

## S.C. Medicina Rigenerativa

**Un modello tissutale tridimensionale per lo studio dell'interazione di cellule tumorali con il microambiente dell'osso**

*Linea di ricerca:* 2 - Interazioni Tumore-Ospite

*Programma:* a - Ruolo del microambiente tumorale nella progressione neoplastica

*Responsabile scientifico:* Ranieri Cancedda

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Sara Tavella, Paolo Pirani

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* osso; metastasi; cellula staminale; coltura cellulare; microambiente

*Altri Enti coinvolti:* Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare, IBFM, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Genova/Milano (F. Descalzi); Dipartimento di Oncologia, Biologia e Genetica, Università di Genova (M. Mastrogiacomo, R. Tasso, D. Costa, A. Ruggiu)

*Tipologia progetto:* tecnologie abilitanti

*Area di interesse:* descrittiva a fini conoscitivi

*Soggetti cofinanziatori:* Commissione Europea

### *Background*

Lo scheletro è un sito di elezione per le metastasi di tumori del seno, della prostata, del polmone e di mielomi multipli. Le metastasi ossee spesso progrediscono con elevata patologia correlata con perdita ossea nei tumori osteolitici o aumento di deposizione ossea nei tumori blastici, e accompagnata da dolore osseo, ipercalcemia, fratture, e compressione della colonna vertebrale. Le metastasi ossee sono particolarmente pericolose perché la diagnosi negli stadi iniziali è resa difficile dalla natura dell'osso ed in stadi tardivi la possibilità di cura è molto diminuita. La scarsa accessibilità del tessuto osseo impedisce anche una piena comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari che regolano la colonizzazione da parte di cellule cancerogene. Per studiare in vitro questi fenomeni ed in particolare le interazioni fra cellule tumorali, cellule dell'osso e la stessa matrice ossea, le classiche colture cellulari in "monolayer" non rappresentano un sistema ideale perché non presentano la complessità dell'architettura del tessuto osseo e sono quindi molto più accessibili da parte delle cellule tumorali. D'altra parte i modelli animali che sviluppano tumori ossei non permettono di cogliere la fase critica iniziale della metastasi. Per questi motivi modelli tridimensionali sviluppati nel campo dell'ingegneria dei tessuti potrebbero essere un sistema importante per lo studio delle metastasi tumorali.

Al fine di studiare i meccanismi cellulari e molecolari che governano la formazione di metastasi nel tessuto osseo, ci avvarremo di un modello di osso ingegnerizzato in vitro e di un modello murino di formazione di tessuto osseo ectopico. Entrambi i modelli sono stati sviluppati nel nostro laboratorio

I modelli consistono nella combinazione di cellule di origine mesenchimale con caratteristiche osteogeniche o osteoblasti differenziati ed appropriati biomateriali osteoinduttivi in grado di dare origine a tessuto osseo. I biomateriali hanno la funzione di fornire un supporto tri-dimensionale che consente l'attecchimento e l'aggregazione delle cellule impiantate. Il tessuto che si viene a differenziare in tali impianti ricapitola gli stadi dello sviluppo del tessuto osseo osservati in vivo, compreso il differenziamento da osteoblasti ad osteociti interconnessi all'interno di una matrice ossea mineralizzata. Questi modelli ci permetteranno, sia in vitro che in vivo, di studiare e caratterizzare le interazioni esistenti tra cellule tumorali in grado di generare metastasi ossee e il tessuto osseo.

### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

Obiettivo generale del progetto è lo studio delle interazioni cellulari e del microambiente che si viene creare durante il processo di metastasi delle cellule tumorali nell'osso.

Verranno condotti esperimenti in vitro atti a riprodurre le interazioni esistenti tra microambiente mineralizzato e cellule tumorali. Le combinazioni di osteoblasti/biomateriali verranno utilizzate, in sistemi di co-culture tridimensionali con cellule tumorali al fine di analizzarne l'interazione e di isolare potenziali fattori coinvolti nel processo di metastatizzazione del tessuto osseo da parte di cellule neoplastiche.

