



Anno 2013

Università degli Studi di ROMA "La Sapienza" >> Sua-Rd di Struttura: "Biotecnologie cellulari ed ematologia"

### B.1.b Gruppi di Ricerca

#### 1. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):

Nome gruppo*	Sezione di Biochimica Clinica - Gruppo di ricerca N. 1
Descrizione	<p>Oltre al personale elencato di seguito (nella finestra componenti), a questo gruppo di ricerca partecipa anche il seguente personale del Dipartimento: Silvia Pierandrei (borsista dell'Istituto Pasteur Fondazione Cenci Bolognetti) e Giancarlo Testino (tecnico di laboratorio).</p> <p>---- LINEE DI RICERCA ----</p> <p><b>A) FIBROSI CISTICA: RELAZIONE GENOTIPO - FENOTIPO, DIAGNOSTICA MOLECOLARE ED APPROCCI TERAPEUTICI.</b></p> <p>La Fibrosi Cistica (FC), la più comune malattia monogenica della popolazione Caucasica, è originata dalle mutazioni del gene CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator). Le manifestazioni cliniche sono molto variabili, da forme molto gravi (poli-sintomatiche) ad evoluzione verso l'insufficienza respiratoria (la più comune causa di morte), a forme oligo-, mono-sintomatiche, limitate solo ad alcuni organi o apparati. La relazione tra il genotipo e il fenotipo non è chiara. Questa incertezza influenza sia l'aspetto diagnostico, che prognostico, nonché terapeutico. Queste problematiche vengono da noi affrontate mediante 2 diversi approcci. Il primo riguarda lo studio mutazionale molto approfondito di pazienti affetti da FC con forme cliniche differenziate. Questo approccio è volto allo studio della specificità dei pattern mutazionali, delle caratteristiche operative dei test genetici, della prevalenza degli alleli complessi (con 2 o più mutazioni in cis sullo stesso allele), delle caratteristiche funzionali delle mutazioni trovate, della relazione tra i genotipi mutati e la funzionalità residua del CFTR, nonché tra la funzionalità residua del CFTR e le manifestazioni cliniche finali. Il secondo approccio è basato sull'uso di modelli cellulari di epitelio respiratorio FC o wild-type, per lo studio del canale epiteliale del sodio (ENaC, Epithelial Na<sup>+</sup> channel), parzialmente represso dal CFTR wild-type funzionante, ma deregolato in presenza del CFTR mutato con ridotta funzionalità. L'obiettivo di questi studi è l'analisi dei meccanismi di trascrizione coordinata dei geni ENaC e dell'interazione ENaC CFTR, in condizioni fisiologiche e patologiche, nonché la valutazione degli approcci terapeutici di parziale repressione dell'espressione e dell'attività dell'ENaC mediante manipolazioni epigenetiche e anti-proteolitiche. Nel complesso, questi studi contribuiscono al miglioramento della comprensione del rapporto tra genotipo e fenotipo sia nelle forme tipiche che atipiche di FC, così come dei meccanismi patogenetici delle lesioni molecolari trovate. Inoltre, sembra possibile identificare l'ENaC come un nuovo bersaglio terapeutico e la sua modulazione come una nuova strategia per la cura della FC.</p> <p><b>Obiettivi.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Miglioramento della comprensione del rapporto tra genotipo e fenotipo nella FC, con benefici diagnostici, prognostici e terapeutici</li><li>- Caratterizzazione funzionale di mutazioni FC (anche nuove).</li><li>- Valutazione di terapie alternative con azione sull'ENaC come bersaglio terapeutico.</li></ul> <p><b>B) LA TERAPIA GENICA MEDIANTE SMALL FRAGMENT HOMOLOGOUS REPLACEMENT (SFHR): INFLUENZA DELL'EPIGENETICA E DEI MECCANISMI DI RIPARAZIONE DEL DNA E DI CONTROLLO DEL CICLO CELLULARE.</b></p> <p>Lo scopo di questo progetto è chiarire i meccanismi molecolari di riconoscimento dell'invasione cellulare da parte di DNA esogeno, che sono alla base dell'approccio di gene targeting SFHR (Small Fragment Homologous Replacement). L'SFHR è in grado di modificare stabilmente una sequenza genomica mediante l'uso di un piccolo frammento omologo di DNA, mediante un meccanismo non ancora ben compreso. La modifica è ereditabile, espressa fisiologicamente e mantenuta a lungo termine. L'uso terapeutico della SFHR, tuttavia, è fortemente limitato da una frequenza di correzione estremamente bassa e variabile. Questo progetto è volto alla comprensione della relazione tra l'SFHR e i pathway di controllo della struttura cromatinica, metilazione e riparazione del DNA e ciclo cellulare. L'influenza reciproca tra l'SFHR e questi 4 pathway biochimici viene studiata in un sistema reporter di fibroblasti embrionali murini, in modelli cellulari umani di epitelio respiratorio differenziato di Fibrosi Cistica, nonché in un sistema cellulare di cellule staminali embrionali murine di Atrofia Muscolare Spinale. I pathway in studio vengono analizzati in dettaglio utilizzando sia sostanze con azione su specifici meccanismi biochimici e cellulari, sia mediante targeting di specifici singoli geni. L'individuazione di strategie mirate all'aumento dell'efficienza della SFHR contribuisce ad aprire nuove prospettive per le applicazioni terapeutiche della SFHR, applicabili sia a cellule differenziate che staminali, finalizzate al trattamento in vitro ed ex vivo di malattie genetiche.</p> <p><b>Obiettivi.</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Individuazione di specifici meccanismi e geni coinvolti nella SFHR.</li><li>- Incremento dell'efficienza della correzione mediante SFHR in sistemi cellulari sia differenziati che staminali.</li><li>- Utilizzo della SFHR in modelli preclinici di malattie genetiche.</li></ul> <p><b>C) IL RUOLO DELLA DINAMICA DI DEMETILAZIONE CpG E NON-CpG NEL CONTROLLO TRASCRIZIONALE.</b></p> <p>I pattern dinamici e strutturali di metilazione del DNA sono scarsamente caratterizzati, in particolare per i geni privi di isole CpG e con bassa densità del dinucleotide CpG. Poco è noto al riguardo dell'equilibrio tra metilazione in siti CpG e non-CpG, nonché relativamente al ruolo della demetilazione attiva nella regolazione trascrizionale. In questo progetto si studia l'equilibrio dinamico tra la metilazione in CpG e non-CpG, nonché il ruolo funzionale della demetilazione attiva, nel controllo trascrizionale. Questi studi sono condotti sia a livello di specifici geni regolatori del differenziamento, che a</p>

livello genomico, in vari modelli sperimentali murini. In particolare si utilizzano condizioni sperimentali che, come preliminarmente accertato per specifici geni, mostrano distinti pattern di metilazione ed espressione: 1) la linea C2C12 di cellule muscolari satelliti (e relativi cloni selezionati per specifiche caratteristiche differenziative); 2) muscolo e cervello embrionali; 3) cellule staminali neuronali in coltura (differenziate e non).

Obiettivi.

-Migliorare la comprensione sia dell'aspetto dinamico che strutturale della metilazione del DNA nel controllo trascrizionale durante il differenziamento.

#### D) IL TRASPORTATORE DELLA SEROTONINA E LA DIPENDENZA DA ALCOOL.

Le basi genetiche della dipendenza da alcool sono ben consolidate. Numerosi studi hanno messo in evidenza il ruolo delle varianti geniche non solo per quello che riguarda il metabolismo dell'etanolo, ma anche per la neurobiologia della dipendenza e per l'importanza che rivestono nei meccanismi molecolari dei circuiti della ricompensa. Il trasportatore della serotonina (5-HTT, gene SLC6A4), target molecolare di alcuni farmaci antidepressivi, gioca un ruolo fondamentale nella trasmissione serotoninergica ed è stato posto in relazione con numerose patologie psichiatriche, tra le quali figura, oltre alla depressione maggiore ed ai disturbi di tipo ossessivo-compulsivo, anche l'alcolismo. La regolazione trascrizionale e l'espressione del trasportatore della serotonina dipendono non soltanto da modificazioni epigenetiche, tra le quali la metilazione del DNA svolge un ruolo fondamentale, ma anche da variazioni di sequenza che interessano sia le regioni trascritte e non tradotte in 5' e 3', importanti, rispettivamente, per il legame di fattori di trascrizione o di micro RNA, sia le regioni introniche ed esoniche. Il nostro lavoro si propone di contribuire a fare chiarezza sul rapporto tra metilazione ed espressione del gene SLC6A4 e sul ruolo di alcune variazioni di sequenza nell'espressione del trasportatore della serotonina in soggetti con dipendenza da alcool. Alcune di queste variazioni sono inoltre coinvolte nella risposta farmacologica a molecole che hanno come bersaglio farmacologico proprio il 5-HTT. Per quel che riguarda in particolare lo studio di metilazione, l'analisi riguarda una regione di DNA di almeno 1000 basi a monte del transcription start site (TSS) che contiene un'isola CpG, che confina con l'esone 1 del gene SLC6A4, e particolari elementi strutturali, corti e ricchi in CpG, che servono da innesco nei processi di demetilazione attiva e che sono stati descritti dal nostro gruppo in una precedente pubblicazione. I nostri studi vengono effettuati sia su popolazioni di soggetti alcool dipendenti sia su modelli animali murini dipendenti da alcool.

Obiettivi. -Contribuire a chiarire il rapporto tra metilazione ed espressione del gene del 5-HTT e il ruolo delle sue variazioni di sequenza in soggetti con dipendenza da alcool.

#### E) DIAGNOSTICA MOLECOLARE DELLA SINDROME DA BASSE HDL.

La dislipidemia aterogena è caratterizzata da alterati livelli lipidici associati a rischio cardiovascolare. La diagnostica molecolare della sindrome da basse HDL è complessa, a causa del coinvolgimento di numerosi geni. È stato evidenziato che il profilo lipidico nella sindrome da basse HDL ha una base genetica, sebbene la sua caratterizzazione a livello pediatrico sia scarsa. Il nostro studio riguarda la ricerca di mutazioni nei geni che codificano per la lipoproteina lipasi (LPL), lipoproteina AI (ApoA1), la lecitin-colesterolo aciltransferasi (LCAT) e la pompa di efflusso del colesterolo (ABCA1), in pazienti pediatrici caratterizzati da livelli di colesterolo HDL < 40 mg / dl. Lo studio di una casistica pediatrica è anche finalizzato alla diminuzione dell'influenza ambientale sul profilo lipidico. Anche la messa a punto e l'ottimizzazione di approcci automatizzati di laboratorio per la ricerca mutazionale ad alta produttività è tra gli scopi di questa ricerca.

Obiettivi.

-Definizione della base genetica multifattoriale della sindrome da basse HDL.

Sito web

Responsabile scientifico/Coordinatore

LUCARELLI Marco (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

#### Settore ERC del gruppo:

LS2\_6 - Molecular genetics, reverse genetics and RNAi

LS2\_8 - Epigenetics and gene regulation

LS3\_5 - Cell differentiation, physiology and dynamics

LS7\_2 - Diagnostic tools (e.g. genetic, imaging)

LS7\_6 - Gene therapy, cell therapy, regenerative medicine

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
BRUNO	Sabina Maria	Medicina molecolare	Specializzando	
CECI	Fabrizio	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	BIO/12
FERRAGUTI	Giampiero	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	BIO/12
RASO	Roberto	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/12
STROM	Roberto	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Prof. Ordinario	BIO/12

2. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):

## ----- LINEE DI RICERCA -----

**A) CONTROLLO EPIGENETICO DI GENI COINVOLTI NELL'ONCOGENESI: L'IMPORTANZA DELL'INTERAZIONE FUNZIONALE TRA PARP-1 E CTCF.**

Scopo generale del progetto è indagare l'azione epigenetica della poli(ADP-ribosil)azione (PARilazione), di CTCF e della metilazione del DNA nella regolazione dei geni legati al cancro. L'attenzione sarà focalizzata su specifici geni coinvolti nell'oncogenesi, noti per essere regolati da CTCF e metilazione del DNA. Considerando che nelle cellule tumorali si osserva frequentemente la riattivazione di BORIS, proteina paraloga e antagonista di CTCF, sarà esaminato anche il possibile coinvolgimento di BORIS nella deregolazione trascrizionale di geni bersaglio di CTCF/PARP-1 durante la tumorigenesi. L'ipotesi alla base dello studio prevede che PARP-1 PARilata e CTCF introducano un codice epigenetico nel genoma con la funzione di preservare lo stato non metilato di regioni di DNA, quali le isole CpG. Sulla base di nostre evidenze precedenti, CTCF potrebbe agire da barriera cromatinica reclutando e attivando PARP1 in specifici loci genici. I polimeri di ADP ribosio (PAR), a loro volta, legando l'enzima DNA metiltransferasi 1 (DNMT1) potrebbero inibirne l'attività catalitica. Si valuterà se questo meccanismo è responsabile del mantenimento dello stato non metilato di promotori ricchi in CpG di geni coinvolti nell'oncogenesi, quali NOTCH3 e TSP50. Come modello di studio saranno utilizzate linee cellulari normali e tumorali come anche campioni primari da pazienti oncologici.

Obiettivi.

- Verificare come l'attività PARP regoli regioni insulator e promotori di geni coinvolti nell'oncogenesi e controllati da CTCF.
- Associare la perdita delle funzioni di CTCF al reclutamento nei promotori di BORIS, regolatore epigenetico antagonista di CTCF.
- Verificare un ruolo della PARP1 come modulatore della metilazione del DNA e delle modificazioni istoniche dei promotori target.

**B) STUDIO DELLA FORMAZIONE DELLA BASE 5-IDROSSIMETILCITOSINA: RUOLO DELLA PARILAZIONE NEL CONTROLLO DELL'ESPRESSIONE E DELL'ATTIVITÀ DEGLI ENZIMI TET.**

La metilazione del DNA nella posizione 5 della citosina (5mC) è un segnale epigenetico chiave di diversi processi biologici e patologici. La 5mC può essere convertita in 5-idrossimetilcitosina (5hmC) dalla famiglia degli enzimi TET (Ten-eleven translocation DNA hydroxylases). La 5hmC può essere considerata come la sesta base del genoma ed è coinvolto nel processo di demetilazione del DNA e nella regolazione trascrizionale. I livelli di 5hmC sono notevolmente ridotti in diversi tipi di tumori umani rispetto ai tessuti normali circostanti. Tale riduzione dipende, oltre che da mutazioni genetiche che riducono l'attività degli enzimi TET, anche da una loro ridotta espressione. La nostra attenzione sarà rivolta alle funzioni esercitate dalla PARilazione sulla formazione di 5hmC. In particolare, valuteremo se la PARilazione ha un ruolo regolativo sui livelli e sull'attività enzimatica degli enzimi TET. Come modello di studio saranno utilizzate linee cellulari normali e tumorali caratterizzate da una espressione differenziale degli enzimi TET.

Obiettivi.

- Valutare il ruolo della PARilazione nel controllo trascrizionale degli enzimi TET, con particolare attenzione ai ruoli epigenetici mediati dall'enzima PARP1.
- Valutare il ruolo della PARilazione nella regolazione dell'attività degli enzimi TET e nel determinare il livello della 5hmC.

**C) RIPROGRAMMAZIONE EPIGENETICA NELLA SCLEROSI MULTIPLA.**

La 5-metilcitosina (5mC) ha una distribuzione genomica non casuale. L'alterazione dei normali quadri di metilazione ha conseguenze patologiche come si osserva nel cancro, nell'invecchiamento in alcune patologie neurologiche quali la sclerosi multipla (MS). Pazienti MS mostrano una riduzione del livello di 5mC di 2/3 nella materia bianca cerebrale rispetto ad individui sani. Questo si associa ad un aumento dell'instabilità del genoma come anche alla riattivazione di geni che devono essere mantenuti silenti nel cervello. Quest'ultimo fenomeno è stato descritto per il gene PAD2 (peptidil-arginina deiminasi 2), iperespresso nel tessuto cerebrale di pazienti MS a causa di una ipometilazione del suo promotore. L'iperespressione di PAD2 può indurre difetti della struttura e stabilità della mielina attraverso la deiminazione e conversione di residui di arginina in citrullina della proteina MBP (myelin basic protein), con apoptosi e rilascio dei epitopi encefalitogenici.

Nostrì dati dimostrano che l'ipometilazione e l'iperespressione di PAD2 sono osservabili anche in cellule mononucleate del sangue periferico (PBMCs) di pazienti MS. Questo processo è di particolare rilevanza nella patogenesi dell'MS poiché può causare la produzione di epitopi citrullinati nel sangue periferico, con il rischio intrinseco di attenuare la tolleranza immunologica verso la MBP e favorire così una risposta auto-immune verso la mielina. Studi successivi, saranno mirati all'identificazione delle alterazioni molecolari all'origine della deregolazione epigenetica nell'MS. Saranno investigati possibili difetti di espressione dei componenti del macchinario di metilazione/demetilazione del DNA e degli enzimi coinvolti nella sintesi/degradazione del poli(ADP-ribosio) in PBMCs di pazienti MS.

Obiettivi.

- Confrontare i profili di espressione di geni coinvolti in modificazioni epigenetiche, come metilazione del DNA e PARilazione, in PBMC da malati e donatori sani.
- Correlare le variazioni di espressione allo stato di metilazione del DNA in regioni coinvolte nella regolazione trascrizionale (regioni ricche in CpG in corrispondenza di promotori).

**D) EPIGENETICA ED INVECCHIAMENTO.**

Questa ricerca è parte del progetto europeo MARK-AGE (FP7 HEALTH-2007), il cui principale obiettivo è condurre uno studio di popolazione al fine di individuare una serie di biomarcatori di invecchiamento utili alla determinazione dell'età biologica potenzialmente in grado di predire l'insorgenza di malattie legate all'età e/o l'aspettativa di vita. Più di 400 parametri sono stati misurati in una popolazione di circa 3700 soggetti che include individui normali di età compresa tra i 35 e i 74 anni ed individui nati da centenari. Per motivi genetici, questi ultimi, dovrebbero presentare un invecchiamento più lento e un'età biologica inferiore a quella anagrafica. I loro coniugi sono stati reclutati come controlli. Lo studio è stato condotto anche su un piccolo numero di pazienti con sindromi progeroidi, utilizzato come modello di invecchiamento precoce. Il progetto prevede il lavoro e la cooperazione di 27 gruppi di ricerca. Il progetto si è concluso lo scorso settembre ed è attualmente in corso la fase di data cleaning per l'individuazione, valutazione e gestione dei dati non validi e degli outliers.

Obiettivi.

- Indagare se il livello di espressione di geni coinvolti nella regolazione epigenetica correla con l'invecchiamento. Sono stati analizzati enzimi coinvolti nel meccanismo di metilazione del DNA (DNMT1 e DNMT3a) ed enzimi coinvolti nelle reazioni di PARilazione (PARP1 e PARP2).
- Determinare se i profili di metilazione del DNA di alcune regioni dei subtelomeri cambiano con l'invecchiamento.

