGut** (responsabile per UNIBO: Prof. Patrizia Brigidi; Nutrizione e attività fisica per una vita sana, 2013-2018)

## Riconoscimenti e premi

**Agosto 2013:** Honorary Professorship University of Nottingham, UK

**Giugno 2012:**

- The Oxygen Club of California Award: Aging Research Award
- Membro dell'Accademia Scientiarum Institutii Bononiensis

**Marzo 2012:** Annual Hayflick Lecturer 2012 - University of Alabama at Birmingham's Center for Aging

**Agosto 2008:** Laurea Honoris causa in Medicine, Universidad Nacional de Córdoba (Argentina)

**Dicembre 2007:** Award from the Scandinavian Medical Association for the research into the genetics of aging and longevity

**Giugno 2006:** Leadership and Excellence Award at the 4th International Bologna Meeting on Affective, Behavioural, and Cognitive Disorders in the Elderly

**Febbraio 2005:** Award for research on Human Longevity by Associazione PROFUTURA, Bologna

#### Principali risultati di ricerca negli ultimi 10 anni

Concettualizzazione delle seguenti teorie generali sul processo di invecchiamento:

- i) **teoria dell' "inflamm-aging"** che identifica nell' infiammazione cronica di basso grado infiammazione cronica di basso grado la caratteristica principale del processo di invecchiamento e delle principali malattie età-associate
- ii) **teoria del "REMODELLING"** che suggerisce che il fenotipo che caratterizza l'invecchiamento dell'organismo è il risultato della sua capacità di rispondere e adattarsi ai danni macromolecolari e cellulari
  - Pioniere negli studi in cui **i centenari (e i loro figli) sono considerati un modello di invecchiamento con successo e longevità** (soggetti che hanno evitato o consistentemente posposto le maggiori patologie età-associate)
  - Pioniere nell'applicazione delle OMICHE e di analisi genome-wide nello studio dell'invecchiamento e della longevità umana
  - Pioniere nelle ricerche che combinano **demografia e genetica** per lo studio dell'invecchiamento e della longevità umana
  - Pioniere degli studi sulla associazione tra varianti del **mtDNA e longevità umana**
  - Identificazione del **profilo metabolomico nella longevità umana** (centenari e loro figli)
  - Identificazione del **profilo del microbiota intestinale nella longevità umana** (centenari e loro figli)
  - Identificazione di nuovi/robusti **biomarcatori di età biologica**
  - Identificazione di **microRNA associati all'invecchiamento**, alla longevità e all'inflammaging (**inflamma-miR**)
  - Pioniere negli studi di **"immunologia in silico"** e **modelli matematici** di fenomeni immunologici (memoria immunologica; sistema immunitario come network; modello matematico del proteasoma)
  - Studi di **neurogenetica e neurobiologia delle malattie neuro-degenerative e neuro-infiammatorie**
  - Studi sulla **neuro-endocrinobiologia comparata e filogenesi della risposta allo stress**
  - **Membro dell'editorial board delle maggiori riviste internazionali sull'invecchiamento quali: "Aging Cell"; "Experimental Gerontology"; "Mechanisms of Ageing and Development"; "Aging Research Reviews"; "Aging"**
  - Associated Editor di "Aging - Clinical and Experimental Research"

#### Pubblicazioni

#### STUDI DI NEUROBIOLOGIA E NEUROLOGIA

#### STUDI SU GENETICA E TERAPIA DELLA M. DI ALZHEIMER E BIOLOGIA DEI DISTURBI COGNITIVI

1. Franceschi C, Monti D, Cossarizza A, Tomasi A, Sola P, Zannotti M. Oxidative stress, poly(ADP)ribosylation and aging: in vitro studies on lymphocytes from normal and Down's syndrome subjects of different age and from patients with Alzheimer's dementia. **Adv Exp Med Biol.** 1990;264:499-502.
2. Giunta S, Galeazzi L, Franceschi C. Apo E genotyping in Alzheimer disease (AD): multidimensional counseling by the geriatric assessment unit (GAU) to properly address scientific and bioethical issues emerging from molecular gerontology to geriatric practice. **Arch Gerontol Geriatr.** 1998 Jul-Aug;27(1):49-56.
3. Licastro F, Pedrini S, Ferri C, Casadei V, Govoni M, Pession A, Sciacca FL, Veglia F, Annoni G, Bonafè M, Olivieri F, Franceschi C, Grimaldi LM. Gene polymorphism affecting alpha1-

