

Aspetti molecolari e cellulari nel controllo della cigliogenesi. Analisi di microscopia confocale.

Il ciglio primario è un organello sensoriale coinvolto nella regolazione di differenziamento e sviluppo. I meccanismi molecolari che sottendono alla formazione del ciglio sono compresi solo in parte. L'osservazione microscopica delle cellule consente di determinare, al variare delle condizioni sperimentali, la presenza o l'assenza di cigli, la distribuzione percentuale, la lunghezza, il diametro, la presenza di deformità strutturali, la associazione alla struttura ciliare di molecole di interesse nonché la organizzazione del centrosoma coinvolto nella formazione del ciglio.

Utilizziamo questo approccio come contributo ad una indagine di ampio respiro promossa nell'ambito del Dipartimento rivolta a decifrare l'impatto del cAMP/PKA signaling su cigliogenesi.

L'aumento di cAMP mediato dalla PKA determina un rapido riassorbimento della struttura ciliare. Microscopicamente abbiamo dimostrato come PCM1, NEK10 e RII β di PKA colocalizzano a livello pericentriolare. La fosforilazione di NEK10 da parte di PKA ne promuove la degradazione con conseguente disassemblaggio del ciglio. Per immunofluorescenza e microscopia confocale abbiamo identificato in corrispondenza del centrosoma un complesso molecolare costituito da TBC1D31, la E3 ligasi praja2, PKA e OFD1 (da Oral-Facial-Digital type I syndrome).

Gli aspetti attualmente oggetto di indagine sono il ruolo di TBC1D31, praja2 e OFD1 nel contesto della segnalazione di PKA nel processo di cigliogenesi.

Questi studi sono condotti in collaborazione con il gruppo del Prof. Antonio Feliciello del DMMBM.

[1. The TBC1D31/praja2 complex controls primary ciliogenesis through PKA-directed OFD1 ubiquitylation.](#)

Senatore E, Chiuso F, Rinaldi L, Intartaglia D, Delle Donne R, Pedone E, Catalanotti B, Pirone L, Fiorillo B, Moraca F, Giamundo G, Scala G, Raffener A, Torres-Quesada O, Stefan E, Kwiatkowski M, van Pijkeren A, Morleo M, Franco B, Garbi C, Conte I, Feliciello A. *EMBO J.* 2021 May 17;40(10):e106503. doi: 10.15252/embj.2020106503. Epub 2021 May 2. PMID: 33934390

[2. Feedback inhibition of cAMP effector signaling by a chaperone-assisted ubiquitin system.](#)

Rinaldi L, Delle Donne R, Catalanotti B, Torres-Quesada O, Enzler F, Moraca F, Nisticò R, Chiuso F, Piccinin S, Bachmann V, Lindner HH, Garbi C, Scorziello A, Russo NA, Synofzik M, Stelzl U, Annunziato L, Stefan E, Feliciello A. *Nat Commun.* 2019 Jun 12;10(1):2572. doi: 10.1038/s41467-019-10037-y. PMID: 31189917

[3. Counterregulation of cAMP-directed kinase activities controls ciliogenesis.](#)

Porpora M, Sauchella S, Rinaldi L, Delle Donne R, Sepe M, Torres-Quesada O, Intartaglia D, Garbi C, Insabato L, Santoriello M, Bachmann VA, Synofzik M, Lindner HH, Conte I, Stefan E, Feliciello A. *Nat Commun.* 2018 Mar 26;9(1):1224. doi: 10.1038/s41467-018-03643-9. PMID: 29581457

[4. Mitochondrial AKAP1 supports mTOR pathway and tumor growth.](#)

Rinaldi L, Sepe M, Delle Donne R, Conte K, Arcella A, Borzacchiello D, Amente S, De Vita F, Porpora M, Garbi C, Oliva MA, Procaccini C, Faicchia D, Matarese G, Zito Marino F,

Rocco G, Pignatiello S, Franco R, Insabato L, Majello B, Feliciello A. Cell Death Dis. 2017 Jun 1;8(6):e2842. doi: 10.1038/cddis.2017.241. PMID: 28569781

5. [praja2 regulates KSR1 stability and mitogenic signaling.](#)

Rinaldi L, Delle Donne R, Sepe M, Porpora M, Garbi C, Chiuso F, Gallo A, Parisi S, Russo L, Bachmann V, Huber RG, Stefan E, Russo T, Feliciello A. Cell Death Dis. 2016 May 19;7(5):e2230. doi: 10.1038/cddis.2016.109. PMID: 27195677