	<p>Questa ricerca ha anche lo scopo di determinare se la diminuzione in lunghezza dei telomeri, che si verifica durante l'invecchiamento, correla con cambiamenti dello stato di metilazione del DNA subtelomero.</p> <p>E) PARP-1 NELLA RISPOSTA AL DANNO AL DNA: MODULAZIONE DI PROTEINE CHE REGOLANO LA TRANSIZIONE EMT NEI TUMORI EPITELIALI. IMPLICAZIONI SULL'AZIONE DEGLI INIBITORI PARP NEL CANCRO. Nelle cellule eucariotiche si sono evoluti differenti vie di trasduzione del segnale che sono sensibili al danno al DNA e in grado di risolverlo. PARP-1 è un enzima nucleare che agisce come un sensore del danno. In risposta ad insulti genotossici, PARP-1 si lega al DNA danneggiato aumentando la sua attività catalitica che consiste nel trasferimento di 50-200 molecole di ADP-ribosio a varie proteine, tra cui fattori di trascrizione, istoni e la stessa PARP-1. Nonostante il ruolo più conosciuto di PARP-1 sia associato al rilevamento dei danni sul DNA e alla riparazione, l'attività PARP è anche implicata nella regolazione dell'espressione genica. PARP-1 esercita la sua azione regolatoria sia alterando la struttura della cromatina che come attivatore e/o coattivatore trascrizionale. PARP-1 sta emergendo quindi come regolatore di cambiamenti epigenetici. Poiché parecchi studi hanno connesso la sua deregolazione alla eziologia e progressione del cancro, PARP-1 può essere considerata un obiettivo utile per terapie chimiche. Nei prossimi cinque anni ci proponiamo di investigare il ruolo di PARP-1 nella regolazione dei livelli e dell'attività di alcuni importanti fattori di trascrizione che orchestrano il processo di transizione epitelio-mesenchimale (EMT), un programma chiave di sviluppo embrionale che viene spesso attivato durante l'invasione del cancro e la formazione di metastasi. Alcuni di questi fattori, come Snail, svolgono anche una funzione anti-apoptotica. Come sistema sperimentale saranno utilizzate linee cellulari epiteliali di tumore al seno.</p> <p>Obiettivi.</p> <p>Su linee cellulari epiteliali di tumore al seno sottoposte a trattamento con doxorubicina, in presenza o assenza di inibitori PARP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- analizzare il livello di Snail, il contributo di PARP-1 all'espressione di Snail e il suo meccanismo di azione.</li> <li>- indagare l'effetto degli inibitori PARP sull'apoptosi indotta da doxorubicina e il ruolo protettivo di Snail.</li> <li>- determinare il livello di espressione di alcuni possibili effettori di apoptosi regolati da Snail e il legame di Snail e PARP-1 a specifici promotori.</li> </ul>
Sito web	
Responsabile scientifico/Coordinatore	CAIAFA Paola (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

#### Settore ERC del gruppo:

LS1\_1 - Molecular interactions

LS1\_3 - DNA synthesis, modification, repair, recombination and degradation

LS2\_8 - Epigenetics and gene regulation

LS4\_4 - Ageing

LS4\_6 - Cancer and its biological basis

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
CICCARONE	Fabio	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	BIO/12
CALABRESE	Roberta	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	BIO/12
GUASTAFIERRO	Tiziana	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	BIO/12
MARIANO	Germano	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/13
NOCCHIA	Daniela	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/12
REALE	Anna	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Prof. Associato	BIO/12
VALENTINI	Elisabetta	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/12
ZAMPIERI	Michele	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	BIO/12

#### 3. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):

Nome gruppo*	Sezione di Biochimica Clinica - Gruppo di Ricerca N. 3
	<p>Oltre al personale elencato di seguito (nella finestra componenti), a questo gruppo di ricerca partecipa anche il seguente personale del Dipartimento: Carmen Maresca (tecnico di laboratorio) e Valerio Mei (tecnico di laboratorio).</p> <p>----- LINEE DI RICERCA -----</p> <p>A) RUOLO BIOLOGICO DELLE DEMETILASI ISTONICHE NELLA DIFFERENZIAZIONE GRANULOCITARIA.</p> <p>Durante l'embriogenesi e la vita postnatale, il self-renewal, la scelta di linea o differenziazione cellulare, e la</p>

<b>Descrizione</b>	<p>maturazione delle cellule ematopoietiche umane staminali o progenitrici (HSC/HPC) sono regolati da segnali estrinseci derivanti dal micro ambiente midollare e dall'interazione funzionale dinamica e cooperativa tra fattori trascrizionali linea specifici e fattori di regolazione post trascrizionali. Tuttavia, i meccanismi molecolari che controllano l'identità e la specificità di linea rimangono poco conosciuti. In HSC/HPC, la differenziazione cellulare è accompagnata da modificazioni della cromatina che si verificano a carico dei promotori trascrizionali di geni codificanti per fattori trascrizionali linea specifici. La cromatina dei promotori di questi fattori trascrizionali è caratterizzata da "domini bivalenti" definiti dalla contemporanea presenza di un marker cromatinico repressivo come H3K27me3 (repressive mark) e di un marker cromatinico attivante come H3K4me3 (active mark). La contemporanea presenza di queste modificazioni sui promotori genici consente di mantenere il promotore stesso in una sorta di stand-by e di ritardare l'inibizione o l'attivazione completa del gene stesso. Le proteine ed i complessi Polycomb(PcGs)/Trithorax(TrxGs) sono responsabili della trimetilazione di H3K27 e H3K4 rispettivamente. I geni i cui promotori presentano domini bivalenti mostrano livelli di espressione bassi o intermedi. Quando HSC/HPC è indotta a differenziare, i domini bivalenti vengono risolti o verso la predominanza del marker cromatinico repressivo (aumento dei livelli di H3K27me3) o verso la predominanza del marker cromatinico attivante (aumento dei livelli di H3K4me3) garantendo così modificazioni parallele dei livelli di espressione dei geni stessi (inibizione o attivazione). Tuttavia, quali siano i meccanismi molecolari che regolano la risoluzione dei domini bivalenti e la loro ereditarietà, attraverso le divisioni cellulari, è ancora oggetto di attenta investigazione. La recente scoperta delle demetilasi istoniche, LSD e la famiglia di proteine Jumonji C, potrebbe fornire una chiave di lettura e di analisi dei meccanismi alla base della risoluzione dei domini cromatinici bivalenti. Le demetilasi istoniche vanno ad integrare l'attività delle proteine e dei complessi PcGs/TrxGs con lo scopo di modulare i livelli di espressione dei fattori trascrizionali linea specifici. Inoltre, l'alterazione della loro attività e funzione può determinare l'attivazione di programmi leucemici. La nostra ricerca si concentra sulla identificazione, su scala genomica, dei geni bersaglio delle demetilasi istoniche durante l'ematopoiesi normale o leucemica ed in particolare nella leucemia mieloide acuta.</p> <p><b>Obiettivi.</b></p> <p>- Definire i meccanismi di risoluzione della struttura cromatinica a carico di regioni promotoriali di geni codificanti per fattori di trascrizione in grado di guidare il differenziamento ematopoietico ed in particolare, nel nostro caso, nel differenziamento granulocitario normale e leucemico.</p> <p><b>B) DIFFERENZE ISTOLOGICHE, CLINICHE E MOLECOLARI DEI CARCINOMA COLORETTALI SINISTRI AD INSORGENZA PRECOCE O TARDIVA.</b></p> <p>I carcinomi del colon-retto (CRC) rappresentano, nella maggior parte dei casi, una neoplasia dei pazienti più anziani (insorgenza tardiva, 70 anni età media nei paesi sviluppati). I carcinomi coloretali ad insorgenza precoce (<math>\leq 50</math> anni) sono considerati un marcatore di una sindrome ereditaria quando si sviluppano in posizione prossimale. I CRC ad esordio precoce, in posizione prossimale, molto spesso presentano instabilità dei microsatelliti (MSI+), a causa di difetti germinali dei geni mismatch repair (MMR), e causano la sindrome nota come HNPCC (carcinoma coloretale ereditario non poliposico). Evidenze epidemiologiche hanno mostrato un crescente tasso di incidenza nei pazienti <math>\leq 50</math> anni soprattutto nel colon sinistro. Gli studi condotti su questi pazienti ad esordio precoce hanno dimostrato che, nella maggior parte dei casi, i carcinomi si presentano in uno stadio avanzato rispetto ai casi ad esordio tardivo, e che non si sviluppano nel contesto di una sindrome ereditaria. Tuttavia, la maggior parte di questi studi includono CRCs selezionati solo per l'età, indipendentemente dalla sede del tumore (a destra piuttosto che a sinistra), ciò implica l'inclusione di campioni di carcinoma associati alla sindrome di Lynch che hanno un diverso meccanismo di tumorigenesi e diverse implicazioni prognostiche. Lo scopo della nostra ricerca è quello di indagare le caratteristiche patologiche e molecolari dei carcinomi coloretali sinistri (colon discendente, sigma e retto) ad insorgenza precoce rispetto ai carcinomi ad insorgenza tardiva. Al fine di identificare le caratteristiche specifiche, entrambi i gruppi saranno valutati per le seguenti caratteristiche patologiche e molecolari: classificazione, stadiazione, modello di crescita, infiltrato infiammatorio; presenza di instabilità dei microsatelliti (MSI); mutazione nel codone 12 e 13 del KRAS, mutazione BRAF nel codone 15 (V600E), valutazione su scala genomica di quadri aberranti specifici di metilazione del DNA.</p> <p><b>Obiettivi.</b></p> <p>- Dimostrare la possibilità di un meccanismo tumorigenico diverso per i tumori del colonretto rispetto alla sede di insorgenza (colon sinistro) ed all'età di comparsa del tumore stesso.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	ZARDO Giuseppe (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

<b>Settore ERC del gruppo:</b>
LS1_1 - Molecular interactions
LS1_3 - DNA synthesis, modification, repair, recombination and degradation
LS2_8 - Epigenetics and gene regulation
LS3_4 - Apoptosis
LS3_5 - Cell differentiation, physiology and dynamics

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
Altro Personale	Carmen Maresca			

4. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione Genetica Molecolare. Epatologia Sperimentale
<b>Descrizione</b>	<p>Componenti: L Amicone, C Cicchini, A Marchetti, C Mancone, L Santangelo, A Cozzolino, V De Nonno, M De Santis, C Monaldo, C Cavallari, M Tripodi</p> <p>LINEE DI RICERCA:</p> <p>1) Studio dei meccanismi molecolari che controllano la biologia della cellula staminale epatica. Per questo studio si fa uso di un certo numero di linee di cellule staminali epatiche residenti (RLSC), precedentemente stabilizzate e caratterizzate. Recentemente nel laboratorio è stato individuato un mini-circuito molecolare di reciproca inibizione tra due fattori trascrizionali, coinvolto nelle transizioni Epitelio-Mesenchimale e Mesenchima-Epiteliale (EMT/MET) delle cellule del fegato, nella staminalità, nel mantenimento dell'identità epiteliale, nella trasformazione epatocitaria e nella progressione dell'epatocarcinoma. In breve, Snail (gene master della EMT TGFβ-indotta) down-regola il gene master del differenziamento epatocitario, HNF4α, che a sua volta, attraverso una stabile azione inibitrice di Snail e del programma mesenchimale, è responsabile della piena esecuzione e del mantenimento del programma epatocitario. Attualmente stiamo studiando il ruolo di Snail e di HNF4α in processi di riprogrammazione cellulare ipotizzando una loro funzione di organizzatori di piattaforme molecolari in grado di modificare la cromatina e modulare la trascrizione di un gran numero di geni.</p> <p>2) Studio del ruolo del fattore trascrizionale epato-specifico HNF4 come strumento di terapia genica anti-tumorale. I livelli di HNF4a e di Snail in epatocarcinomi correlano rispettivamente con una prognosi positiva e negativa dell'epatocarcinoma (HCC). L'uso di HNF4 esogeno come molecola terapeutica, però, deve tener conto della inattivazione funzionale che la molecola subisce in ambiente tumorale. Obiettivo della ricerca è quello di chiarire le basi molecolari di questa inattivazione nella prospettiva di disegnare un mutante utile alla terapia genica dell'HCC.</p> <p>3) Studi di proteomica strutturale e funzionale delle infezioni da Virus dell'Epatite C. Nelle infezioni croniche più del 50% dei pazienti sviluppa steatosi e sovraccarico di ferro epatico. Entrambe queste condizioni rappresentano fattori di rischio per insorgenza di fibrosi epatica e/o cancro al fegato. L'accumulo di ferro indotto da HCV contribuisce ulteriormente all'insorgenza della steatosi epatica attraverso l'inibizione della secrezione dei lipidi dal fegato mediante lipoproteine a bassissima densità (VLDL). Attraverso un approccio di proteomica quantitativa abbiamo dimostrato che i) la catena pesante della ferritina (Fth), proteina responsabile del deposito cellulare del ferro, è il determinante cellulare responsabile dell'inibizione della secrezione delle VLDL indotta da HCV; ii) l'accumulo di ferro indotto è responsabile della aumentata espressione della vitronectina, risultata essere un buon marcatore di fibrogenesi. Alla luce di queste considerazioni appare evidente che una terapia di ferro deplezione (ID) potrebbe essere una più che plausibile strategia per il trattamento della steatoepatite indotta da HCV. Attualmente, nel nostro laboratorio sono in corso studi volti ad ottenere i seguenti risultati: a- Analizzare gli effetti dell'ID sul metabolismo lipidico epatico in topi transgenici per HCV con sovraccarico di ferro e in modelli cellulari di HCV. In particolare, l'ID sarà eseguita con l'obiettivo di valutare l'eventuale: i) riduzione dell'accumulo di grasso epatico; ii) normalizzazione del profilo lipidico serico; iii) variazioni strutturali delle VLDL. b- Analizzare mediante proteomica quantitativa la composizione della matrice extracellulare epatica nei vari stadi della fibrosi epatica in pazienti HCV positivi con e senza sovraccarico di ferro.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	TRIPODI Marco (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

**Settore ERC del gruppo:**

LS1\_1 - Molecular interactions

LS2\_3 - Proteomics

LS3\_12 - Stem cell biology

LS3\_5 - Cell differentiation, physiology and dynamics

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
CICCHINI	Carla	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	BIO/13
DE NONNO	Valeria	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/13
AMICONE	Laura	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Prof. Associato	BIO/13
MANCONE	Carmine	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ric. a tempo determ.	BIO/13
MARCHETTI	Alessandra	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	BIO/13

5. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione Genetica Molecolare. Ciclo cellulare e differenziamento
<b>Descrizione</b>	<p>Componenti: R Maione, MN Rossi, A Ciotti, R Strippoli, C Battistelli</p> <p>Linee di ricerca:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ruolo e regolazione degli inibitori del ciclo cellulare nel differenziamento muscolare</li> </ul> <p>Il controllo dell'espressione degli inibitori delle cdk (CKI) è di importanza fondamentale per l'instaurazione e il mantenimento dello stato post-mitotico nelle cellule terminalmente differenziate. Il gruppo di ricerca utilizza da tempo il modello delle cellule muscolari scheletriche, in cui sia l'espressione genica tessuto-specifica che l'arresto della proliferazione sono avviati dal fattore trascrizionale miogenico MyoD.</p> <p>Uno degli obiettivi a breve termine è la caratterizzazione dei meccanismi epigenetici con cui MyoD coordina l'espressione del CKI p57 con il processo differenziativo. p57 è un regolatore critico dello sviluppo di diversi tessuti e la sua inattività è coinvolta nell'insorgenza di vari tumori. Lo scopo di questa ricerca è non soltanto l'identificazione di nuove strategie regolative di MyoD, il prototipo dei regolatori della determinazione e del differenziamento cellulare, ma anche quella di possibili meccanismi coinvolti nel silenziamento del gene in condizioni patologiche.</p> <p>Studi precedenti hanno suggerito che i diversi CKI potrebbero svolgere funzioni sia ridondanti che specifiche nello sviluppo tissutale. Un altro obiettivo di questa linea di ricerca è l'identificazione di specifici ruoli dei CKI p21 e p57 nell'instaurazione e nel mantenimento dello stato differenziato delle cellule muscolari.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Controllo della reversibilità della quiescenza proliferativa.</li> </ul> <p>Mentre le cellule terminalmente differenziate e quelle senescenti cessano di proliferare irreversibilmente, le cellule quiescenti, come i fibroblasti, i linfociti, gli epatociti e le cellule staminali adulte, conservano la capacità di riattivare il ciclo cellulare. È verosimile ipotizzare che le transizioni tra lo stato quiescente e proliferativo siano accompagnate da cambiamenti globali nell'organizzazione della cromatina. Queste modificazioni sarebbero coinvolte nella repressione/de-repressione coordinata di geni coinvolti nel differenziamento e nella proliferazione cellulare.</p> <p>Uno degli obiettivi a breve termine di questa ricerca è la caratterizzazione del meccanismo attraverso cui la poli(ADP-ribosil)azione, tramite la modulazione dell'attività della cromatina, regola l'espressione coordinata di geni coinvolti nella transizione G0/G1. L'identificazione di nuove vie di controllo della quiescenza sarà rilevante per una miglior comprensione della biologia sia del cancro che della rigenerazione tissutale.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	MAIONE Rossella (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

#### Settore ERC del gruppo:

LS1\_1 - Molecular interactions

LS2\_8 - Epigenetics and gene regulation

LS3\_3 - Cell cycle and division

LS3\_5 - Cell differentiation, physiology and dynamics

LS4\_6 - Cancer and its biological basis

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
BATTISTELLI	Cecilia	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	BIO/13
CIOTTI	Agnese	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/13
STRIPPOLI	Raffaele	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ric. a tempo determ.	BIO/13

#### 6. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione Genetica Molecolare. Silenziamento genico RNA-mediato
	<p>Componenti: C Cogoni, C Catalanotto N Castiglione, S Cannazzaro</p> <p>La ricerca del nostro laboratorio è finalizzata allo studio dei meccanismi molecolari del silenziamento genico mediato da RNA. Tale fenomeno, che regola l'espressione genica prevalentemente a livello post-trascrizionale, è altamente conservato negli eucarioti. Le cellule eucariotiche sono in grado di riconoscere e processare RNA a doppio filamento (dsRNA) in piccoli RNA lunghi 21-25 nucleotidi chiamati short interfering RNAs (siRNAs). I siRNA entrano a far parte di un complesso multiproteico chiamato RISC (RNA-induced silencing complex) che li usa come guida per indurre, in modo specifico, la degradazione di RNA omologhi. Fonti naturali di dsRNA sono i virus, i trasposoni e quei loci che presentano sequenze ripetute in tandem, suggerendo che il silenziamento genico mediato da RNA possa avere un ruolo chiave nella difesa del genoma contro acidi nucleici invasivi. Piccoli RNA sono anche prodotti dal processamento di RNA con struttura a forcina codificati dal genoma. Questi piccoli RNA endogeni chiamati microRNAs (miRNA), controllano l'espressione di geni endogeni modulando la traduzione di quegli RNA messaggeri che nella regione 3'UTR mostrano parziale complementarità con essi. Centinaia di miRNA sono stati identificati nei mammiferi e, sebbene la funzione biologica di molti di essi non sia a tutt'oggi nota, sembra che essi possano regolare fino al 50% dei geni del genoma umano.</p>

