

# “Comprendere la malattia: perché è importante la ricerca di base?”

Laura Bettini  
Gabicce Mare, Novembre  
2012

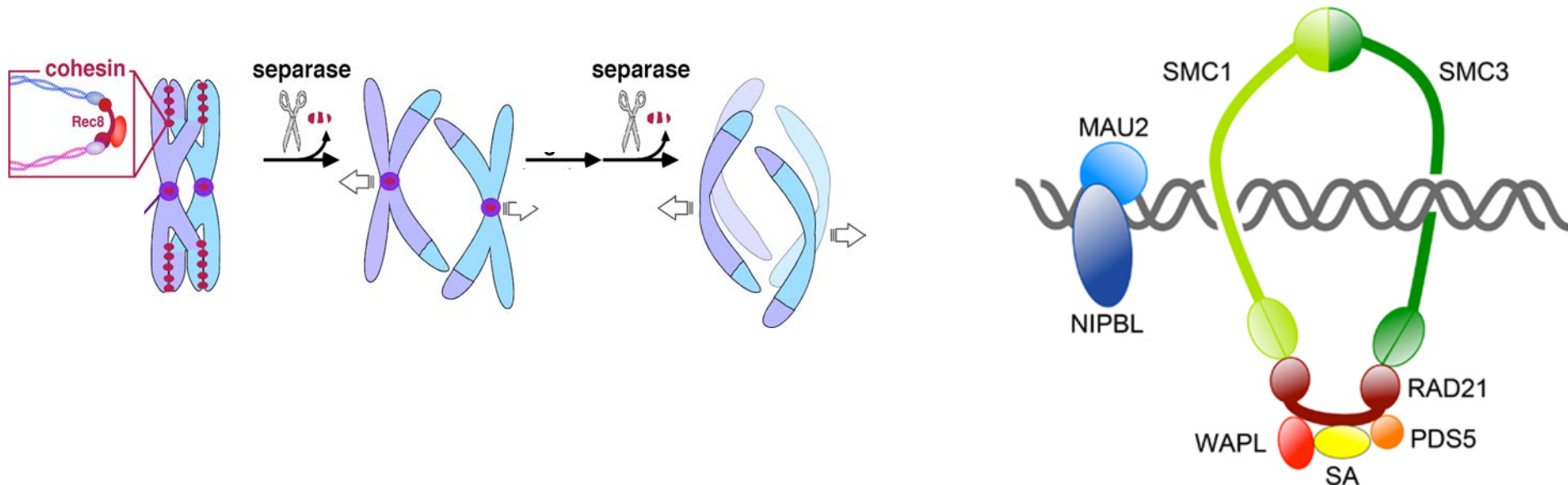
## SINDROME CORNELIA DE LANGE:

Mutazioni note dei geni:

- NIPBL
- SMC1A
- SMC3
- HDAC8

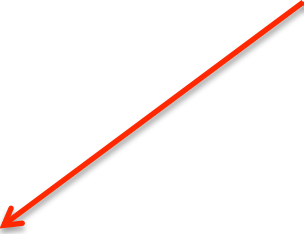
Complesso proteico delle COESINE:

- ruolo nella regolazione della separazione dei cromatidi fratelli durante il ciclo cellulare (duplicazione cellulare)
- ruolo nel controllo dell'espressione genica

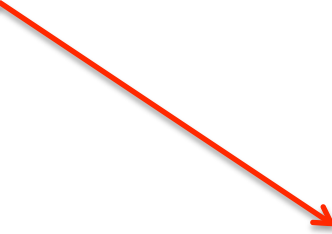


## OBIETTIVO della NOSTRA RICERCA:

Comprendere i meccanismi cellulari e molecolari, alterati a causa delle mutazioni dei geni del complesso delle coesine, partendo da NIPBL

