

# BIOMEDICINA MOLECOLARE

Basi molecolari della  
neurodegenerazione

Coordinatore Prof Andrea Mattevi

Tecnologie cellulari

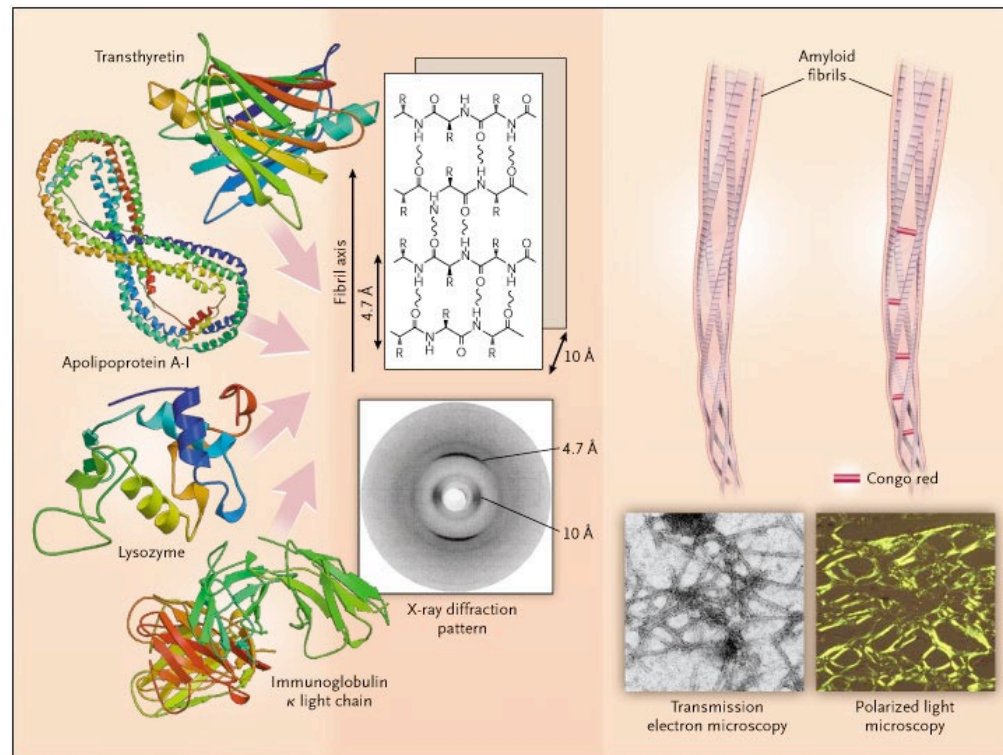
Coordinatore Prof Elena Giulotto

Ematologia molecolare

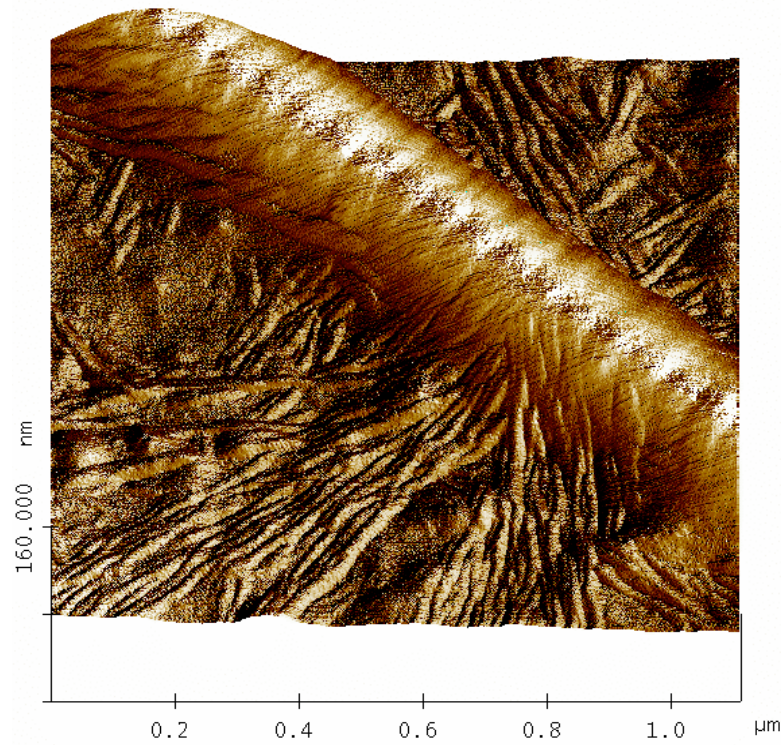
Coordinatore Prof Mauro Torti

- **Background scientifico teorico**
- **Tecnologia**
- **Interdisciplinarietà**

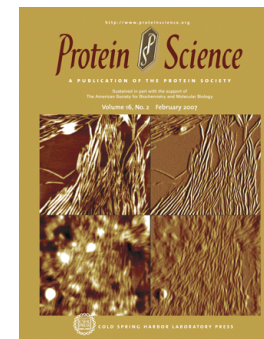
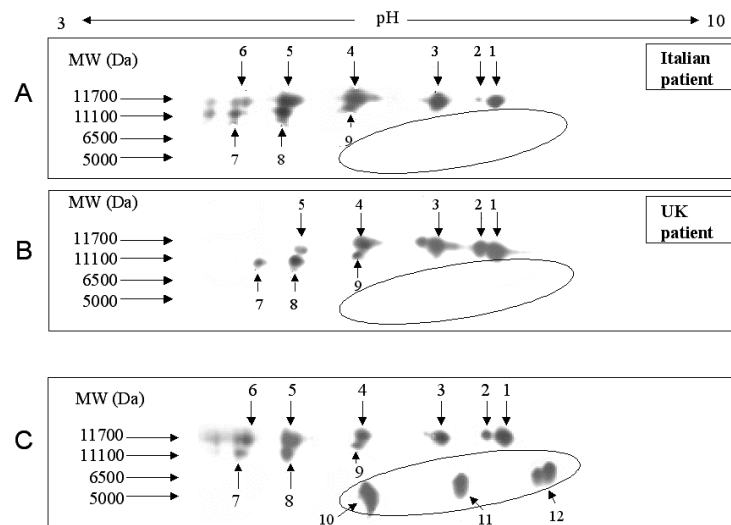
## Basi molecolari delle patologie da aggregazione proteica e neurodegenerazione



