



Associazione
Genetica
Italiana

Scuola di Genetica in Cortona

"Modellizzazione nel lievito dei meccanismi molecolari di instabilità genomica delle cellule di mammifero"

Coordinatori del Corso: Carlo V. Bruschi, Valentina Tosato

Cortona (AR), Centro Convegni S. Agostino, Via Guelfa 40, 17-18 Giugno 2015

Mercoledì 17 Giugno

15:00 *Introduzione al Corso*

S. Pimpinelli

SESSIONE 1: MODELLI E SISTEMI GENOMICI NEL LIEVITO

Chairman: Prof. Carlo V. Bruschi

15:15 *Studio della tossicità e della mutagenicità di specifiche lesioni al DNA mediante un saggio funzionale in lievito:*

P. Monti

16:15 *Il lievito *Saccharomyces cerevisiae* come modello per lo studio della dinamica cromosomica, ed in particolare delle aneuploidie:*

C. V. Bruschi

17:15 Coffee Break

17:45 *Studio delle traslocazioni cromosomiche nel sistema modello del lievito:*

V. Tosato

18:45 *Il lievito *Saccharomyces cerevisiae* come modello di studio per le malattie causate da mutazioni nei geni dei tRNA mitocondriali:*

A. Montanari

19:45 Fine della Sessione

Giovedì 18 Giugno

SESSIONE 2: DAL LIEVITO ALL' UOMO

Chairwoman: Dr. Valentina Tosato

09:00 *Studio funzionale dei fattori di trascrizione della famiglia di p53 in lievito: dal lievito all'uomo?:*

G. Fronza

10:00 *Il lievito *Saccharomyces cerevisiae* come modello per lo studio delle funzioni dell'oncosoppressore BRCA2:*

S. Giannattasio

11:00 Coffee break:

11:30 *Effetto dell'espressione di BRCA1 e PARP1 sulla instabilità genomica in *S. cerevisiae*:*

T. Cervelli

12:30 *Verso le basi molecolari della Sindrome di Aicardi-Goutières:*

F. Lazzaro

13:30 FINE DEL CORSO

SOMMARIO delle lezioni

Studio della tossicità e della mutagenicità di specifiche lesioni al DNA mediante un saggio funzionale in lievito: P. Monti – IRCCS-AOU San Martino-IST Genova

In questo intervento si mostrerà come un saggio funzionale in lievito permetta di determinare spettri di mutazione mutageno/cancerogeno-specifici e come possa permettere di chiarire il coinvolgimento di specifici pathways nel processamento delle lesioni in oggetto.

Il lievito *Saccharomyces cerevisiae* come modello per lo studio della dinamica cromosomica, ed in particolare delle aneuploidie: C. V. Bruschi – ICGEB

In questa lezione verrà ricordato ed elaborato il concetto di dinamica cromosomica e verranno descritte le caratteristiche di tolleranza delle aberrazioni cromosomiche numeriche del lievito *S. cerevisiae*. Infine verrà esemplificato come tali caratteristiche si possano utilizzare come modello per studiare la stabilità (o l'instabilità) genomica delle cellule eucariotiche superiori.

Studio delle traslocazioni cromosomiche nel sistema modello del lievito: V. Tosato, ICGEB

Nella lezione viene presentata una panoramica delle traslocazioni cromosomiche, sia di quelle spontanee sia di quelle indotte artificialmente. Si farà riferimento alle metodiche per creare traslocazioni ad hoc (dal sistema Cre-lox al BIT), focalizzandosi sul lievito come modello per studiare a livello molecolare alcune patologie tumorali come le leucemie, associate appunto a traslocazioni cromosomiche.

