

Ricerca traslazionale: diagnostica e terapia molecolare

Gruppo di ricerca:

Martina Addeo (assegnista postdottorato)

Alessandra Spaziano (dottoranda)

Anna Pagliuso (tirocinante)

Vincenzo Di Marino (tirocinante)

Antonella Di Loreto (tirocinante)

Riprogrammazione epigenetica in cellule somatiche, pluripotenti e patologiche

Le modifiche epigenetiche sono utilizzate per mantenere l'identità cellulare e vengono cancellate quando le cellule vengono riprogrammate verso destini diversi. Il mio laboratorio studia i meccanismi molecolari alla base della perdita della memoria epigenetica utilizzando come esempio la riattivazione di geni lungo il cromosoma X inattivo (Xi). Per questo, stiamo sviluppando due linee di ricerca:

1. Tracciare la riattivazione del cromosoma X durante la riprogrammazione pluripotente umana.

La presenza di due cromosomi X attivi è un segno distintivo della pluripotenza, altamente instabile in cultura. Usando le fusioni cellulari, siamo stati in grado di invertire il silenziamento di Xi umano ed abbiamo rivelato una gerarchia di eventi cromatinici e trascrizionali. In particolare, la riprogrammazione mediata dalla fusione cellulare comprende uno spettro di pluripotenza umana. Per indagare i determinanti molecolari di stati distinti di riprogrammazione ora stiamo studiando la riprogrammazione trascrizionale ed epigenetica a livello di singola cellula.

2. Riattivazione del cromosoma X nelle malattie legate al sesso.

Recentemente, abbiamo dimostrato che la perdita di XIST e H3K27me3 dall'Xi è necessaria per la riattivazione dell'Xi. Simili cambiamenti della cromatina sono stati osservati nei linfociti di malattie autoimmuni di tipo femminile. Ora stiamo studiando se la stessa struttura della cromatina caratterizza una serie di malattie legate al sesso. La comprensione della riattivazione del cromosoma X in patologie ci permetterà di identificare nuovi biomarcatori diagnostici ed obiettivi terapeutici.

1. [Genetics and Epigenetics of Sex Bias: Insights from Human Cancer and Autoimmunity.](#)

Credendino SC, Neumayer C, Cantone I. Trends Genet. 2020 Sep;36(9):650-663. doi: 10.1016/j.tig.2020.06.016. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32736810

2. [Allele-specific analysis of cell fusion-mediated pluripotent reprogramming reveals distinct and predictive susceptibilities of human X-linked genes to reactivation.](#)

Cantone I, Dharmalingam G, Chan YW, Kohler AC, Lenhard B, Merkschlager M, Fisher AG. Genome Biol. 2017 Jan 25;18(1):2. doi: 10.1186/s13059-016-1136-4. PMID: 28118853

3. [Ordered chromatin changes and human X chromosome reactivation by cell fusion-mediated pluripotent reprogramming.](#)

Cantone I, Bagci H, Dormann D, Dharmalingam G, Nesterova T, Brockdorff N,

Rougeulle C, Vallot C, Heard E, Chaligne R, Merkschlager M, Fisher AG. Nat Commun. 2016 Aug 10;7:12354. doi: 10.1038/ncomms12354. PMID: 27507283

4. [Epigenetic programming and reprogramming during development.](#)

Cantone I, Fisher AG. Nat Struct Mol Biol. 2013 Mar;20(3):282-9. doi: 10.1038/nsmb.2489. Epub 2013 Mar 5. PMID: 23463313

5. [A yeast synthetic network for in vivo assessment of reverse-engineering and modeling approaches.](#)

Cantone I, Marucci L, Iorio F, Ricci MA, Belcastro V, Bansal M, Santini S, di Bernardo M, di Bernardo D, Cosma MP. Cell. 2009 Apr 3;137(1):172-81. doi: 10.1016/j.cell.2009.01.055. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19327819