*Merlini G & Bellotti V N Engl J Med 2003;349:583-96*

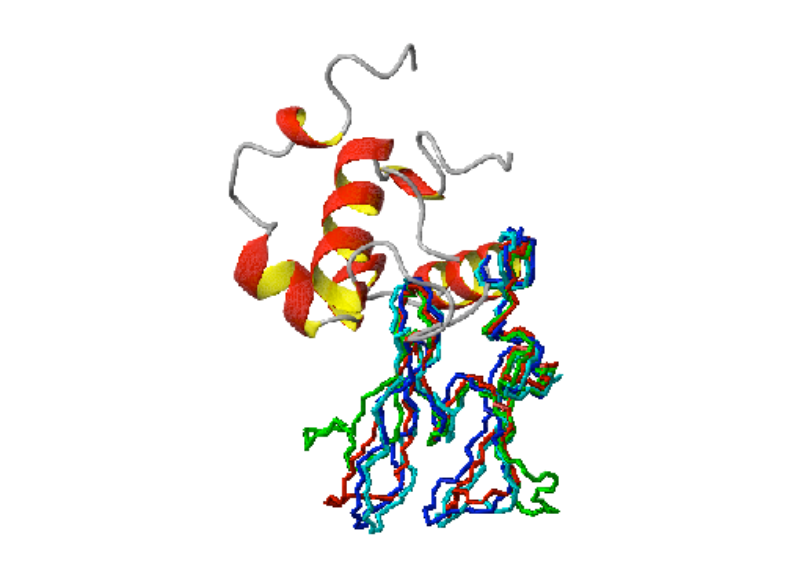
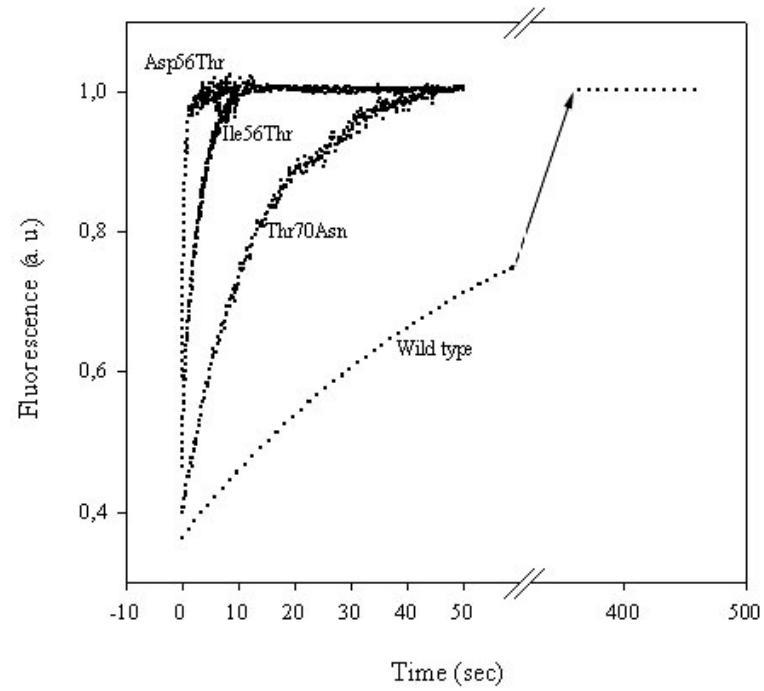