- antichymotrypsin and interleukin-1 plasma levels increases Alzheimer's disease risk. **Ann Neurol.** 2000 Sep;48(3):388-91.
4. Giunta S, Ronchi P, Valli B, Franceschi C, Galeazzi L. Transformation of beta-amyloid (A beta) (1-42) tyrosine to L-dopa as the result of in vitro hydroxyl radical attack. **Amyloid.** 2000 Sep;7(3):189-93.
  5. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Vettori C, Grossi G, Bargossi AM, Caldarera M, Franceschi C, Facchini A, Mariani E, Cavalli G. Elevated plasma homocysteine levels in centenarians are not associated with cognitive impairment. **Mech Ageing Dev.** 2000 Dec 20;121(1-3):251-61.
  6. Brambilla F, Monti D, Franceschi C. Plasma concentrations of IL-1-beta, IL-6 and TNF-alpha and of their soluble receptors and receptor antagonist in anorexia nervosa. **Psychiatry Res.** 2001 Sep 20;103(2-3):107-14.
  7. Franceschi C, Valensin S, Lescai F, Olivieri F, Licastro F, Grimaldi LM, Monti D, De Benedictis G, Bonafè M. Neuroinflammation and the genetics of Alzheimer's disease: the search for a pro-inflammatory phenotype. **Aging Clin Exp Res.** 2001 Jun;13(3):163-70.
  8. Carrieri G, Bonafè M, De Luca M, Rose G, Varcasia O, Bruni A, Maletta R, Nacmias B, Sorbi S, Corsonello F, Feraco E, Andreev KF, Yashin AI, Franceschi C, De Benedictis G. Mitochondrial DNA haplogroups and APOE4 allele are non-independent variables in sporadic Alzheimer's disease. **Hum Genet.** 2001 Mar;108(3):194-8.
  9. Licastro F, Grimaldi LM, Bonafè M, Martina C, Olivieri F, Cavallone L, Giovanietti S, Masliah E, Franceschi C. Interleukin-6 gene alleles affect the risk of Alzheimer's disease and levels of the cytokine in blood and brain. **Neurobiol Aging.** 2003 Nov;24(7):921-6.
  10. Caruso C, Franceschi C, Licastro F. Genetics of neurodegenerative disorders. **N Engl J Med.** 2003 Jul 10;349(2):193-4; author reply 193-4.
  11. Scola L, Licastro F, Chiappelli M, Franceschi C, Grimaldi LM, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Lio D, Caruso C. Allele frequencies of +874T --> A single nucleotide polymorphism at the first intron of IFN-gamma gene in Alzheimer's disease patients. **Aging Clin Exp Res.** 2003 Aug;15(4):292-5.
  12. Candore G, Licastro F, Chiappelli M, Franceschi C, Lio D, Rita Balistreri C, Piazza G, Colonna-Romano G, Grimaldi LM, Caruso C. Association between the HFE mutations and unsuccessful ageing: a study in Alzheimer's disease patients from Northern Italy. **Mech Ageing Dev.** 2003 Apr;124(4):525-8.
  13. Lio D, Licastro F, Scola L, Chiappelli M, Grimaldi LM, Crivello A, Colonna-Romano G, Candore G, Franceschi C, Caruso C. Interleukin-10 promoter polymorphism in sporadic Alzheimer's disease. **Genes Immun.** 2003 Apr;4(3):234-8.
  14. Listi F, Candore G, Balistreri CR, Grimaldi MP, Orlando V, Vasto S, Colonna-Romano G, Lio D, Licastro F, Franceschi C, Caruso C. Association between the HLA-A2 allele and Alzheimer disease. **Rejuvenation Res.** 2006 Spring;9(1):99-101.
  15. Sevini F, Santoro A, Raule N, Lescai F, Franceschi C. Role of mitochondrial DNA in longevity, aging and age-related diseases in humans: a reappraisal. **Ital J Biochem.** 2007 Dec;56(4):243-53.
  16. Raule N, Sevini F, Santoro A, Altifia S, Franceschi C. Association studies on human mitochondrial DNA: methodological aspects and results in the most common age-related diseases. **Mitochondrion.** 2007 Feb-Apr;7(1-2):29-38.
  17. Di Bona D, Plaia A, Vasto S, Cavallone L, Lescai F, Franceschi C, Licastro F, Colonna-Romano G, Lio D, Candore G, Caruso C. Association between the interleukin-1beta polymorphisms and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. **Brain Res Rev.** 2008 Nov;59(1):155-63.
  18. Laudisio A, Marzetti E, Pagano F, Cocchi A, Franceschi C, Bernabei R, Zuccalà G. Association of metabolic syndrome with cognitive function: the role of sex and age. **Clin Nutr.** 2008 Oct;27(5):747-54.
  19. Di Bona D, Candore G, Franceschi C, Licastro F, Colonna-Romano G, Cammà C, Lio D, Caruso C. Systematic review by meta-analyses on the possible role of TNF-alpha polymorphisms in association with Alzheimer's disease. **Brain Res Rev.** 2009 Oct;61(2):60-8.
  20. Weksler ME, Pawelec G, Franceschi C. Immune therapy for age-related diseases. **Trends Immunol.** 2009 Jul;30(7):344-50.
  21. Santoro A, Siviero P, Minicuci N, Bellavista E, Mishto M, Olivieri F, Marchegiani F, Chiamenti AM, Benussi L, Ghidoni R, Nacmias B, Bagnoli S, Ginestroni A, Scarpino O, Feraco E, Gianni W, Cruciani G, Paganelli R, Di Iorio A, Scognamiglio M, Grimaldi LM, Gabelli C, Sorbi S, Binetti G, Crepaldi G, Franceschi C. Effects of donepezil, galantamine and rivastigmine in 938 Italian patients with Alzheimer's disease: a prospective, observational study. **CNS Drugs.** 2010 Feb;24(2):163-76.
  22. Santoro A, Balbi V, Balducci E, Pirazzini C, Rosini F, Tavano F, Achilli A, Siviero P, Minicuci N,

