

Epigenetica e malattie: meccanismi molecolari, modelli animali e nuove strategie terapeutiche

Responsabile scientifico: Prof. Andrea Riccio

Componenti strutturati: Ilaria Baglivo, Alfonso Baldi, Flavia Cerrato, Bruna De Felice, Paolo V. Pedone.

Assegnisti e dottorandi: Angela Sparago, Andrea Freschi, Federica Maria Valente, Basilia Acurzio, Andrea Oneglia, Laura Pignata, Francesco Manfellotto.

DESCRIZIONE DELLA TEMATICA SCIENTIFICA (obiettivi e linee di ricerca)

L'obiettivo generale del gruppo di ricerca è di definire i meccanismi molecolari dell'imprinting genomico nell'organismo normale ed in patologia. In particolare, sono studiate le caratteristiche genetiche ed epigenetiche dei geni imprinted, le proteine istoniche e non-istoniche ed i modificatori della cromatina che controllano l'imprinting, i difetti genetici ed epigenetici che si riscontrano negli individui affetti da patologie associate all'imprinting e nei relativi modelli animali e cellulari. Inoltre vengono definiti protocolli di veicolazione tramite elettroporazione in vitro e in vivo in modelli cellulari e animali di molecole e farmaci con l'intento di caratterizzare nuove terapie molecolari.

PRINCIPALI LINEE DI RICERCA

Linea 1

Titolo: Basi molecolari dei Disordini della crescita associati all'imprinting genomico.

Responsabile: Andrea Riccio (Professore ordinario)

Altri partecipanti del gruppo: Flavia Cerrato (Ricercatore), Angela Sparago (post-doc), Andrea Freschi (post-doc), Federica Maria Valente (Dottoranda).

Obiettivi: Identificazione di difetti genetici ed epigenetici negli individui affetti da Disordini della crescita associati all'imprinting genomico e correlazione con il fenotipo clinico

Linea 2

Titolo: Meccanismi molecolari del mantenimento dell'imprinting genomico.

Responsabile: Andrea Riccio

Altri partecipanti del gruppo: Flavia Cerrato (Ricercatore), Angela Sparago (post-doc), Andrea Oneglia (post-doc), Basilia Acurzio (dottoranda), Federica Valente (Dottoranda), Laura Pignata (borsista), Paolo V. Pedone (Professore ordinario), Ilaria Baglivo (Tecnico Scientifico livello D).

Obiettivi: Identificazione e studio funzionale degli elementi agenti in cis, dei marcatori epigenetici e dei fattori agenti in trans coinvolti nel mantenimento dell'imprinting genomico.

Linea 3

Titolo: Modelli animali dei Disordini della crescita associati all'imprinting genomico.

Responsabile: Flavia Cerrato

Altri partecipanti del gruppo: Andrea Riccio (Professore ordinario), Alfonso Baldi (professore associato), Angela Sparago (post-doc), Andrea Freschi (post-doc), Federica Maria Valente (Dottoranda).

Obiettivi: Caratterizzazione di un modello animale con disordine della crescita associato all'imprinting genomico.

Linea 4

Titolo: Ruolo delle alterazioni epigenetiche post-trascrizionali nella patogenesi delle malattie genetiche complesse.

Responsabile: Bruna De Felice (Ricercatore)

Altri partecipanti al gruppo: Francesco Manfellotto (post-doc)

Obiettivi: Identificazione dei profili di espressione alterati di microRNA in individui affetti da malattie genetiche complesse del sistema nervoso.

Linea 5

Titolo: Studio dei meccanismi molecolari alla base del riconoscimento dei segnali epigenetici da parte dei fattori trascrizionali.

Responsabile: Paolo V. Pedone (Prof. Ordinario)

Altri partecipanti al gruppo: Ilaria Baglivo (Tecnico Scientifico livello D).