Il lievito *Saccharomyces cerevisiae* come modello di studio per le malattie causate da mutazioni nei geni dei tRNA mitocondriali:

A. Montanari, Istituto Pasteur - Fondazione Cenci Bolognetti, Sapienza Università di Roma

Il lievito *S. cerevisiae* è l'unico modello cellulare in cui è possibile trasformare il mitocondrio. Nella lezione verrà descritta la tecnica della trasformazione biolistica attraverso la quale sono state inserite, nei geni mitocondriali, sostituzioni sito-specifiche equivalenti a mutazioni patologiche umane. Le mutazioni nei geni per i tRNA mitocondriali provocano difetti di sintesi proteica, di respirazione cellulare e instabilità genomica. L'utilizzo del modello lievito è rivolto all'analisi *in vivo* dei meccanismi molecolari che sono alla base delle malattie mitocondriali. Verrà inoltre descritto un approccio per studiare possibili terapie.

Studio funzionale dei fattori di trascrizione della famiglia di p53 in lievito: dal lievito all'uomo?: G. Fronza – IRCCS-AOU San Martino-IST Genova

In questo intervento si cercherà di mostrare come questi fattori di trascrizione possano essere studiati in lievito indicando pregi e difetti di questo approccio e come i risultati ottenuti possano fornire informazioni utili per razionalizzare differenze fenotipiche in sindromi umane legate a mutazioni germinali nei geni corrispondenti.

Il lievito *Saccharomyces cerevisiae* come modello per lo studio delle funzioni dell'oncosoppressore BRCA2: S. Giannattasio – CNRBA

Saranno descritti i meccanismi di morte e sopravvivenza cellulare, conservati nell'evoluzione dal lievito agli eucarioti superiori, nonché alcune similitudini metaboliche e genetiche fra cellule di *S. cerevisiae* e tumorali che rendono il lievito un organismo modello ideale per lo studio dei geni coinvolti nella tumorigenesi. Saranno quindi descritti recenti risultati e prospettive dello studio della funzione dell'oncosoppressore BRCA2.

Effetto dell'espressione di BRCA1, e PARP1 sulla instabilità genomica in *S. cerevisiae*: T. Cervelli – CNRPI

BRCA1, BRCA2 sono due proteine trovate frequentemente mutate nel tumore ovarico e della mammella. Hanno molteplici funzioni tra cui un ruolo nella riparazione del DNA. Molte mutazioni missenso ad esse associate non sono state caratterizzate e quindi abbiamo sviluppato un sistema per determinare il loro ruolo nell'instabilità genomica in lievito.

La proteina PARP-1, proteina abbondante coinvolta nella riparazione del DNA, è un target terapeutico utilizzato in molti tumori, tra cui il tumore alla mammella. Un problema associato al trattamento con farmaci anti-PARP è l'insorgenza della resistenza. Abbiamo utilizzato il lievito per studiare il ruolo di tale proteina nell'instabilità genomica ed identificare meccanismi attraverso i quali viene regolata la sua attività.

Verso le basi molecolari della Sindrome di Aicardi-Goutières:

F. Lazzaro – UNIMI

La sindrome di Aicardi-Goutières (AGS) è una malattia genetica autoimmune che provoca un'inflammatione cronica, tipicamente caratterizzata da microcefalia, distonia spastica, ritardo psicomotorio che è stata descritta per la prima volta dai pediatri francesi Aicardi e Goutières nel 1984. Solo dal 2006 sono stati clonati i primi geni responsabili di questa malattia e, ad oggi, sono stati identificati sette geni AGS: TREX1, i geni codificanti le tre subunità del complesso proteico RNasiH2 (RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C), SAMHD1, ADAR1 e IFIH1. Sebbene tutti i prodotti dei geni identificati siano coinvolti nel metabolismo degli acidi nucleici o siano recettori degli stessi, la causa molecolare che sta alla base dell'insorgenza della patologia resta ancora largamente da chiarire. Nel corso di questa lezione saranno discussi: a) i possibili processi molecolari coinvolti nella patogenesi di AGS; b) gli approcci molecolari che si stanno utilizzando per connettere la malattia a tali processi; c) l'utilizzo di *Saccharomyces cerevisiae* come sistema modello per realizzare questo obiettivo finale.