Bellavista E, Mishto M, Salvioli S, Marchegiani F, Cardelli M, Olivieri F, Nacmias B, Chiamenti AM, Benussi L, Ghidoni R, Rose G, Gabelli C, Binetti G, Sorbi S, Crepaldi G, Passarino G, Torroni A, Franceschi C. Evidence for sub-haplogroup h5 of mitochondrial DNA as a risk factor for late onset Alzheimer's disease. **PLoS One**. 2010 Aug 6;5(8):e12037

23. Lescai F, Pirazzini C, D'Agostino G, Santoro A, Ghidoni R, Benussi L, Galimberti D, Federica E, Marchegiani F, Cardelli M, Olivieri F, Nacmias B, Sorbi S, Bagnoli S, Tagliavini F, Albani D, Martinelli Boneschi F, Binetti G, Forloni G, Quadri P, Scarpini E, Franceschi C. Failure to replicate an association of rs5984894 SNP in the PCDH11X gene in a collection of 1,222 Alzheimer's disease affected patients. **J Alzheimers Dis**. 2010;21(2):385-8.

24. Lescai F, Chiamenti AM, Codemo A, Pirazzini C, D'Agostino G, Ruaro C, Ghidoni R, Benussi L, Galimberti D, Esposito F, Marchegiani F, Cardelli M, Olivieri F, Nacmias B, Sorbi S, Tagliavini F, Albani D, Martinelli Boneschi F, Binetti G, Santoro A, Forloni G, Scarpini E, Crepaldi G, Gabelli C, Franceschi C. An APOE haplotype associated with decreased  $\epsilon 4$  expression increases the risk of late onset Alzheimer's disease. **J Alzheimers Dis**. 2011;24(2):235-45.

### STUDI SUL RUOLO DEL PROTEASOMA/IMMUNOPROTEASOMA E DELLE SUE VARIANTI GENETICHE NELL'INVECCHIAMENTO DEL CERVELLO E NELLE MALATTIE NEURO-DEGENERATIVE E NEURO-INFIAMMATORIE (M. DI ALZHEIMER, SCLEROSI MULTIPLA, EPILESSIA)

1. Mishto M, Bellavista E, Santoro A, Stolzing A, Ligorio C, Nacmias B, Spazzafumo L, Chiappelli M, Licastro F, Sorbi S, Pession A, Ohm T, Grune T, Franceschi C. Immunoproteasome and LMP2 polymorphism in aged and Alzheimer's disease brains. **Neurobiol Aging**. 2006 Jan;27(1):54-66.