Inoltre verrà effettuato l'impianto ectopico di combinazioni di osteoblasti/biomateriali in topi immunocompromessi e immunocompetenti singenici. Gli impianti verranno mantenuti nel topo per 8 settimane per permettere la completa formazione di un tessuto osseo organizzato all'interno dei pori dell'impianto. A tempi intermedi ai topi così impiantati verranno inoculate sistematicamente linee di cellule tumorali al fine di valutare l'attecchimento delle linee stesse nella zona di formazione di tessuto osseo. Gli impianti verranno poi analizzati al fine di studiare le interazioni fra cellule tumorali e osso ectopico (metastasi, isolamento di fattori rilasciati, isolamento e caratterizzazione di cellule presenti nell'impianto).

L'analisi dei campioni sarà fatta sia con tecniche di biologia cellulare, molecolare e morfologiche classiche, sia con tecniche di imaging avanzate (microscopia a deconvoluzione e microtomografia).

## Programmazione 2009-2001

### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

Lo sviluppo di un modello in vitro ed in vivo di "homing" ed invasione tumorale è potenzialmente di grosso aiuto nello studio dei meccanismi che guidano i processi metastatici, rendendo così possibile lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

1) Sviluppo di un modello in vitro di tessuto osseo basato sulla co-coltura di colture primarie di osteoblasti e osteoclasti murini seminati su un supporto ceramico poroso di ridotte dimensioni (1,1 mm di spessore, 9 mm di diametro). Il biomateriale che sarà utilizzato è una ceramica costituita per il 67% da tricalciofosfato stabilizzato con silicio e per il 33% da idrossiapatite/beta-tricalciofosfato. Le sue caratteristiche chimico-fisiche la rendono osteoinduttiva e riassorbibile, facendone un sostituto ideale del tessuto osseo. In questo progetto utilizzeremo il nostro modello per studiare i processi biologici che governano il reclutamento di cellule tumorali da parte del microambiente osseo e l'invasione delle cellule tumorali nel tessuto osseo stesso.

Osteoblasti e osteoclasti murini verranno seminati sul supporto poroso ceramico e co-coltivati per 40 giorni in un terreno di coltura addizionato con fattori specifici per la stimolazione osteogenica per consentire lo sviluppo in vitro di matrice ossea. In seguito si valuterà l'effetto dell'ulteriore aggiunta di terreni di coltura condizionati da cellule tumorali e la capacità di diverse linee tumorali di infiltrarsi e integrarsi nel tessuto neo-formato. Saranno create linee tumorali stabili esprimenti luciferasi al fine di distinguerle facilmente dalle cellule normali dell'osso ricostituito e meglio valutare il loro grado di attecchimento.

Terminato il periodo di coltura si analizzerà il tessuto neo-formato tramite analisi istologiche e di micro-CT. La presenza di cellule tumorali all'interno del modello verrà studiata mediante analisi immunoistochimiche e microscopia a fluorescenza. Una particolare attenzione verrà posta sullo studio dei processi differenziativi di osteoblasti e osteoclasti, cercando così di valutare l'effetto dei diversi fattori prodotti dalle cellule tumorali. A tal fine, verranno eseguite diverse analisi di Real Time RT-PCR tese a monitorare l'espressione di diversi geni chiave dei due processi differenziativi.

2) "Homing" e potenziale metastatico delle cellule tumorali. Parallelamente saranno condotte diverse sperimentazioni in vivo per valutare l'effetto del differenziamento del tessuto osseo sulla capacità di homing delle cellule tumorali nel tessuto neoformato avvalendoci di un modello murino di formazione ectopica di tessuto osseo sviluppato nel nostro laboratorio. Tale modello consiste nell'impianto sottocute di combinazioni di cellule di origine mesenchimale con caratteristiche osteogeniche ed appropriati biomateriali osteoinduttivi in topi riceventi immunocompromessi. I biomateriali hanno la funzione di fornire un supporto tri-dimensionale tale da consentire l'attecchimento e l'aggregazione delle cellule impiantate. In particolare, verranno utilizzati osteoblasti derivanti da teca cranica di topi C57Bl/6, in grado di dare origine a tessuto osseo dopo 8 settimane all'interno dei pori contenuti all'interno degli stessi supporti ceramici utilizzati per gli studi in vitro. Il tessuto che si viene a differenziare in tali impianti ricapitola gli stadi dello sviluppo del tessuto osseo osservati in vivo, compreso il differenziamento da osteoblasti ad osteociti interconnessi all'interno di una matrice ossea mineralizzata.

