



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

Premio Cornaro alla Ricerca

- Area Tecnico Scientifica -

IV Edizione - anno 2014

MODULO DI CANDIDATURA

Da compilare a cura del/dei ricercatore/i rappresentante/i della ricerca e controfirmato dal referente

1. Titolo della ricerca:

**UN NUOVO STUDIO SUI MECCANISMI MOLECOLARI CHE
LEGANO INVECCHIAMENTO E CANCRO.**

2. Breve descrizione della ricerca (max 3000 caratteri spazi esclusi):

La Dr.ssa Enrica Migliaccio è Ricercatore Senior presso il Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia a Milano e membro dell'Unità di ricerca diretta dal Prof. Pier Giuseppe Pelicci (*Molecular mechanisms of cancer and aging*), dove conduce studi sui meccanismi molecolari dell'invecchiamento. In particolare, nel corso degli ultimi anni ha coordinato un progetto di ricerca indirizzato a caratterizzare alcuni meccanismi chiave del legame tra invecchiamento e aumento dell'incidenza di cancro a esso associato. Il progetto, i cui risultati verranno descritti più avanti in dettaglio, ben si inserisce nell'ambito delle ricerche su "invecchiamento attivo e di successo": è ben documentato che la percentuale di popolazione di anziani nel mondo continua ad aumentare, con un conseguente aumento della frequenza delle malattie legate all'età, incluso il cancro. Dati statistici, infatti, indicano che l'età è uno dei maggiori fattori di rischio per numerosi tipi di tumore, ma i meccanismi biologici che mettono in relazione questi due processi sono ancora in gran parte sconosciuti. Ne segue che un requisito assoluto per garantire un invecchiamento attivo e in salute è sviluppare nuovi approcci clinici per la prevenzione dei tumori, così come di altre disfunzioni e malattie associate all'avanzare dell'età.

Quello che a oggi è noto, è che la durata della vita è controllata da geni le cui funzioni costituiscono vie molecolari di regolazione della risposta a differenti stimoli. I primi geni coinvolti nel controllo dei processi d'invecchiamento sono stati identificati solo negli invertebrati. A tal riguardo, nell'ultimo decennio il gruppo di ricerca del Prof. Pelicci, grazie in particolare al lavoro della Dr.ssa Migliaccio, si è distinto per avere identificato il primo gene, chiamato p66Shc, nei mammiferi, coinvolto nei processi e nelle patologie dell'invecchiamento. I topi privati del gene p66Shc oltre ad essere maggiormente longevi, presentano un ritardo a sviluppare molte delle malattie degenerative legate all'invecchiamento (diabete, malattie cardiovascolari e neurodegenerative) e soprattutto una minore predisposizione a sviluppare tumori spontanei. E' importante sottolineare che uno stimolo cruciale nel processo d'invecchiamento è lo stress ossidativo causato dall'accumulo cronico di radicali liberi,



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

principalmente specie reattive dell'ossigeno (ROS, *reactive oxygen species*), prodotti dalle nostre cellule come conseguenza della respirazione cellulare. Quando prodotti in eccesso, i radicali liberi danneggiano componenti cellulari essenziali, come proteine e DNA, e causano malfunzionamento cellulare, provocando a livello molecolare blocco del ciclo cellulare (senescenza) e morte cellulare (apoptosi). L'invecchiamento dei tessuti e l'insorgenza dei tumori dipendono largamente da tutti questi eventi. Infatti, lo stress ossidativo, attraverso il danno al DNA, favorisce l'accumulo di mutazioni genetiche che innescano la trasformazione tumorale, invece il deterioramento dei tessuti è principalmente causato dal danno indotto a livello delle proteine.