2. Mishto M, Santoro A, Bellavista E, Sessions R, Textoris-Taube K, Dal Piaz F, Carrard G, Forti K, Salvioli S, Friguet B, Kloetzel PM, Rivett AJ, Franceschi C. A structural model of 20S immunoproteasomes: effect of LMP2 codon 60 polymorphism on expression, activity, intracellular localisation and insight into the regulatory mechanisms. **Biol Chem**. 2006 Apr;387(4):417-29.

3. Bellavista E, Mishto M, Santoro A, Bertoni-Freddari C, Sessions RB, Franceschi C. Immunoproteasome in *Macaca fascicularis*: no age-dependent modification of abundance and activity in the brain and insight into an in silico structural model. **Rejuvenation Res**. 2008 Feb;11(1):73-82.

4. Mishto M, Bellavista E, Ligorio C, Textoris-Taube K, Santoro A, Giordano M, D'Alfonso S, Listi F, Nacmias B, Cellini E, Leone M, Grimaldi LM, Fenoglio C, Esposito F, Martinelli-Boneschi F, Galimberti D, Scarpini E, Seifert U, Amato MP, Caruso C, Foschini MP, Kloetzel PM, Franceschi C. Immunoproteasome LMP2 60HH variant alters MBP epitope generation and reduces the risk to develop multiple sclerosis in Italian female population. **PLoS One**. 2010 Feb 18;5(2):e9287.

5. Mishto M, Ligorio C, Bellavista E, Martucci M, Santoro A, Giulioni M, Marucci G, Franceschi C. Immunoproteasome expression is induced in mesial temporal lobe epilepsy. **Biochem Biophys Res Commun**. 2011 Apr 29;408(1):65-70.

6. Bellavista E, Andreoli F, Parenti MD, Martucci M, Santoro A, Salvioli S, Capri M, Baruzzi A, Del Rio A, Franceschi C, Mishto M. Immunoproteasome in cancer and neuropathologies: a new therapeutic target? **Curr Pharm Des**. 2013;19(4):702-18.

### STUDI SUL GLIOBLASTOMA

1. Michelucci R, Pasini E, Meletti S, Fallica E, Rizzi R, Florindo I, Chiari A, Monetti C, Cremonini AM, Forlivesi S, Albani F, Baruzzi A; PERNO Study Group. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study--Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). **Epilepsia**. 2013 Oct;54 Suppl 7:86-91.

2. Visani M, de Biase D, Marucci G, Taccioli C, Baruzzi A, Pession A; PERNO Study Group. Definition of miRNAs expression profile in glioblastoma samples: the relevance of non-neoplastic brain reference. **PLoS One**. 2013;8(1):e55314.

3. de Biase D, Visani M, Morandi L, Marucci G, Taccioli C, Cerasoli S, Baruzzi A, Pession A; PERNO Study Group. miRNAs expression analysis in paired fresh/frozen and dissected formalin fixed and paraffin embedded glioblastoma using real-time pCR. **PLoS One**. 2012;7(4):e35596. 18.

### STUDI SUL RUOLO DEI RECETTORI DELL'ADENOSINA A3 NELL'APOPTOSI DI CELLULE ASTROGLIALI E SUL RUOLO PROTETTIVO DEI FULLERENI NELL'APOPTOSI DI CELLULE

