

10th Anniversary CCM Scientific Meeting

The **10th Anniversary CCM Scientific Meeting** was held on November 6th and 7th, 2014 at the Bethesda North Marriot Hotel and Conference Center, Washington DC (USA).

Nearly 75 attendees with complementary expertise and interests encompassing different research fields, including molecular, cellular and developmental biology, human genetics and genomics, and clinical research, yet focus exclusively on CCM disease, gathered together from the United States, Canada, Italy, France, UK and Brazil to share and discuss the latest research data and to develop new collaborative efforts. Indeed, over the years, numerous research collaborations have developed as a result of the CCM meeting, leading to significant breakthroughs into the molecular mechanisms underlying CCM pathogenesis, and fundamental insights into the development of novel therapeutic strategies.

The 2014 edition offered novel insights into the multiple and complex functions of CCM proteins, the identification of risk factors of diagnostic and prognostic value associated with clinical progression and severity of CCM disease, and the effectiveness of novel compounds and repurposed drugs in rescuing phenotypes associated with the loss-of-function of CCM genes, suggesting new diagnostic options and novel therapeutic strategies for preventing CCM disease progression and severity.

In particular, Prof. Francesco Retta reported novel insights into the role of oxidative stress in CCM pathogenesis, which were based on coordinated, collaborative and integrative research approaches involving distinct groups of the CCM_Italia multidisciplinary research network ^[1] and international cooperation established during previous CCM scientific meetings.

Specifically, the most significant insights reported were the following:

The characterization of novel **redox-sensitive mechanisms** linked to the loss-of-function of CCM genes, which involved several groups of the CCM_Italia multidisciplinary research network and opened a new avenue for the development of better targeted and effective therapeutic strategies for CCM disease.

The identification of oxidative stress-related genetic **risk factors** associated with the most severe phenotypes of CCM disease (high lesion number and hemorrhagic events), which is the result of an ongoing cooperation with Dr. Helen Kim and Helene Choquet of the Center for Cerebrovascular Research (CCR), University of California, San Francisco, CA (USA). Notably, while raising the possibility that interindividual variability in responses to oxidative stress may contribute to CCM disease pathogenesis, these findings suggest potential risk factors and biomarkers of diagnostic and prognostic value.

The demonstration that compounds endowed with antioxidant properties, including a novel phenolic compound of the oat avenanthramide family and two repurposed drugs,

cholecalciferol (Vitamin D₃) and tempol (a scavenger of superoxide), are effective in rescuing phenotypes associated with the loss-of-function of CCM genes, suggesting **potential therapeutic benefits** for CCM disease. In particular, the findings that vitamin D₃ and tempol can rescue major CCM phenotypes and may be repurposed to treat CCM disease derived from a research cooperation between research groups of the University of Utah (Salt Lake City, UT, USA), coordinated by Prof. Dean Li, and two research units of the CCM_Italia multidisciplinary research network (Torino ^[2] and L'Aquila ^[3]) coordinated by Prof. Francesco Retta. These findings support and strengthen the original discovery that oxidative stress may play a critical role in CCM disease (Goitre et al., 2010 ^[4]; Goitre et al., 2012 ^[5]; Goitre et al., 2014 ^[6]), leading to concrete therapeutic perspectives. The relative paper is currently *in press* and will be soon available online.

Versione Italiana

Il 10° convegno scientifico dell'Angioma Alliance, interamente incentrato sulle **Malformazioni Cavernose Cerebrali** (CCM – dette anche **Angiomi Cavernosi** o **Cavernomi**), si è tenuto il 6 e 7 novembre 2014 presso il Bethesda North Marriot Hotel and Conference Center di Washington DC (USA).

Circa 70 professionisti con competenze ed interessi in campi di ricerca diversi e complementari, quali la biologia molecolare, cellulare e dello sviluppo, la genetica umana e la genomica, e la ricerca clinica, provenienti da Stati Uniti, Canada, Italia, Francia, Gran Bretagna e Brasile, si sono riuniti per condividere e discutere gli ultimi dati di ricerca e per sviluppare nuove collaborazioni.