Obiettivi: La ricerca scientifica svolta nell'ambito di questa linea è volta all'analisi del funzionamento di fattori trascrizionali coinvolti nella regolazione dei geni imprinted con particolare riguardo al riconoscimento dei segnali di metilazione del DNA.

Linea 6

Titolo: Definizione di modelli in vitro e in vivo di veicolazione di molecole e farmaci attraverso l'elettroporazione

Responsabile: Alfonso Baldi (Prof. Associato)

Obiettivi: 1) Definizione di protocolli sperimentali per l'applicazione dell'elettrochemioterapia nel trattamento dei tumori spontanei in piccoli animali (cani, gatti); 2) Definizione di protocolli sperimentali per l'applicazione dell'elettrochemioterapia in patologie umane benigne della cute (verruche virali, cheloidi); 3) Definizione di protocolli sperimentali per l'utilizzo dell'elettroporazione in modelli in vitro (cellule batteriche, colture primarie, colture tumorali).

PROGETTI

PROGETTI EUROPEI E COLLABORAZIONI INTERNAZIONALI

2013/16 COST Action BM1208: European Network for Human Congenital Imprinting Disorders, EU.

PROGETTI E COLLABORAZIONI NAZIONALI

2012/15 "High-Throughput approaches for the analysis of genomic imprinting defects and mechanisms in human cancer", Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro. PI: Andrea Riccio

2017/19 "Pathways and mechanisms for maintenance and loss of genomic imprinting in somatic cells", Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro. PI: Andrea Riccio

2016/18 "Molecular genetics and new directions for clinical management of growth disorders associated with genomic imprinting", PRIN 2015. PI: Andrea Riccio

Collaborazione con Istituto di Genetica e Biofisica, CNR, Napoli sui seguenti progetti:

- **2012/2016:** "INGENIUM- Studying physiology and pathology of imprinted genes to understand the role of epigenetic mutations in human disease", EU-FP7-MarieCurie Initial Training Network.

-**2013/16** “Next-generation sequencing approaches for genetic mapping of complex diseases”. Telethon Italia, PI: Andrea Riccio.

-**2016/18** “Molecular bases of the Beckwith-Wiedemann Syndrome and Silver-Russell Syndrome” Telethon Italia, PI: Andrea Riccio.

-**2013/16** Progetto Bandiera Epigen “Chromatin diseases e disordini dell’imprinting: modelli per lo studio dell’interazione dinamica dei complessi multi-proteici che controllano l’epigenoma”, Responsabile di Unità: Andrea Riccio.