**CEREBELLARI**

1. Abbracchio MP, Ceruti S, Barbieri D, Franceschi C, Malorni W, Biondo L, Burnstock G, Cattabeni F. A novel action for adenosine: apoptosis of astroglial cells in rat brain primary cultures. **Biochem Biophys Res Commun.** 1995 Aug 24;213(3):908-15.
2. Ceruti S, Barbieri D, Veronese E, Cattabeni F, Cossarizza A, Giammarioli AM, Malorni W, Franceschi C, Abbracchio MP. Different pathways of apoptosis revealed by 2-chloro-adenosine and deoxy-D-ribose in mammalian astroglial cells. **J Neurosci Res.** 1997 Feb 15;47(4):372-83.
3. Abbracchio MP, Rainaldi G, Giammarioli AM, Ceruti S, Brambilla R, Cattabeni F, Barbieri D, Franceschi C, Jacobson KA, Malorni W. The A3 adenosine receptor mediates cell spreading, reorganization of actin cytoskeleton, and distribution of Bcl-XL: studies in human astrogloma cells. **Biochem Biophys Res Commun.** 1997 Dec 18;241(2):297-304.
4. Abbracchio MP, Ceruti S, Brambilla R, Franceschi C, Malorni W, Jacobson KA, von Lubitz DK, Cattabeni F. Modulation of apoptosis by adenosine in the central nervous system: a possible role for the A3 receptor. Pathophysiological significance and therapeutic implications for neurodegenerative disorders. **Ann N Y Acad Sci.** 1997 Oct 15;825:11-22.
5. Ceruti S, Franceschi C, Barbieri D, Malorni W, Camurri A, Giammarioli AM, Ambrosini A, Racagni G, Cattabeni F, Abbracchio MP. Apoptosis induced by 2-chloro-adenosine and 2-chloro-2'-deoxy-adenosine in a human astrocytoma cell line: differential mechanisms and possible clinical relevance. **J Neurosci Res.** 2000 May 1;60(3):388-400.
6. Bisaglia M, Natalini B, Pellicciari R, Straface E, Malorni W, Monti D, Franceschi C, Schettini G. C3-fullero-tris-methanodicarboxylic acid protects cerebellar granule cells from apoptosis. **J Neurochem.** 2000 Mar;74(3):1197-204.

**STUDI DI NEURO-ENDOCRINOLOGIA E NEUROBIOLOGIA COMPARATA DELLA RISPOSTA ALLO STRESS**

1. Ottaviani E, Petraglia F, Montagnani G, Cossarizza A, Monti D, Franceschi C. Presence of ACTH and beta-endorphin immunoreactive molecules in the freshwater snail *Planorbarius comeus* (L.) (Gastropoda, Pulmonata) and their possible role in phagocytosis. **Regul Pept.** 1990 Jan;27(1):1-9.
2. Ottaviani E, Cossarizza A, Ortolani C, Monti D, Franceschi C. ACTH-like molecules in gastropod molluscs: a possible role in ancestral immune response and stress. **Proc Biol Sci.** 1991 Sep 23;245(1314):215-8.
3. Ottaviani E, Caselgrandi E, Petraglia F, Franceschi C. Stress response in the freshwater snail *Planorbarius comeus* (L.) (Gastropoda, Pulmonata): interaction between CRF, ACTH, and biogenic amines. **Gen Comp Endocrinol.** 1992 Sep;87(3):354-60.
4. Ottaviani E, Caselgrandi E, Franchini A, Franceschi C. CRF provokes the release of norepinephrine by hemocytes of *Viviparus ater* (Gastropoda, Prosobranchia): further evidence in favour of the evolutionary hypothesis of the mobile immune-brain. **Biochem Biophys Res Commun.** 1993 May 28;193(1):446-52.
5. Ottaviani E, Capriglione T, Franceschi C. Invertebrate and vertebrate immune cells express pro-opiomelanocortin (POMC) mRNA. **Brain Behav Immun.** 1995 Mar;9(1):1-8.
6. Ottaviani E, Franceschi C. The neuroimmunology of stress from invertebrates to man. **Prog Neurobiol.** 1996 Mar-Apr;48(4-5):421-40.
7. Ottaviani E, Franchini A, Franceschi C. Pro-opiomelanocortin-derived peptides, cytokines, and nitric oxide in immune responses and stress: an evolutionary approach. **Int Rev Cytol.** 1997;170:79-141.
8. Ottaviani E, Valensin S, Franceschi C. The neuro-immunological interface in an evolutionary perspective: the dynamic relationship between effector and recognition systems. **Front Biosci.** 1998 Apr 16;3:d431-5.
9. Ottaviani E, Malagoli D, Franceschi C. Common evolutionary origin of the immune and neuroendocrine systems: from morphological and functional evidence to in silico approaches. **Trends Immunol.** 2007 Nov;28(11):497-502.
10. Vitale G, Salvioli S, Franceschi C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. **Nat Rev Endocrinol.** 2013 Apr;9(4):228-40.