Ai topi così impiantati, a diversi tempi dopo l'impianto, verranno inoculate sistematicamente cellule di linee di cellule tumorali per studiare le interazioni tra cellule neoplastiche e tessuto osseo a differenti stadi di sviluppo. Saranno usate linee tumorali stabili esprimenti luciferasi al fine di valutare il loro grado di attecchimento tramite tecniche di in vivo imaging.

Parte dei campioni saranno processati istologicamente, analizzando la morfologia e il grado di vascolarizzazione degli impianti tramite colorazioni specifiche, mentre le interazioni tra le differenti componenti cellulari saranno analizzate tramite analisi immunoistochimica condotta utilizzando anticorpi specifici. Le cellule contenute nell'impianto verranno isolate ed analizzate.

Risultati attesi nel primo anno: co-colture tridimensionali in vitro.

In particolare:

- 1) creazione di linee tumorali stabili esprimenti luciferasi
- 2) studio della capacità di diverse linee tumorali di infiltrarsi e integrarsi nel tessuto neo-formato in vitro. Immunoistochimica e microscopia a fluorescenza per caratterizzare le cellule e il microambiente all'interno del tessuto.
- 3) isolamento di fattori da terreni di coltura condizionati da cellule tumorali capaci di favorirne la migrazione e l'insediamento.

### *Track record*

Cedola A.-Mastrogiacomo M.-Burghammer M.-Komlev V.-P G.-Favia A.-Cancedda R.-Rustichelli F.-Lagomarsino S.  
Engineered bone from bone marrow stromal cells: a structural study by an advanced X-ray microdiffraction technique.  
Phys. Med. Biol. 51:N109/N116, 2006

Komlev VS.-Peyrin F.-Mastrogiacomo M.-Cedola A.-Papadimitropoulos A.-Rustichelli F.-Cancedda R.  
Kinetics of in vivo bone deposition by bone marrow stromal cells into porous calcium phosphate scaffolds: a X-ray computed microtomography study.  
Tissue Eng. 12:3449/3458, 2006

Mastrogiacomo M.-Scaglione S.-Martinetti R.-Dolcini L.-Beltrame F.-Cancedda R.-Quarto R.  
Role of scaffold internal structure on in vivo bone formation in macro porous calcium phosphate bioceramics.  
Biomaterials 27(17):3230/3237, 2006

Ulivi V.-Tutolo G.-Mallein-Gerin F.-Daga A.-Cancedda R.-Descalzi Cancedda F.  
A common pathway in differentiation and inflammation: p38 mediates expression of the acute phase SIP24 iron binding lipocalin in chondrocytes.  
J. Cell Physiol. 206(3):728/737, 2006

## Programmazione 2009-2001

Cancedda R.-Cedola A.-Giuliani A.-Komlev V.-Lagomarsino S.-Mastrogiacomo M.-Peyrin F.-Rustichelli F.  
Bulk and interface investigations of scaffolds and tissue engineered bones by X-ray microtomography and X-ray microdiffraction.  
Biomaterials 28(15):2505/2524, 2007

Cedola A.-Mastrogiacomo M.-Lagomarsino S.-Cancedda R.-Guagliardi A.-Giannini C.-Ladina M.-Burghammer M.-Rustichelli F.-Komlev V.  
Orientation of mineral crystals by collagen fibers during in vivo bone engineering: an X-ray diffraction imaging study.  
Spectrochim. Acta B Atomic Spectrosc. 62(6-7):642/647, 2007

Guagliardi A.-Giannini C.-Ladisa M.-Lamura A.-Laudadio M.-Cedola A.-Lagomarsino S.-Cancedda R.  
Canonical correlation and quantitative phase analysis of microdiffraction patterns in bone tissue engineering.  
J. Appl. Cryst. 40:865/873, 2007

Mastrogiacomo M.-Papadimitropoulos A.-Cedola A.-Peyrin F.-Giannoni P.-Pearce S.G.-Alini M.-Giannini C.-Guagliardi A.-Cancedda R.  
Engineering of Bone using Bone Marrow Stromal Cells and a Silicon-Stabilized Tricalcium Phosphate Bioceramic: evidence for a coupling between Bone Formation and Scaffold Resorption.  
Biomaterials 28:1376/1384, 2007

