

GIORNATA SCIENTIFICA 2012

L'ISTITUTO PASTEUR PER I GIOVANI



14 dicembre 2012. Quest'anno l'Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti ha scelto di dedicare la giornata scientifica ai "suoi" giovani ricercatori. L'iniziativa è nata per sottolineare l'ottimismo e la determinazione con cui l'Istituto crede nei giovani e sostiene la loro crescita professionale. Protagonisti della **giornata scientifica 2012** sono stati (nella foto da sinistra a destra): Giuseppe Lupo, detentore del finanziamento triennale *Start-up*; Antonio Coluccia - vincitore di una *borsa di rientro in Italia* dall'Università di Cardiff - e Arianna Montanari, Emanuela Micheli, Maria Laura Petroni ed Elisa Cesarini – tra le vincitrici dell'anno 2012 per il "*Concorso Borse Teresa Ariaudo*".

Ogni anno bandiamo

2 borse di studio annuali per il **rientro in Italia**

4 borse di studio annuali per ricerche **all'estero**

8 borse di studio "Teresa Ariaudo" per ricerca di **fine dottorato**

Nel 2009 abbiamo finanziato

il primo start-up per finanziare l'avvio di un nuovo laboratorio di ricerca (3 anni).



Giuseppe Lupo (Dipartimento di Biologia e Biotechnologie "Charles Darwin")

Start-up grant 2009-2012

Progetto di ricerca: **Biologia delle cellule staminali della retina**

Termine preso in prestito dal gergo economico, per *start-up* si intende il periodo durante il quale si avvia un'impresa nuova, giovane. Per Giuseppe Lupo l'"impresa" è iniziata nel 2009 quando ha salutato i colleghi del dipartimento di neuroscienze dell'Università di Cambridge per tornare a lavorare in Italia. A credere in Lupo è stato l'Istituto Pasteur che lo ha considerato meritevole, selezionandolo fra una ventina di altri giovani ricercatori e concedendogli i finanziamenti necessari ad avviare il proprio laboratorio e studiare i meccanismi molecolari che regolano lo sviluppo dell'occhio. Il sistema visivo si forma come derivazione durante lo sviluppo embrionale del cervello e rappresenta un modello molto studiato perché più accessibile alla manipolazione e all'osservazione rispetto ad altre parti del sistema nervoso. Il lavoro effettuato in questi anni da Lupo ha contribuito a individuare gli "attori" molecolari che, durante lo sviluppo a partire dalle cellule staminali embrionali, inducono o inibiscono l'acquisizione delle caratteristiche proprie delle cellule del sistema nervoso frontale. In particolare, la ricerca ha fatto luce sui fattori che istruiscono le cellule a formare la retina - la membrana dell'occhio che, con le sue cellule sensibili alle radiazioni luminose, invia al cervello informazioni che poi vengono tradotte in immagini. Questi studi sono importanti perché gettano le basi di una possibile applicazione nei trattamenti di malattie, come la retinite pigmentosa e la degenerazione maculare, caratterizzate dalla progressiva perdita delle capacità visive.



Marialaura Petroni (Dipartimento di Medicina Molecolare, Laboratorio Giuseppe Giannini)

Borsa Teresa Ariaudo

Progetto di ricerca: **Le proteine coinvolte nel riparo del DNA e il loro ruolo nello sviluppo neurale e nella carcinogenesi.**

Il nostro DNA è costantemente soggetto ad attacchi che possono causare vere e proprie rotture della doppia elica; se non riparate efficientemente, queste compromettono le funzioni vitali cellulari. Un insieme di proteine noto come complesso MRN convoglia ai siti di rottura del DNA per ripararlo. Mutazioni che alterano il funzionamento di tale complesso proteico sono associate a malformazioni neurologiche e a tumori del cervello che colpiscono nell'infanzia (il medulloblastoma e il neuroblastoma). Marialaura Petroni ha preso parte a una ricerca che contribuisce a identificare le basi molecolari di tale associazione. In particolare, i ricercatori hanno dimostrato che i livelli delle proteine appartenenti al complesso MRN sono regolati nel corso dello sviluppo del cervello e che questo avviene ad opera di un fattore di trascrizione - MYCN - che induce la proliferazione delle cellule progenitrici neurali. A loro volta, le proteine del complesso MRN regolano l'attività di MYCN. L'interdipendenza fra MYCN e il complesso MRN potrebbe quindi dare una spiegazione al fenotipo neurologico caratterizzante le patologie associate a difetti nel funzionamento della macchina "riparo del DNA". I ricercatori vogliono ora verificare la possibilità che la modulazione del complesso MRN possa rappresentare una possibile strategia terapeutica per fermare la progressione di tumori come il medulloblastoma e il neuroblastoma.



Arianna Montanari (Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin", laboratorio di Silvia Francisci)

Borsa Teresa Ariaudo

Progetto di ricerca: **Il lievito come modello sperimentale per lo studio delle malattie mitocondriali**