Grazie ai loro studi, la Dr.ssa Migliaccio e collaboratori hanno dimostrato che la proteina p66Shc regola i livelli di ROS nella cellula, definendo il suo ruolo nell'apoptosi. Nel recente articolo pubblicato sulla rivista *Aging Cell* ("*Oxidative stress activates a specific p53 transcriptional response that regulates cellular senescence and aging*", 2013) dove la Dr.ssa Migliaccio è ultimo autore firmatario del lavoro, è stato identificato un importante legame funzionale tra la proteina p66Shc e la proteina antineoplastica p53. Lo stress ossidativo è anche un potente induttore di p53, proteina che protegge l'organismo dall'insorgenza di cancro attraverso specifici processi cellulari, inclusi senescenza, apoptosi e blocco del ciclo cellulare. Da notare che un aumento dell'attività di p53, oltre a ridurre l'incidenza di tumori spontanei, correla con invecchiamento precoce. Tuttavia, i meccanismi molecolari che mediano in ruolo di p53 nei processi dell'invecchiamento sono ancora poco noti. Il team di ricerca coordinato dalla Dr.ssa Migliaccio ha scoperto che la proteina p53 ha due funzioni: ci protegge dai tumori e controlla l'invecchiamento fisiologico attraverso la proteina p66Shc.

3. Contributo personale alla Ricerca (max 1000 caratteri spazi esclusi) :

La Dr.ssa Migliaccio ha contribuito, in passato, all'identificazione del meccanismo attraverso il quale p66Shc controlla i livelli di radicali liberi nella cellula, definendo il suo ruolo nel metabolismo dei mitocondri, nell'apoptosi e nei meccanismi molecolari dell'invecchiamento. Riguardo alla ricerca qui descritta e pubblicata su *Aging Cell* (2013), la Dr.ssa Migliaccio è stata responsabile della progettazione dello studio, della programmazione degli esperimenti e, in generale, della supervisione e della stesura del lavoro. Oltre a coordinare il suo team di ricerca, (uno dottorando, una laureanda in Biotecnologie Mediche e un tecnico di laboratorio), ha anche stimolato sinergie e collaborazioni sia con ricercatori presenti in IEO, sia afferenti a Università italiane (Milano, Perugia e Siena) e Istituti stranieri (Mayo Clinic, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MN, USA), collaborazioni che hanno permesso alla Dr.ssa Migliaccio e al suo team di acquisire nuove tecniche e conoscenze sui meccanismi molecolari dell'invecchiamento e che si sono rivelate fondamentali per il raggiungimento degli obiettivi dello studio.

4. Categoria della ricerca

Ricerca accademica X
Ricerca applicata



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

5. Periodo della ricerca

Data inizio **Gennaio 2010**
Data conclusione **Febbraio 2013**
oppure Ricerca in corso

6. Referente: Prof. Pier Giuseppe Pelicci

Nome e cognome	Pier Giuseppe Pelicci
Nazionalità	Italiana
Luogo e data di nascita	Gubbio, 5 Settembre 1956
Telefono e fax	02.57489868/02.94375991
Mail	piergiuseppe.pelicci@ieo.eu
Ente/Azienda di appartenenza	-Direttore del Dipartimento di Oncologia Sperimentale, Istituto Europeo di Oncologia (IEO) -Professore Ordinario in Patologia Generale e Patologia Clinica, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano (UNIMI)
Indirizzo dell'Ente/Azienda	IEO: Via Ripamonti 435 – 20141 Milano UNIMI: Via A. di Rudinì – 20142 Milano
Telefono e fax Ente/Azienda	02 57489.1/02 57489.208

7. Autore del Progetto di Ricerca: Dr.ssa Enrica Migliaccio

	Autore
Nome e cognome	Enrica Migliaccio
Nazionalità	Italiana
Luogo e data di nascita	Gallipoli (Lecce) 28/04/1964
Indirizzo privato	Via Colombo Residenza Tigli 922 – Milano
Telefono e fax	Ufficio: 02.94375028 Fax: 02.94375991
Mail	enrica.migliaccio@ieo.eu
Ente/Azienda di appartenenza	Istituto Europeo di Oncologia (IEO)
Indirizzo dell'Ente/Azienda	Via Ripamonti 435 – 20141 - Milano
Telefono e fax Ente/Azienda	02 57489.1/02 57489.208