Relini et al J Biol Chem. Jun 16;281(24):16521-9 2006

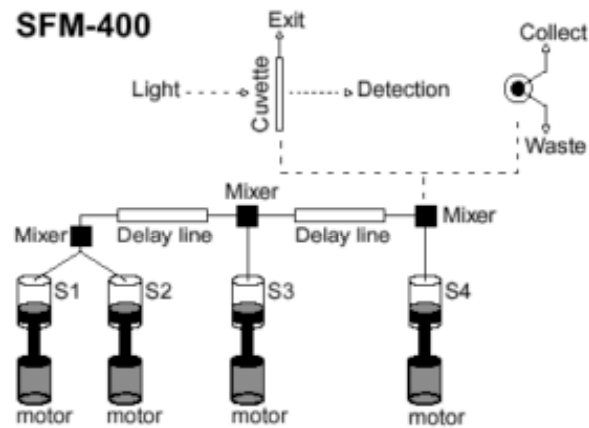


Giorgetti S, Protein Sci. 2:343-9, 2007

## Tecnologia

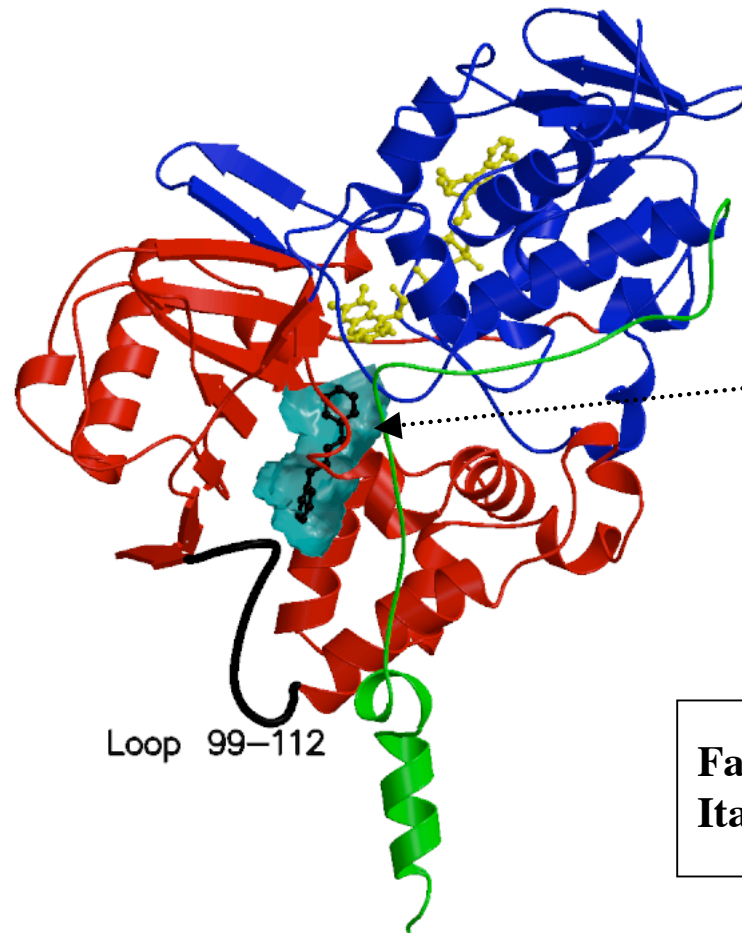


Esposito et al *J Biol Chem* 278 25910-8 2003



## Tecnologia racchi

Marco metterei una cellula in apoptosi che ne dici?



Safinamide si lega  
in una cavità interna alla  
proteina bersaglio

**Farmaco Sviluppato interamente in  
Italia; con Newron Pharmaceuticals Bresso IT**

Binda et al. (2002) *Nat. Struct. Biol.* 9, 22  
Binda et al. (2003) *PNAS* 100, 9750  
De Colibus et al. (2005) *PNAS* 102, 12684  
Binda et al. (2005) *J. Med. Chem.* 48, 8148

## *Interdisciplinarietà*

**Meccanismo di neurodegenerazione e sua prevenzione** ( Struttura Funzione Patogenicità di proteine amiloidi e pathway di citotossicità Modulazione di enzimi con attività protettiva)

### **Ricercatori del progetto SM**

Analisi di immagini a livello molecolare  
Proteins as a biomaterial

### **Altri ricercatori del progetto BM**

Tecnologia cellulare  
