

Due milioni di dollari per la scienza dalla Fondazione Armenise-Harvard

Il ritorno di due giovani ricercatori all'IFOM e all'Università di Pavia

Boston-Firenze, aprile 2013. La squadra di ricercatori finanziati dalla **Fondazione Armenise-Harvard** attraverso il programma **Career Development Award** si ingrandisce e conta adesso 18 preziosi elementi. Stabiliranno infatti in Italia i loro laboratori altri due scienziati, **Vincenzo Costanzo**, che si trasferirà dal London Research Institute all' IFOM ([Istituto FIRC di Oncologia Molecolare](#)) di Milano, e **Federico Forneris**, che dall'Università di Utrecht arriverà all'Università di Pavia.

Vincenzo Costanzo avvierà il programma di ricerca [Metabolismo del DNA](#) all'IFOM, l'**Istituto FIRC di Oncologia Molecolare** dedicato allo studio della formazione e dello sviluppo dei tumori a livello molecolare, nell'ottica di un rapido trasferimento dei risultati dal laboratorio alla pratica diagnostica e terapeutica. Il laboratorio che dirigerà Costanzo accoglie una delle più grandi sfide della ricerca biomedica contemporanea: studiare il ruolo di proteine essenziali coinvolte nella stabilità del genoma e nel metabolismo del DNA.

Le cellule rispondono al danno del DNA attivando un processo biologico conosciuto come risposta al danno del DNA. I difetti in questa risposta possono dar luogo a instabilità genomica, ossia l'incapacità di mantenere una corretta struttura del DNA, una caratteristica tipica delle cellule tumorali.

La stragrande maggioranza delle proteine coinvolte nella risposta al danno al DNA è implicata anche in sindromi genetiche dai sintomi estremamente diversi ma accumulate da un'unica caratteristica: l'elevata suscettibilità all'insorgenza dei tumori.

Le attuali ricerche di Costanzo puntano a scoprire i ruoli molecolari giocati dai fattori di risposta al danno del DNA nel metabolismo del DNA dei vertebrati nei vari aspetti del ciclo cellulare, replicazione e riparazione del DNA. A questo scopo Costanzo applicherà un approccio multidisciplinare, avvantaggiandosi in particolare di sistemi *in vitro* ricavati da estratti acellulari, dall'analisi con spettrometria di massa dei circuiti di interazione proteina-proteina, di tecniche basate su anticorpi, e su avanzate tecniche di *imaging* come la microscopia elettronica e *atomic force microscopy* per l'analisi della struttura del genoma.

Le ricerche di Costanzo verranno elaborate alla luce di studi comparativi con cellule umane e integrate da analisi metaboliche e di sviluppo al fine di capire il ruolo del metabolismo dei geni del DNA in aspetti più ampi della fisiologia cellulare. Questi studi porteranno a determinare la funzione biologica e biochimica dei geni coinvolti in processi essenziali che quando non funzionano correttamente sono responsabili dello sviluppo di cellule tumorali.

In IFOM Vincenzo Costanzo raggiungerà Stefano Casola che nel 2006 ha impiantato qui il suo laboratorio di [Immunologia Molecolare e Biologia dei Linfomi](#). Per Costanzo si tratterà di un ritorno in Italia *sui generis*: in IFOM troverà infatti una stimolante comunità scientifica costituita per il 25 % da ricercatori stranieri, provenienti da 27 Paesi.

Federico Forneris, biologo strutturale, installerà il laboratorio **Armenise-Harvard di Neurobiologia Strutturale** presso il **Dipartimento di Biologia e Biotecnologie "Lazzaro Spallanzani"** all'Università di Pavia per studiare importanti meccanismi molecolari di comunicazione intercellulare.

*"Per la seconda volta, grazie alla Fondazione Armenise-Harvard – dichiara il rettore dell'Università di Pavia **Angiolino Stella** - rientra a Pavia un giovane e brillante scienziato impegnato in progetti*

di biologia molecolare. Quello della Fondazione Armenise-Harvard è un esempio di straordinaria lungimiranza e per tutti noi un'iniezione di fiducia sia nelle capacità dei giovani sia nella potenzialità di ricerca delle Università italiane, in questo caso dell'ateneo pavese e della sua ricerca interdisciplinare”.