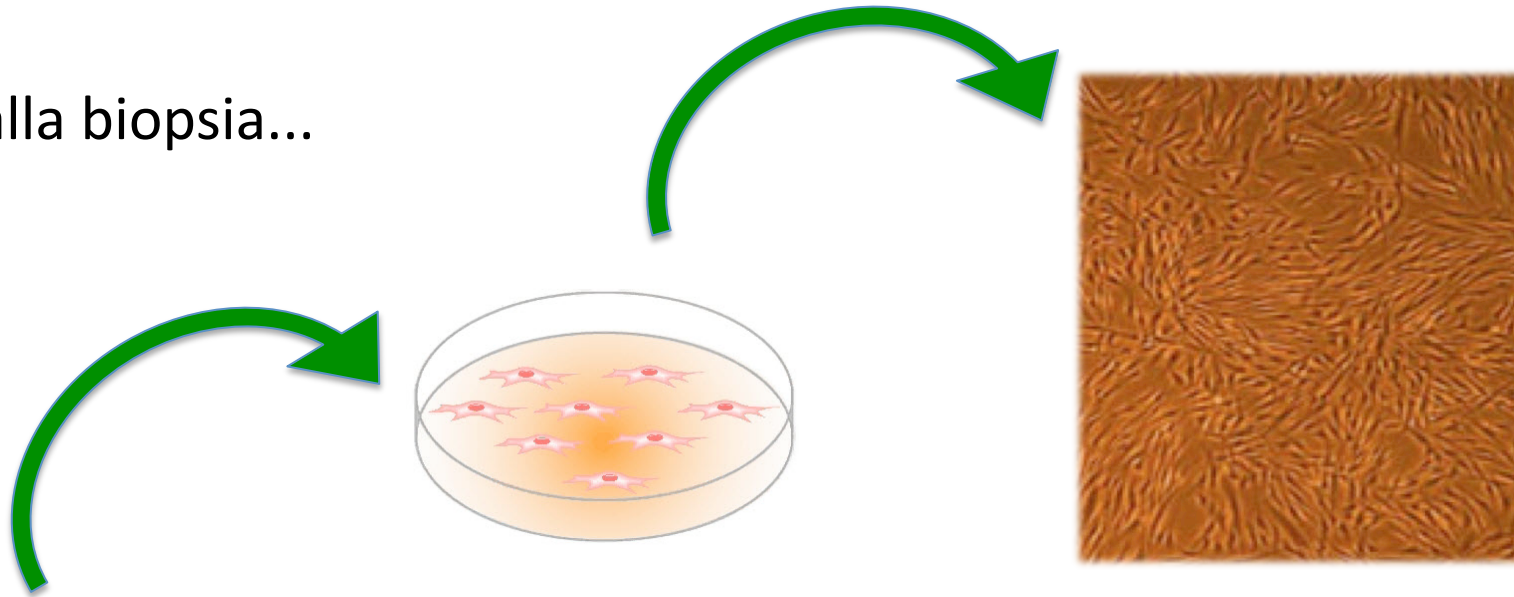
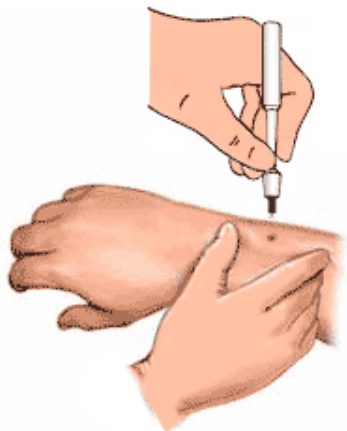


Studi molecolari su cellule di paziente  
e controllo



Utilizzo di un sistema  
sperimentale  
rappresentativo e  
semplice

Dalla biopsia...

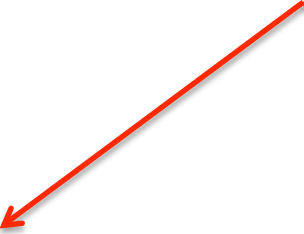


...all'analisi molecolare:

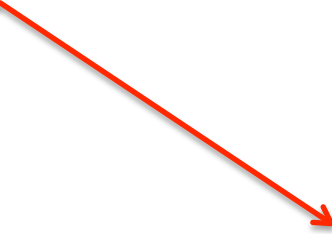
- DNA
- RNA
- Proteine

## OBIETTIVO della NOSTRA RICERCA:

Comprendere i meccanismi cellulari e molecolari, alterati a causa delle mutazioni dei geni del complesso delle coesine, partendo da NIPBL



Studi molecolari su cellule di paziente  
(biopsia) e controllo



Utilizzo di un sistema  
sperimentale  
rappresentativo e  
semplice: lo zebrafish

## Il Sistema sperimentale “in vivo”: per aiutarci a capire

Un buon SISTEMA SPERIMENTALE  
deve essere:

- Semplice
- Rapido
- Rappresentativo (approssimazione  
dei meccanismi patologici)



Lo “zebrafish” risponde a queste caratteristiche.

