

DOTTORATO DI RICERCA IN BIOLOGIA CELLULARE E DELLO SVILUPPO

Proposta di assegnazione di una borsa di Dottorato Linea di ricerca secondaria (marzo 2019)

Titolo della ricerca:

"Analisi proteomica e dei microRNA esosomiali secreti da progenitori neurali differenziati"

Docente guida proposto:

Prof. Stefano BIAGIONI (stefano.biagioni@uniroma1.it)

DESCRIZIONE DELLA RICERCA (*max 2 pagine, Arial 12, interlinea singola, esclusa bibliografia*)

Obiettivi della ricerca

Nel presente progetto di ricerca ci si propone di analizzare il contenuto in microRNA e il pattern di proteine e fattori di trascrizione presenti negli esosomi prodotti e secreti da progenitori neurali ottenuti da corteccia di embrione di topo di 13 giorni. Verranno esaminati esosomi provenienti da cellule in proliferazione e da cellule differenziate mediante diverse strategie di differenziamento. Verranno confrontati i pattern di microRNA e le analisi proteomiche nelle varie condizioni sperimentali per verificare se vi sono variazioni significative nelle diverse componenti identificate. Tali variazioni potranno essere utili per spiegare gli effetti differenziativi osservati nel nostro laboratorio e descritti nella sezione che segue.

Stato delle conoscenze

Nel nostro laboratorio è stato di recente dimostrato che i progenitori neurali da corteccia di embrione di topo di 13 giorni, mantenuti in coltura in presenza di epidermal growth factor (EGF) + basic fibroblast growth factor (bFGF), sono in grado di produrre e secernere esosomi. La produzione e secrezione di esosomi risulta aumentata se le cellule vengono messe in condizione di differenziare, utilizzando agenti differenzianti diversi, quali siero fetale bovino (FBS), bone morphogenetic protein (BMP) o trattando le cellule con solo bFGF e rimuovendo quindi l'EGF dal terreno di coltura. Infine, esosomi provenienti da cellule differenziate e messi in presenza di cellule ancora in proliferazione sono in grado, indipendentemente dalla strategia di differenziamento, di causare effetti differenziativi nelle cellule bersaglio, seguendo l'andamento di marcatori del differenziamento in senso neuronale (MAP2) o astrocitario (GFAP), e in parallelo con marcatori dello stato indifferenziato (nestina).

Lavori pubblicati negli ultimi 5 anni dal Docente Guida (2014-2018)

1. Lupo. G., Bertacchi M., Carucci N., Augusti-Tocco G., **Biagioni S.**, Cremisi F. (2014) "From pluripotency to forebrain patterning: an in vitro journey astride embryonic stem cells" *Cellular and Molecular Life Sciences*, **71**: 2917-30. doi: 10.1007/s00018-014-1596-1. Epub 2014 Mar 19.
2. Gioia U., Di Carlo V, Caramanica P., Toselli C., Cinquino A., Marchioni M., Laneve P., **Biagioni S.**, Bozzoni I., Cacci E., Caffarelli E. (2014) "miR-23a and miR-125b regulate

neural stem/progenitor cell proliferation by targeting Musashi1" *RNA Biology*, **11**: 1105-1112.

3. Giorgi M., Pompili A., Cardarelli S., Castelli V., **Biagioni S.**, Sancesario G., Gasbarri A. (2015) "Zaprinast impairs spatial memory by increasing PDE5 expression in the rat hippocampus" *Behavioural Brain Research*, **278**: 129-136. doi: 10.1016/j.bbr.2014.09.038.
4. Soldati C., Caramanica P., Burney M.J., Toselli C., Bithell A., Augusti Tocco G., Stanton L.W., **Biagioni S.**, Buckley N.J., Cacci E. (2015) "RE1 silencing transcription factor/neuron-restrictive silencing factor regulates expansion of adult mouse subventricular zone-derived neural stem/progenitor cells in vitro" *Journal of Neuroscience Research*, **93**: 1203-1214. Published online 17 Feb 2015, doi: 10.1002/jnr.23572.
5. Carbone M., Sabbatella G., Antonaroli S., Remita H., Orlando V., **Biagioni S.**, Nucara A. (2015) "Exogenous control over intracellular acidification: enhancement via proton caged compounds coupled to gold nanoparticles" *Biochimica et Biophysica Acta*, **1850**: 2304-2307. doi: 10.1016/j.bbagen.2015.07.011.
6. Carbone M., Sabbatella G., Antonaroli S., Remita H., Orlando V., **Biagioni S.**, Nucara A. (2016) "Exogenous Control over Intracellular Acidification: Enhancement via Proton Caged Compounds Coupled to Gold Nanoparticles and an alternative pathway with DMSO" *Data in Brief*, **6**: 745-749, doi: 10.1016/j.dib.2015.12.032.
7. Guglielmi L., Nardella M., Musa C., Iannetti I., Arisi I., D'Onofrio M., Storti A., Valentini A., Cacci E., **Biagioni S.**, Augusti-Tocco G., D'Agnano I., Felsani A., (2016) "Lamin A/C Is Required for ChAT-Dependent Neuroblastoma Differentiation" *Molecular Neurobiology*, published on line 25 May 2016, doi:10.1007/s12035-016-9902-6.
8. Carbone M., Sabbatella G., Antonaroli S., Orlando V., **Biagioni S.**, Nucara A. (2016) "Modulating intracellular acidification by regulating the incubation time of proton caged compounds" *European Biophysic Journal*, **45**: 565-571. Published on line 26 March 2016, doi: 10.1007/s00249-016-1122-5.
9. Di Bari M., Reale M., Di Nicola M., Orlando V., Galizia S., Porfilio I., Costantini E., D'Angelo C., Ruggieri S., **Biagioni S.**, Gasperini C., Tata A.M. (2016) "Dysregulated homeostasis of acetylcholine levels in immune cells of RR-multiple sclerosis patients" *International Journal of Molecular Sciences*, **17**: doi:10.3390/ijms17122009.
10. Massimi M., Cardarelli S., Galli F., Giardi M.F., Ragusa F., Cinque B., **Biagioni S.**, Giorgi M. (2017) "Increase of intracellular cyclic amp by PDE4 inhibitors affects HEPG2 cell cycle progression and survival" *Journal of Cellular Biochemistry*, **118**: 1401-1411, Published on line 30 November 2016 doi:10.1002/jcb.25798.
11. Cacci E., Negri R., **Biagioni S.**, Lupo G. (2017) "Histone methylation and microRNA-dependent regulation of epigenetic activities in neural progenitor self-renewal and differentiation" *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **17(7)**: 794-807. doi:10.2174/1568026616666160414124456.
12. D'Angelo V., Castelli V., Giorgi M., Cardarelli S., Saverioni I., Palumbo F., Bonsi P., Pisani A., Giampà C., Sorge R., **Biagioni S.**, Fusco F.R., Sancesario G. (2017) "Phosphodiesterase-10A inverse changes in striatopallidal and striatoentopeduncular