*“Il rientro in Italia di giovani ricercatori di comprovata qualità, come i vincitori del programma Armenise-Harvard Career Development Award, sono una vera boccata di ossigeno per le università italiane – dichiara il proRettore alla ricerca dell'Ateneo pavese **Antonio Torroni** - Non solo per le competenze, l'entusiasmo e i finanziamenti internazionali che portano o che possono attrarre, ma anche, e forse soprattutto, per il segnale positivo e di speranza nel futuro che viene lanciato ai nostri giovani (e anche ai meno giovani) che fanno ricerca o che semplicemente amano la ricerca scientifica.”*

Nella sua ricerca Forneris integra diverse tecniche sperimentali (biologia molecolare e strutturale, biochimica e biofisica) per la caratterizzazione molecolare di complessi multiproteici e l'interpretazione del loro ruolo biologico. Affascinato dall'intricato meccanismo della formazione delle sinapsi, Forneris ha pianificato la sua futura ricerca nel campo della biologia molecolare delle sinapsi, in particolare delle giunzioni neuromuscolari.

La nostra capacità di muoverci e respirare dipende da connessioni sinaptiche che trasmettono impulsi elettrici e chimici tra cellule nervose e muscoli: le giunzioni neuromuscolari. Negli ultimi trenta anni queste giunzioni sono state oggetto di molti studi che hanno permesso l'identificazione di molte delle molecole proteiche responsabili dei processi di formazione di queste particolari sinapsi. Si è anche compreso che il loro malfunzionamento porta a una varietà di malattie dette sindromi miasteniche. Un'importante malattia cronica autoimmune associata alle giunzioni neuromuscolari è la miastenia gravis che causa severa disabilità e colpisce circa 15-20 persone su 100.000. Purtroppo, ad oggi si conosce ancora davvero poco circa i diversi processi che determinano la formazione di una sinapsi neuromuscolare funzionale e come questa permetta il trasferimento dei messaggi dai neuroni ai muscoli. Alcune proteine fondamentali per questi processi sono state identificate solo negli ultimi anni, e non ne esiste ancora una caratterizzazione molecolare dettagliata.

Forneris userà diverse tecniche sperimentali per investigare a livello molecolare le relazioni struttura-funzione tra vari ligandi e dei recettori sinaptici, e ne studierà il ruolo nei processi che portano alla formazione e alla stabilizzazione delle giunzioni neuromuscolari. I dati generati da questo progetto forniranno un contributo sostanziale a futuri programmi di ricerca orientati all'identificazione di molecole potenzialmente capaci di contrastare gli effetti di molte disfunzioni neuromuscolari (incluso la miastenia gravis), con importanti conseguenze sulla qualità di vita dei pazienti affetti da queste patologie.

All'Università di Pavia Federico Forneris incontrerà Rosangela Sozzani, che nel 2012 ha aperto il suo laboratorio di Fisiologia Vegetale presso il Dipartimento di Biologia e Biotecnologie “Lazzaro Spallanzani”.

Per maggiori informazioni: **Federico Forneris:** f.forneris@uu.nl Tel: +31 (0) 30 2532869

Vincenzo Costanzo: vincenzo.costanzo@ifom.eu Tel. +44(0)1707625748

CHI E' LA FONDAZIONE GIOVANNI ARMENISE-HARVARD

La **Fondazione Giovanni Armenise-Harvard** sostiene giovani scienziati dotati di particolari capacità, contribuendo alla creazione di nuove aree di ricerca nel settore delle scienze biologiche in Italia, incentivando la mobilità internazionale a vantaggio di una cultura multidisciplinare e favorendo profondi rapporti di collaborazione tra gli scienziati italiani e la Harvard Medical School di Boston (HMS).