Esprimere proteine,  
Descrivere il traffico proteico intracellulare  
Cellule come bersaglio proteico (modello di malattia)  
Cellule come modello di terapia molecolare  
Stem cells e citotossicità

Tecnologie cellulari

Linee cellulari: modello di studio della relazione genotipo fenotipo (Giulotto)

Le cellule staminali : biologia e differenziamento (Redi-Garagna-Balduini-)

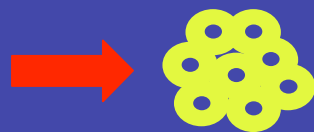
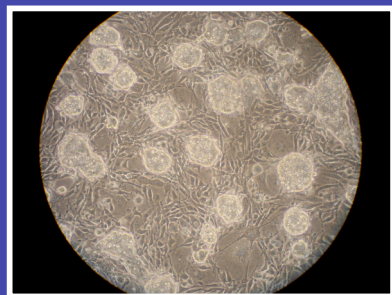
Le cellule staminali embrionali per generare modelli animali di malattia (Rossi-Forlino)

Le cellule staminali in prospettive terapeutiche (differenziazione e localizzazione tissutale) ( Redi-Rossi-Forlino-Balduini )



Elena, qui non potremmo mettere una immagine di  
Duplicazione/amplificazione....?

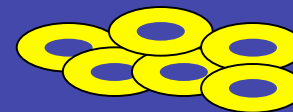
# Cellule staminali (pluripotenti)



Estratti di cellule staminali

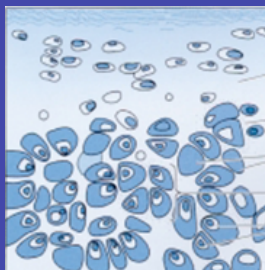
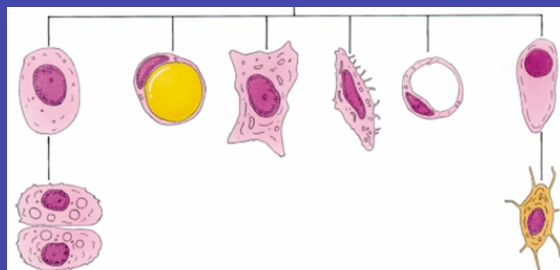
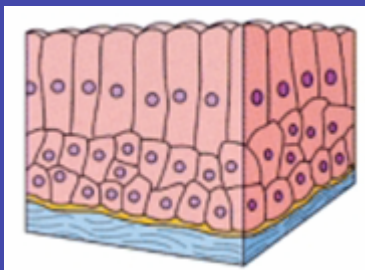