pathways of a transgenic mouse model of DYT1 Dystonia” *Journal of Neuroscience*, **37**: 2112-2124. doi:/10.1523/JNEUROSCI.3207-15.2016.

13. Carucci N., Cacci E., Nisi P.S., Licursi V., Paul Y., **Biagioni S.**, Negri R., Rugg-Gunn P.J., Lupo G. (2017) “Transcriptional response of Hoxb genes to retinoid signalling is regionally restricted along the neural tube rostrocaudal axis” *Royal Society Open Science*, **4**: 160913. doi:/10.1098/rsos.160913.
14. Cardarelli S., Giorgi M., Naro F., Malatesta F., **Biagioni S.**, Saliola M., (2017) “Use of the *KLADH3* promoter for the quantitative production of the murine PDE5A isoforms in the yeast *Kluyveromyces lactis*” *Microbial Cell Factories*, **16**: 159, DOI 10.1186/s12934-017-0779-5.
15. Lupo G., Nisi P.S., Esteve P., Paul Y.L., Novo C.L., Sidders B., Khan M.A., **Biagioni S.**, Liu H.L., Bovolenta P., Cacci E., Rugg-Gunn P.J. (2018) “Molecular profiling of aged neural progenitors identifies Dbx2 as a candidate regulator of age-associated neurogenic decline” *Aging Cell*, **17(3)**: e12745, DOI: 10.1111/accel.12745.
16. Cera A.A., Cacci E., Toselli C., Cardarelli S., Bernardi A., Gioia R., Giorgi M., Poiana G., **Biagioni S.** (2018) "Egr1 maintains NSC proliferation and its overexpression counteracts cell cycle exit triggered by EGF withdrawal". *Devl. Neurosci.*, **40**: 223-233, doi: 10.1159/000489699.
17. Cardarelli S., Miele A.E., Zamparelli C., **Biagioni S.**, Naro F., Malatesta F., Giorgi M., Saliola M. (2018) “The oligomeric assembly of the phosphodiesterase-5 is a mixture of dimers and tetramers: A putative role in the regulation of function” *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* **1862**: 2183-2190, doi: 10.1016/j.bbagen.2018.07.010.
18. Ajmone-Cat M.A., Onori A., Toselli C., Stronati E., Morlando M., Bozzoni I., Monni E., Kokaia Z., Lupo G., Minghetti L., **Biagioni S.**, Cacci E., (2019) “Increased FUS levels in astrocytes leads to astrocyte and microglia activation and neuronal death” *Scientific Report*, in the press
19. Lupo G., Gioia R., Nisi P.S., **Biagioni S.**, Cacci E., (2019) “Molecular mechanisms of neurogenic aging in the adult mouse subventricular zone” *Journal of Experimental Neuroscience*, **13**: doi: 10.1177/1179069519829040.
20. Cardarelli S., Giorgi M., Poiana G., **Biagioni S.**, Saliola M. (2019) “Metabolic role of cGMP in *S. cerevisiae*: The murine phosphodiesterase-5 activity affects yeast cells proliferation by altering the cAMP-cGMP equilibrium” *FEMS Yeast Research*, in the press.
21. Coluccia Antonio, La Regina G., Naccarato V., Nalli M., Orlando V., **Biagioni S.**, De Angelis M.L., Baiocchi M., Gautier C., Gianni S., Di Pastena F., Di Magno L., Canettieri G., Coluccia Addolorata, Silvestri R., (2019) “Drug Design and Synthesis of First in Class PDZ1 targeting NHERF1 Inhibitors as Anticancer Agents” *ACS Medicinal Chemistry Letters*, DOI: 10.1021/acsmmedchemlett.8b00532.

Fondi attualmente disponibili per svolgere il programma di ricerca.

Progetti medi Ateneo 2017 e 2018

Collaborazioni con laboratori nazionali ed internazionali

- Dr. Massimo Sargiacomo (Istituto Superiore di Sanità, roma)
- Dr. Santosh D'Mello, Department of Biological Sciences, Dedman College, Dallas, TX, USA