<b>Descrizione</b>	<p>Attualmente sono oggetto di studio nel nostro laboratorio le proteine che costituiscono il complesso RISC, il complesso effettore dei miRNA, con particolare attenzione alla proteina Ago1. Di essa cerchiamo di chiarire l'influenza sulla progressione del ciclo cellulare, avendo precedentemente dimostrato che l'overespressione di Ago1 ha come effetti un rallentamento del ciclo cellulare, una ridotta motilità cellulare e una accentuata risposta apoptotica in seguito a irraggiamento da UV; tutti effetti non ridondanti rispetto alla proteina omologa Ago2. Per meglio comprendere il ruolo di Ago1 nella regolazione del ciclo cellulare e nelle sue alterazioni, è nostro interesse studiarne la regolazione dell'espressione genica. A tale fine abbiamo effettuato un'analisi in silico della regione genomica a monte dell'esone 1 di Ago1 al fine di identificare la regione promotore e eventuali promotori alternativi. Tale analisi ha suggerito l'esistenza di una isoforma alternativa non canonica e non caratterizzata di Ago1 che è attualmente oggetto di indagine nel nostro laboratorio e sarà nei mesi a venire discussa come tesi di dottorato.</p> <p>Un'altra area di interesse del nostro lavoro è la comprensione del ruolo delle proteine associate ai miRNAs nel mantenimento della stabilità del DNA in momenti critici della vita delle cellule, come in risposta al danno del DNA. Studi recenti hanno infatti evidenziato che loci danneggiati del DNA sono fonte di piccoli RNA la cui produzione dipende dalle stesse proteine richieste per la biogenesi dei miRNA. A oggi la relazione che connette il pathway dei piccoli RNA e il sistema di risposta al danno del DNA non è noto. Per fare luce su questo aspetto, abbiamo avviato un'analisi dei livelli di espressione, modificazione e localizzazione cellulare delle proteine associate ai piccoli RNA in risposta a differenti tipi di danno e in relazione alla presenza o assenza delle proteine coinvolte nella risposta di riparo del danno al DNA. Questo tipo di analisi costituisce il nostro punto di partenza per avviare saggi funzionali, con approccio farmacologico e molecolare (knock-down/in) che ci consentiranno di esplorare i meccanismi molecolari alla base della interdipendenza tra piccoli RNA e sistema di riparo del DNA.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	COGONI Carlo (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

#### Settore ERC del gruppo:

LS2\_8 - Epigenetics and gene regulation

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
CANNAZZARO	Samantha	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/13
CASTIGLIONE	Nicoletta	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	BIO/13
CATALANOTTO	Caterina	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	BIO/13

#### 7. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione Genetica Molecolare. RNA interference e controllo epigenetico dell'espressione genica
<b>Descrizione</b>	<p>Componenti: V Fulci, C Carissimi, I Laudadio, L Verduci, S Gioiosa, G Azzalin, G Macino</p> <p>Il nostro laboratorio è stato tra i primi a scoprire e caratterizzare i fenomeni noti come RNA interference in <i>Neurospora crassa</i>. La nostra ricerca si è successivamente incentrata sul ruolo dei microRNA nelle patologie leucemiche e nella immunità adattativa.</p> <p>I miRNA svolgono la funzione di modulatori negativi dell'espressione genica a livello post-trascrizionale in associazione con un complesso proteico noto come RISC (RNA Induced Silencing Complex). Le proteine della famiglia Argonata (AGO) sono il cuore catalitico del complesso RISC. Attraverso un appaiamento imperfetto con gli mRNA bersaglio, i miRNA mediano l'interazione con il complesso RISC inibendo così la traduzione degli mRNA bersaglio o inducendone la degradazione.</p> <p>Negli ultimi anni abbiamo dimostrato che i miRNA sono coinvolti nella regolazione della risposta del T-cell Receptor agli antigeni. Inoltre, attraverso l'analisi bioinformatica di profili di espressione di miRNA e mRNA in pazienti di leucemia linfoblastica acuta, abbiamo evidenziato nuovi putativi bersagli di miRNA espressi in classi particolari di pazienti. Recentemente la nostra attenzione si è spostata sulla funzione nucleare della proteina AGO2 in cellule umane. Usando approcci high-throughput (proteomics, Next Generation Sequencing) stiamo studiando gli interattori molecolari di AGO2 nel nucleo per comprendere i meccanismi attraverso cui AGO2 possa regolare l'espressione genica e l'organizzazione della cromatina.</p> <p>Obiettivi previsti: Caratterizzazione del ruolo di miR-181 in leucemie acute. Caratterizzazione del ruolo di miR-150 nella attivazione dei linfociti T. Identificazione di nuovi partner nucleari di AGO2. Caratterizzazione di nuove funzioni di AGO2 nel nucleo di cellule umane.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	MACINO Giuseppe (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

#### Settore ERC del gruppo:

LS1\_4 - RNA synthesis, processing, modification and degradation

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
CARISSIMI	Claudia	Bioteecnologie cellulari ed ematologia	Ric. a tempo determ.	BIO/13
FULCI	Valerio	Bioteecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	BIO/13
LAUDADIO	Ilaria	Bioteecnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	BIO/13
VERDUCI	Lorena	Bioteecnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	BIO/13

### 8. Scheda inserita da questa Struttura ("Bioteecnologie cellulari ed ematologia"):

Nome gruppo*	Sezione Genetica Molecolare. Controllo traduzionale e cancro
Descrizione	<p>Componenti: D Benelli, A Naspè, D Polinari, M Martella, P Londei  <b>LINEE DI RICERCA:</b>            Linee di ricerca            1) Evoluzione della regolazione traduzionale: dagli Archaea agli eucarioti            E' ben noto che il processo di espressione genica negli Archaea ha molte caratteristiche in comune con quello degli Eucarioti. Ciò è particolarmente vero per la fase di inizio della traduzione, che è relativamente semplice nei batteri ma in Archaea e in eucarioti ha una simile elevata complessità. Poiché la velocità e l'efficienza della traduzione sono modulati soprattutto nella fase di inizio, l'origine dei meccanismi di regolazione che agiscono nelle attuali cellule eucariotiche può essere fatta risalire all'antenato comune di Archaea ed eucarioti. Pertanto, comprendere i meccanismi che regolano l'inizio della traduzione negli Archaea, oltre ad essere interessante di per sé, può portare anche ad una migliore comprensione del corrispondente processo eucariotico.            Il nostro progetto è centrato sullo studio della funzione dei fattori d'inizio condivisi da Archaea ed eucarioti ma assenti nei batteri. In particolare, uno di tali fattori, chiamato eIF6, ha dimostrato di essere un importante regolatore della traduzione in eucarioti e di essere anche coinvolto nella trasformazione tumorale. Tuttavia, la funzione di questa proteina, sia in Archaea che in eucarioti, è attualmente poco conosciuta. Il nostro obiettivo principale è utilizzare il più semplice sistema archeale come modello per chiarire la funzione di eIF6 nella traduzione, mettendo in evidenza gli aspetti comuni tra archeobatteri e eucarioti e identificando eventuali funzioni specifiche assunte dal fattore nella linea evolutiva eucariotica.</p> <p>2) eIF6: un fattore traduzionale coinvolto nella tumorigenesi            E' noto da tempo che la proteina di 27 kDa chiamata eIF6 è un fattore che interviene nell'inizio della traduzione, ma la sua vera funzione non è ancora del tutto compresa. Recenti esperimenti nei mammiferi hanno dimostrato che la sovra-espressione di eIF6 determina la resistenza alla linfomagenesi myc-indotta, mentre la sovra-espressione di eIF6 è stata osservata in vari tumori naturali. Un recente lavoro del nostro laboratorio ha rivelato che la trascrizione del gene codificante eIF6 è sotto il controllo del recettore transmembrana Notch-1, una proteina coinvolta in un'ampia varietà di neoplasie umane, nello sviluppo embrionale e nella differenziazione cellulare. Sorprendentemente, la sovraespressione di eIF6 in linee cellulari di carcinoma ovarico stabilmente trasformate aumenta notevolmente la migrazione e l'invasività di queste cellule, suggerendo che eIF6 sia un importante effettore a valle di Notch-1, mediante il quale tale recettore modula la motilità cellulare in condizioni fisiologiche o patologiche. Sorprendentemente, la maggior parte dei geni up-regolati in seguito a sovrapproduzione di eIF6, identificati mediante tecniche di proteomica, appartengono a una rete funzionale coinvolta nel controllo dei movimenti cellulari.            Il nostro obiettivo è quello di svelare le reti di segnalazione in cui eIF6 partecipa e comprendere il meccanismo mediante il quale eIF6 agisce su motilità e invasività cellulari. Raggiungere tali obiettivi è importante anche in considerazione del fatto che eIF6 costituisce un target potenziale per la messa a punto di nuove terapie antitumorali.</p> <p>3) Insulin-like-growth-factor-binding-protein 3 I (IGFBP-3) come fattore prognostico e possibile agente terapeutico nel melanoma metastatico            IGFBP-3 è una proteina circolante e tissutale che lega IGF-1 e 2 modulando la loro attività biologica. Inoltre, IGFBP-3 ha alcune funzioni biologiche indipendenti, tra cui la capacità di inibire la proliferazione di diversi tumori. In collaborazione con un gruppo di dermatologi clinici, abbiamo scoperto che esiste una forte correlazione tra la concentrazione sierica di IGFBP-3 e la progressione della malattia nei pazienti affetti da melanoma. Approfondendo questa osservazione con linee cellulari di melanoma primari e metastatici, abbiamo scoperto che IGFBP-3 inibisce fortemente il comportamento migratorio e invasivo delle cellule maligne, inducendo l'up-regolazione di marcatori di differenziazione melanocitaria. Questi effetti di IGFBP-3 sono indipendenti da IGF-1 e sono trasdotti a livello molecolare attraverso la via Akt-GSK3<math>\beta</math>, forse coinvolgendo anche la via di Wnt. Esperimenti in vivo su topi SCID hanno mostrato che il trattamento con IGFBP-3 ricombinante inibisce marcatamente la crescita e diffusione di cellule di melanoma umano innestate.            Il nostro obiettivo a lungo termine è identificare in dettaglio le vie di trasduzione del segnale sottostanti l'azione anti-tumorale di IGFBP-3, e sfruttando tali conoscenze esplorare ulteriormente il potenziale terapeutico della proteina. Potenzialmente, IGFBP-3 è un agente anti-cancro molto interessante, soprattutto perché è un fattore fisiologico che non dovrebbe mostrare rilevanti effetti negativi durante una eventuale somministrazione terapeutica. Al limite, potrebbe costituire una valida terapia adiuvante nel melanoma (e forse in altri tumori) durante il trattamento con i tradizionali farmaci anti-tumorali.</p>
Sito web	

## Settore ERC del gruppo:

LS3\_7 - Cell signalling and cellular interactions

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
BENELLI	Dario	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	BIO/13
NASPI	Antimo	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	BIO/13
POLINARI	Dorina	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/13

## 9. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):

Nome gruppo*	Sezione di Ematologia - Gruppo di Ricerca N. 1
Descrizione	<p>Il gruppo, oltre a portare avanti programmi di ricerca specifici, ha altresì un ruolo di coordinamento sulle attività che altri gruppi di ricerca dell'Ematologia conducono mettendo a disposizione i laboratori e le tecnologie necessarie per una moderna ricerca traslazionale, che è l'obiettivo primario dell'attività di ricerca della Sezione di Ematologia. Presso la Sezione di Ematologia sono disponibili (e certificati) tutti i laboratori necessari ad una moderna Ematologia (i laboratori sono coordinati dalla Dr.ssa Anna Guarini, Gruppo di Ricerca N. 2). Ciò permette un approccio diagnostico e prognostico integrato alle diverse emopatie del bambino e dell'adulto basato su: analisi dell'emocromo e di preparati citologici, analisi citofluorimetrica di marcatori con significato diagnostico e prognostico, analisi citogenetica convenzionale e molecolare (FISH), studio molecolare di marcatori malattia-specifici: BCR/ABL1 per la leucemia mieloide cronica (LMC) e leucemie acute linfoidi (LAL) Ph+, PML/RAR<math>\alpha</math> per la leucemia acuta promielocitica (LAP), mutazioni di JAK2 per le patologie mieloproliferative. La caratterizzazione accurata delle emopatie alla diagnosi è la base per una moderna stratificazione prognostica dei pazienti basata sulla biologia della malattia e per il monitoraggio della malattia minima residua (MMR), aspetti che entrambi guidano oggi le scelte terapeutiche e trapiantologiche delle emopatie maligne e sono alla base del disegno di protocolli clinici innovativi. La stratificazione prognostica dei pazienti comprende lo studio molecolare di BCR/ABL p190 e p210, riarrangiamenti MLL, E2A/PBX, ETV6/RUNX1 nelle LAL, AML1/ETO, inv(16), mutazioni di FLT3 e NPM1 nelle leucemie acute mieloidi (LAM), riarrangiamenti dei geni delle Ig e delle mutazioni di TP53 per la leucemia linfatica cronica (LLC).</p> <p>Genomica e next-generation sequencing (NGS)            Metodiche quali l'analisi del profilo di espressione genica, lo studio delle copy number aberrations (CNA) e lo studio di mutazioni geniche mediante Sanger sequencing e NGS sono impiegate attivamente nello studio dei disordini linfoproliferativi acuti e cronici. Tali metodiche sono estesamente impiegate nell'ambito del progetto policentrico AIRC 5 x 1000, Genetics-driven targeted management of lymphoid malignancies coordinato da RF, nato con la finalità di identificare nuovi marcatori molecolari di significato prognostico e/o potenziali bersagli terapeutici una migliore gestione dei pazienti oncoematologici, coordinato dal nostro centro. Tali studi sono possibili anche grazie alla disponibilità di una banca di materiale biologico criopreservato, alla presenza di protocolli clinici che garantiscono la centralizzazione del materiale biologico e l'analisi di pazienti trattati in modo omogeneo.</p> <p>E' altresì presente una intensa attività di trapianto di cellule staminali ematopoietiche sia allogeniche che autologhe, per pazienti adulti e bambini con patologie neoplastiche e non. Le procedure allotrapiantologiche includono anche il trapianto da donatore da registro, da cordone ombelicale e da donatore parzialmente compatibile. Sono coinvolti direttamente per l'allotrapianto due Dirigenti Medici: la Dr.ssa Anna Paola Iori ed il Dr. Giovanni F. Torelli (con il contributo del Dr. Walter Barberi per i trapianti pediatrici). Le procedure autotrapiantologiche sono coordinate dalla Dr.ssa Saveria Capria.</p> <p>Il Gruppo di Ricerca ha un particolare interesse per lo studio dei disordini linfoproliferativi acuti e cronici. Nell'ambito delle LAL, sono in corso i seguenti progetti di ricerca: 1) identificazione precoce di un sottogruppo di pazienti (i.e. BCR/ABL-like) con prognosi infausta e che potrebbero avvalersi di un approccio terapeutico mirato; 2) identificazione di nuove lesioni genetiche nelle LAL-B prive di marcatori molecolari noti, potenzialmente responsabili del diverso andamento clinico tra bambini e adulti; 3) valutazione nei pazienti BCR/ABL1+ di lesioni genomiche aggiuntive (CNA e mutazioni) responsabili di una diversa risposta alla terapia con gli inibitori delle TK; 4) analisi mediante RNA-seq di un sottogruppo di LAL-T risultate refrattari alla terapia d'induzione o recidivate precocemente.</p> <p>I progetti di ricerca sulla LLC sono condotti in stretta collaborazione con il Gruppo di Ricerca N. 2 per la parte più biologica (vedi sotto) e con il Gruppo di Ricerca N. 3 per i protocolli clinici sperimentali (vedi sotto).</p> <p>In collaborazione con l'Ematologia di Perugia e con il Gruppo di Ricerca N. 5 sono in corso ricerche biologiche e cliniche nella hairy cell leukemia (HCL). Nell'ambito del Progetto policentrico AIRC 5 x 1000 il gruppo di Perugia ha identificato, attraverso tecniche di whole exome sequencing, una mutazione (BRAF) presente in praticamente tutti i casi di HCL classica. Sulla base di tale risultato, è stato disegnato un protocollo clinico multicentrico per pazienti con HCL resistenti/ricaduti e basato sull'uso di un inibitore di BRAF. Il reclutamento è completato ed i primi risultati già presentati nella Sessione Presidenziale al Congresso dell'EHA dello scorso giugno.</p> <p>Il gruppo è assai attivo nel campo delle gammopatie monoclonali, in primis il mieloma multiplo. Il gruppo, specificatamente coordinato dalla Dr.ssa Maria Teresa Petrucci (Dirigente Medico), ha un ruolo di primo piano nello sviluppo di farmaci innovativi per il trattamento di pazienti con mieloma, come comprovato dalla importante produzione scientifica.</p> <p>Il gruppo ha portato avanti ricerche anche nel campo delle leucemie acute promielocitiche (LAP), da sempre un interesse prioritario dell'Ematologia della Sapienza, e sono altresì in corso (e pubblicate) ricerche sulla caratterizzazione biologica di diversi sottogruppi di LAM. Queste ricerche sono condotte in particolare dal Dr. Massimo Breccia e dal Dr.</p>

Roberto Latagliata, Dirigenti Medici.

Per molte patologie, viene utilizzato il monitoraggio della MRM per meglio definire il decorso clinico e per implementare sempre più terapie personalizzate. La MMR viene valutata durante e dopo la terapia per LAP, LMC, LAL, LLC mediante valutazione citofluorimetrica e/o molecolare dei trascritti di fusione e/o dei riarrangiamenti dei geni delle Ig e del TCR con approcci di PCR qualitativa e quantitativa. Più recentemente, lo studio della MMR è stato esteso anche ai linfomi follicolari e ad altri linfomi non-Hodgkin (in collaborazione con i Gruppi di Ricerca N. 4, 5 e 9) mediante quantificazione del trascritto BCL2/IGH in RQ-PCR e a breve anche mediante la droplet-digital PCR.

A parte il coordinamento della Dr.ssa Guarini, le varie attività di laboratorio - incluso il monitoraggio della MRM - è portato avanti per lo più da personale non-universitario (Dirigenti Biologi e Tecnici). Si ricordano i Dirigenti Biologi: Dr.ssa Francesca Mancini, Dr.ssa Maria Grazia Nardacci, Dr.ssa Patrizia Del Bianco, Dr.ssa Maria Grazia Mascolo, Dr.ssa Loredana Elia, Dr.ssa Daniela Diverio, Dr. Mauro Nanni, Dr.ssa Viviana Brinchi (Dirigente Tecnico).

Una parte fondamentale dell'attività di ricerca dell'Ematologia - trasversale praticamente a tutti i Gruppi di Ricerca - è rappresentata dalla Ricerca Clinica (Studi Clinici), una delle priorità dell'Ematologia della Sapienza.