Aree di expertise e possibile contributo alla Vision e alla

**MODELLI.** La mia esperienza scientifica fondamentale riguarda lo studio delle basi biologiche dell'invecchiamento e della longevità umana e delle maggiori malattie età-associate.

Mission dell'IRCCS "ISTITUTO  
DELLE SCIENZE  
NEUROLOGICHE" di Bologna

A questo riguardo ho ampiamente esplorato una serie di domini (immunologia, genetica) che mi hanno consentito, tra l'altro, di proporre la teoria dell'**INFLAMMAGING** che suggerisce come uno dei fenomeni fondamentali dell'invecchiamento è lo sviluppo nel tempo di uno stato infiammatorio cronico, di basso grado che rappresenta una **componente patogenetica fondamentale delle malattie età-associate**. Le maggiori patologie neurodegenerative e neuro-infiammatorie associate all'età rientrano in questo quadro.

In questo scenario più recentemente mi sono convinto che la complessità delle patologie età-associate e del fenotipo "invecchiamento" e "longevità" richiedeva **modelli adeguati ed un approccio strategico integrato** capace di applicare in modo comprensivo e sistemico **le più avanzate tecnologie (omiche)**, da affiancare ai tradizionali strumenti di biologia e genetica molecolare.

Come noto, **la individuazione di modelli adeguati alle domande scientifiche che ci si pone è fondamentale** e, per quanto mi riguarda, il modello più importante che ho messo a fuoco e perseguito negli ultimi due decenni è stato quello rappresentato da **fenotipi estremi**, ovvero da coorti di **soggetti centenari (100+) e semi-supercentenari (105+) e loro figli**. Si tratta soggetti che rappresentano un fenotipo raro (100+) o estremamente raro (105+) che, nella maggior parte dei casi, hanno evitato o largamente postposto le maggiori patologie età-associate mantenendo un buono stato sia fisico che cognitivo (assenza di demenza). I nostri dati e quelli della letteratura suggeriscono che è probabilmente questa capacità di sfuggire alle maggiori patologie la ragione più importante del loro invecchiamento in salute e della loro longevità.

Sulla base di questo assunto abbiamo recentemente proposto **i centenari ed i 105+ come super-controlli per studi sulle basi biologiche e la patogenesi delle patologie età-associate** (Garagnani *et al.*, 2013).

**La presenza nei centenari di fattori di rischio** genetici, epigenetici, metabolici, per patologie età-associate (dalla demenza al diabete) che essi di fatto *non* hanno sviluppato fa ritenere che tali fattori di rischio *non* siano particolarmente robusti e non abbiano per sé la capacità di determinare il fenotipo (la malattia) e/o che abbiano bisogno di altri fattori ambientali o legati allo stile di vita per potersi esprimere. Viceversa **l'assenza nei centenari e 105+ di tali fattori di rischio** per malattie età-correlate fa ritenere che essi abbiano verosimilmente un potente ruolo biologico nella determinazione del fenotipo patologico e nella protezione dei centenari da tali patologie. Come **prova di principio** abbiamo recentemente verificato questa ipotesi in uno studio su una serie di polimorfismi genetici che **studi su tutto il genoma ("genome-wide")** indicavano come significativamente associati al diabete di tipo 2. Abbiamo dimostrato che un numero relativamente limitato di centenari (n.229) ha una potenza statistica equivalente a parecchie migliaia di classici controlli di pari età e sesso, confermando la straordinaria potenza del fenotipo estremo dei centenari per lo studio delle malattie ove l'età è uno dei maggiori fattori di rischio.

Inoltre, tutta una serie di dati della letteratura, compresi i nostri, è concorde nell'indicare che **i figli dei 100+ presentano uno stato di salute** (capacità fisiche e cognitive; numero di patologie e di farmaci assunti) **significativamente migliore di soggetti appartenenti alla stessa coorte** (della stessa età) **ma nati da genitori non longevi**. Il vantaggio dello studio dei figli dei 100+ e 105+ e dei loro controlli di pari età nati da genitori non longevi sta anche nel fatto che **possono essere seguiti longitudinalmente** per validare nel tempo i possibili marcatori di rischio e/o di protezione individuati.