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

8. Eventuali altri co-autori della Ricerca

Nome e cognome	Ente/Azienda di appartenenza	Qualifica
Pier Giuseppe Pelicci	IEO/UNIMI	Co-direttore scientifico/Professore Ordinario
Valentina Gambino	IEO/SEMM (European School of Molecular Medicine)	Studiante di Dottorato
Giulia De Michele	IEO	Tecnico di laboratorio
Oriella Venezia	UNIMI/IEO	Studiante in Biotecnologie Mediche
Marco Giorgio	IEO	Ricercatore
Lucilla Luzi	IEO	Ricercatore
Loris Bernard, Valentina Dall'Olio, Simone Minardi	IFOM - Firc Istituto di Oncologia Molecolare (Milano).	Tecnici di laboratorio
Pierluigi Migliaccio	Dipartimento di Scienze Biomediche Sez. di Anatomia Umana, Università di Siena	Tecnico di laboratorio
Myriam Alcalay	IEO/UNIMI	Group Leader/Professore Associato
Maria Agnese Della Fazia, Daniela Bartoli, Giuseppe Servillo	Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia	Ricercatori
Heidi Scrable	Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA	Professore Ordinario

9. Enti e istituzioni di appartenenza del ricercatore:

Nome e cognome Ente/Azienda di appartenenza e qualifica

Dr.ssa Enrica Migliaccio, Senior Staff Scientist
Molecular mechanisms of cancer and aging Unit, Dipartimento di Oncologia Sperimentale
Istituto Europeo di Oncologia, Via Ripamonti 435 - 20141 Milano, Italia

10. Fonte/i di finanziamento

(Ad esempio: UE, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Società Industriali, ecc.)

Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC)
National Institute of Health (NIH)
Associazione Umbra Contro il Cancro (AUCC)



CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

11. Breve descrizione del risultato scientifico o dell'applicazione dei risultati di ricerca (max 3000 caratteri spazi esclusi):

La Dr.ssa Migliaccio ha studiato i meccanismi molecolari coinvolti nell'invecchiamento e nell'aumento dell'incidenza di tumori a esso associato, evidenziando importanti connessioni fra i geni che ci difendono dai tumori e quelli che ci fanno invecchiare. I risultati dello studio sono riportati nell'articolo "*Oxidative stress activates a specific p53 transcriptional response that regulates cellular senescence and aging*" (Aging Cell, 2013). E' stata caratterizzata una rete di regolazione genica che coinvolge circa 200 geni la cui espressione è repressa da p53, noto soppressore tumorale, in modo dipendente dall'attività di p66Shc, a sua volta mediata dallo stress ossidativo. In particolare, è stata eseguita l'analisi dei profili di espressione (sia in fibroblasti embrionali di topo che in organi) che ha permesso di identificare un set di geni (~200 geni) regolato in maniera p53-p66Shc dipendente, che sono coinvolti nei meccanismi di progressione del ciclo cellulare e nella soppressione della senescenza, e che sono sottoespressi durante l'invecchiamento. Questi risultati hanno portato a ipotizzare che lo stress ossidativo attivi, tramite p66Shc e p53, una rete di regolazione genica coinvolta nella senescenza cellulare e determinante nell'insorgenza di manifestazioni fisiologiche dell'invecchiamento (ad es. atrofia dei tessuti). Questa ipotesi è stata confermata dai risultati ottenuti *in vivo*. Infatti, è stato dimostrato che la delezione del gene p66Shc in topi induce accelerazione del ciclo cellulare, riduzione della senescenza e ritardo nel processo di atrofia in diversi organi (timo, reni, testicoli e ghiandola mammaria) e che nel modello murino con aumentata attività p53 (transgenico che sovraesprime l'isoforma p44 di p53), la delezione di p66Shc ripristina il fenotipo progerico. Il team di ricercatori coordinato dalla Dr.ssa Migliaccio ha inoltre dimostrato che p66Shc regola l'attività trascrizionale di p53 attraverso mirate modificazioni a carico della proteina p53 (modificazioni post-traduzionali) e che, la proteina p66Shc regola solo alcune risposte mediate da p53, in particolare quelle che inducono danno ossidativo alle proteine (meccanismo associato all'invecchiamento), mentre p66Shc non è coinvolta nelle funzioni di p53 indotte da stimoli che generano esclusivamente danno al DNA (meccanismo associato allo sviluppo di tumori). Questo dato indica l'esistenza di due diversi percorsi molecolari di p53, uno associato alla sua funzione di soppressore tumorale e l'altro all'invecchiamento.