Papadimitropoulos A.-Mastrogiacomo M.-Peyrin F.-Molinari E.-Komlev V.S.-Rustichelli F.-Cancedda R.  
Kinetics of in vivo bone deposition by bone marrow stromal cells within a resorbable porous calcium phosphate scaffold: an X-ray computed microtomography study.  
Biotech. Bioeng. 98(1):271/281, 2007

Peyrin F.-Mastrogiacomo M.-Cancedda R.-Martinetti R.  
Sem and 3D synchrotron radiation microtomography in the study of bioceramic scaffolds for tissue engineering applications.  
Biotech. Bioeng. 97(3):638/648, 2007

Muraglia A.-Perera M.-Verardo S.-Liu Y.-Cancedda R.-Quarto R.-Corte G.  
DLX5 overexpression impairs osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells.  
Eur. J. Cell Biol. 87(10):751/761, 2008

Ulivi V.-Cancedda R.-Descalzi F.  
15-Deoxy-Delta12,14-Prostaglandin J2 inhibits the synthesis of the acute phase protein SIP24 in cartilage: involvement of COX-2 in resolution of inflammation.  
J. Cell Physiol. 217(2):433/441, 2008

Ulivi V.-Giannoni P.-Gentili C.-Cancedda R.-Descalzi F.  
p38/NF-kB dependent expression of COX-2 during differentiation and inflammatory response of chondrocytes.  
J. Cell. Biochem. 104(4):1393/1406, 2008

Tasso R.-Augello A.-Caridà M.-Postiglione F.-Tibiletti M.G.-Bernasconi B.-Astigiano S.-Fais F.-Truini M.-Cancedda R.-Pennesi G.  
Development of sarcomas in mice implanted with mesenchymal stem cells seeded onto bioscaffolds.  
Carcinogenesis 30(1):150/157, 2009

Tortelli F.-Cancedda R.  
Three-dimensional cultures of osteogenic and chondrogenic cells: A tissue engineering approach to mimic bone and cartilage in vitro.  
Eur. Cell. Mater. 17:1/14, 2009

Guagliardi A.-Giannini C.-Cedola A.-Mastrogiacomo M.-Ladisa M.-Cancedda R.  
Towards the X-ray microdiffraction imaging of bone and tissue-engineered bone.  
Tissue Eng. Part B, in press

Komlev V.-Mastrogiacomo M.-Peyrin F.-Cancedda R.-Rustichelli F.  
X-Ray synchrotron radiation pseudo-holotomography as a new imaging technique to investigate angio- and microvasculogenesis with no usage of contrast agents.  
Tissue Eng. Part C Methods, in press

Tasso R.-Augello A.-Boccardo S.-Salvi S.-Caridà M.-Postiglione F.-Fais F.-Truini M.-Cancedda R.-Pennesi G.  
Recruitment of a host's osteoprogenitor cells by exogenous mesenchymal stem cells seeded onto porous ceramic.  
Tissue Eng. Part A, in press

Tortelli F.-Pujic N.-Liu Y.-Laroche N.-Vico L.-Cancedda R.  
Osteoblast and osteoclast differentiation in an in vitro three-dimensional model of bone.  
Tissue Eng. Part A, in press

## Programmazione 2009-2001

Zaky SH.-Cancedda R.  
Engineering craniofacial structures: facing the challenge.  
J. Dent. Res., in press

### **29A, un nuovo trascritto della RNA polimerasi III in grado di indurre il differenziamento e inibire la malignità delle cellule di neuroblastoma**

*Linea di ricerca:* 3 - Ottimizzazione e personalizzazione delle strategie terapeutiche

*Programma:* a - Definizione del profilo di rischio individuale in pazienti con neoplasia in fase iniziale o avanzata

*Responsabile scientifico:* Aldo Pagano

*Altro personale della struttura partecipante al progetto:* Sara Tavella

*Anno di inizio:* 2009

*Durata:* 36 mesi

*Parole chiave:* neuroblastoma; RNA polimerasi III; differenziamento; antiblastici

*Altri Enti coinvolti:* Dipartimento di Oncologia Biologia e Genetica, Università di Genova (M. Castelnuovo, S. Garritano, I. Penna, J. Bruzzone)