La ricerca di nuovi e più efficaci trattamenti per le patologie ematologiche acute e croniche passa attraverso il disegno di protocolli terapeutici sperimentali, spesso condotti all'interno di ricerche multicentriche o in collaborazione con centri specialistici italiani ed esteri. Sono attivi protocolli sperimentali per la cura di numerose patologie dell'adulto e del bambino, tra cui: LAL e LAM, LLC, HCL, mieloma multiplo, LMC e altri disordini mieloproliferativi cronici, mielodisplasie, linfomi maligni, malattie emostatiche e trombotiche, piastrinopenie, malattie rare, profilassi e trattamento delle complicanze infettive. La necessità di avere una leadership nella progettazione e conduzione delle sperimentazioni cliniche ha portato l'Ematologia a formalizzare un rapporto di collaborazione con la Fondazione GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto), che ha affidato il coordinamento del suo Trial Center ad un dirigente tecnico dell'Ematologia (Dirigente Tecnico), il Dr. Marco Vignetti. Attraverso questa collaborazione, l'Ematologia progetta e conduce, in qualità di coordinatore nazionale, numerosi studi clinici nel campo delle patologie ematologiche neoplastiche e benigne. Tali studi si pongono l'obiettivo di esplorare l'impiego di nuove indicazioni per farmaci già disponibili, ma anche di esplorare l'impiego di nuovi farmaci e di nuove procedure terapeutiche o diagnostiche, consentendo ai pazienti di ricevere trattamenti all'avanguardia e più in generale di acquisire informazioni che, in alcuni casi, hanno contribuito a modificare l'approccio diagnostico e terapeutico al trattamento di alcune patologie a livello internazionale. Vengono condotti anche protocolli di Fase 1. Per tutte queste finalità è operativo in Ematologia un trial center dedicato, coordinato dal Dirigente Tecnico Dr.ssa Manuela Lopez.

In collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, è stato disegnato un protocollo di fase 1 di immunoterapia basato sull'uso cellule NK autologhe arricchite ed espanso in pazienti con LAL BCR/ABL+ con MMR persistente. Tale protocollo risponde alla necessità di offrire a pazienti con LAL BCR/ABL+ e MMR+, condizione a prognosi altamente sfavorevole, un approccio immunoterapico alternativo al trapianto, a cui tali pazienti spesso non possono essere candidati per età o condizioni cliniche. Tale protocollo apre la strada a possibili strategie chemo-free per questi pazienti. Lo studio è coordinato dal Dr. Giovanni F. Torelli, Dirigente Medico.

Il Centro conduce intensa attività di ricerca clinica nel campo della diagnostica e trattamento di diverse malattie rare ematologiche: disordini mieloproliferativi cronici del bambino, sindrome di Gaucher, istiocitosi, sindrome di Moschovitz, emoglobinuria parossistica notturna. Lo studio di molte patologie rare è coordinato dalla Dr.ssa Fiorina Giona (Dirigente Tecnico), mentre la sindrome di Moschovitz vede direttamente coinvolte i Dirigenti Medici Dr.ssa Saveria Capria e la Dr.ssa Silvia Trisolini e l'emoglobinuria parossistica la Dr.ssa Anna Paola Iori.

Infine, da anni è stata istituita una banca di materiale biologico, strumento indispensabile per l'avanzamento della conoscenza. A questo lavora in particolare il Dirigente Medico Dr.ssa Antonella Vitale e altro personale dedicato.

<b>Sito web</b>	www.ematologiasapienza.org <a href="http://www.geneproject.org/">http://www.geneproject.org/</a>
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	FOA' Roberto (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

#### Settore ERC del gruppo:

LS2\_6 - Molecular genetics, reverse genetics and RNAi

LS7\_2 - Diagnostic tools (e.g. genetic, imaging)

LS7\_3 - Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy

LS7\_6 - Gene therapy, cell therapy, regenerative medicine

LS7\_8 - Health services, health care research

#### Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
CHIARETTI	Sabina	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	MED/15
COLAFIGLI	Gioia	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
CIMINO	Giuseppe	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Prof. Associato	MED/15
CANICHELLA	Martina	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
CENFRA	Natalia	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
CAVALLI	Marzia	Medicina molecolare	Dottorando	MED/15
DE NOVI	Lucia Anna	Medicina molecolare	Dottorando	MED/15
FINSINGER	Paola	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15

FERRETTI	Antonietta	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
GENTILINI	Fabiana	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	MED/15
GRAMMATICO	Sara	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
LOMBARDI	Laura	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
MICCOLI	Giuseppe	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
MASSARO	Fulvio	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
PIERONI	Simone	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
PERRONE	Salvatore	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
QUATTROCCHI	Luisa	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
SCALZULLI	Emilia	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
STEFANIZZI	Caterina	Medicina molecolare	Dottorando	MED/15
TOMASSINI	Simona	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15

#### 10. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotechnologie cellulari ed ematologia"):

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione di Ematologia - Gruppo di Ricerca N. 2
<b>Descrizione</b>	<p>Il Gruppo coordina i laboratori di ricerca della Sezione di Ematologia, mettendo a disposizione tutte le tecniche necessarie (e certificate) per l'avanzamento delle conoscenze biologiche nell'ambito delle patologie ematologiche dell'adulto e del bambino. Già da diversi anni, i laboratori dell'Ematologia sono certificati, passo indispensabile per la garanzia del prodotto offerto e per la conduzione di Ricerca Clinica basata sui Protocolli Sperimentali. Questi ultimi sono sempre più basati sulle informazioni che derivano dai laboratori.</p> <p>Oltre all'inquadramento diagnostico ed alla stratificazione prognostica su base biologica (morfologia, immunofenotipo, citogenetica, biologia molecolare, colture cellulari, espressione genica, sequenziamento, NGS, ecc), il Gruppo coordina i progetti basati sul monitoraggio della malattia minima residua (MMR) in citofluorimetria e in biologia molecolare.</p> <p>Il gruppo ha altresì (in stretta collaborazione con il Gruppo di Ricerca N. 1) un interesse di ricerca focalizzato in particolare su studi biologici nella leucemia linfatica cronica (LLC), la più frequente leucemia nell'emisfero occidentale. Più in particolare l'attività è focalizzata sui seguenti progetti: 1) screening e quantificazione delle nuove mutazioni - NOTCH1, SF3B1, BIRC3, TP53 - mediante una piastra di NGS da noi disegnata, ed integrazione delle stesse con le lesioni genetiche identificate mediante FISH e il cariotipo con nuovi mitogeni, per identificare pazienti a ottima prognosi la cui aspettativa di vita sia sovrapponibile a quella della popolazione generale; 2) screening e quantificazione mediante una piastra simile dei marcatori di chemiorefrattarietà (mutazioni di NOTCH1, SF3B1, BIRC3, FAT1 e nuove CNA) in pazienti recidivati/refrattari privi di mutazioni di TP53, per associare la presenza delle diverse lesioni alla resistenza o sensibilità a diversi regimi terapeutici; 3) caratterizzazione integrata (NGS, profilo di espressione genica, CNA) di pazienti con andamento clinico ultra-stabile per identificare potenziali marcatori di malattia indolente che non progredisca per almeno 10 anni dalla diagnosi; d) studio dei riarrangiamenti dei geni delle Ig di una coorte di LLC cinesi, per identificare differenze immunogenetiche associabili alla diversa etnia ed epidemiologia della malattia in Asia; e) studio delle mutazioni clonali e subclonali del gene BTK nei pazienti recidivati/refrattari alla terapia con Ibrutinib (inibitore della chinasi BTK) nell'ambito di un protocollo clinico sperimentale innovativo.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	GUARINI Anna (Biotechnologie cellulari ed ematologia)

#### Settore ERC del gruppo:

LS2\_6 - Molecular genetics, reverse genetics and RNAi

LS7\_2 - Diagnostic tools (e.g. genetic, imaging)

LS7\_8 - Health services, health care research

#### Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
DEL GIUDICE	Ilaria	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Ric. a tempo determ.	MED/15
MARINELLI	Marilisa	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	MED/15
PERAGINE	Nadia	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	MED/15
PAUSELLI	Simona	Medicina molecolare	Dottorando	MED/15

**11. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):**

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione di Ematologia - Gruppo di Ricerca N. 3
<b>Descrizione</b>	<p>Il Gruppo svolge una intensa attività di ricerca clinica nel campo della leucemia linfatica cronica (LLC), in stretta collaborazione con i Gruppi di Ricerca N. 1 e 2. In particolare, l'attività è incentrata in primis nel disegno e nella conduzione di studi clinici sperimentali per pazienti con LLC non trattati (protocolli di prima linea) o per pazienti recidivati/resistenti (protocolli di seconda e successiva linea). Questa attività di ricerca clinica si avvale del supporto dei laboratori dell'Ematologia per una approfondita ed integrata caratterizzazione biologica al momento dell'inclusione in protocollo, per il monitoraggio della malattia residua minima (MMR) durante la terapie e nel follow-up clinico, e per gli studi biologici ad una eventuale successiva ricaduta, per valutare modifiche del profilo biologico.</p> <p>E' altresì fondamentale la stretta collaborazione che il GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) per la realizzazione dei protocolli clinici sperimentali.</p> <p>La Sezione di Ematologia partecipa a molti studi clinici sperimentali e, soprattutto, coordina la maggior parte degli studi clinici nazionali attraverso protocolli clinici multicentrici.</p> <p>In questo contesto, i laboratori del centro (Gruppo di Ricerca N. 1 e 2) raccolgono e studiano i campioni dei pazienti arruolati nei diversi centri italiano che partecipano alla ricerca clinica.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	MAURO Francesca Romana (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

**Settore ERC del gruppo:**

LS7\_3 - Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy

LS7\_9 - Public health and epidemiology

## Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
CAMPANELLI	Melissa	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
IANNELLA	Emilia	Medicina molecolare	Dottorando	MED/15

**12. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):**

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione di Ematologia - Gruppo di Ricerca N. 4
<b>Descrizione</b>	<p>Il Gruppo conduce ricerche cliniche nel campo dei linfomi non-Hodgkin ad alto grado. Più in particolare ha partecipato e coordinato numerosi studi prospettici di fase 2 e 3 basati sull'impiego di nuove molecole e anticorpi monoclonali nei linfomi diffusi a grandi cellule B e a cellule mantellari. Tra questi, impiego del nuovo anticorpo monoclonale anti-CD20 GA101 in associazione alla chemioterapia CHOP (studio fase 3 internazionale Goya) e della lenalidomide come terapia di mantenimento dopo chemioterapia ad alte dosi e trapianto autologo (studio di fase 3 internazionale MCL 0208), o nel trattamento dei pazienti con malattia resistente/recidivante in associazione alla Bendamustina (studio di fase 2 nazionale R2-Benda) del paziente giovane con linfoma a cellule mantellari. Molti studi condotti nell'ambito FIL (Federazione Italiana Linfomi).</p> <p>Inoltre, dal 2012 ad oggi presso il nostro istituto è in corso, con la responsabilità di sperimentatori principali, un ampio studio di fase 3 prospettico randomizzato sul ruolo della radioterapia di consolidamento dopo chemio-immunoterapia nel linfoma primitivo del mediastino a cellule B in collaborazione con il gruppo Internazionale per lo studio dei linfomi extranodali (IELSG).</p> <p>Infine, uno dei componenti - la dr.ssa Roberta Gastaldi - si dedica specificamente da moltissimi anni ai linfomi nei pazienti immunocompromessi. Particolare attenzione ha dedicato alla caratterizzazione e gestione clinica di linfomi maligni insorti in pazienti HIV-positivi, anche partecipando attivamente al disegno di protocolli specifici per questi pazienti.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	MARTELLI Maurizio (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

**Settore ERC del gruppo:**

LS7\_3 - Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy

LS7\_9 - Public health and epidemiology

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
DI ROCCO	Alice	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	MED/15
FAMA	Angelo	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
GASTALDI	Roberta	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	MED/15
RUSSO	Eleonora	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	MED/15

**13. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotechnologie cellulari ed ematologia"):**

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione di Ematologia - Gruppo di Ricerca N. 5
<b>Descrizione</b>	<p>Il gruppo si occupa da anni di progetti di ricerca mirati in particolare allo studio dei linfomi non-Hodgkin a basso grado. Particolare interesse è stato dedicato ai linfomi follicolari. Il gruppo partecipa - soprattutto nell'ambito della FIL (Federazione Italiana Linfomi) - a molti protocolli di ricerca clinica. In collaborazione con il Gruppo di Ricerca N. 1 sono state sviluppate tecniche atte al monitoraggio molecolare della malattia residua minima nel linfoma follicolare, con particolare enfasi per i pazienti in fase iniziale di malattia. I risultati ottenuti hanno portato al disegno di uno protocollo sperimentale nazionale coordinato dal Gruppo e basato sul monitoraggio e trattamento della malattia residua minima monitorizzata in PCR quantitativa.</p> <p>Il Gruppo segue altresì i pazienti affetti da HCL e, come tale, in collaborazione con il Gruppo di Ricerca N. 1 e con l'Ematologia di Perugia ha partecipato attivamente agli studi sulle mutazioni di BRAF e sull'uso clinico di un inibitore di BRAF.</p> <p>Al Gruppo partecipa anche attivamente il Dirigente Medico Dr.ssa Gianna Marria D'Elia.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	PULSONI Alessandro (Biotechnologie cellulari ed ematologia)

**Settore ERC del gruppo:**

LS7\_3 - Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy

LS7\_9 - Public health and epidemiology

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
DE ANGELIS	Federico	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15

**14. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotechnologie cellulari ed ematologia"):**

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione di Ematologia - Gruppo di Ricerca N. 6
<b>Descrizione</b>	<p>Il Gruppo si occupa da sempre di ricerche nel campo dell'Ematologia pediatrica, che è parte integrante dell'Ematologia della Sapienza. Le ricerche sono indirizzate in primo luogo verso le LAP (leucemie acute promielocitiche) di età pediatrica. In tal senso, la Dr.ssa Testi è il coordinatore del protocollo clinico nazionale ed internazionale. Coordina altresì (insieme al Prof. Foà) il protocollo multicentrico nazionale per le LAL del giovane adulto (fino a 35) disegnato secondo criteri pediatric like e basato sul monitoraggio della malattia residua minima immunofenotipica e molecolare. Vengono altresì condotti studi clinici per pazienti pediatrici con leucemie acute e con linfomi dell'Iraq e del Kurdistan iracheno disegnati ad hoc sulla base delle situazioni locali. Ciò ha portato a migliorare la prognosi in quelle regioni e a pubblicare i risultati in riviste scientifiche.</p> <p>Al Gruppo pediatrico partecipa attivamente da sempre un Dirigente Medico, la Dr.ssa Luisa Moleti. E' parte del gruppo anche la Dr.ssa Fiorina Giona che si occupa altresì in modo precipuo di patologie rare (vedi Gruppo di Ricerca N. 1).</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	TESTI Anna Maria (Biotechnologie cellulari ed ematologia)

**Settore ERC del gruppo:**

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
BARBERI	Walter	Pediatria e neuropsichiatria infantile	Specializzando	MED/38
CHISINI	Marta	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
DE BENEDETTIS	Daniela	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
D'ANGIO'	Mariella	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Assegnista	MED/15
SANTOPIETRO	Michelina	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15

## 15. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):

Nome gruppo*	Sezione di Ematologia - Gruppo di Ricerca N. 7
Descrizione	<p>Le infezioni, ancora oggi, rappresentano un notevole ostacolo, in termini di morbilità e mortalità, al raggiungimento della remissione e della guarigione dei pazienti affetti da neoplasie ematologiche maligne. Nonostante i notevoli miglioramenti ottenuti nella diagnosi e terapia delle infezioni dei pazienti affetti da neoplasie ematologiche sottoposti a programmi di chemioterapia, chemio-immunoterapia e/o trapianto di cellule staminali (autologo e allogenico), l'emergenza e la rapida diffusione di nuovi fattori e meccanismi di resistenza agli antibiotici nei vecchi microbi e l'emergenza e la diffusione di microrganismi caratterizzati da scarsa sensibilità o da resistenza intrinseca agli antivirali, come ad esempio i nuovi virus, rappresentano una continua sfida per i pazienti immunocompromessi.</p> <p>Ricerca di laboratorio.</p> <p>Batteri: valutazione fenotipica e genotipica di batteri multi-antibiotico resistenti, valutazione della sensibilità agli antibiotici e dell'emergenza di resistenza trasmissibile nei microrganismi responsabili di infezioni e nei microrganismi colonizzanti. Valutazione dell'efficacia dei test di screening per l'identificazione della colonizzazione da batteri gram-negativi resistenti ai carbapenemi. Studio dell'attività in vitro di nuove molecole antibiotiche, confronto di differenti test di sensibilità.</p> <p>Funghi: valutazione e validazione di nuovi metodi molecolari per la diagnosi precoce di infezioni fungine invasive.</p> <p>Virus: studio della composizione viroma e del suo ruolo nell'influenzare l'immunocompetenza dei pazienti riceventi trapianto di cellule staminali.</p> <p>Ricerca clinica.</p> <p>Batteri: valutazione dell'efficacia di nuovi farmaci antibatterici, da soli o in combinazione, per il trattamento della neutropenia febbrile in pazienti ad alto rischio, quali i pazienti affetti da leucemia acuta, sottoposti a chemioterapia intensiva, con periodo di neutropenia profonda atteso superiore a 7 giorni. Valutazione di schemi di terapia antibiotica per il trattamento della neutropenia febbrile in pazienti a medio-basso rischio. Uso dei fluorochinoloni nei pazienti ematologici a medio-basso rischio: confronto dell'efficacia della profilassi o del trattamento delle complicanze infettive. Collaborazione tra GIMEMA Infection Program ed European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) nell'identificazione dell'epidemiologia delle infezioni da batteri multi-antibiotico resistenti nei diversi paesi Europei; valutazione della necessità di definire linee guida per il trattamento delle infezioni adeguate all'epidemiologia presente nei paesi dell'Europa del nord e nei paesi dell'Europa del sud, in particolare per il trattamento empirico della neutropenia febbrile del paziente ematologico ad alto rischio.</p> <p>Funghi: ideazione e realizzazione di studi di profilassi e terapia con nuovi farmaci antifungini nell'ambito di progetti nazionali (GIMEMA Infection program) ed internazionali attraverso la collaborazione tra GIMEMA Infection Program ed European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Efficacia della profilassi antifungina con posaconazolo nei pazienti di età pediatrica con leucemia acuta e sottoposti a chemioterapia intensiva.</p> <p>Virus: studi di profilassi e terapia con nuovi farmaci antivirali. Attivazione di uno studio prospettico e multicentrico del GIMEMA Infection Program volto a confrontare tenofovir e lamivudina nella profilassi delle infezioni da Virus dell'Epatite B (HBV) nei pazienti immunodepressi sottoposti a chemio-immunoterapia.</p> <p>Alle attività del Gruppo partecipa attivamente il Dirigente Medico Dr. Corrado Girmenia.</p>
Sito web	
Responsabile scientifico/Coordinatore	GENTILE Giuseppe (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

## Settore ERC del gruppo:

LS6\_11 - Prevention and treatment of infection by pathogens (e.g. vaccination, antibiotics, fungicide)

