

Biologia cellulare

Gruppo di ricerca:

Nunzia Mollo (Post-doc)

Roberta Scognamiglio (Borsista)

Il nostro progetto di ricerca è incentrato sullo studio delle funzioni dei geni situati sul cromosoma 21, che causa la sindrome di Down (DS) quando è trisomico. Utilizzando come modello sperimentale fibroblasti umani fetali trisomici, abbiamo analizzato il ruolo dei geni codificanti proteine e dei miRNA del cromosoma 21 determinando come la sovraespressione di alcuni di essi sia coinvolta nella biogenesi e nella funzione dei mitocondri, e nel rimodellamento della matrice extracellulare.

Abbiamo definito il ruolo del co-repressore NRIP1, la cui sovraespressione nella trisomia 21 altera la funzione mitocondriale. Abbiamo sviluppato due diverse strategie per contrastare la disfunzione mitocondriale: il silenziamento diretto di NRIP1 tramite siRNA e l'attivazione delle sue vie a valle con strategie farmacologiche.

Più recentemente, stiamo usando cellule staminali pluripotenti indotte derivate da fibroblasti umani trisomici per il cromosoma 21 per differenziarle in cellule precursori neurali e neuroni corticali. Stiamo usando queste cellule come modello di malattia per studiare le conseguenze biologiche e molecolari della trisomia 21 sul fenotipo mitocondriale e sulla neurogenesi. Poiché quasi tutti gli individui con DS sviluppano la malattia di Alzheimer (AD) molto presto, ipotizziamo che i neuroni corticali trisomici invecchiati possano rappresentare un buon modello cellulare per svelare i meccanismi molecolari che causano l'AD, e per sviluppare strategie per contrastarne l'evoluzione.

[1. Pioglitazone Improves Mitochondrial Organization and Bioenergetics in Down Syndrome Cells.](#)

Mollo N, Nitti M, Zerillo L, Faicchia D, Micillo T, Accarino R, Secondo A, Petrozziello T, Cali G, Cicatiello R, Bonfiglio F, Sarnataro V, Genesio R, Izzo A, Pinton P, Matarese G, Paladino S, Conti A, Nitsch L. *Front Genet.* 2019 Jun 28;10:606. doi: 10.3389/fgene.2019.00606. eCollection 2019. PMID: 31316549

[2. Overexpression of Chromosome 21 miRNAs May Affect Mitochondrial Function in the Hearts of Down Syndrome Fetuses.](#)

Izzo A, Manco R, de Cristofaro T, Bonfiglio F, Cicatiello R, Mollo N, De Martino M, Genesio R, Zannini M, Conti A, Nitsch L. *Int J Genomics.* 2017;2017:8737649. doi: 10.1155/2017/8737649. Epub 2017 Sep 5. PMID: 29057256

[3. Metformin restores the mitochondrial network and reverses mitochondrial dysfunction in Down syndrome cells.](#)

Izzo A, Nitti M, Mollo N, Paladino S, Procaccini C, Faicchia D, Cali G, Genesio R, Bonfiglio F, Cicatiello R, Polishchuk E, Polishchuk R, Pinton P, Matarese G, Conti A, Nitsch L. *Hum Mol Genet.* 2017 Mar 15;26(6):1056-1069. doi: 10.1093/hmg/ddx016. PMID: 28087733

[4. NRIP1/RIP140 siRNA-mediated attenuation counteracts mitochondrial dysfunction in Down syndrome.](#)

Izzo A, Manco R, Bonfiglio F, Cali G, De Cristofaro T, Patergnani S, Cicatiello R, Scrima R, Zannini M, Pinton P, Conti A, Nitsch L. *Hum Mol Genet.* 2014 Aug 15;23(16):4406-19. doi: 10.1093/hmg/ddu157. Epub 2014 Apr 3. PMID: 24698981

[5. Chronic pro-oxidative state and mitochondrial dysfunctions are more pronounced in fibroblasts from Down syndrome foeti with congenital heart defects.](#)

Piccoli C, Izzo A, Scrima R, Bonfiglio F, Manco R, Negri R, Quarato G, Cela O, Ripoli M, Prisco M, Gentile F, Calì G, Pinton P, Conti A, Nitsch L, Capitanio N. Hum Mol Genet. 2013 Mar 15;22(6):1218-32. doi: 10.1093/hmg/ddt529. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23257287