*Tipologia progetto:* preclinica

*Area di interesse:* diagnostica

*Soggetti cofinanziatori:* MIUR

#### *Background*

Una serie di recenti esperimenti ci ha incoraggiato nello studio di una nuova molecola da noi scoperta (l'RNA non codificante 29A) come possibile agente in grado di differenziare i tumori e di provocarne la reversione ad un comportamento benigno. Abbiamo infatti chiaramente dimostrato che la sintesi di questo RNA guida le cellule di neuroblastoma ad un fenotipo differenziato non maligno e di tipo neurone-simile dove la cellula cancerosa riacquisisce alcune delle capacità eccitatorie di una cellula nervosa normale. Utilizzando un modello murino abbiamo dimostrato anche in vivo la grande capacità di 29A di contrastare la malignità dei tumori e di riportare le cellule ad una crescita dipendente dall'ancoraggio, caratteristica che le cellule maligne avevano perso durante la loro trasformazione cancerosa.

#### *Obiettivo generale del progetto ed eventuali obiettivi secondari*

In generale questo progetto ha come obiettivo il differenziamento del tumore neuroblastoma ad un fenotipo non maligno sfruttando l'azione di un RNA non codificante trascritto dall'RNA polimerasi (pol) III biologicamente attivo in questo tipo di cellule tumorali. Lo scopo finale di questa ricerca è quindi la messa a punto di una possibile terapia per il neuroblastoma basata sull'induzione del differenziamento delle cellule cancerose ad un fenotipo non maligno; tale terapia sarebbe da associare alle comuni terapie antiblastiche attualmente utilizzate contro il neuroblastoma. Nel dettaglio i nostri scopi sono: 1) l'identificazione dettagliata del ruolo giocato da 29A nell'inibizione della tumorigenesi, 2) l'identificazione di possibili farmaci in grado di promuovere una specifica attivazione dell'espressione di 29A, 3) la valutazione della correlazione quantitativa tra l'espressione di 29A, la malignità e la prognosi del tumore al fine di validare le misure dell'espressione di 29A come utili nella prognosi.

#### *Impatto assistenziale certo o potenziale*

Gli aspetti realisticamente più promettenti di questo progetto sono legati a due possibili applicazioni dei nostri risultati: la prima è quella di un uso del livello di espressione di 29A quale marcatore di prognosi che indichi i possibili sviluppi del tumore e che suggerisca i livelli di farmaco da usare; la seconda è la possibilità di mettere a punto una terapia basata sull'induzione farmacologica dell'espressione di 29A che dovrebbe portare all'attacco di quelle cellule staminali del cancro che normalmente eludono l'azione dei farmaci antiblastici comunemente usati in terapia.

#### *Attività programmate 2009-2011 e risultati attesi*

Abbiamo recentemente isolato, in una localizzazione cromosomica associata ad un'attività oncosoppressiva e coinvolta nello sviluppo del neuroblastoma, un nuovo RNA non codificante di particolare interesse nello studio del neuroblastoma, 29A (De Preter K: et al., BMC Genomics, 2005) (Pagano A. et al., 2007; Dieci G., et al., TIG 2007). Abbiamo dimostrato che 29A gioca un ruolo nel controllo della malignità del neuroblastoma, portando cellule altamente maligne come quelle di questa tipologia di tumore ad un fenotipo più differenziato con una morfologia simil-neuronale e scarsamente maligne. In questo progetto proponiamo:

1) L'analisi dettagliata del ruolo di 29A nella tumorigenesi.

I risultati dei nostri recenti esperimenti suggeriscono che 29A giochi un ruolo chiave nella regressione dei tumori di neuroblastoma. Ci proponiamo di generare nuove linee cellulari permanentemente transfettate che sovraesprimano 29A, in cellule IMR32, SH-SY-5Y, LAN-5 e di ripetere con queste ultime gli esperimenti già effettuati sulla linea SKNB2 al fine di analizzare il ruolo di 29A nel contrastare la malignità in diverse linee cellulari di neuroblastoma.

## Programmazione 2009-2001

2) L'identificazione di possibili farmaci in grado di promuovere una selettiva attivazione dell'espressione di 29A mediante un approccio SOSA (Selective Optimization of Side Activity).