Le malattie mitocondriali sono un gruppo eterogeneo di patologie molto gravi caratterizzate da alterazioni nel funzionamento dei mitocondri (organelli dotati di un proprio DNA e necessari per la produzione dell'energia utilizzata per lo svolgimento delle funzioni vitali della cellula). Mutazioni nel DNA mitocondriale (mtDNA) sono responsabili di numerose patologie che colpiscono in particolare i tessuti con la maggiore richiesta energetica, come il muscolo e il cervello. Ad oggi non esistono trattamenti efficaci e per questo è importante che la ricerca non si fermi; purtroppo, l'estrema variabilità delle manifestazioni cliniche delle malattie mitocondriali, assieme alla mancanza di sistemi cellulari modello, ne ha reso difficoltoso lo studio nel corso degli anni. Per la sua ricerca Arianna Montanari ha utilizzato il lievito *S. cerevisiae* come modello sperimentale per lo studio dei difetti dovuti a mutazioni nei mt tRNA. Fra i geni del lievito e quelli umani esiste un alto grado di conservazione, *S. cerevisiae* è, inoltre, in grado di sopravvivere anche senza mitocondri funzionanti: questi i motivi che hanno spinto i ricercatori a considerare questo organismo come sistema di studio. Mutazioni del mtDNA di lievito equivalenti a quelle che nell'uomo causano malattia determinano difetti respiratori comparabili, per gravità, alla patologia umana. I ricercatori, inoltre, hanno identificato fattori che, se espressi nei mutanti, possono "sopprimere" (curare) il difetto respiratorio. Questa ricerca getta così le basi per la definizione di possibili nuovi approcci terapeutici alle malattie mitocondriali.



Antonio Coluccia (Dipartimento di Chimica e Tecnologie del Farmaco, Laboratorio di Romano Silvestri)

Borsa Italia - rientro dall'estero (School of Pharmacy, University of Cardiff, UK)

Progetto di ricerca: **Analisi computazionale di agenti che inibiscono la formazione dei microtubuli**

I microtubuli sono strutture cellulari che si formano per aggregazione delle forme α e β della proteina tubulina. Tali strutture svolgono un ruolo fondamentale, in particolare nella formazione del fuso

mitotico durante le fasi di divisione cellulare. I composti che, legando la tubulina, interferiscono con la formazione dei microtubuli sono detti veleni del fuso mitotico. Questi causano aberrazioni come la perdita di cromosomi e l'interruzione del ciclo cellulare. A causa dell'alto tasso di proliferazione cellulare esibito dalle cellule tumorali, tali composti chimici rappresentano un possibile strumento per fermare la crescita delle cellule tumorali. Per la sua ricerca Antonio Coluccia ha analizzato una famiglia di agenti (ATIs) in grado di inibire la formazione dei microtubuli: il sito di legame di questi "veleni" all'interfaccia fra α tubulina e β tubulina è stato analizzato mediante studi *in silico* corredati da saggi biologici. Grazie a questa ricerca è stato possibile identificare i requisiti strutturali degli ATIs indispensabili per esercitare efficientemente un'azione anti-microtubuli e quindi anti-tumorale.



Elisa Cesarini (Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin", Laboratorio di Giorgio Camilloni)

Borsa Teresa Ariaudo

Progetto di ricerca: **Relazione tra struttura del DNA e ricombinazione**

I meccanismi epigenetici, volti a rimodellare la struttura della cromatina (l'insieme del DNA e delle proteine cromosomiche presenti nel nucleo delle cellule), sono estensivamente studiati in quanto svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione dell'espressione genica durante lo sviluppo embrionale e il differenziamento cellulare. Fra i meccanismi epigenetici più comuni sono l'acetilazione e deacetilazione degli istoni (le proteine attorno le quali è avvolto il materiale genetico). Elisa Cesarini ha presentato i risultati di una ricerca volta ad analizzare mutanti di lievito con aumentato stato di acetilazione degli istoni. Rispetto a lieviti *wild type* (non mutati), in questi mutanti si osserva una maggiore produzione di molecole di RNA non codificante (ncRNA) e di extrachromosomal ribosomal circles (ERC). Quest'ultime sono molecole di DNA circolare che originano dalle sequenze lineari di DNA per un processo di scambio di sequenze noto come "ricombinazione". La presenza di ERC nei lieviti è indice di instabilità genomica associata a invecchiamento precoce. Questo studio indica che i pattern di acetilazione intervengono, oltre che nel regolare l'espressione genica, anche per creare un "ambiente" strutturale che favorisce i processi di scambio fra sequenze di DNA. Alterazioni della struttura della cromatina possono quindi essere alla base dell'aumento della frequenza di ricombinazione associato a instabilità genomica propria di diverse patologie.



Emanuela Micheli (Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Charles Darwin" Laboratorio di Stefano Cacchione)

Borsa Teresa Ariaudo

Progetto di ricerca: **Protezione dei telomeri in *Drosophila melanogaster***

Per mantenersi in salute le nostre cellule fanno affidamento, tra l'altro, sui telomeri - strutture specializzate costituite da particolari sequenze di DNA e proteine specifiche. I telomeri proteggono le estremità dei cromosomi da eventi di fusione e degradazione che potrebbero compromettere la stabilità del genoma; nell'uomo sono costituiti da brevi sequenze di DNA ripetute migliaia di volte e da sei proteine che, nell'insieme, formano il complesso *shelterin* (dall'inglese *shelter*: riparo). Per quanto riguarda l'organizzazione del loro DNA e per le proteine specifiche che li proteggono, i telomeri del moscerino della frutta *Drosophila melanogaster* sono apparentemente diversi da quelli umani. Analisi genetiche e biochimiche hanno dimostrato che sono protetti dal complesso *terminin*. Emanuela Micheli ha presentato i risultati di una ricerca, portata avanti in collaborazione con il gruppo di ricerca di Maurizio Gatti, volta all'analisi molecolare e funzionale di tale complesso. I dati ottenuti sembrano indicare che l'"architettura" formata dalle proteine del complesso *terminin* sui telomeri sia simile a quella formata dal complesso *shelterin*. Questo suggerisce un modello unitario per la protezione dei telomeri fra *Drosophila* e l'uomo.