Vantaggi:

- Rapidità riproduttiva
- Prole numerosa
- Trasparenza dell’embrione
- Poco costoso



## Dove è espresso il gene NIPBL?

- Nell'uomo il gene NIPBL è espresso in quasi tutti i tessuti, ma con livelli diversi.

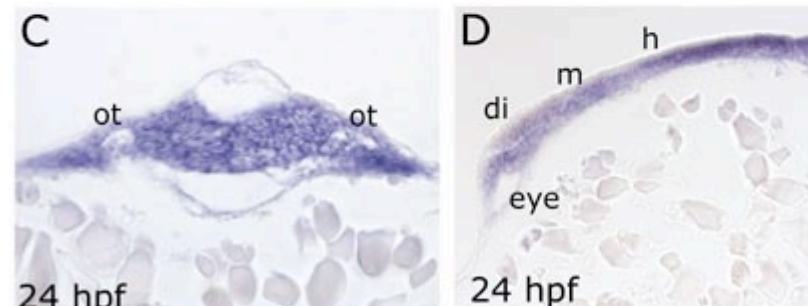
### Bassi livelli di espressione:

- Rene
- Tiroide
- Trachea
- Ghiandole surrenali

### Medi-alti livelli di espressione:

- Stomaco
- Intestino
- Sistema Nervoso Centrale

- Nell'embrione del sistema "in vivo" è espresso soprattutto a livello di alcune componenti del Sistema Nervoso Centrale.



Che cosa succede nella cellula quando NIPBL non funziona?  
Cambiano anche altri geni?

- È stato inattivato il gene NIPBL nell'embrione di zebrafish
- Abbiamo cercato pathways/cascate di geni modificati dall'inattivazione di NIPBL