La seconda fase del progetto sarà focalizzata sull'identificazione di piccole molecole permeabili alla membrana cellulare in grado di modulare l'espressione di 29A. A tal proposito in questo progetto utilizzeremo una library (Prestwick Library of Chemical Compounds) composta da 1200 molecole già validate per il loro utilizzo in terapia sull'uomo. A questo scopo utilizzeremo un "approccio di tipo SOSA" (C.G. Wermuth, J. Med. Chem. 2004, 47, 1303-1314) che consiste nel testare un numero limitato di molecole altamente differenti tra di loro, già validate per l'utilizzo sull'uomo. In questo modo se le molecole così isolate hanno sufficiente affinità per il loro target possono immediatamente essere testate su pazienti.

3) Valutazione di una possibile correlazione tra l'espressione di 29A, la malignità e la prognosi del tumore

Questa parte del progetto si propone di utilizzare la Biobanca Italiana del Neuroblastoma, che comprende la più vasta collezione di campioni di neuroblastoma disponibili in Italia. Ci proponiamo di utilizzare le collezioni di RNA depositate nella biobanca, al fine di misurare il livello di espressione di 29A in campioni appartenenti a tumori di differenti stadi. Dal momento che abbiamo riscontrato, nei nostri esperimenti in vivo che l'espressione di 29A contrasta la malignità di questo tumore misureremo in espianti umani di neuroblastoma l'espressione di diversi marcatori molecolari al fine di identificare meglio in vivo le caratteristiche di queste cellule. Incrociando poi i dati di espressione con la prognosi del tumore ci proponiamo di identificare una significativa correlazione tra la sintesi di 29A e il livello di differenziamento del tumore in vivo, con la speranza di validare 29A come un utile marcatore del grado di differenziamento del tumore. In questa analisi speriamo di poter documentare una inversa correlazione tra l'espressione di 29A e una prognosi più infausta come punto di partenza per mettere a punto un sistema di quantificazione di 29A mediante Q-RT-PCR di rilevanza clinica.

Risultati attesi.

In questo lavoro ci proponiamo di raggiungere i seguenti risultati e di pianificarne lo svolgimento nel seguente modo:

1a) Nel corso del primo semestre del primo anno porteremo a completamento la caratterizzazione molecolare del ruolo giocato da 29A nel determinare la malignità del neuroblastoma. Questa parte di lavoro è già in corso di svolgimento ed abbiamo in programma di pubblicare i risultati sperimentali alla fine del primo semestre. Questi esperimenti saranno il punto di partenza di altri da effettuarsi durante il secondo anno, maggiormente focalizzati sul possibile utilizzo di 29A come marcatore di prognosi nel neuroblastoma (punto 3).

1b) Nel corso del primo anno abbiamo anche pianificato di completare il primo screening ad ampio spettro delle 1160 molecole al fine di identificare un primo gruppo di possibili attivatori della sintesi di 29A.

2) Nel corso del secondo semestre del primo anno e durante il secondo anno abbiamo in programma di determinare con precisione l'effetto che i nuovi farmaci identificati hanno sulla sintesi di 29A insieme alla valutazione di un loro possibile utilizzo in terapia. Al termine di questa fase abbiamo pianificato di pubblicare i primi risultati riguardanti il possibile nuovo trattamento farmacologico.

3) Nel corso del terzo anno ci proponiamo di validare 29A come marcatore prognostico del neuroblastoma. Alla fine dell'anno abbiamo pianificato di pubblicare i risultati sulla correlazione tra la sintesi di 29A e gli aspetti clinici della malattia.

*Track record*

Pagano A.-Tonachini L.-Monticone M.-Tortelli F.-Randazzo N.-Tavella S.-Di Marco E.-Cancedda R.-Castagnola P.  
Proliferative arrest and activation of apoptosis related genes in Rolly Protein silenced cells.  
Gene 382:79/87, 2006

Pagano A.-Castelnuovo M.-Tortelli F.-Ferrari R.-Dieci G.-Cancedda R.  
New snRNA gene-like transcriptional units as sources of regulatory transcripts.  
PLoS Genet.3(2):e1, 2007

Dieci G.-Fiorino G.-Castelnuovo M.-Teichmann M.-Pagano A.  
The expanding RNA polymerase III transcriptome.  
Trends Genet. 23(12):614/622, 2007

Castelnuovo M.-Monticone M.-Massone S.-Tortelli F.-Vassallo I.-Cancedda R.-Pagano A.  
Rolly Protein (ROLP) interacts with Epb4.1/3 and participates to the maintenance of cell adhesion.  
Int. J. Mol. Sci. 10:2054/2065, 2009