**Gli studi longitudinali di specifiche coorti sono oggi ritenuti il "gold standard" delle ricerche biogerontologiche e geriatriche sull'invecchiamento e le relative patologie.**

Per concludere, il modello dei 100+, dei 105+ e dei loro figli rappresenta uno dei più potenti strumenti a nostra disposizione per capire le complesse basi biologiche (familiari/genetiche, ambientali) non solo della longevità ma anche delle malattie età-correlate, comprese le maggiori patologie neurologiche.

Infatti, considerazioni analoghe si possono fare relativamente a pazienti affetti da importanti patologie neurologiche età-associate (Alzheimer, Parkinson, per non citarne che alcune) dove **coorti di pazienti e dei loro figli** (soggetti a più alto rischio per motivi genetici e non genetici) **potrebbero rappresentare importanti modelli da perseguire e seguire nel tempo** (studi longitudinali).

**BANCHEBIOLOGICHEEBANCHEDATI.** Ho dedicato a questo aspetto una parte rilevante della mia attività scientifica. Infatti, la controparte dei modelli è il reclutamento dei soggetti/pazienti affetti dalla patologia di interesse, la loro caratterizzazione fenotipica e **la raccolta sistematica e secondo procedure standardizzate di campioni biologici** (sangue intero, plasma, siero, cellule, DNA, RNA, saliva, urine e feci) accompagnata dai relativi **consensi informati** ottenuti nel rispetto delle precise direttive bioetiche e legali oggi tassativamente richieste che ne permettano l'uso per tutta una serie di studi presenti e futuri. Come ben sanno molti colleghi dell'IRCCS "Istituto delle Scienze Neurologiche" si tratta di **investimenti strategici** che rappresentano la necessaria **infrastruttura** per qualunque attività scientifica di eccellenza (compresi studi longitudinali) e che danno precisi vantaggi nelle

richieste di fondi nazionali ed europei, e che consente la partecipazione a consorzi e meta-analisi internazionali.

A questa attività, che potrebbe essere implementata e perseguita in modo sistematico, potrei dare il mio contributo secondo quanto ho appreso nel corso di numerosi progetti nazionali ed europei che ho coordinato e coordino, e che hanno richiesto il reclutamento e la caratterizzazione di migliaia di soggetti/pazienti di diversa età.

**BIOMARCATORI.** Ho dedicato una parte importante della mia attività scientifica alla individuazione di **biomarcatori capaci di distinguere età cronologica e età biologica** dei singoli individui, così da individuare precocemente soggetti a rischio di invecchiamento accelerato e quindi a maggiore rischio di sviluppare patologie età-associate. Dopo molti anni abbiamo individuato (e pubblicato) quelli che risultano essere **due biomarcatori** che sono risultati i più potenti tra oltre 300 studiati nell'ambito del grande progetto Europeo MARK-AGE di cui facciamo parte e che ha coinvolto parecchie migliaia di soggetti (di età compresa tra i 35 e i 74 anni) in tutta Europa. L'individuazione di questi biomarcatori è **il risultato della applicazione di metodologie altamente performanti (high-throughput) di epigenetica e di glicomica** (Dall'olio et al., 2013; Garagnani et al., 2012).

Una nuova serie di biomarcatori di grande interesse è rappresentata dai **microRNA** ed in particolare da quelli **circolanti** che sembrano rappresentare una nuova modalità di segnalazione tra cellule ed organi diversi e potenziali nuovi biomarcatori e bersagli di terapie innovative. Abbiamo recentemente individuato quelli che abbiamo chiamato **inflamma-miR** ovvero microRNA che sembrano implicati in tre fenomeni fondamentali per l'invecchiamento, ovvero la senescenza cellulare, l'inflammaging e la crescita neoplastica (Olivieri et al., 2013).

Tali biomarcatori, che sembrano essere correlati con lo stato di salute sia fisico che cognitivo, **potrebbero essere molto utili anche nel settore di malattie neuro-infiammatorie** quali (ad esempio) la **demenza ed il declino cognitivo dell'anziano**.