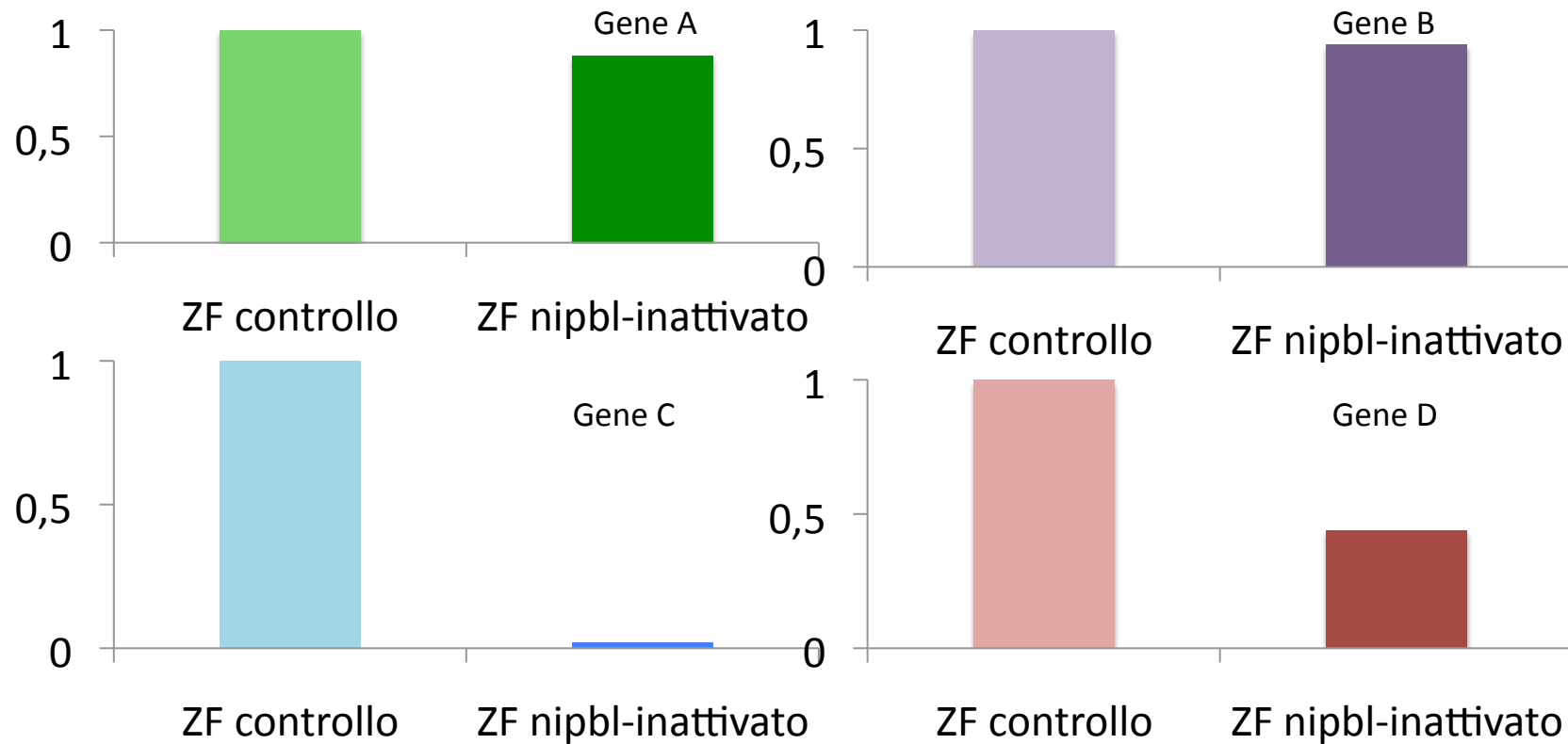


Abbiamo individuato alcuni geni che cambiano.



Che cosa succede nella cellula quando NIPBL non funziona?

Cambiano anche altri geni?