PUBBLICAZIONI

1. Hur SK, Freschi A, Ideraabdullah F, Thorvaldsen JL, Luense L, Hines A, Berger SL, Cerrato F*, Riccio A*, Bartolomei MS*. (2016) Humanized *H19/Igf2* locus reveals diverged imprinting mechanism between mouse and human and reflects Silver-Russell Syndrome phenotypes. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. published ahead of print September 12, 2016, doi:10.1073/pnas.1603066113
2. Riso V, Cammisa M, Kukreja H, Anvar Z, Verde G, Sparago A, Acurzio B, Lad S, Lonardo E, Sankar A, Helin K, Feil R, Fico A, Angelini C, Grimaldi G, Riccio A. ZFP57 maintains the parent-of-origin-specific expression of the imprinted genes and differentially affects non-imprinted targets in mouse embryonic stem cells. Nucleic Acids Res. 2016 Jun 1. pii: gkw505.
3. Mussa A, Molinatto C, Baldassarre G, Riberi E, Russo S, Larizza L, Riccio A, Ferrero GB. (2016) Cancer Risk in Beckwith-Wiedemann Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis Outlining a Novel (Epi)Genotype Specific Histotype Targeted Screening Protocol. J Pediatr. 2016 Jun 29. pii: S0022-3476(16)30246-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.05.038.
4. Sanchez-Delgado M, Riccio A, Eggermann T, Maher ER, Lapunzina P, Mackay D, Monk D. Causes and Consequences of Multi-Locus Imprinting Disturbances in Humans. Trends Genet. 2016 Jul;32(7):444-55. doi: 10.1016/j.tig.2016.05.001.
5. Eggermann K, Bliet J, Brioude F, Algar E, Buiting K, Russo S, Tümer Z, Monk D, Moore G, Antoniadis T, Macdonald F, Netchine I, Lombardi P, Soellner L, Begemann M, Prawitt D, Maher ER, Mannens M, Riccio A, Weksberg R, Lapunzina P, Grønskov K, Mackay DJ, Eggermann T. EMQN best practice guidelines for the molecular genetic testing and reporting of chromosome 11p15 imprinting disorders: Silver-Russell and Beckwith-Wiedemann syndrome. Eur J Hum Genet. 2016 May 11. doi: 10.1038/ejhg.2016.45. [
6. Anvar Z, Cammisa M, Riso V, Baglivo I, Kukreja H, Sparago A, Girardot M, Lad S, De Feis I, Cerrato F, Angelini C, Feil R, Pedone PV, Grimaldi G, Riccio A. (2016) ZFP57 recognizes multiple and closely spaced sequence motif variants to maintain repressive epigenetic marks in mouse embryonic stem cells. Nucleic Acids Res. 2016 Feb 18;44(3):1118-32. doi: 10.1093/nar/gkv1059.
7. Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, Freschi A, Calzari L, Maitz S, Macchiaiolo M, Molinatto C, Baldassarre G, Mariani M, Tarani L, Bedeschi MF, Milani D, Melis D, Bartuli A, Cubellis MV, Selicorni A, Cirillo Silengo M, Larizza L, Riccio A*, Ferrero GB*. (2016) (Epi)genotype–phenotype correlations in Beckwith–Wiedemann syndrome. Eur J Hum Genet. 2016 Feb;24(2):183-90. doi: 10.1038/ejhg.2015.88.
8. Mussa A, Di Candia S, Russo S, Catania S, De Pellegrin M, Di Luzio L, Ferrari M, Tortora C, Meazzini MC, Brusati R, Milani D, Zampino G, Montirosso R, Riccio A, Selicorni A, Cocchi G, Ferrero GB. (2016) Recommendations of the Scientific Committee of the Italian Beckwith-Wiedemann Syndrome Association on the diagnosis, management, and follow-up of the syndrome. Eur J Med Genet. 2016 Jan;59(1):52-64. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.11.008.
9. Mussa A, Russo S, Larizza L, Riccio A, Ferrero GB. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome: a paradigm for genomic medicine. Clin Genet. 2015 Jul 3. doi:

10.1111/cge.12635.