LS7\_8 - Health services, health care research

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
MICOZZI	Alessandra	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	MED/09

**16. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):**

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione di Ematologia - Gruppo di Ricerca N. 8
<b>Descrizione</b>	<p>Le linee di ricerca del gruppo di emostasi e trombosi, sia nell'ambito di studi monocentrici che pluricentrici, sono rivolte da un lato alla migliore caratterizzazione da un punto di vista di laboratorio di coagulopatie congenite e/o acquisite e dall'altro alla sperimentazione, valutazione di efficacia e sicurezza e degli effetti in vitro di nuovi farmaci impiegati per la cura di sindromi emorragiche e trombotiche e piastrinopenie immuni primitive (pITP).</p> <p>In particolare, nell'ambito delle coagulopatie emorragiche e trombotiche stiamo applicando test globali di coagulazione, quali il test di generazione della trombina e la tromboelastografia, al fine di valutare correlazioni tra fenotipo clinico di base e in corso di trattamento, e parametri di laboratorio. I difetti coagulativi emorragici di cui ci stiamo maggiormente interessando sono la carenza di FXI, l'emofilia A e B, e la malattia di von Willebrand. Per quanto riguarda la sperimentazione di nuovi farmaci, nell'ambito di studi pluricentrici, abbiamo utilizzato il concentrato di FVIII a lunga emivita e il concentrato ricombinante di fattore von Willebrand. Nelle patologie trombotiche, l'attenzione è volta soprattutto alla valutazione di efficacia e sicurezza in vivo dei nuovi farmaci anticoagulanti orali diretti (DOAC), e dei loro effetti in vitro con l'applicazione dei test globali di coagulazione sopra citati.</p> <p>Nell'ambito della pITP si sta valutando efficacia e sicurezza dei nuovi farmaci mimetici della trombopoietina (TPO-mimetici), nonché loro nuove modalità di utilizzo e possibilità di sospensione, mantenendo delle remissioni a lungo termine.</p> <p>Alle attività del gruppo partecipa attivamente anche il Dirigente Medico Dr. Francesco Dragoni.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	MAZZUCCONI Maria Gabriella (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

**Settore ERC del gruppo:**

LS7\_3 - Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy

LS7\_9 - Public health and epidemiology

**Componenti:**

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
BARONE	Francesco	Medicina molecolare	Dottorando	MED/15
CAFOLLA	Arturo	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	MED/15
CHISTOLINI	Antonio	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	MED/15
DI MAURO	Roberta	Medicina molecolare	Dottorando	MED/15
SANTORO	Cristina	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Ric. a tempo determ.	MED/15
VOLPICELLI	Paola	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15

**17. Scheda inserita da questa Struttura ("Biotecnologie cellulari ed ematologia"):**

<b>Nome gruppo*</b>	Sezione di Ematologia - Gruppo di Ricerca N. 9
	<p>Il Gruppo ha focalizzato la sua attività di ricerca in particolare nel trattamento delle sindromi mieloproliferative croniche, delle sindromi mielodisplastiche e delle LAM (leucemie acute mieloidi) dell'anziano. Al Gruppo partecipano attivamente i Dirigenti Medici Dr. Massimo Breccia, Dr. Roberto Latagliata e, dividendosi in attività di laboratorio in citogenetica, il Dr. Marco Mancini. Più in particolare:</p> <p>1. Trattamento della LMC (leucemia mieloide cronica) con TKI.</p> <p>Gli attuali campi della nostra ricerca in questo ambito sono diretti a valutare:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- lattività di TKI di prima e seconda generazione in termini di efficacia e safety a lungo termine, sia all'interno di studi sponsorizzati, che di studi osservazionali prospettici e retrospettivi in real-life;</li> <li>- lattività di TKI di seconda generazione dasatinib in pazienti che non hanno raggiunto l'endpoint prefissato dalle attuali raccomandazioni ELN nella risposta ottenuta con imatinib al terzo mese (risposta molecolare &lt;10%);</li> <li>- lattività di dasatinib in pazienti che hanno dimostrato intolleranza seria o ripetuta ad imatinib;</li> <li>- lattività del farmaco di seconda generazione, nilotinib, in pazienti che non hanno raggiunto una risposta molecolare profonda con imatinib;</li> <li>- la possibilità a lungo termine di una interruzione della terapia (path to cure) in pazienti che, già trattati con dasatinib o</li> </ul>

<b>Descrizione</b>	<p>con nilotinib da più di due anni o che sono passati da imatinib a nilotinib, hanno ottenuto una risposta molecolare completa: lo scopo è quantizzare la percentuale di pazienti che riesce a rimanere in risposta molecolare completa o almeno maggiore, persistenti dopo un anno dalla sospensione della terapia.</p> <p>2. Sindromi mieloproliferative croniche Philadelphia negative (trombocitemia essenziale, policitemia vera e mielofibrosi idiopatica). La ricerca clinica svolta attualmente dal nostro gruppo comprende: - uso degli inibitori anti-JAK2 nella mielofibrosi; il primo inibitore (ruxolitinib) è stato recentemente approvato e potrà essere utilizzato nei pazienti che abbiano caratteristiche di malattia ad alto rischio, con importante splenomegalia e sintomi costituzionali; - uso di altri inibitori: fedratinib, momelotinib, per i pazienti resistenti e/o intolleranti al ruxolitinib; - uso del ruxolitinib in pazienti affetti da policitemia vera.</p> <p>3. Sindromi mielodisplastiche. Pazienti a basso rischio: - uso di agenti stimolanti leritropoiesi (diverse formulazioni di eritropoietina) e la trombopoiesi (eltrombopag in pazienti con mielodisplasia e piastrinopenia isolata); - uso di agenti ipometilanti (in una nuova formulazione orale) per valutarne l'efficacia e la tossicità; - uso della terapia ferrochelante, nei pazienti con sovraccarico marziale conseguente alla terapia trasfusionale. Per questa ultima linea di ricerca è attualmente aperto presso il nostro centro un trial che compara la terapia ferrochelante orale al placebo, con lo scopo di valutare a lungo termine l'eventuale effetto sulla sopravvivenza dei pazienti a basso rischio di evoluzione; - sperimentazione dell'inibitore di TGF-beta, importante regolatore dell'angiogenesi, per valutare le risposte ematologiche (hematologic improvement o HI) in accordo con i criteri internazionali di valutazione.</p> <p>Pazienti ad alto rischio: - valutazione dell'efficacia e la tossicità degli agenti ipometilanti, con particolare attenzione alla ricerca di fattori prognostici che possano essere correlati alla risposta clinica e alla sopravvivenza; - sperimentazione del rigosertib, un inibitore di PI3K, per i pazienti non rispondenti (farmaco con interferenza su segnali critici per la crescita e sopravvivenza delle cellule neoplastiche); - studio di fase Ib che valuterà un inibitore delle vie di Hedgehog (implicate nella trasduzione dei segnali in cellule neoplastiche/leucemiche), in combinazione con chemioterapia standard.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	ALIMENA Giuliana (Biotecnologie cellulari ed ematologia)

**Settore ERC del gruppo:**

LS7\_3 - Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy

LS7\_9 - Public health and epidemiology

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
MOLICA	Matteo	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
PETRUCCI	Luigi	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
SALAROLI	Adriano	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
SERRAO	Alessandra	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15
VOZELLA	Federico	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Specializzando	MED/15

**18. Scheda inserita da altra Struttura ("Medicina interna e specialità mediche"), tra i componenti risultano persone afferenti a questa Struttura:**

<b>Nome gruppo*</b>	IMMUNOLOGIA
<b>Descrizione</b>	SI OCCUPA DI CARATTERIZZAZIONE CELLULARE E FUNZIONALE DEI LINFOCITI T.
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	BARNABA Vincenzo (Medicina interna e specialità mediche)

**Settore ERC del gruppo:**

LS6\_2 - Adaptive immunity

LS6\_5 - Immunological memory and tolerance

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
ACCAPEZZATO	Daniele	Medicina interna e specialità mediche	Ricercatore	MED/09
MANCONE	Carmine	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Ric. a tempo determ.	BIO/13
MARTIRE	Carmela	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	MED/09
PACELLA	Ilenia	Medicina molecolare	Dottorando	MED/04
PICONESE	Silvia	Medicina interna e specialità mediche	Ric. a tempo determ.	MED/09
SCHINZARI	Valeria	Medicina molecolare	Assegnista	BIO/09
TIMPERI	Eleonora	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	MED/09

Altro Personale

CITRO ALESSANDRA ALESSIO GRIMALDI FOCACCETTI CHIARA MICHELA PINZAGLIA

19. Scheda inserita da altra Struttura ("Medicina interna e specialità mediche"), tra i componenti risultano persone afferenti a questa Struttura:

Nome gruppo*	IMMUNO-PROTEOMICA
Descrizione	SI OCCUPA DELL'IDENTIFICAZIONE DI ANTIGENI TUMORALI (IN DIVERSI TIPI DI TUMORE) TRAMITE UTILIZZO DI TECNICHE AVANZATE DI PROTEOMICA
Sito web	
Responsabile scientifico/Coordinatore	BARNABA Vincenzo (Medicina interna e specialità mediche)

Settore ERC del gruppo:

LS6\_2 - Adaptive immunity

LS6\_5 - Immunological memory and tolerance

LS6\_8 - Virology

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
ACCAPEZZATO	Daniele	Medicina interna e specialità mediche	Ricercatore	MED/09
MANCONE	Carmine	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Ric. a tempo determ.	BIO/13
MARTIRE	Carmela	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	MED/09
PACELLA	Ilenia	Medicina molecolare	Dottorando	MED/04
PICONESE	Silvia	Medicina interna e specialità mediche	Ric. a tempo determ.	MED/09
SCHINZARI	Valeria	Medicina molecolare	Assegnista	BIO/09
TIMPERI	Eleonora	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	MED/09

Altro Personale

ALESSANDRA CITRO, ALESSIO GRIMALDI, VALERIA FOCACCETTI, MICHELA PINZAGLIA

20. Scheda inserita da altra Struttura ("Chimica e tecnologie del farmaco"), tra i componenti risultano persone afferenti a questa Struttura:

<b>Nome gruppo*</b>	RDS Drug Design & Development (CHIM/08)
<b>Descrizione</b>	<p>Gli argomenti oggetto delle del gruppo sono la progettazione e la sintesi di nuovi composti ad attività: a) antivirale, quali anti-HIV-1(inibitori di integrasi, inibitori di Rnasi H, inibitori dell'interazione ledgf/integrasi) e antiinfluenzali; b) antitumorale, quali di poldelle HAT/p300 e c) antibatterica, antimicobatterica, antifungina e antiprotozoaria.</p> <p>Gli obiettivi che il gruppo intende perseguire sono: a) la progettazione e sintesi di nuovi inibitori selettivi di Rnasi H; b) lo sviluppo nonché individuazione di nuovi agenti antitumorali target-specifici e c) lo sviluppo di sempre più potenti composti ad attività anti-Tripanosoma cruzi ed anti-Leishmania.</p> <p>Le principali collaborazioni nazionali del gruppo sono con: E. Novellino (Università di Napoli Federico II), E. Tramontano (Università di Cagliari), M. Botta (Università di Siena), G. Maga (CNR Pavia), L. Fiore (ISS, Roma), F. Da Settimo Passetti (Università di Pisa) e G. Palù (Università di Padova). Le principali collaborazioni internazionali del gruppo sono con: Y. Pommier (NIH, USA), S. Le Grice (NIH, USA), G. Vanham (Antwerpen University, Belgio), R. Brosch (Pasteur Institute Paris, Francia), Z. Debyser (KUL, Belgio), M. Delarue (Pasteur Institute Paris, Francia), R. Brun (Swiss Tropical Institute, Svizzera), I. Getun (The Scripps Research Institute, USA), L. Maes (Antwerpen University, Belgio), C. Pannecoque (KUL, Belgio), T. Schmidt (Goethe-University Frankfurt, Germania), H. Waldmann (Max Planck Institute of Molecular Physiology, Germania), G. Zheng (University of Georgia, USA).</p> <p>Le principali apparecchiature scientifiche di cui il gruppo dispone sono: a) Laboratorio 5b, I Piano, Edificio CU020 e Laboratorio 250 Il piano, Edificio CU019: Reattore a microonde Discover S-Class (CEM), sintetizzatore in parallelo Syncore (Buchi), sistema per flow chemistry Flowsyn (Uniqsis); b) Laboratorio 5c, I Piano, Edificio CU020: spettrofotometro FT-IR SpectrumOne (Perkin Elmer), sistema HPLC-MS (Schimadzu/LCQ Finnigan Mat). Inoltre, il gruppo accede all'utilizzo dello spettrometro NMR Avance 400 (Bruker) (Laboratorio 001, Piano Terra, Edificio CU025).</p> <p>Il numero di pubblicazioni relativo al triennio 2011-2013 è risultato pari a 14 con un impact factor totale di 57,505. Nello stesso periodo, i progetti di ricerca finanziati sono stati 4 nazionali e 2 internazionali.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	DI SANTO Roberto (Chimica e tecnologie del farmaco)

#### Settore ERC del gruppo:

LS2\_8 - Epigenetics and gene regulation

LS6\_7 - Microbiology

LS6\_8 - Virology

LS7\_3 - Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy

PE5\_17 - Organic chemistry

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
COSTI	Roberta	Chimica e tecnologie del farmaco	Prof. Associato	CHIM/08
CUZZUCOLI CRUCITTI	Giuliana	Chimica e tecnologie del farmaco	Assegnista	CHIM/08
MADIA	Valentina Noemi	Bioteologie cellulari ed ematologia	Dottorando	CHIM/08
MESSORE	Antonella	Chimica e tecnologie del farmaco	Dottorando	CHIM/08
PUPO	Giovanni	Chimica e tecnologie del farmaco	Dottorando	CHIM/08
PESCATORI	Luca	Chimica e tecnologie del farmaco	Assegnista	CHIM/08

#### Altro Personale

Saccoliti Francesco (Assegnista)

21. Scheda inserita da altra Struttura ("Chimica e tecnologie del farmaco"), tra i componenti risultano persone afferenti a questa Struttura:

<b>Nome gruppo*</b>	NEVERLAB (CHIM/08)
	<p>Gli interessi di ricerca del gruppo sono principalmente focalizzati su: 1. Inibitori delle istone deacetilasi (HDAC). Sono state descritte nuove serie contenenti composti molto potenti come agenti apoptotici e antiproliferativi su un pannello di cellule tumorali, anche in combinazione con chemioterapici convenzionali come la doxorubicina. 2. Modulatore delle sirtuine. Il gruppo di ricerca si occupa dello studio sia di inibitori che di attivatori delle sirtuine. Tra i primi le benzodeaossaflavine e composti correlati alla salermide, già descritta dal nostro gruppo e molto efficace su cellule tumorali, molecole provviste di elevata attività antiproliferativa in cellule tumorali incluse quelle staminali. Tra gli</p>

<b>Descrizione</b>	<p>attivatori, MC2562 già descritto come SIRT1 attivatore, è stato validato come agente utile nella riparazione delle ferite in modello murino. 3. Inibitori di EZH2. EZH2 è ormai riconosciuto come un valido target da inibire per un'efficace azione antitumorale, soprattutto in leucemie. In questi anni sono stati identificati composti in grado di inibire selettivamente EZH2, tra cui alcuni molto attivi su rhabdomyosarcoma alveolare ed embrionale, aiutando anche a caratterizzare le pathway di segnale dal punto di vista molecolare. 4. Inibitori di istone demetilasi (KDM). Composti riportati nel 2010 come potenti e selettivi inibitori di LSD1 sono stati variamente decorati e/o combinati con diversi gruppi farmacoforici per estenderne lo spettro di inibizione di KDM anche ad altre demetilasi. 5. Inibitori di DNA metiltrasferasi (DNMT). Due serie di DNMT inibitori sono state sviluppate, la prima basata su analoghi dell'SGI-1027, un inibitore DNMT non-nucleosidico molto promettente come agente anticancro, la seconda ottenuta da modifiche chimiche su chinazoline già descritte come ligandi di istone metiltrasferasi e demetilasi e opportunamente modificate per acquisire specificità per DNMT3A.</p> <p>Gli obiettivi attesi sono i seguenti: 1. Inibitori di EZH2. Tra i writers epigenetici, Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) trimetila la lisina 3 sull'istone H3 (H3K27) e media il silenziamento di geni coinvolti nel destino e regolazione del ciclo cellulare, senescenza, differenziamento e cancro. Il gruppo di ricerca studierà derivati di semplificazione del GSK-126 basati sul nucleo pirazolico e pirrolico, ma anche analoghi contenenti la chinazolina, che hanno già evidenziato una buona potenza di inibizione in studi preliminari. 2. Inibitori di DNMTs. La metilazione del DNA è essenziale per sviluppo o differenziamento embrionale ed è coinvolta in varie patologie come il cancro. L'uso di specifici inibitori delle DNMTs (DNMTi) riattiva Geni Soppressori dei Tumori (TSG) ed induce arresto della proliferazione. Sulla base dei buoni risultati ottenuti in vitro con derivati basati sull'eterociclo chinolinico e chinazolinico, il nostro scopo sarà quello di ottimizzare tali strutture per incrementarne sia la potenza di inibizione che la specificità enzimatica, unite alle caratteristiche farmacocinetiche. 3. Modulatore delle Sirtuine. La classe delle istone deacetilasi, le sirtuine, rivestono moltissime funzioni biologiche, tra cui il controllo del metabolismo, della senescenza, della proliferazione cellulare. Sulla base della struttura del MC2562 contenente un nucleo diidropiridinico (Sirt attivatore) ci occuperemo della sintesi di nuovi analoghi con l'intento di aumentarne l'efficacia. Il nostro gruppo svilupperà anche nuove serie di inibitori specifici della Sirt2 (analoghi del cambinol, dell'AGK2 e derivati oxadiazolici) e della Sirt5 (composti lisinici), coinvolte nel cancro e nei processi di autofagia mitocondriale.</p> <p>Le principali collaborazioni sono con: Manfred Jung (Freiburg University, Germania), Paola B. Arimondo (Pierre-Fabre, Francia), Clemens Steegborn (Bayreuth University, Germania), Mike Schutkowski (Halle University, Germania), Garland Marshall (St Louis University, USA), Rossella Rota (Ospedale Bambin Gesù, Roma), Lucia Altucci (Università di Napoli, Napoli), Andrea Mattevi (Università di Pavia, Pavia), Anna Maria Caccuri (Tor Vergata, Roma), Maria Vittoria Schiaffino (Ospedale San Raffaele, Milano), Guido Poli (Ospedale San Raffaele, Milano), José Esté, AIDS Research Institute, Spagna), Giovanni Maga (Università di Pavia, Pavia), Maxim Nawroski (Volgograd University, Russia), Marc Diederich (Hopital Kirchberg, Lussemburgo).</p> <p>Le principali apparecchiature scientifiche di cui il gruppo dispone sono: a) Laboratorio 117-119, I Piano, Edificio CU019 e Laboratorio 105-107, I Piano, Edificio CU019: sistema di purificazione flash Isolera One (Biotage). Inoltre, il gruppo accede all'utilizzo dello spettrometro NMR Avance 400 (Bruker) (Laboratorio 001, Piano Terra, Edificio CU025).</p> <p>Il numero di pubblicazioni relativo al triennio 2011-2013 è risultato pari a 54 con un impact factor totale di 281,727. Nello stesso periodo, i progetti di ricerca finanziati sono stati 4 nazionali.</p>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	MAI Antonello (Chimica e tecnologie del farmaco)