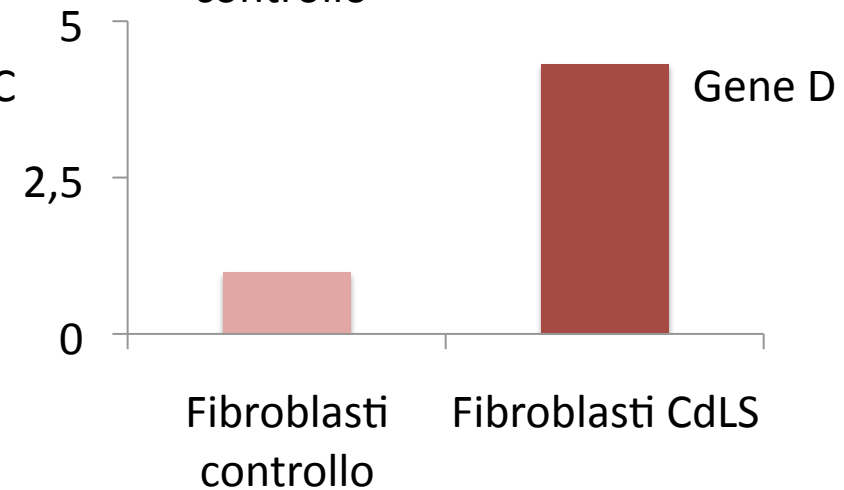
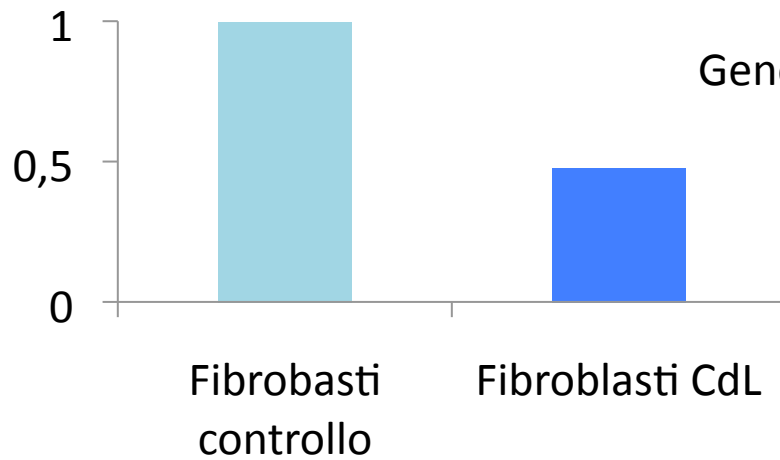
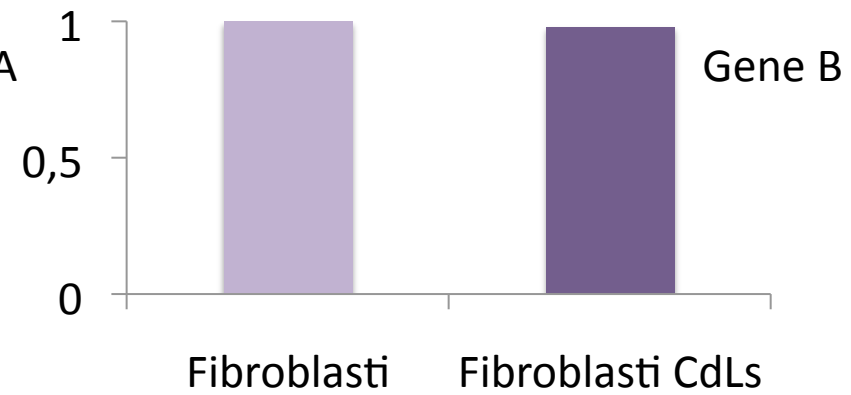
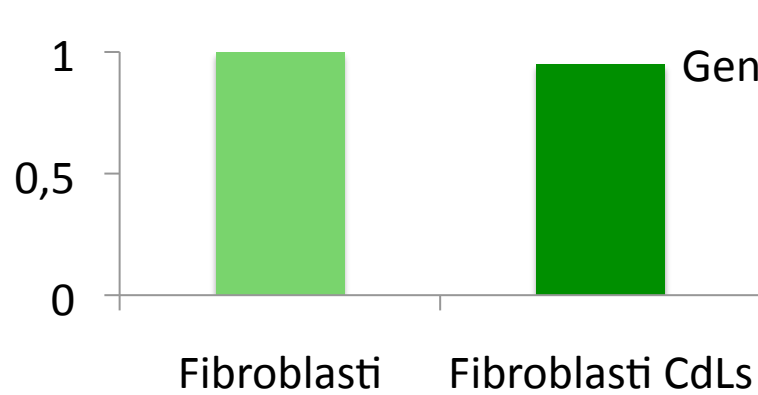
## I cambiamenti osservati in zebrafish si osservano anche nelle cellule dei pazienti?

- Abbiamo cercato nei fibroblasti di pazienti con Sindrome Cornelia de Lange con mutazione NIPBL il livello di attivazione di questi geni
- Abbiamo confrontato questi risultati con quelli ottenuti dall'analisi di fibroblasti "controllo".