Riprogrammazione di cellule somatiche

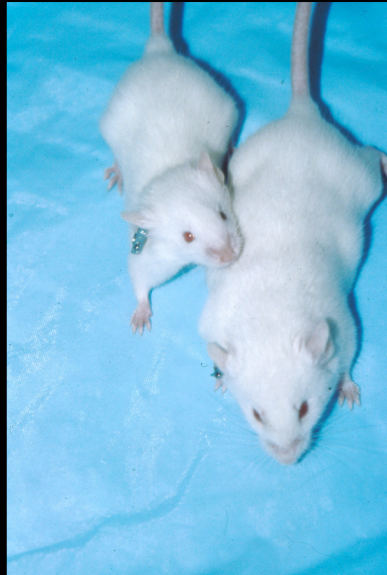


Cellule somatiche pluripotenti

Differenziamento diretto



# Osteogenesis Imperfecta and deficit of sulfate transporter



Qui va la radiografia  
Del topo con il difetto di trasp.

(Forlino et al. J. Biol. Chem. 274, 37923, 1999)

(Kuznetsova et al. Matrix Biol. 23, 1001, 2004)

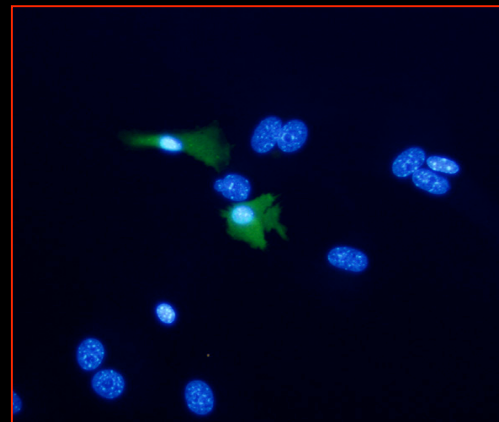
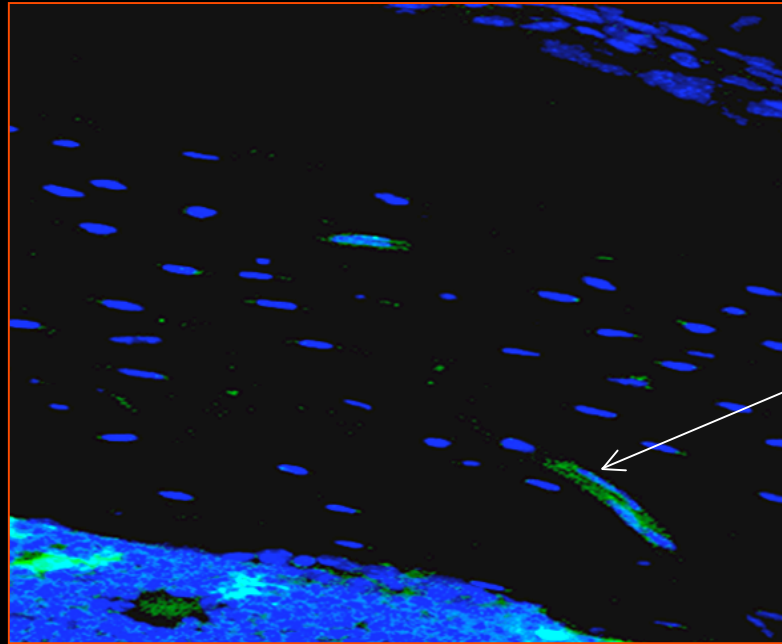
(Kozloff et al. J. Bone Miner. Res. 19, 614, 2004)