**L'APPROCCIO INTEGRATO DELLA "SYSTEMS MEDICINE" DELL'INVECCHIAMENTO E DELLE PATOLOGIE ETÀ-CORRELATE.** Un caposaldo degli studi sulla patogenesi delle varie malattie è quello cosiddetto basato su precise ipotesi ("hypothesis-driven") che ha dato e continua a dare frutti straordinari. Oltre a questo approccio, e tenendo conto della summenzionata complessità dell'invecchiamento e delle relative patologie, ho recentemente applicato una serie di **tecnologie avanzate che consentono di misurare sullo stesso campione biologico centinaia di migliaia se non milioni di variabili** contemporaneamente ("**omiche**"). Questo approccio ci ha permesso di identificare precisi e specifici **profili di invecchiamento in salute**, con risultati del tutto inattesi rispetto a più classici approcci hypothesis-driven, che rimangono tuttavia di straordinario interesse. Ad esempio lo studio della metilazione del DNA a livello di tutto il genoma (**epigenoma**) ci ha permesso non solo di osservare e descrivere per la prima volta i cambiamenti che avvengono con l'età relativi alla metilazione delle zone codificanti (geni e promotori) e non codificanti (sequenze ripetute) del DNA ma anche di identificare uno dei sopramenzionati, potenti biomarcatori che certamente non avremmo individuato con altri metodi.

Nel mio laboratorio, in collaborazione con gruppi italiani ed europei (compresi alcuni di UNIBO) ed usando classici microarrays, abbiamo studiato le modificazioni dell'espressione genica che avvengono nel corso dell'età (**trascrittoma**) nelle cellule del sangue e stiamo facendo studi simili utilizzando tecniche ancora più avanzate (RNAseq) su biopsie muscolari. Abbiamo inoltre fatto simili studi riguardo al **microbiota intestinale** (100 trilioni di batteri che contengono complessivamente un numero di geni 100 volte quello dell'uomo; **metagenomica**) ed all'**universo dei metaboliti presenti nel siero, plasma e urine** (diverse migliaia di composti; **metabolomica**). Sempre in questa ottica stiamo facendo studi di sequenziamento dell'intero genoma dei soggetti 105+ con una copertura molto alta.

Il grande vantaggio di questi studi "omici" è inoltre quello di individuare nuove/inaspettate regioni del genoma, e/o geni (**geni candidati**) e/o reti geniche (pathways) emerse come particolarmente importanti e come potenziali target di terapie innovative sulle quali fare studi meccanicistici di biologia e genetica molecolare.

L'approccio "omico" richiede una **notevole capacità di analisi dei dati ad alta dimensionalità prodotti** e quindi di investire in giovani studiosi da avviare allo studio della bioinformatica e delle necessarie statistiche/matematiche avanzate.

**LE CELLULE STAMINALI E LA MEDICINA RIGENERATIVA.** Un grande consorzio europeo di cui

facciamo parte ha vinto recentemente un progetto ("HUMAN") che ha come scopo quello di **dare significato biologico alle varianti genetiche che studi genome-wide indicano essere associati con il rischio di diverse patologie età-associate** ma che conferiscono un rischio troppo basso per essere di utilità clinica ed il cui ruolo biologico è spesso sconosciuto. A questo scopo utilizzeremo **fibroblasti di soggetti 105+** (biopsie cutanee) da noi studiati (eccezionalmente privi di patologie età-associate; fenotipo estremo fisiologico) per produrre **cellule iPS (induced Pluripotent Stem)** che verranno successivamente **ri-differenziati a epatociti e beta-cellule pancreatiche** con le quali costruire **"topi umanizzati"** con fegato e pancreas umano, da confrontare con organi ottenuti da iPS provenienti da pazienti con diabete di tipo 2 con complicanze (fenotipo estremo patologico).

**RISORSE RICERCA E FONDI.** Per poter portare avanti le ricerche sopra-menzionate ho speso parecchia parte del mio tempo nella scrittura di progetti e nella richiesta di finanziamenti ad agenzie nazionali ed internazionali. **Ho acquisito una particolare esperienza nel settore dei progetti finanziati dalla Commissione Europea**, come testimoniato dai progetti di cui sono stato (progetto GEHA) o sono (progetto NU-AGE) coordinatore e dai numerosi altri nei quali partecipo come partner.