10. Eggermann T, Perez de Nanclares G, Maher ER, Temple IK, Tümer Z, Monk D, Mackay DJG, Grønsvov K, Riccio A, Linglart A and Netchine I (2015) Imprinting disorders: a group of congenital disorders with overlapping patterns of molecular changes affecting imprinted loci. *Clin Epigenetics*. 2015 Nov 14;7:123. doi: 10.1186/s13148-015-0143-8.
11. Eggermann T, Netchine I, Temple IK, Tümer Z, Monk D, Mackay D, Grønsvov K, Riccio A, Linglart A, Maher ER. (2015) Congenital imprinting disorders: EUCID.net - a network to decipher their aetiology and to improve the diagnostic and clinical care. *Clin Epigenetics*. 2015 Mar 14;7:23. doi: 10.1186/s13148-015-0050-z.
12. Court F, Camprubi C, Garcia CV, Guillaumet-Adkins A, Sparago A, Seruggia D, Sandoval J, Esteller M, Martin-Trujillo A, Riccio A, Montoliu L, Monk D. (2014) The PEG13-DMR and brain-specific enhancers dictate imprinted expression within the 8q24 intellectual disability risk locus. *Epigenetics Chromatin*. 7(1):5. doi: 10.1186/1756-8935-7-5.
13. Cerrato F, De Crescenzo A and Riccio A (2014) Looking for *CDKN1C* enhancers. *Eur J Hum Genet*. 22(4):442-3. doi: 10.1038/ejhg.2013.234.
14. Eggermann T, Algar E, Lapunzina P, Mackay D, Maher ER, Mannens M, Netchine I, Prawitt D, Riccio A, I. Temple K, Weksberg R (2014) Clinical Utility Gene Card (CUGC) for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur. J Hum Genet*. 22(3). doi: 10.1038/ejhg.2013.132.
15. De Felice B, Manfellotto F, Palumbo A, Troisi J, Zullo F, Di Carlo C, Di Spiezio Sardo A, De Stefano N, Ferbo U, Guida M, Guida M. Genome-wide microRNA expression profiling in placentas from pregnant women exposed to BPA. *BMC Med Genomics*. 2015 Sep 7;8:56. doi: 10.1186/s12920-015-0131-z.
16. De Felice B, Annunziata A, Fiorentino G, Borra M, Biffali E, Coppola C, Cotrufo R, Brettschneider J, Giordana ML, Dalmay T, Wheeler G, D'Alessandro R. miR-338-3p is over-expressed in blood, CFS, serum and spinal cord from sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurogenetics*. 2014 Oct;15(4):243-53. doi: 10.1007/s10048-014-0420-2.
17. De Felice B, Mondola P, Sasso A, Orefice G, Bresciamorra V, Vacca G, Biffali E, Borra M, Pannone R. Small non-coding RNA signature in multiple sclerosis patients after treatment with interferon- β . *BMC Med Genomics*. 2014 May 17;7:26. doi: 10.1186/1755-8794-7-26.
18. Spugnini EP, Azzarito T, Fais S, Fanciulli M, Baldi A (2016). Electrochemotherapy as First Line Cancer Treatment: Experiences from Veterinary Medicine in Developing Novel Protocols. *Curr Cancer Drug Targets* 16(1):43-52.
19. Spugnini EP, Baldi A. (2014) Electrochemotherapy in veterinary oncology: from rescue to first line therapy. *Methods Mol Biol*. 1121:247-56. doi: 10.1007/978-1-4614-9632-8_22.
20. Spugnini EP, Melillo A, Quagliuolo L, Boccellino M, Vincenzi B, Pasquali P, Baldi A. (2014). Definition of novel electrochemotherapy parameters and validation of their in vitro and in vivo effectiveness. *J Cell Physiol*. 229(9):1177-81. doi: 10.1002/jcp.24548.

LABORATORI AFFERENTI AL GRUPPO:

- LABORATORIO DI GENETICA
- LABORATORIO DI BIOCHIMICA
- LABORATORIO DI GENETICA 2

- LABORATORIO RIA
- STABULARIO

CATEGORIE ISI WEB DI RIFERIMENTO (DA 1 A 10): GENETICS & HEREDITY; BIOCHEMISTRY & MOLECULAR BIOLOGY, ANIMAL SCIENCES, RESEARCH/LABORATORY MEDICINE & MEDICAL TECHNOLOGY, MEDICAL RESEARCH, DIAGNOSIS & TREATMENT.

SETTORI ERC: LS2_1 Genomics, comparative genomics, functional genomics; LS2_8 Epigenetics and gene regulation

SETTORI SCIENTIFICO-DISCIPLINARI DI RIFERIMENTO: BIO/18, BIO/10, MED/04, MED/08, MED/46

ALTRE PAROLE CHIAVE DI RIFERIMENTO NON CONTENUTE NELLE CATEGORIZZAZIONI DI CUI SOPRA: EPIGENETICA, IMPRINTING GENOMICO, METILAZIONE DEL DNA, PROTEINE ZINC FINGERS, MICRO-RNA