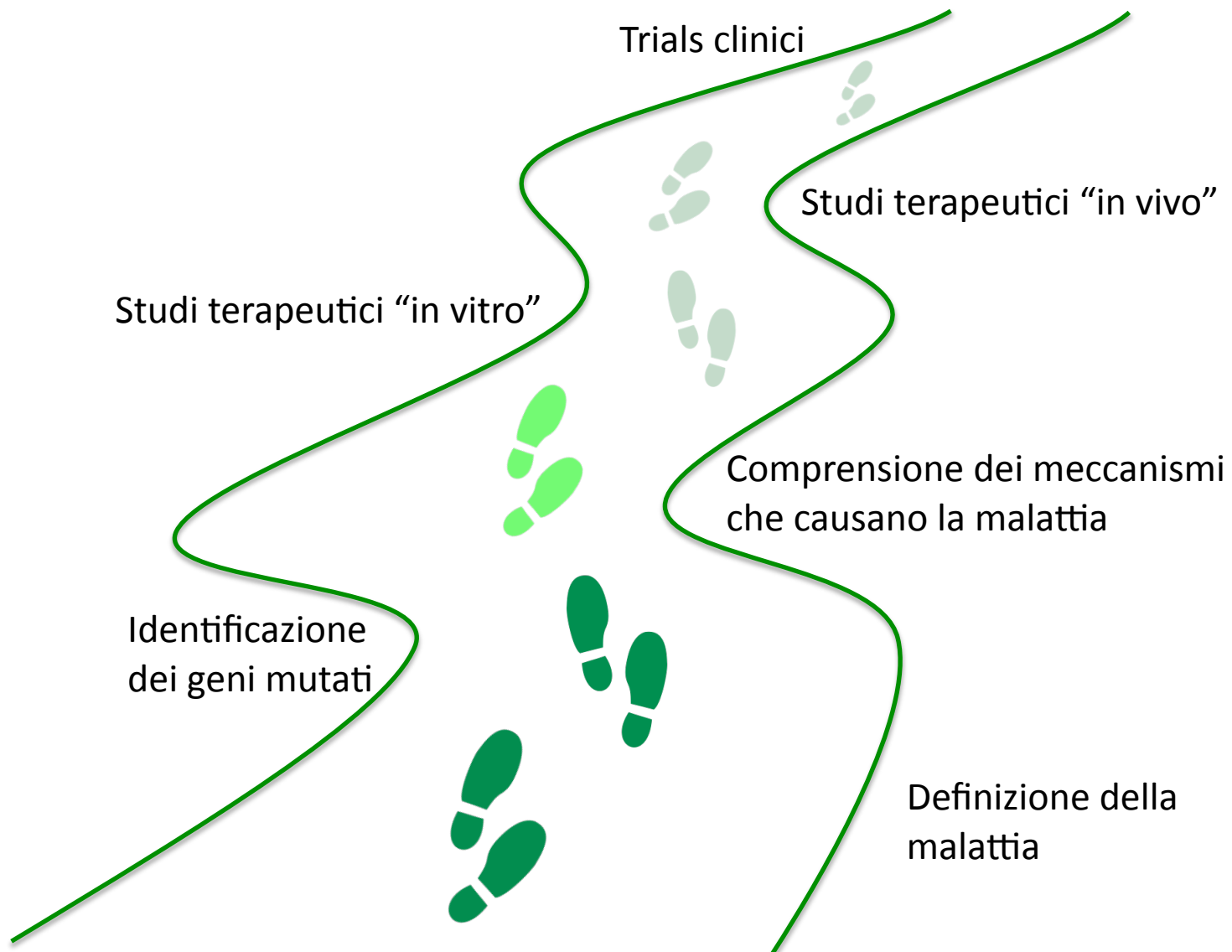
Anche nei fibroblasti dei pazienti con Sindrome Cornelia de Lange questi geni cambiano.

I cambiamenti osservati in zebrafish si osservano anche nelle cellule dei pazienti?



## PROSPETTIVE FUTURE

- Aumentare la casistica per validare i dati già ottenuti
- Porci le stesse domande per la mutazione dei geni SMC1A, SMC3 e HDAC8 e con mutazione non ancora nota.
- Capire che ruolo ricoprono i geni che abbiamo osservato alterati
- Cercare altri geni e pathways molecolari modificati dalle mutazioni dei geni che codificano la sintesi delle coesine



## RINGRAZIAMENTI

### ASSOCIAZIONE NAZIONALE DI VOLONTARIATO SINDROME CORNELIA DE LANGE

#### CLINICA PEDIATRICA, S.GERARDO, Monza

Prof. Biondi  
Dr. Selicorni  
Dr. Cereda

#### CENTRO DI RICERCA TETTAMANTI

Dott.ssa Massa  
Dott.ssa Fazio

#### UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Prof. Larizza  
Dott.ssa Gervasini

Prof. Cotelli  
Prof. Messina  
Dott.ssa Pistocchi  
Dott. Ferrari