La Fondazione Armenise-Harvard fino a oggi ha investito in Italia circa 22 milioni di dollari, creando 18 laboratori per i beneficiari del Career Development Award, finanziando 3 PhD presso la Harvard Medical School e premiando 25 giovani giornalisti scientifici.

Il finanziamento dell'**Armenise-Harvard Career Development Award** ammonta attualmente a \$ 200.000 annui, per un periodo da tre a cinque anni, e comprende il compenso commisurato alla posizione occupata presso l'istituto ospitante, gli stipendi per gli altri membri coinvolti nel programma di ricerca e i fondi annuali per le apparecchiature/infrastrutture.

Le scadenze dei programmi sono:

Armenise-Harvard Career Development Award, adesioni entro il **15 luglio 2013**

Armenise-Harvard PhD Program, dicembre 2013

Armenise-Harvard Summer Fellowship for Italian University Students, adesioni entro il 20 dicembre 2013

Armenise-Harvard Science Writer Fellowships, adesioni entro il 15 marzo 2014

Per maggiori informazioni si può consultare il sito <http://www.armeniseharvard.org/grants/> o contattare Alexa Mason, Direttore Affari Italiani, amason@harvard.edu, tel. 055 603251.

CHI E' VINCENZO COSTANZO

Nato a Napoli nel '73, si laurea in Medicina e Chirurgia all'Università di Napoli Federico II nel 1998. E in questi anni che Costanzo inizia il suo percorso da ricercatore, conducendo esperimenti di biologia cellulare su *Xenopus laevis*, una rana utilizzata sin dagli anni '60 come organismo modello..

Dopo il dottorato in Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare conseguito nel 2002 alla Federico II di Napoli, Costanzo continua il suo percorso alla Columbia University nel laboratorio di Jean Gautier, un esperto di *Xenopus* che aveva contribuito a settare questo modello per lo studio del ciclo cellulare. Là Costanzo fa una scoperta sensazionale: aggiungendo frammenti di DNA all'estratto di oocita fertilizzato si può riprodurre in provetta una completa risposta cellulare al danno al DNA. Si tratta del primo sistema *in vitro* per studiare la funzione biochimica di proteine essenziali per replicare DNA e riparare le lesioni. La scoperta ha un ampio risalto nella comunità scientifica, tanto che nel giro di soli tre anni dal 2003 al 2006 Costanzo pubblica sei articoli scientifici su autorevoli riviste scientifiche internazionali.

Nel 2004 si trasferisce presso i Clare Hall Laboratories di Londra al Cancer Research UK, considerati tra i più importanti al mondo per la ricerche sul DNA. Qui gli viene offerta la possibilità di aprire un laboratorio dedicato allo studio della stabilità del genoma nei vertebrati. Sfruttando le potenzialità della biochimica *in vitro* associata a tecniche di imaging tra le quali la microscopia elettronica, Costanzo riesce a comprendere il meccanismo di azione di molecole fondamentali per la vita della cellula come Rad51, che e' direttamente controllata da BRCA-2, una proteina le cui mutazioni provocano sindrome da cancro ereditario alla mammella e all'ovaio. A Londra conosce e lavora a stretto contatto con Tim Hunt, premio Nobel 2002 per le ricerche condotte sul ciclo cellulare, con cui pubblica importanti lavori sul controllo della replicazione del DNA. Recentemente il suo laboratorio ha collaborato con il gruppo di John Gurdon, premio Nobel 2012 per le sue scoperte fatte in *Xenopus* sulla riprogrammazione cellulare, che hanno portato di recente alla scoperta delle molecole coinvolte nella formazione di cellule staminali embrionali. Nella sua biografia Gurdon scrive: "*Il miglior momento per lasciare un istituto è quando sei al picco della tua carriera*". - Questa frase mi ha colpito particolarmente e in un certo senso mi ha spinto a lasciare Clare Hall dove avevo un gruppo solido e avviato per iniziare una nuova avventura -.