(Forlino et al. Hum. Mol. Genet. 14, 859, 2005)

# Tibia

IUT

MSCs  
Da topi  
GFP



## Interdisciplinarietà

### BM

Biochimica delle proteine  
Proteomica-bioinformatica  
Biologia strutturale

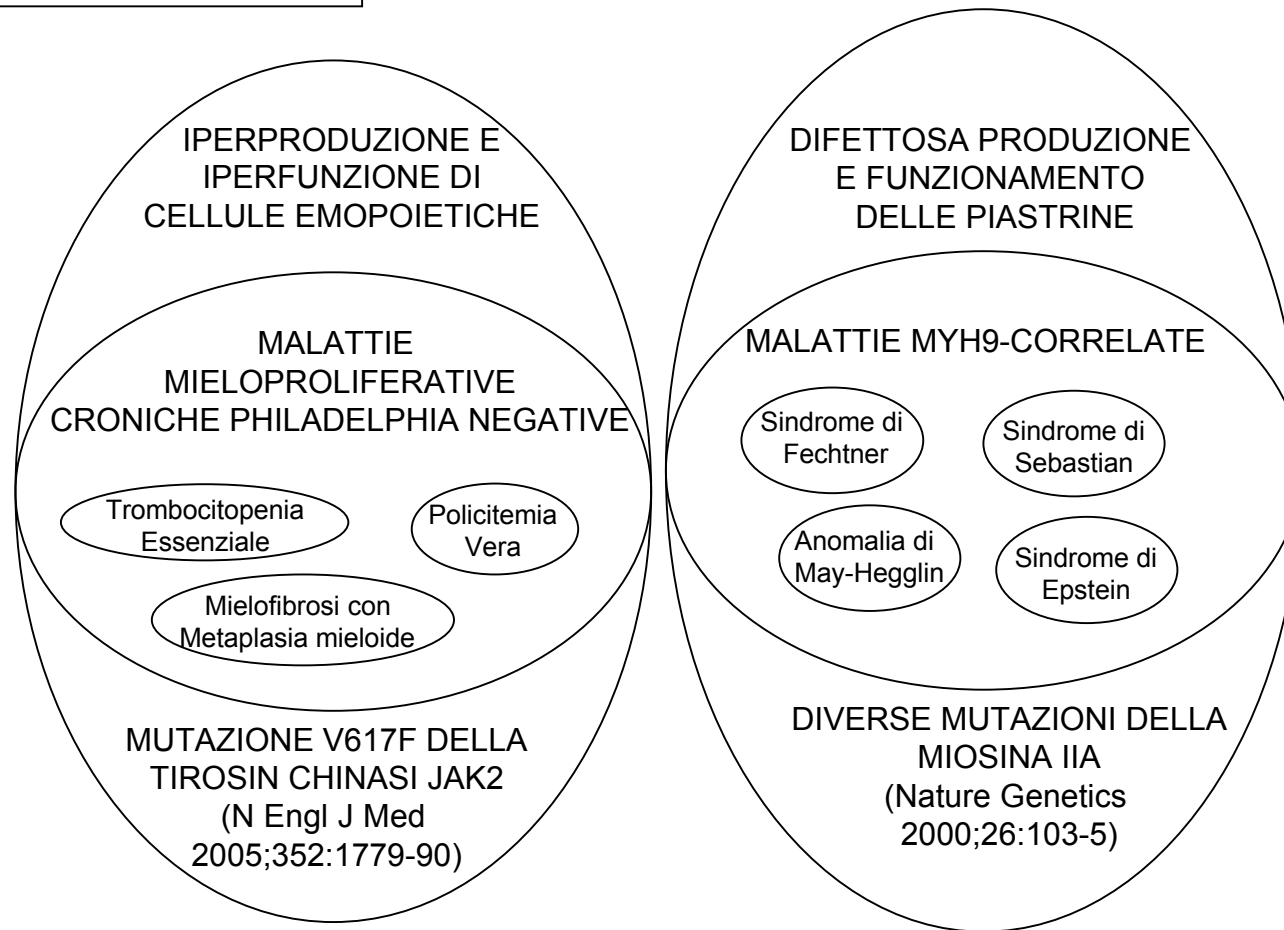
- genotipo fenotipo
- biologia e differenziamento
- modelli animali di malattia (loss of function-gain of function)
- differenziazione e localizzazione tissutale