**Settore ERC del gruppo:**

LS2\_8 - Epigenetics and gene regulation

LS4\_6 - Cancer and its biological basis

LS7\_3 - Pharmacology, pharmacogenomics, drug discovery and design, drug therapy

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
FORGIONE	Mariantonietta	Chimica e tecnologie del farmaco	Dottorando	CHIM/08
LENOCI	Alessia	Chimica e tecnologie del farmaco	Dottorando	CHIM/08
MARROCCO	Biagina	Bioteologie cellulari ed ematologia	Dottorando	CHIM/08
RODRIGUEZ AEDO	Veronica Alejandra	Chimica e tecnologie del farmaco	Dottorando	CHIM/08
ROTILI	Dante	Chimica e tecnologie del farmaco	Ricercatore	CHIM/08
VALENTE	Sergio	Chimica e tecnologie del farmaco	Ric. a tempo determ.	CHIM/08

**Altro Personale**

Clemens Zwergel (Assegnista) Alessia Lucidi (Dottoranda) Giulia Stazi (Dottoranda)

**22. Scheda inserita da altra Struttura ("Biologia e biotecnologie "Charles Darwin"), tra i componenti risultano persone afferenti a questa Struttura:**

Nome gruppo*	RNA
Descrizione	<p>Il confronto tra trascrittomi e genomi ha recentemente permesso di definire che solo il 2% del DNA cellulare codifica per proteine, mentre più del 50% specifica prodotti che svolgono la loro funzione come RNA. Tra questi, particolare interesse è rivolto a varie classi di trascritti non codificanti (ncRNA) tra cui microRNA (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA) e RNA circolari (circRNA). Questi, giocano un ruolo rilevante in molti processi di differenziamento e di sviluppo e, se deregolati, contribuiscono all'insorgere di malattie croniche e degenerative. L'importanza della regolazione basata sull'RNA nell'evoluzione è dimostrata dal considerevole aumento di ncRNA in organismi superiori ed in particolare nel cervello dove si pensa partecipino al controllo della plasticità neuronale e a funzioni complesse quali apprendimento e la memoria.</p> <p>L'interesse specifico del gruppo RNA riguarda lo studio di miRNA, lncRNA e circRNA nel controllo del differenziamento cellulare (muscolare, neuronale ed ematopoietico) e in diverse condizioni patologiche quali malattie neuromuscolari (Duchenne Muscular Dystrophy), neurodegenerative (Amyotrophic Lateral Sclerosis) e neoplastiche (leucemie). Oltre alla definizione di nuovi meccanismi di controllo dell'espressione genica, queste ricerche permetteranno di definire nuove strategie diagnostiche e terapeutiche.</p>
	<p>SSD BIO/11</p> <p>Nel gruppo di ricerca sono attive le seguenti linee di ricerca:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Studio del ruolo di RNA non codificanti nel differenziamento muscolare e in condizioni patologiche con particolare riferimento alla Distrofia Muscolare di Duchenne. Loro uso come possibili molecole terapeutiche (Irene Bozzoni)</li> <li>2. Studio del ruolo dei microRNA nella plasticità sinaptica neuronale, nei processi di "learning and memory" e risposta allo stress e nella regolazione dell'oncogene c-JUN (Carlo Presutti)</li> <li>3. Studio della funzione dei lncRNA nel differenziamento mieloide: identificazione del loro meccanismo di azione e dei target al fine di comprendere in dettaglio i circuiti molecolari coinvolti nel controllo alternativo tra crescita e differenziamento cellulare (Alessandro Fatica)</li> <li>4. Caratterizzare, in sistemi cellulari modello in vitro basati su cellule iPS derivate da pazienti SLA, del fenotipo molecolare e cellulare causato dalle mutazioni SLA presenti nel gene FUS (Alessandro Rosa)</li> <li>5. Analisi biochimica, molecolare e citogenetica di una nuova classe di endoribonucleasi in <i>Drosophila melanogaster</i> (Carmen Di Franco)</li> <li>6. Studio dei circuiti molecolari che governano il normale differenziamento muscolare alla luce del ruolo chiave dei long non coding RNA (lncRNA) e individuazione di loro alterazioni nel corso di importanti patologie muscolari quali la Distrofia Muscolare Duchenne (DMD) (Monica Ballarino)</li> <li>7. Studio della funzione della proteina FUS, e di sue mutazioni associate a forme familiari di Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), nel controllo della biogenesi e funzione di ncRNA in diversi sistemi cellulari modello umani e murini (Mariangela Morlando)</li> </ol> <p>Produzione scientifica (2011-2013):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alteri A et al. (2013) Cell Cycle 12:3781-3790</li> <li>2. Ballarino M et al. (2013) Oncogene 32:4646-4655</li> <li>3. Cacchiarelli D et al. (2011) EMBO Mol Med 5:258-265</li> <li>4. Cacchiarelli D. et al. (2011) EMBO Rep 12:136-141</li> <li>5. Cazzella V et al. (2012) Mol Ther 20: 2134-2142</li> <li>6. Cesana M et al. (2011) Cell 147: 358-369</li> <li>7. Di Carlo V et al. (2013) Mol Neurobiol 48:952-963</li> <li>8. Helmrich A et al. (2013) Nat Struct Mol Biol 20:412-418</li> <li>9. Helmrich A et al. (2011) Mol Cell 44:966-977</li> <li>10. Mannironi C et al. (2013) PLoS One 8:e73385</li> <li>11. Martone J et al. (2012) Meth Mol Biol 867:239-257</li> <li>12. Morlando M et al. (2012) EMBO J 31:4502-4510</li> <li>13. Parlato S et al. (2013) PLoS One 8(8):e72833</li> <li>14. Ragno R et al. (2011) ChemMedChem Jul 29. doi: 10.1002/cmdc.201100281</li> <li>15. Rosa A et al. (2011) EMBO J 30:237248</li> <li>16. Rosa A et al. (2013) Int J Mol Sci 14:1434614373</li> <li>17. Rosati J et al. (2011) Arterioscler Thromb Vasc Biol 31:898-907</li> <li>18. Rosato P et al. (2012) Leukemia 26:2343-2352</li> <li>19. Salvatori B et al. (2011) Genes Cancer 2:585-592</li> <li>20. Salvatori B et al. (2012) Cell Death Dis Oct 25;3:e413. doi: 10.1038/cddis.2012.151</li> <li>21. Santini T. et al. (2013) BMC Microbiology 6:13-27</li> <li>22. Spallotta F et al. (2013) J Biol Chem 288:22915-22929</li> <li>23. Turchi L et al. (2012) Archives of Microbiology 194:887-892</li> <li>24. Twayana S et al. (2013) Bioch Soc Trans 41:844-849</li> <li>25. Vincenti S et al. (2011) Radiat Res 175:535-546</li> <li>26. Vonica et al. (2011) Dev Biol 350:1323</li> </ol> <p>Coordinamento e collaborazione a progetti nazionali ed internazionali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EU-FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6SIROCCO n. 037900 (2007-2011): Silencing RNAs: organisers and coordinators of complexity in eukaryotic organisms (495.810 Euro).</li> <li>- Amsterdam Molecular Therapeutics (2009-2012): Use of AAV for the gene therapy of DMD and exon skipping for human mutations (360.000,00 Euro).</li> <li>- AIRC (2009-2012): miRNA function and dysfunction in tumour cells.</li> <li>- Istituto Pasteur, Fondazione Cenci-Bolognetti (2009-2012): RNA-RNA and RNA-protein interactions: role of small non-coding RNAs in gene expression control (300.000 Euro).</li> <li>- Parent Project ONLUS (2009-2012): Exon skipping as a therapeutic treatment of Duchenne Muscular Dystrophy (90.000 Euro).</li> <li>- Italian Institute of Technology (IIT)SEED project (2010-2013): Design of new molecular strategies for the study of neuronal differentiation and for the therapy of neurodegenerative disorders and neuronal cancers (320.000 Euro).</li> <li>- FIRB - MIUR (2011-2014): microRNAs: from mechanisms to diagnostic and therapeutic applications (360.000 Euro).</li> <li>- Telethon (2011-2014): RNA-based gene therapy of Duchenne Muscular Dystrophy: role of miRNA deregulation in the</li> </ul>

pathogenesis of DMD and their possible use for improving the exon skipping strategy (305.000 Euro).  
 - University projects (2012): Role of non coding RNAs in the control of gene expression and in gene therapy (40.000 Euro).  
 - Cenci-Bolognetti (2012-15): RNA-RNA and RNA-protein interactions: role of long non-coding RNAs in gene expression control (60.000 Euro).  
 - Epigen-Epigenomics Flagship Project (2013-2015): Role of long non-coding RNAs in cell differentiation and disease (215.000 Euro).

**Brevetti:**

Bozzoni Irene, Martone Julie, Cacchiarelli Davide, Girardi Erika: miRNA biomarkers for the diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy progression, for monitoring therapeutic interventions and as therapeutics  
 EP 2435582, 23.10.2013, PCT/EP2010/057088 (24.5.2010):USA, Europa, Canada, Australia, Giappone

**Collaborazioni con laboratori o centri di ricerca:**

- Dubowitz Neuromuscular Centre, Institute of Child Health, University College London, London, England
- Division of Cardiovascular Epigenetics, Department of Cardiology, Goethe University, Frankfurt am Main 60596, Germany
- Laboratorio di Biologia Vascolare e Medicina Rigenerativa, Centro Cardiologico Monzino, Milano, Italy
- Laboratory of Molecular Medicine, Bambino Gesù Children's Research Hospital, Rome, Italy
- Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Illkirch, France
- Centre National de la Recherche Scientifique, UMR7104, Illkirch, France
- Laboratory of Molecular Vertebrate Embryology, The Rockefeller University, New York, USA

**Sito web**

<http://bbcd.bio.uniroma1.it/bbcd/users/bozzoni-irene>

**Responsabile scientifico/Coordinatore**

BOZZONI Irene (Biologia e biotecnologie "Charles Darwin")

**Settore ERC del gruppo:**

LS1\_4 - RNA synthesis, processing, modification and degradation

LS2\_8 - Epigenetics and gene regulation

**Componenti:**

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
BALLARINO	Monica	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ric. a tempo determ.	BIO/11
DI CARLO	Valerio	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/11
DI FRANCO	Carmela Antonia	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/11
DEL VECCHIO	Giorgia	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
FATICA	Alessandro	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Prof. Associato	BIO/11
HUGHES	James Michael	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/11
LEGNINI	Ivano	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
LENZI	Jessica	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
MANGIAVACCHI	Arianna	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
MARTONE	Julie	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/11
PRESUTTI	Carlo	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Prof. Associato	BIO/11
ERRICHELLI	Lorenzo	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
ROSA	Alessandro	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/11
SHAMLOO	Sama	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
TORRELLI	Giulia	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11

**Altro Personale**

MORLANDO Mariangela, EP2; CAFFARELLI Elisa, Primo Ricercatore CNR; FRAGAPANE Paola, Ricercatore CNR; DINI-MODIGLIANI, Dottorando

<b>Nome gruppo*</b>	Laboratorio di Genetica Medica
<b>Descrizione</b>	Di seguito sono descritte le principali linee di ricerca del laboratorio: 1) Caratterizzazione molecolare dei Difetti dello Sviluppo Sessuale 2) Rapporto genotipo-fenotipo nella Sindrome di Ehlers-Danlos 3) Contributo all'inquadramento di Sindromi genetiche.
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	GRAMMATICO Paola (Medicina molecolare)

#### Settore ERC del gruppo:

LS2 - Genetics, Genomics, Bioinformatics and Systems Biology: Molecular and population genetics, genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, bioinformatics, computational biology, biostatistics, biological modelling and simulation, systems biology, genetic epidemiology

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
D'ANGELANTONIO	Daniela	Bioteχνologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/18
MORLINO	Silvia	Medicina molecolare	Specializzando	MED/03
RADIO	Francesca Clementina	Medicina molecolare	Dottorando	MED/03

#### Altro Personale

LAINO Luigi (Specializzando) BOTTILLO Irene (Specializzanda) PREZIOSI Nicoletta (specializzanda in Genetica medica) CASTORI Marco (dirigente medico San Camillo assegnato alla Genetica medica) PEDACE Lucia (contratto di ricerca su un progetto di ricerca in collaborazione con l'istituto San Gallicano) DE BERNARDO Carmelilia (dirigente biologo San Camillo assegnato alla Genetica medica) GRAMMATICO Barbara (dirigente biologo San Camillo assegnato alla Genetica medica) MAJORE Silvia (dirigente medico San Camillo assegnato alla Genetica medica)

#### 24. Scheda inserita da altra Struttura ("Medicina molecolare"), tra i componenti risultano persone afferenti a questa Struttura:

<b>Nome gruppo*</b>	Laboratorio di cellule staminali cardiache
<b>Descrizione</b>	Di seguito sono descritte le principali linee di ricerca del laboratorio: 1) Differenziamento delle cellule staminali cardiache mediante iperespressione di SHOX2 2) Nuovi approcci per il trattamento dei difetti di conduzione cardiaca 3) Differenziamento terminale delle cellule staminali cardiache mediante impiego di piccole molecole.
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	GIACOMELLO Alessandro (Medicina molecolare)

#### Settore ERC del gruppo:

LS3\_12 - Stem cell biology

LS4 - Physiology, Pathophysiology and Endocrinology: Organ physiology, pathophysiology, endocrinology, metabolism, ageing, tumorigenesis, cardiovascular disease, metabolic syndrome

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
GAETANI	Roberto	Medicina molecolare	Assegnista	MED/04
ANGELINI	Francesco	Bioteχνologie cellulari ed ematologia	Dottorando	MED/04

#### Altro Personale

IONTA Vittoria (borsa Ist. Pasteur - Cenci Bolognetti)

25. Scheda inserita da altra Struttura ("Biologia e biotecnologie "Charles Darwin"), tra i componenti risultano persone afferenti a questa Struttura:

Nome gruppo*	Biologia dello Sviluppo delle Piante
Descrizione	<p>Il gruppo di ricerca Biologia dello Sviluppo delle Piante (GBSP) è costituito da 5 laboratori strettamente coordinati e fortemente collaborativi che studiano i meccanismi genetico-molecolari che sottendono e regolano diversi processi di sviluppo e di risposta all'ambiente delle piante.</p> <p>Il GBSP utilizza come organismo modello <i>Arabidopsis thaliana</i>, mediante approcci integrati e tecniche state-of-the-art di microscopia, genetica, biologia molecolare e cellulare, biochimica, genomica, bioinformatica e modellistica computazionale.</p> <p>Inoltre, nell'ambito del GBSP si svolgono attività di biotecnologie vegetali (fitorisanamento) e di nutrigenomica.</p> <p>SSD: BIO/11</p> <p>Nel gruppo di ricerca sono attive le seguenti linee di ricerca:</p> <p>a) Meccanismi molecolari dello sviluppo</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sviluppo e mantenimento del meristema della radice - meccanismi di bilanciamento tra divisione e differenziamento cellulare. (Sabrina Sabatini, Paolo Costantino)</li> <li>2. Ruolo del signalosoma nello sviluppo delle piante sviluppo dellepicotile (Giovanna Serino, Paolo Costantino)</li> <li>3. Ruolo della prolina come molecola segnale nello sviluppo delle piante (Maurizio Trovato, Paolo Costantino)</li> <li>4. Germinazione e dormienza del seme controllo trascrizionale del processo mediato dalla luce (Paola Vittorioso, Paolo Costantino)</li> <li>5. Sviluppo e maturazione degli organi riproduttivi ruolo degli ormoni nello sviluppo dello stame (Maura Cardarelli, Paolo Costantino)</li> </ol> <p>b) Biotecnologie e genomica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fitorisanamento-uso dei geni delle fitochelatine per il sequestro di metalli pesanti (Maura Cardarelli, Paolo Costantino)</li> <li>2. Nutrigenomica-effetti di molecole bioattive vegetali sulla salute umana (Roberto Mattioli, Paolo Costantino)</li> </ol> <p>Produzione scientifica (2011-2013):</p> <p>Aichinger et al. (2011) <i>Plant Cell</i> 23:1047-1060  Brunetti et al. (2011) <i>J Expl Bot</i> 62:5509-5519  Cecchetti et al. (2013) <i>Plant Journal</i> 74:411-422  Del Bianco et al. (2013) <i>New Phytol</i> 199:324-338  Dello Iorio et al. (2012) <i>Curr Biol</i> 22:1699-1704  Di Giacomo et al. (2013) <i>J Int Plant Biol</i> 55:7-20  Franciosi et al. (2013) <i>Molecular Plant</i>, 6:1616-1629  Kim et al. (2012) <i>Plant Journal</i> 69:934-945  Kotiguda et al. (2012) <i>J Biol Chem</i> 287:42031-42041  Mattei et al. (2013) <i>J Prote Res</i> 12:4685-4701  Mattioli et al. (2012) <i>BMC Plant Biol</i> 12:236  Moubayidin et al. (2013) <i>Dev Cell</i> 26:405-415  Orecchia et al. (2011) <i>Plos One</i> 6:e24307  Perilli et al. (2012) <i>Curr Op Plant Biol</i> 15:17-23  Perilli et al. (2013) <i>Plant Cell</i> 25:4469-4478  Rasmussen et al. (2013) <i>Plant Physiol</i> 161:1783-1794  Rizza et al. (2011) <i>New Phytol</i> 190:896-905  Roychoudry et al. (2013) <i>Curr Biol</i> 23:1497-1504  Savona et al. (2012) <i>J Exp Bot</i>, 63:471-488  Serino and Pick. (2013) <i>Plant Science</i> 203-204, 89-97  Serino and Xie (2013) <i>J Int Plant Biol</i> 55:5-6</p> <p>Coordinamento e collaborazione a progetti nazionali ed internazionali:</p> <p>Costantino Paolo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PI nazionale, PRIN-MIUR (2011): Il controllo della crescita delle radici: un approccio di -systems biology (631.820 Euro)</li> <li>- PI, Ricerche UNIVERSITARIE (2011): To the root of organ growth: the control of root meristem activity in <i>Arabidopsis</i> (40.000 Euro)</li> <li>- PI, Ricerche UNIVERSITARIE (2012): To the root of organ growth: the control of root meristem activity in <i>Arabidopsis</i> (40.000 Euro)</li> <li>- PI, Ricerche UNIVERSITARIE (2013): To the root of organ growth: the control of root meristem activity in <i>Arabidopsis</i> (40.000 Euro)</li> <li>- PI, Sapienza-Regione Lazio (2011-2013) (Protocollo REGIONE LAZIO CRUL, Del. n. 412, 29/5/ 2009): Effetti di molecole bioattive di origine vegetale sulla salute: un approccio di nutrigenomica (626.879,82 Euro)</li> <li>- PI di UR nel Cluster Nazionale Agrifood, Progetto PROS.IT (2013). (Cofinanziamento MIUR alla UR Costantino: 106.750 Euro)</li> </ul> <p>Sabatini Sabrina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PI, ERC 2010-2015: To the root of organ growth: the control of root meristem activity in <i>Arabidopsis</i> (1.400.000 Euro)</li> <li>- PI, Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti 2010-2013: To the root of organ growth: the control of root meristem activity in <i>Arabidopsis</i> (60.000 Euro)</li> <li>- PI, Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti 2013-2015: Size matters: the molecular mechanisms maintaining meristem size during root growth (60.000 Euro)</li> </ul> <p>Serino Giovanna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PI Unità, Protocollo di cooperazione scientifica e tecnologica bilaterale ItaliaCina, MAE (2010-2012): Control of protein degradation in plant development and environmental response (60.000 Euro)</li> <li>- PI, Protocollo di cooperazione scientifica e tecnologica bilaterale ItaliaIsraele, MAE (2011-2013): Regulation of</li> </ul>

autophagy by the CSN complex, a possible therapeutic target for neurodegeneration (40.000 Euro)  
 - PI Unità, Progetto bilaterale di Grande Rilevanza Italia-Giappone, MAE (2013-2015): Common regulatory networks controlling stamen and hypocotyl growth in Arabidopsis (Coordinatore Maura Cardarelli, IBPM-CNR) (60.000 Euro)

Trovato Maurizio  
 - PI, Ricerche UNIVERSITARIE (2012): Ruolo della prolina nello sviluppo del gametofito maschile in Arabidopsis (4.000 Euro).