Nel 2013, grazie anche al contributo della Fondazione Armenise-Harvard, torna in Italia e avvia in IFOM il programma di ricerca *Metabolismo del DNA*. "Qui si respira tecnologia e ricerca di altissimo livello – commenta Costanzo - L'ambiente internazionale e la rete di collaborazione recentemente instaurata con importanti istituti asiatici sono un ulteriore valore aggiunto: questa connessione ci dà l'opportunità di accedere a potenti tecnologie e interagire con menti brillanti provenienti da tutto il mondo".

CHI E' FEDERICO FORNERIS

Cuneese, nato nel 1978, si laurea nel 2002 presso l'Università di Torino in Chimica Fisica dopo aver svolto un anno di internato in Biologia Strutturale presso il CEB, il Centro di Eccellenza di Biocristallografia dell'Università di Trieste, con i professori L. Randaccio e S. Geremia. Si trasferisce all'Università di Pavia per svolgere il dottorato di ricerca dell'Istituto Universitario di Studi Superiori IUSS in scienze biomolecolari di base e applicate, sotto la supervisione del prof. A. Mattevi. Durante il dottorato contribuisce alla scoperta della istone lisina demetilasi LSD1, descrivendo a livello molecolare per la prima volta il meccanismo enzimatico di demetilazione degli istoni e definendo un nuovo paradigma nella biologia molecolare della cromatina, dimostrando che la metilazione degli istoni è un processo dinamico e non irreversibile come si credeva da oltre 30 anni. Questa scoperta apre la strada a molteplici studi sul ruolo biologico di LSD1, che porteranno negli anni successivi alla scoperta che questo enzima ha ruoli chiave nella differenziazione cellulare, con importanti implicazioni anche in processi oncogenici. Successivamente, l'attenzione viene focalizzata sulle relazioni struttura-funzione di LSD1 e i suoi interattori. Questo lavoro porta alla pubblicazione della struttura tridimensionale di LSD1 in complesso con il co-repressore CoREST e il substrato di LSD1, la regione N-terminale dell'istone H3. Questa importante struttura è tutt'ora alla base di molteplici studi orientati alla creazione di composti capaci di inibire l'attività enzimatica di LSD1 ed eventualmente prevenire o limitare lo sviluppo di tumori.

A partire dal 2009 fino a oggi lavora nel centro di ricerca biomolecolare Bijvoet dell'Università di Utrecht studiando i meccanismi enzimatici che attivano il sistema immunitario del complemento, nel gruppo del prof. P. Gros, vincitore nel 2010 del prestigioso premio Spinoza proprio per gli studi sul complemento. Combinando biofisica, biochimica e biologia strutturale, Forneris ha determinato le strutture tridimensionali di importanti complessi macromolecolari responsabili dell'attivazione e dell'amplificazione della risposta immunitaria del complemento, fornendo la spiegazione molecolare dei meccanismi che determinano l'attivazione di questo complesso sistema di difesa immunitaria. Grazie a questa caratterizzazione strutturale

ora sono in corso studi per lo sviluppo di farmaci nel campo delle malattie autoimmuni, renali e cardiovascolari.

Nel corso del 2013 ritornerà a Pavia, dove installerà il laboratorio Armenise-Harvard di Neurobiologia Strutturale presso il Dipartimento di Biologia e Biotecnologia "Lazzaro Spallanzani" all'Università di Pavia per inseguire l'ambizioso obiettivo della caratterizzazione dei meccanismi di formazione delle sinapsi, un'area di ricerca scientifica ancora quasi completamente inesplorata a livello molecolare.

Fondazione Giovanni Armenise-Harvard - Ufficio Stampa - Daniela Daveri - Tel. 0385 278221 - Fax 0385 278701 - e-mail ddaveri@alice.it

Università di Pavia – Ufficio Stampa – Grazia Bruttocao – Tel. 0382 984531 – Cell. 320 6131351 – grazia.bruttocao@unipv.it

IFOM Istituto FIRC di Oncologia Molecolare – Ufficio Stampa – Elena Bauer - Tel. +39 02/574303821 - +39 3387374364

E-mail: elena.bauer@ifom.eu -