### SM

Tecnologie di analisi di immagini  
molecolari

Sviluppo di biomateriali adatti alla  
crescita e differenziazione cellulare

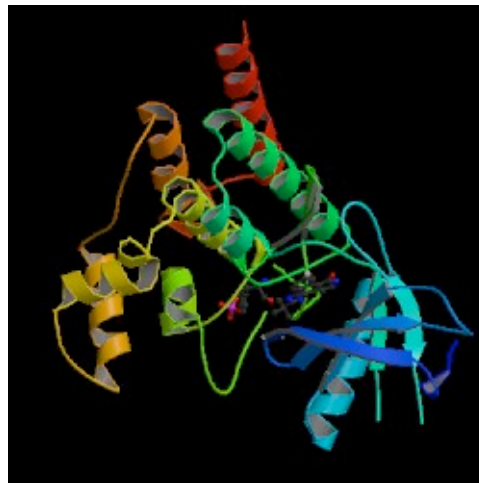
Ematologia molecolare



Quanti casi  
Con genotipo caratterizzato?

## Mielofibrosi o trombocitemia

Qui non si potrebbe mettere un'immagine di midollo da mielofibrosi da pz com mutazione o altro in confronto a un normale?



JAK2 and inhibitor

Quanti casi  
Con genotipo caratterizzato?

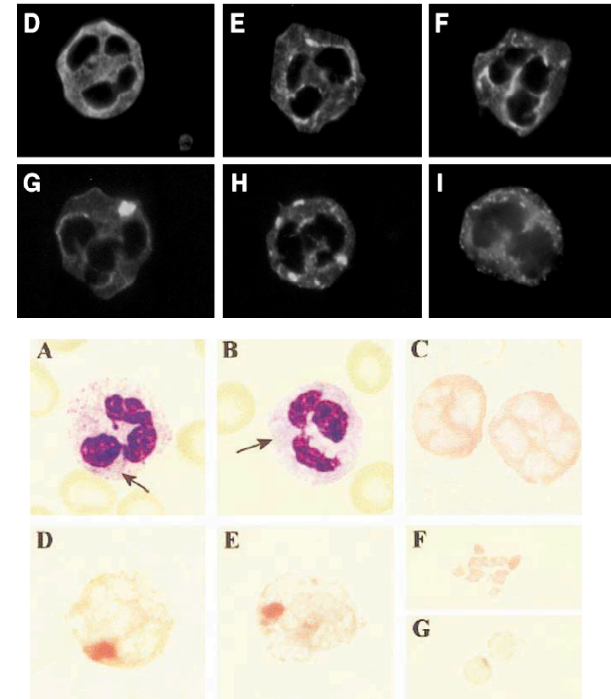
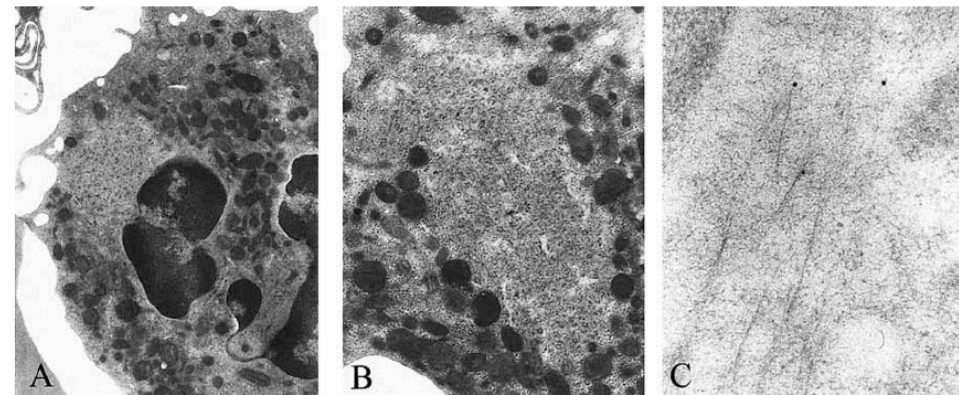