Vittorioso Paola  
 - PI, Ricerche UNIVERSITARIE (2011): Studio del ruolo della regolazione post-traduzionale in stadi precoci dello sviluppo della pianta mediata dalla luce: germinazione del seme e allungamento dellipocotile (8.000 Euro)  
 - PI, Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti (2013-2015): Study of the role of DAG1 and GAI in embryogenesis and seed germination in Arabidopsis thaliana (60.000 Euro)

Collaborazioni con laboratori o centri di ricerca:  
 - CRA-NUT (già INRAN), Roma  
 - Dip. Biologia Ambientale, Sapienza Università di Roma  
 - Dip. Bioscienze, Università degli studi di Milano  
 - Dip. Medicina Clinica e Molecolare, Sapienza Università di Roma  
 - Dip. Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma  
 - Dip. Scienze Biochimiche, Sapienza Università di Roma  
 - Duke University, Durham, NC, USA  
 - Haifa University, Israel  
 - IBPM-CNR, Roma  
 - Institut National Research Agronomique, Versailles, France  
 - ISPA-CNR, Lecce  
 - Istituto di Genomica Applicata, Università di Udine  
 - Kyoto University, Japan  
 - Palacky University, Czech Republic  
 - Pohang University of Science and Technology, Korea  
 - Riken Institute, Yokohama, Japan  
 - Swiss Federal Institute of Technology, Zurich, Switzerland  
 - Tel Aviv University, Israel  
 - Umeå Plant Science Centre, Sweden  
 - University of Konstanz, Germany  
 - University of Leeds, UK  
 - University of Oxford, UK  
 - Utrecht University, The Netherlands  
 - Yale University, USA

<b>Sito web</b>	<a href="http://bbcd.bio.uniroma1.it/bbcd/en/plant-development">http://bbcd.bio.uniroma1.it/bbcd/en/plant-development</a>
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	COSTANTINO Paolo (Biologia e biotecnologie "Charles Darwin")

**Settore ERC del gruppo:**

- LS1\_1 - Molecular interactions
- LS1\_11 - Biochemistry and molecular mechanisms of signal transduction
- LS1\_5 - Protein synthesis, modification and turnover
- LS2\_1 - Genomics, comparative genomics, functional genomics
- LS2\_10 - Bioinformatics
- LS2\_11 - Computational biology
- LS2\_13 - Systems biology
- LS2\_14 - Biological systems analysis, modelling and simulation
- LS2\_6 - Molecular genetics, reverse genetics and RNAi
- LS2\_8 - Epigenetics and gene regulation
- LS3\_10 - Development, developmental genetics, pattern formation and embryology in plants
- LS3\_12 - Stem cell biology
- LS3\_8 - Signal transduction
- LS9\_6 - Food sciences
- LS9\_8 - Environmental biotechnology, bioremediation, biodegradation

Componenti:

--	--	--	--

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
BOCCACCINI	Alessandra	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/11
CECCHETTI	Valentina	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/11
DEL BIANCO	Marta	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/11
DI MAMBRO	Riccardo	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/11
GIUSTINI	Leonardo	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/11
MAURO	Maria Luisa	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/11
MATTIOLI	Roberto	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Ric. a tempo determ.	BIO/11
NAPOLI	Nadia	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
PACIFICI	Elena	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
POLVERARI	Laura	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
PIERDONATI	Emanuela	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/11
SABATINI	Sabrina	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Prof. Associato	BIO/11
SALVI	Elena	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/11
SERINO	Giovanna	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Prof. Associato	BIO/11
TROVATO	Maurizio	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/11
VITTORIOSO	Paola	Biologia e biotechnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/11

#### Altro Personale

CARDARELLI Maura, Primo Ricercatore IBPM-CNR; BRUNETTI Patrizia, Assegnista; DE RUVO Micol, Assegnista; PERILLI Serena, Assegnista; FRANCIOSINI Anna, Dottorando

#### 26. Scheda inserita da altra Struttura ("Biologia e biotechnologie "Charles Darwin"), tra i componenti risultano persone afferenti a questa Struttura:

Nome gruppo*	Microbiologia
	<p>Il gruppo dei Ricercatori appartenenti a SSD BIO19 svolge attività scientifica in diversi campi della Microbiologia con particolare attenzione allo studio di diversi aspetti delle interazioni dei microrganismi (batteri e virus) con le cellule ospiti ed alla ricerca di nuovi target terapeutici per il trattamento di patologie associate ad infezioni batteriche attenzione alle infezioni croniche.</p> <p>SSD: BIO/19</p> <p>Nel gruppo di ricerca sono attive le seguenti linee di ricerca:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aspetti molecolari e funzionali del percorso evolutivo di Shigella verso la patogenicità. Identificazione di nuovi geni di antivirulenza (Bianca Colonna)</li> <li>2. Meccanismi molecolari di induzione dei geni di virulenza in E. coli patogeni: identificazione delle interazioni tra diversi regolatori trascrizionali (Gianni Prosseda)</li> <li>3. Studio dei PAMPs batterici e immunomodulazione. Analisi pre-cliniche di vaccini contro patogeni enterici (Maria Lina Bernardini)</li> <li>4. Identificazione e caratterizzazione di bersagli molecolari per lo sviluppo di farmaci in grado di inibire la crescita, la formazione del biofilm e/o la virulenza di P. aeruginosa (Francesco Imperi)</li> <li>5. Analisi di fenotipi adattativi di ceppi clinici di P. aeruginosa, isolati da pazienti FC agli stadi terminali della malattia. Analisi della stabilità e della funzionalità di un vettore episomale contenente il gene CFTR in cellule epiteliali CF (Fiorentina Ascenzioni)</li> <li>6. Meccanismi molecolari della trasformazione cellulare e regolazione del differenziamento miogenico (Milena Grossi)</li> </ol> <p>Produzione scientifica (2011-2013):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aarbiou J et al (2012) J Gene Med 14(12):733-45</li> <li>2. Alteri A et al. (2013) Cell Cycle 3781-90</li> <li>3. Angelani R et al. (2011) Phys Rev Lett 107:138302</li> <li>4. Antunes LC et al. (2011) PLoS One 6:e22674</li> <li>5. Antunes LC et al. (2011) Res Microbiol 162:279-84</li> <li>6. Antunes LC et al. (2012) Antimicrob Agents Chemother 56:5961-70</li> <li>7. Barbagallo M et al. (2011) PLoS One 6: e27226</li> <li>8. Bevivino A et al (2012) Microbiology 158: 1325-33</li> <li>9. Cifani N et al. (2013) PLoS One 8(8):e71717</li> <li>10. Cigana et al. (2011) J Biomed Biotechnol 852513</li> <li>11. Conese M, et al (2011) J Cyst Fibros. 10 Suppl 2:S114-28</li> <li>12. De Carolis E et al. (2011) Int J Med Microbiol 301: 273-81</li> <li>13. Del Porto P et al (2011) PLoS One 6(5):e19970</li> <li>14. Di Domenico EG et al. (2013) Nucleic Acids Res. 41(13):6490-500</li> <li>15. Di Martino M.L. et al. (2013) Int J Med Microbiol 303: 484-91</li> </ol>

## Descrizione

16. Di Martino ML et al. (2013) *Int J Med Microbiol* 303:651-61
17. Imperi F et al. (2011) *IUBMB Life* 63:1068-74
18. Imperi F et al. (2013) *Antimicrob Agents Chemother* 57:996-1005
19. Imperi F et al. (2013) *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:7458-63
20. Imperi F, Visca P (2013) *FEBS Lett.*587:3387-91
21. Kaoukab-Raji A et al. (2012) *Microbes Infect* 14:619-627
22. Lanini et al. (2011) *PLoS One* 6:e17064
23. Lembo-Fazio L et al. (2011) *Cell Death Dis* 2:e122
24. Longo F et al. (2013) *PLoS One* 8:e69554
25. Lorenzo FD et al. (2013) *Chembiochem* 14:1105-1115
26. Massai F et al. (2011) *Biosens Bioelectron* 26:3444-9
27. Mattarocci S et al (2011) *Mech Ageing Dev* 132(1-2):27-32
28. Paciello I et al. (2013) *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:E4345-E4354
29. Pourcel C et al. (2011) *J Clin Microbiol.*49:539-48
30. Prosseda G et al. (2012) *Res Microbiol* 166:399-406
31. Silipo A et al (2013) *EurJOC.* 13:2653-2665
32. Tran CN et al. (2011) *Nucleic Acids Res.* 39:8122-34
33. Visca P et al. (2013) *Antimicrob Agents Chemother* 57:2432-3

### Coordinamento e collaborazione Progetti nazionali ed internazionali:

- UE:STOPENTERICS - FP7-HEALT-2010 (2010-2015)
- UE COST ACTION BM1003 (2010-2013) Microbial cell surface determinants of virulence as target of new therapeutics in Cystic Fibrosis
- Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti (2013-2015) Defining the contribution of the VirF protein to the regulative circuitry and to the genome plasticity of Shigella and enteroinvasive E. coli
- Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti (2013-2015) Exploring the Pseudomonas aeruginosa cell envelope as a source of novel protein drug targets
- Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti (2013-2015) Critical role of the inflammasome activation/evasion induced by Shigella flexneri and Pseudomonas aeruginosa: analysis of bacterial triggers and host cell responses
- Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (2012-14) Study of the pathogenetic and therapeutic role of the epithelial Na<sup>+</sup> channel (ENaC) in CF and CF-like disease
- Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti (2011-2013) Assembly and functional analysis of genomic context vectors containing the human CFTR locus
- Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (2010-12) Molecular and functional study of the epithelial Na<sup>+</sup> channel (ENaC) in CF and CF-like disease/Gran N FFC #1/2010-2012
- Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti (2009-2012) Involvement of sRNA molecules in the complex regulatory circuits of virulence gene expression in Shigella flexneri and in enteroinvasive E. coli
- Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti (2009-2012) Lipopolysaccharide and peptidoglycan adaptation to host as an immune evasion strategy of gram-negative pathogens
- Contratto di ricerca Todini Spa (2011, 6 mesi) isolamento e identificazione di Thiobacillus metallireducens da siti stradali
- Contratto di ricerca ENAMA-Sapienza (2011, 6 mesi) Implementation and characterization of a laboratory-scale prototype of a microbial fuel cell (MFC) fed by manure, scraps of food industries and/or products of crops; subsequent preliminary design, assistance for the implementation and performance analysis of a prototype 'scale-up' for industrial application-Part I
- Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (2009-11) Mechanisms of bactericidal activity of human macrophages and influence of CFTR mutation
- Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (2011-2012) Identification and characterization of novel drugs suppressing Pseudomonas aeruginosa virulence in chronic infection
- Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (2011-2013) Inflammasome activation and IL-1 $\beta$  mediated inflammation triggered by Pseudomonas aeruginosa: a rationale for novel therapeutic approaches in cystic fibrosis patients
- Fondazione per la Ricerca sulla Fibrosi Cistica (2013-2015) Anti-virulence therapy against Pseudomonas aeruginosa: identification of anti-biofilm drugs and development of inhalable Niclosamide and Flucytosine formulations
- Ricerche UNIVERSITARIE (2013) Cross talk between the enteroinvasive bacterium Shigella and human host
- Ricerche UNIVERSITARIE (2013) Deciphering the regulatory link between biofilm formation and iron starvation in the human pathogen Pseudomonas aeruginosa
- Ricerche UNIVERSITARIE (2013) "Nitric oxide in macrophage response to P. aeruginosa: modulation of microbicidal activity and autophagy.
- Ricerche UNIVERSITARIE (2012) Analysis of the interactions between the bacterial pathogen Shigella and the human host
- PRIN 2012 Modelli di interazione tra microrganismi e ospite nelle infezioni mucosali per lo sviluppo di strategie innovative
- FIRB Molecular Bases of Disease (2009-2012) Multifactorial control of virulence gene expression in Shigella and enteroinvasive E. coli
- Progetto di Università (2011) "Rimozione di azoto da digestati di origine zootecnica in reattori MFC (Microbial Fuel Cell): analisi dei batteri elettrogenici e denitrificatori

### Brevetti:

- Leoni L et al. Biosensore per la rilevazione di 3OC12-HSL, kit comprendenti il biosensore e usi di esso. 2010. RM2010A000541.
- Imperi F et al. 5-fluorocitosina come agente antibatterico. 2012. RM2012A000429.

### Collaborazioni con laboratori o centri di ricerca:

- Anatomia Patologica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
- Centro Regionale Fibrosi Cistica, Regione Lazio, Policlinico Umberto I, Roma, Italia
- Centre for Biomolecular Sciences, University of Nottingham, Nottingham (UK)
- Centre of Microbial Host Interactions, Institute of Technology Tallaght, Dublin, Ireland
- Department of Biochemistry, University of Otago, Dunedin (NZ)
- Department of Biomedical Sciences, University of Foggia, Foggia, Italy
- Department of Cell and Molecular Biology, Uppsala University, Uppsala (SW)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Department of Cellular Microbiology, Max Plank Institute for infection and Biology, Berlin (D)</li> <li>- Department of Molecular Biology, Princeton University, Princeton, NJ 08544, USA</li> <li>- Dipartimento di Bioscienze, Università di Milano, Milano</li> <li>- Dipartimento di Oncologia Sperimentale e Medicina Molecolare, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milan</li> <li>- Dipartimento di Scienze, Università Roma Tre, Roma</li> <li>- Institut de Microbiologie de la Méditerranée, Laboratoire de Chimie Bactérienne, Aix-Marseille University, CNRS, Marseille (FR)</li> <li>- Institute of Pharmacology, Hannover Medical School, Hannover (D)</li> <li>- Istituto di Biologia e Patologia molecolare, (IBPM), CNR Roma</li> <li>- Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare, CNR, Rome, Italy</li> <li>- Molecular Microbial Pathogenesis Unit, INSERM U786, Institut Pasteur, Paris (FR)</li> <li>- Technical Unit for Sustainable Development and Innovation of Agro- Industrial System, ENEA C.R. Casaccia Rome, Italy</li> <li>- Unité de Plasticité du Genome bacterien, Institut Pasteur, Paris (FR)</li> <li>- Univ Lille Nord de France - Institut Pasteur de Lille (FR)</li> </ul>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	COLONNA Bianca (Biologia e biotecnologie "Charles Darwin")

#### Settore ERC del gruppo:

LS1 - Molecular and Structural Biology and Biochemistry: Molecular synthesis, modification and interaction, biochemistry, biophysics, structural biology, metabolism, signal transduction

LS2 - Genetics, Genomics, Bioinformatics and Systems Biology: Molecular and population genetics, genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, bioinformatics, computational biology, biostatistics, biological modelling and simulation, systems biology, genetic epidemiology

LS3 - Cellular and Developmental Biology: Cell biology, cell physiology, signal transduction, organogenesis, developmental genetics, pattern formation in plants and animals, stem cell biology

LS4 - Physiology, Pathophysiology and Endocrinology: Organ physiology, pathophysiology, endocrinology, metabolism, ageing, tumorigenesis, cardiovascular disease, metabolic syndrome

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
BERNARDINI	Maria	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Prof. Associato	BIO/19
BERARDI	Sara	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	VET/03
CIFANI	Noemi	Medicina clinica e molecolare	Assegnista	MED/22
DI DOMENICO	Enea Gino	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/19
GROSSI	Milena	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/19
HERMANSSON	Anna-Karin	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/19
LEMBO FAZIO	Luigi	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/19
LEUZZI	Adriano	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/19
IMPERI	Francesco	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/19
PACIELLO	Ida	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/19
PROSEDA	Gianni	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/19
ASCENZIONI	Fiorentina	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Prof. Associato	BIO/19

#### Altro Personale

MICHELI Gioacchino, Ricercatore CNR; CAMPILONGO Rosaria, Dottorando; DI MARTINO Maria Letizia, Borsista cenci Bolognetti; FERNANDEZ-PILAR Regina, Borsista Fundacion Alfonso Martin Escudero (FI); Anna Maria Salvia, EP; Bruno Garulli, TA

27. Scheda inserita da altra Struttura ("Biologia e biotecnologie "Charles Darwin"), tra i componenti risultano persone afferenti a questa Struttura:

<b>Nome gruppo*</b>	Patologia Generale
	Il gruppo di Patologia generale è incentrato su studi genetici, molecolari e funzionali dei meccanismi di base della risposta immunitaria e delle loro alterazioni in patologie genetiche (Fibrosi Cistica), autoimmuni (Spondilite

Anchilosante, Sclerosi Multipla) ed infettive (Epatite C).