Quest'anno ricorreva il **10° anniversario** del convegno organizzato da **Connie Lee**, Presidente dell'Angioma Alliance, che è stato onorato dalla partecipazione del Direttore dei National Institutes of Health (NIH) degli Stati Uniti, Prof. **Francis Collins**, e ha visto germogliare i semi delle numerose condivisioni e collaborazioni scientifiche maturate nel corso delle precedenti edizioni, generando importanti scoperte sui meccanismi molecolari alla base della patogenesi della malattia CCM e la definizione di nuove strategie terapeutiche.

In particolare l'edizione di quest'anno ha offerto nuove evidenze sulle molteplici e complesse **funzioni** delle proteine CCM, su **fattori di rischio** di valore diagnostico e prognostico associati alla progressione clinica e alla gravità della patologia, e sull'efficacia di nuovi composti con **potenzialità terapeutiche** in diversi modelli cellulari e animali della malattia CCM, schiudendo nuove prospettive per una diagnosi ed una prognosi più precoci e accurate ed un futuro trattamento farmacologico sicuro ed efficace della malattia nell'uomo.

In particolare, il Prof. Francesco Retta ha presentato nuovi dati sul ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi delle CCM, derivanti da collaborazioni multidisciplinari tra diverse unità del network nazionale di ricerca CCM Italia ^[1] e con gruppi di ricerca internazionali.

Specificamente, i principali dati riportati sono stati i seguenti:

La caratterizzazione di nuovi **meccanismi molecolari redox-sensibili** legati alla perdita di funzione dei geni CCM, che ha coinvolto diversi gruppi del network di ricerca multidisciplinare CCM Italia e ha aperto nuove strade per lo sviluppo di strategie terapeutiche più mirate ed efficaci per la malattia CCM.

L'identificazione di **fattori di rischio** genetici legati allo stress ossidativo e associati ai quadri patologici più gravi della malattia CCM (numero di lesioni, grandezza della lesione e tendenza al sanguinamento). Queste evidenze sperimentali, risultanti da una collaborazione in corso con le dott.sse Helen Kim e Helene Choquet del Centro di Ricerca Cerebrovascolare (CCR) dell'Università della California a San Francisco (UCSF, Stati Uniti), suggeriscono che la variabilità genetica interindividuale possa contribuire a diversi gradi di predisposizione nello sviluppare una forma più severa della malattia e indicano potenziali fattori di rischio e biomarcatori di valore diagnostico e prognostico.

La dimostrazione che alcuni composti dotati di proprietà antiossidanti, tra cui due farmaci già noti, il colecalciferolo (vitamina D3) ed il TEMPOL (uno scavenger dell'anione superossido), sono efficaci nel revertire fenotipi associati alla perdita di funzione dei geni CCM in modelli cellulari e animali della malattia, suggerendo **potenziali benefici terapeutici**. Tali risultati, derivanti da una collaborazione tra gruppi di ricerca dell'Università dello Utah negli Stati Uniti, coordinati dal Prof. Dean Li, e due unità di ricerca del network CCM Italia (Torino [2] e L'Aquila [3]), coordinate dal Prof. Francesco Retta, supportano ed estendono l'ipotesi originale che lo stress ossidativo gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi delle CCM (Goitre et al, 2010 [4]; Goitre et al, 2012 [5]; Guazzi et al., 2012 [7]; Goitre et al, 2014 [6]), schiudendo nuove e concrete prospettive terapeutiche. Il lavoro di ricerca che riporta in forma estesa questi risultati è in corso di pubblicazione e sarà presto disponibile online.

Lingua

Italiano

Source URL: <http://www.ccmitalia.unito.it/it/content/10th-anniversary-ccm-scientific-meeting>

Links

- [1] <http://www.ccmitalia.unito.it/content/network-di-ricerca>
- [2] <http://www.ccmitalia.unito.it/content/unità-di-ricerca-di-torino>
- [3] <http://www.ccmitalia.unito.it/content/unità-di-ricerca-di-laquila>
- [4] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20668652>
- [5] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203898>
- [6] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24291398>
- [7] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970292>