Fig 1. Light microscopy morphological and immunocytochemical examination of leukocytes and platelets from patients (A, D, G) 2 and (B, E) 3. (A, B) MGG-stained peripheral-blood smears show typical Döhle-like bodies in neutrophils (arrows). (D, E) Immunostaining of neutrophils with the NM-F6 mAb against NMMHC-IIA shows the mAb recognizes clusters of myosin (red spots) on a negative background. (C) For comparison, the typical homogenous distribution of the same mAb within the cytoplasm of normal neutrophils. (F) Normal platelets have a diffuse pattern of reactivity with the mAb against myosin, whereas giant platelets from patient 2 are completely negative or have spotty reactivity on a negative background.





**Interdisciplinarietà**

MALATTIE MIELOPROLIFERATIVE  
CRONICHE PHILADELPHIA NEGATIVE  
Associate a MUTAZIONE **V617F** DELLA  
TIROSIN CHINASI JAK2

MALATTIE MYH9-CORRELATE  
Associate a DIVERSE MUTAZIONI DELLA  
MIOSINA IIA



**BM**

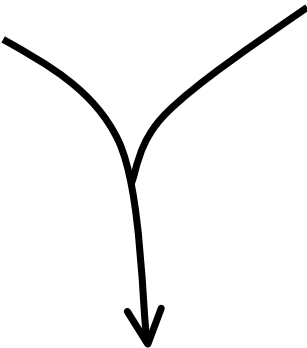
Biologia strutturale  
Dinamica di folding  
Traffico intracellulare

Ricerca di nuove mutazioni genetiche

Analisi delle correlazioni genotipo-fenotipo  
Differenziamento di cellule staminali  
dei pazienti in megacariociti  
e analisi della produzione delle piastrine

Sviluppo di nuovi metodi diagnostici

Validazione test di screening



**SM**

Sviluppo di nuovi microchips elettronici automatizzati per  
analisi diagnostica e prognostica

Microchips per screening di farmaci

# I ricercatori attualmente coinvolti

Neurodegenerative e  
aggregazione proteica pat.

Mattevi A coord.  
Bellotti V  
Binda C  
Coda A  
De Lorenzi E  
Giorgetti S  
Govoni S  
Racchi M  
Merlini GP  
Obici L  
Palladini G  
Stoppini M  
Etc.

Tecnologie cellulari

Giulotto E coord.  
Balduini A  
Balduini C  
Forlino A  
Garagna S  
Redi CA  
Zuccotti  
Etc.....

Ematologia molecolare

Torti M coord.  
Balduini C  
Cazzola M  
etc

# I dottorandi inseriti nel progetto di ricerca e formazione

- Barbieri Jessica
- Bellone Michele
- Catricalà Silvia
- Cerri Silvia
- Cristian Gruppi
- DiPoto Cristina
- Gabbini Roberta
- Gualeni Benedetta
- Lanni Cristina
- Malara Alessandro
- Marchese Loredana
- Nergadze Solomon
- Panaroni Cristina
- Olivieri Anna
- Pallotta isabella
- Piras Maria Francesca
- Pecora Fabio
- Santagostino Marco
- Tui Neri
- Vasco Chiara

**FINE !**

1 trasduzione del segnale

2 snodo di arrivo della trasduzione del segnale

Aim basi molecolare struttura funzione della tirosin  
kinasi- ma piu incerta è l'iperfunzione

Le piastrine aggregano di più ( trombofilia) stabilire  
relazione genotipo-fenotipo

Struttura funzione

(problema della concentrazione della miosina ?)

(Corpi di Dohle miosina mutata aggregati  
mutata+normale) dominante negativo

**Iperproduzione cellule**

**Trasduzione del segnale e proteine (cazzola)**

**Ipoproduzione**

**Miosina 2A heavy chain**

**isoforma non muscolare**

**Linea megacariocitica 2A**

**Piastrine poche e molto grosse**