SSD: MED/04

Nel gruppo di ricerca sono attive le seguenti linee di ricerca:

1. Analisi comparativa dell'espressione genica tra macrofagi pro-infiammatori e pro-tumorali con particolare attenzione alle variazioni qualitative e quantitative associate a polimorfismi genetici (Rosa Sorrentino)
2. Studio funzionale di geni associati alla Spondilite Anchilosante, una malattia reumatica a carattere auto-infiammatorio/autoimmune (Maria Teresa Fiorillo)
3. Studio del ruolo delle chinasi dei fosfolipidi di membrana, PI3K e PIP5K, nella regolazione dei segnali di attivazione dei linfociti T in individui sani ed in pazienti affetti da Sclerosi Multipla (Loretta Tuosto)
4. Studio del ruolo del canale CFTR (fibrosi cistica) nella fisiologia dei macrofagi umani (Paola Del Porto)

Produzione scientifica (2011-2013):

1. Camperio C et al (2013) PlosOne 7:e48303
2. Cauli A et al. (2012) Scand J Rheumatol 41:214-218
3. Cauli A et al. (2013) Ann Rheum Dis 72:133-134
4. Cifani N et al. (2013) PLoS One. 8:e71717
5. D'Angelillo A et al. (2011) Apoptosis 16: 551-562
6. Del Porto P et al. (2011) Dysfunctional Plos One 6:e19970
7. Evans DM et al. (2011) Nat Genet 43:761-767
8. Franceschini D et al (2011) Plos Pathogen 8: e1002759
9. Magnacca A et al. (2012) J Biol Chem 287:30358-67
10. Muscolini M (2011) Immunol Lett 136:203-12
11. Muscolini M et al. (2011) J Biol Chem 286:39693-702
12. Muscolini M et al. (2013) J Immunol 190:5279-86
13. Narzi D et al. (2012) J Mol Biol 415:429-442
14. Nurzia E et al. (2012) PLoS One 7:e32865
15. Paladini F et al. (2011) Toxicol Sci 119:257-269
16. Paladini F et al. 2012 Gene 493: 278-281
17. Palermo V et al. (2013). FEMS Yeast Res. 13:682-8
18. Piga M et al. (2012) Ann Rheum Dis. 71:557
19. Piga M et al. (2012) Clin Exp Rheum 30:S51
20. Soligo M et al (2011) Eur J Immunol 41:503-513
21. Spada E et al. (2013) Clin Infect Dis 57:803-11
22. Tuosto L (2011) Immunol Lett 135:1-9
23. Tuosto L et al. (2012) Eur J Cancer 48: S58

Descrizione

Coordinamento e collaborazione a progetti nazionali ed internazionali:

Tuosto Loretta

- PI, Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti 2011-2013: CD28 co-stimulatory molecule as a key regulator of NF- $\kappa$ B signalling pathway: role of cytoskeleton in coupling CD28 to NF- $\kappa$ B activation (60.000 Euro)
- PI (Participant: Piccolella E.), Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (cod. FISM 2011/R/36) 2012-2013: Caratterizzazione delle vie di segnalazione del CD28 come bersagli terapeutici nella regolazione della tolleranza immunologica nella sclerosi multipla (100.000 Euro)

Sorrentino Rosa

- PI (Participant: Fiorillo), Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti 2001-2013: Predisposing factors in autoimmune diseases: correlation between common genetic variations and function (60.000 Euro)
- PI Unità Operativa, Progetto PRIN 2012 (cod. 2012NA9E9Y\_002): Alterazioni dell'RNA Editing A-to-I nelle leucemie mieloidi acute: nuove strategie diagnostiche e terapeutiche (82.950 Euro)

Del Porto Paola

- PI, Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica (cod. FFC#21/2009) 2009-2011: Mechanisms of bactericidal activity of human macrophages and influence of CFTR mutations (25.000 Euro)

Collaborazioni con laboratori o centri di ricerca:

- Centre de Biotechnologie de Sfax, University of Sfax, Tunisia
- Computational Biology, Dept. of Biology, University of Erlangen-Nurnberg, Erlangen, DE
- Dip di Chirurgia Toracica, Sapienza Università di Roma
- Departments of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Aarhus University Hospital, Aarhus, DK
- Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma
- Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma
- Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale San Camillo/Forlanini, Roma
- Faculty of Biology, Technion-Israel Institute of Technology, Haifa, Israele
- Il Cattedra di Reumatologia, Università di Cagliari
- Institute for Cancer Genetics and Department of Pathology and Cell Biology, College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, USA
- Laboratory of Molecular Medicine, Bambino Gesù Childrens Research Hospital, Roma
- Neurologia e Centro di terapie Sperimentali neurologiche (CENTERS), Ospedale S. Andrea, Roma
- Unità di Neuroimmunologia, IRCCS-Fondazione Santa Lucia, Roma
- Unità di Oncogenomica Traslazionale, Istituto Regina Elena-IFO, Roma
- Università degli studi di Bari

Sito web

Responsabile scientifico/Coordinatore

SORRENTINO Rosa (Biologia e biotecnologie "Charles Darwin")

Settore ERC del gruppo:

LS1\_6 - Lipid synthesis, modification and turnover

LS3\_8 - Signal transduction

LS6\_1 - Innate immunity and inflammation

LS6\_12 - Biological basis of immunity related disorders (e.g. autoimmunity)

LS6\_2 - Adaptive immunity

LS6\_3 - Phagocytosis and cellular immunity

LS6\_5 - Immunological memory and tolerance

LS6\_6 - Immunogenetics

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
CAMPERIO	Cristina	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	MED/04
DEL PORTO	Paola	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	MED/04
FIORILLO	Maria Teresa	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	MED/04
ANTONIADIS	Stefanos	Architettura e Progetto	Dottorando	ICAR/14
PICCOLELLA	Enza	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Prof. Ordinario	MED/04
PALADINI	Fabiana	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	MED/04
POMPILI	Barbara	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	MED/04
PORCIELLO	Nicla	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	MED/04
ROSSETTI	Claudia	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	MED/04
TEDESCHI	Valentina	Biotechnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/13
TUOSTO	Loretta	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Prof. Associato	MED/04
VITULANO	Carolina	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	MED/04

Altro Personale

CAMILLI Giorgio, Assegnista; MUSCOLINI Michela, Assegnista; CARISTI Silvana, TA cat D

28. Scheda inserita da altra Struttura ("Biologia e biotecnologie "Charles Darwin"), tra i componenti risultano persone afferenti a questa Struttura:

Nome gruppo*	Informazione e Regolazione
	<p>L'informazione genetica stabilisce e assicura il completo svolgimento delle attività cellulari e dell'organismo per ottenere il corretto funzionamento fisiologico. Oltre alle alterazioni del messaggio genetico (mutazioni), in talune circostanze le modalità con cui il messaggio viene estrinsecato (espressione) possono essere alterate con conseguenze strutturali e funzionali (patologie). La conoscenza dei meccanismi di regolazione dell'espressione genica e della natura e proprietà del materiale informativo, sono oggetto degli studi del gruppo Informazione e Regolazione. Gli studi vanno dall'analisi dei processi che in tempi remoti hanno portato alla formazione delle molecole dell'informazione, ai meccanismi che operano nelle attuali cellule determinando l'espressione regolata e adatta alle esigenze del programma genetico e agli stimoli ambientali. Per questo il gruppo si occupa dei processi epigenetici che avvengono a livello della cromatina di cellule eucariotiche, del mantenimento dell'informazione a carico dell'estremità dei cromosomi, dello svolgimento della corretta replicazione del DNA e ancora della proteostasi cellulare. Vengono anche considerati gli aspetti storici e filosofici delle ricerche biologiche relativi alla conoscenza dell'informazione genetica e al suo sfruttamento per fini pratici.</p> <p>SSD presenti: BIO/11, CHIM/11, M-FIL/02</p> <p>Nel gruppo di ricerca sono attive le seguenti linee di ricerca:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Produzione di molecole di interesse prebiotico a partire da composti semplici ad un atomo di carbonio con sorgenti di energia protonica: basi nucleiche, nucleosidi, aminoacidi, acidi carbossilici (Ernesto Di Mauro)</li><li>2. Attivazione dei nucleosidi e formazione di legami fosfodiesterici. Caratterizzazione degli oligonucleotidi polimerizzati. Analisi della attività ribozimica dell'RNA polimerizzato abioticamente (Ernesto Di Mauro)</li><li>3. Influenza della metilazione degli istoni sulla regolazione trascrizionale in cellule di lievito e di mammifero (Rodolfo Negri)</li><li>4. Influenza del COP9 signalosoma sul trascrittoma di lievito (Rodolfo Negri)</li><li>5. Risposta trascrizionale delle cellule di mammifero all'irradiazione (Rodolfo Negri)</li><li>6. Meccanismi epigenetici nel controllo dell'espressione genica (Giorgio Camilloni)</li></ol>

7. Ruolo dei nucleosomi nella protezione dei telomeri dalla risposta al danno del DNA (Stefano Cacchione)
8. Caratterizzazione del complesso terminina che protegge i telomeri di *Drosophila* (Stefano Cacchione)
9. Ruolo delle strutture G-quadruplex nella regolazione dell'espressione del gene hTERT (Stefano Cacchione)
10. Ruolo della DNA elicasi CHL1 (Chromosome Loss 1) nella replicazione e nella stabilità genomica di *Saccharomyces cerevisiae* (Lucia Fabiani)
11. Analisi degli intermedi di replicazione a livello di differenti regioni del genoma (Lucia Fabiani)
12. Studio dei due meccanismi di checkpoint della fase S: replicativo ed intra S (Lucia Fabiani)
13. Studio del complesso CSN come regolatore della via ubiquitina- proteasoma nel lievito *S. cerevisiae*, con particolare interesse rivolto alla modulazione dell'attività mitocondriale (Teresa Rinaldi)
14. Le bioscienze nella trasformazione del rapporto tra scienza e società (Fabrizio Rufo)
15. Studio delle possibili variazioni nei livelli di neurotrofine (NGF e BDNF) salivari in seguito alla pratica del Quadrato Motor Training (Sabrina Venditti)

Produzione scientifica (2011-2013):

1. Micheli M et al. (2011) *Int Rev Biophys Chem* 2:153-155
2. Pino S et al. (2011) *J Cosm* 14:1251-1259
3. Pino S et al. (2011) *J Phys Chem B* 115:6296-303
4. Saladino R et al. (2011) *Orig Life Evol Biosph* 41:437-51
5. Saladino R et al. (2011) *Orig Life Evol Biosph* 41:317-30
6. Pino S et al. (2011) *Biochemistry* 50:2994-3003
7. Pino S. et al. (2011) *Gen Prots Bioinform* 9:7-14
8. Bosio MC et al. (2011) *Transcription* 2:71-77
9. Fratini E et al. (2011) *Plos One* 6:e19242
10. Romagnoli G et al. (2011) *Exp Cell Res* 317:2958-2968
11. Vincenti S et al. (2011) *Rad Res* 175:535-546
12. Piccinni E et al. (2011) *Acta Biochim Pol* 58:529-534
13. Esposito M et al. (2011) *FEMS Yeast Res* 11:60-71
14. Rufo F. (a cura di) (2011) *Il laboratorio della Bioetica: le scelte morali tra scienza e società*, Roma, Ediesse.
15. Berlinguer G et al. (2011) in S. Rodotà, P. Zatti (diretto da), *Trattato di Biodiritto*, Tomo I, Milano, Giuffrè, 1009-1025.
16. Rufo F et al. (2011) *Il laboratorio della bioetica: le scelte morali tra scienza e società*, Roma, Ediesse, 397- 406.
17. Rufo F et al. (2011) *Il laboratorio della Bioetica: le scelte morali tra scienza e società*, Roma, Ediesse, 407-425.
18. Rufo F. et al. (2011) *Il laboratorio della Bioetica: le scelte morali tra scienza e società*, Roma, Ediesse, 357-373.
19. Danubio M E. et al. (2011) *J Anthropol Sci* 89:1-12
20. Orecchia A et al. (2011) *PLoS One* 6:e24307
21. Celona B et al. (2011) *PLoS Biol* 9:e1001086
22. Di Mauro E (2012) *Phys Life Rev* 9:272273
23. Galati A et al. (2012) *PLoS One* 7:e34386
24. Costanzo G et al. (2012) *Chembiochem* 13:999-1008
25. Saladino R et al. (2012) *Chemil Soc Rev* 41:55265565
26. Saladino R et al. (2012) *Biochimie Special Issue "Rna In All Its Forms"* 94:1451-1456
27. Saladino R et al. (2012) *Phys Life Rev* 9:121-123
28. Saladino R et al. (2012) *Phys Life Rev* 9:84-104
30. Di Mauro E et al. (2012) *Cellular Origin, Life In Extreme Habitats And Astrobiology*, 22, Part 3, 415-435,
32. Bufalieri F et al. (2012) *Int Journ Rad Biol* 88:822-829
33. Cestelli Guidi M et al. (2012) *Annal Bioanal Chem* 404:1317-1326
34. Licursi V et al. (2012) *Eur J Neurosci* 35:691-701
35. Danubio ME et al. (2012) *Hum Biol* 84:153-167
36. Cesarini E et al. (2012) *Mol Biol Cell* 23:2770-2781
37. Galati A et al. (2013) *Front Oncol* 3:46
38. Saladino R et al. (2013) *Joint Inst Nucl Res News* 4:16-19
39. Pino S et al. (2013) *J Biomol Struct Dyn* 31:6-7
40. Saladino R et al. (2013) *Chemistry. A European Journal* 19:16916-16922
41. Pino S et al. (2013) *Entropy* 15:5362-5383
42. Saladino R et al. (2013) *Frontiers In Bioscience*. 1275-1289
44. Licursi V et al. (2013) *FEBS J*. 281:175-90
45. Rufo F (2013) *Una prospettiva evolutiva sulle emozioni*, Pisa, ETS, 211-221.
46. Rufo Fet al. (2013) *Evolution: Education and Outreach* 6:19
47. Gaglio D et al. (2013) *Plos One* 9:e83114

Coordinamento e collaborazione a progetti nazionali ed internazionali:

Di Mauro Ernesto

- PI, Istituto Pasteur, Fondazione Cenci-Bolognetti (2011-2013): Spontaneous generation and evolution of genetic information

Camilloni Giorgio

- PI, Istituto Pasteur, Fondazione Cenci-Bolognetti (2011-2013): DNA recombination of repeated sequences and genome instability: epigenetic implications

- PI, Progetto Bandiera Epigenomica: Struttura della cromatina, metilazione del DNA e architettura nucleare nella regolazione epigenetica - Nucleosomi, NHP6 e invecchiamento in lievito

Negri Rodolfo

- PI, Istituto Pasteur, Fondazione Cenci-Bolognetti (2009-2011): Role of the COP9 signalosome in transcription modulation and chromatin organization in yeast and plants

Cacchione Stefano

- PI, Istituto Pasteur, Fondazione Cenci-Bolognetti (2011-2013): The role of nucleosomes in the stability of human telomeres

- PI, ASI, Agenzia Spaziale Italiana (2011-2013): Countermeasures against eye lesions endured during human space flights of long duration: impact of space environment on chromosome instability and telomere function

Rufo Fabrizio

Descrizione

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PI, Istituto Superiore di Sanità (2008-2010): Le malattie rare: un paradigma del rapporto tra scienza e società</li> <li>- PI, Istituto Italiano di Antropologia (2007-2010): Percezione della diversità dell'uomo nel quadro dell'evoluzione</li> </ul> <p>Caserta Micaela</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PI, Fondazione Patrizio Paoletti (2011-2013)</li> </ul> <p>Collaborazioni con laboratori o centri di ricerca</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Centre for Historical Research on Public Health OMS, Ginevra</li> <li>- Centro Nazionale Malattie Rare, Istituto Superiore di Sanità;</li> <li>- Department of Microbiology and Molecular Genetics, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA</li> <li>- Department of Pharmacology and Toxicology, School of Medicine, University of Alabama, Birmingham, USA</li> <li>- Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Milano</li> <li>- Faculty of Natural Sciences, University of Haifa, Israel</li> <li>- IFOM-FIRC Institute of Molecular Oncology, Milano</li> <li>- Institute of Research on Cancer and Aging in Nice (IRCAN) CNRS UMR 7284 INSERM U 1081 UNS, Nice, France</li> <li>- Laboratorio di Chemioterapia Sperimentale Preclinica, Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS, Roma, Italia</li> <li>- Laboratorio di dinamica della cromatina, Università S. Raffaele Milano</li> <li>- Research Institute for Neuroscience, Education and Didactics, Patrizio Paoletti Foundation, Assisi</li> <li>- University of Paris-Sud Orsay, Paris, France</li> </ul>
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	CAMILLONI Giorgio (Biologia e biotecnologie "Charles Darwin")

#### Settore ERC del gruppo:

LS1 - Molecular and Structural Biology and Biochemistry: Molecular synthesis, modification and interaction, biochemistry, biophysics, structural biology, metabolism, signal transduction

LS2 - Genetics, Genomics, Bioinformatics and Systems Biology: Molecular and population genetics, genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, bioinformatics, computational biology, biostatistics, biological modelling and simulation, systems biology, genetic epidemiology

LS3 - Cellular and Developmental Biology: Cell biology, cell physiology, signal transduction, organogenesis, developmental genetics, pattern formation in plants and animals, stem cell biology

#### Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
CICCONI	Alessandro	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
CACCHIONE	Stefano	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/11
CICIRIELLO	Fabiana	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/11
DI FELICE	Francesca	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/11
D'ALFONSO	Anna	Psicologia	Assegnista	BIO/11
DI MAURO	Ernesto	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Prof. Ordinario	BIO/11
DANOVSKA	Svetlana	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Dottorando	BIO/11
FABIANI	Lucia	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/11
GAGLIO	Davide	Biotecnologie cellulari ed ematologia	Dottorando	BIO/11
GALATI	Alessandra	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/11
LICURSI	Valerio	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Assegnista	BIO/11
NEGRI	Rodolfo	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Prof. Ordinario	BIO/11
RUFO	Fabrizio	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	M-FIL/02
RINALDI	Teresa	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	CHIM/11
VENDITTI	Sabrina Donatella Sonia	Biologia e biotecnologie Charles Darwin	Ricercatore	BIO/11

#### Altro Personale

CASERTA Micaela, Primo ricercatore CNR; COSTANZO Giovanna, Ricercatore CNR; MANNIRONI Cecilia, Ricercatore CNR; VERDONE Loredana, Ricercatore CNR; MICHELI Emanuela, Borsista Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti; PINO Samanta, Borsista Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti; LOPIZZO Silvia, TA

<b>Nome gruppo*</b>	Unità di Ricerca di Patologia Clinica
<b>Descrizione</b>	Di seguito sono descritte le principali linee di ricerca del laboratorio: 1) Meccanismi molecolari che coinvolgono i FGFR nella patogenesi di tumori epiteliali 2)Identificazione di nuovi marcatori tumorali serici per la diagnosi precoce e follow-up3)Identificazione di nuovi marcatori biochimici per la diagnosi di patologie comprese nello screening neonatale esteso.
<b>Sito web</b>	
<b>Responsabile scientifico/Coordinatore</b>	ANGELONI Antonio (Medicina molecolare)

**Settore ERC del gruppo:**

LS4 - Physiology, Pathophysiology and Endocrinology: Organ physiology, pathophysiology, endocrinology, metabolism, ageing, tumorigenesis, cardiovascular disease, metabolic syndrome

Componenti:

Cognome	Nome	Struttura	Qualifica	Settore
BACHETONI ROSSI VACCARI	Alessandra	Medicina sperimentale	Ricercatore	MED/46
CARDUCCI	Carla	Medicina sperimentale	Prof. Associato	MED/05
D'AMICI	Sirio	Medicina sperimentale	Assegnista	MED/46
FERRAGUTI	Giampiero	Bioteχνologie cellulari ed ematologia	Ricercatore	BIO/12
PASCONE	Roberto	Pediatria e neuropsichiatria infantile	Ricercatore	MED/38
SANTULLI	Maria	Medicina sperimentale	Ricercatore	MED/46