L'ipotesi è che lo stress ossidativo attivi, tramite p66Shc e p53, una rete di regolazione genica coinvolta nella senescenza cellulare la cui de-regolazione potrebbe contribuire all'aumento d'incidenza di cancro correlata all'invecchiamento. La biologia dell'invecchiamento è un campo della scienza ancora relativamente giovane e diversi aspetti studiati finora sono ancora poco chiari o controversi per cui l'identificazione di nuovi geni dell'invecchiamento regolati dall'attività coordinata da p66Shc e p53 rappresenta un utile punto di partenza per la realizzazione di nuovi strumenti diagnostici e di nuove strategie terapeutiche. Obiettivo futuro sarà studiare questi geni nelle cellule staminali adulte, che rappresentano il naturale "bersaglio" dei processi fisiologici dell'invecchiamento, e sono anche noti "bersagli" di trasformazione tumorale.



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

12. Ruolo di ciascun ricercatore nel gruppo di ricerca

(Ad esempio: supervisore della ricerca, ricercatore principale, ecc.)

Cognome e Nome candidato	Ruolo candidato
Migliaccio Enrica	Supervisore della ricerca (Candidato) – (<i>Molecular mechanisms of cancer and aging Unit</i>)
<i>Collaboratori interni</i>	
Pellicci Pier Giuseppe	Direttore del laboratorio (<i>Molecular mechanisms of cancer and aging Unit</i>)
Gambino Valentina	Studiante di Dottorato (<i>Molecular mechanisms of cancer and aging Unit</i>)
De Michele Giulia	Tecnico di laboratorio (<i>Molecular mechanisms of cancer and aging Unit</i>)
Venezia Oriella	Studiante in tesi sperimentale per la laurea magistrale in Biotecnologie mediche (<i>Molecular mechanisms of cancer and aging Unit</i>)
Giorgio Marco, Luzi Lucilla	Ricercatori senior (<i>Molecular mechanisms of cancer and aging Unit</i>)
<i>Collaboratori esterni</i>	
Migliaccio Pierluigi	Supporto tecnico (Università di Siena)
Bernard Loris, Dall'Olio Valentina, Minardi Simone	Supporto tecnico (Campus IFOM-IEO)
Della Fazia Maria Agnese, Bartoli Daniela, Servillo Giuseppe	Supporto tecnico (Università di Perugia)
Alcalay Myriam	Supporto scientifico nell'interpretazione dei risultati (IEO/UNIMI)
Scrabble Heidi	Supporto scientifico nell'interpretazione dei risultati (Mayo Clinic, Rochester, MN, USA)



CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

13. Elenco di un massimo di 10 pubblicazioni espressamente legate ai risultati di ricerca

01. GAMBINO V, DE MICHELE G, VENEZIA O, MIGLIACCIO P, DALL'OLIO V, BERNARD L, MINARDI SP, DELLA FAZIA MA, BARTOLI D, SERVILLO G, ALCALAY M, LUZI L, GIORGIO M, SCRABLE H, PELICCI PG, MIGLIACCIO E (2013). Oxidative stress activates a specific p53 transcriptional response that regulates cellular senescence and aging. <u>AGING CELL</u> , vol. 12, p. 435-445. (<i>Allegato - 1</i>)
02. MIGLIACCIO E , GIORGIO M, PELICCI PG (2013). p53 and aging: role of p66Shc. <u>AGING</u> , vol. 5, p. 488- 489.
03. GIORGIO M, BERRY A, BERNIAKOVICH I, POLETAEVA I, TRINEI M, STENDARDO M, HAGOPIAN K, RAMSEY JJ, CORTOPASSI G, MIGLIACCIO E , NÖTZLI S, AMREIN I, LIPP HP, CIRULLI F, PELICCI PG (2012). The p66Shc knocked out mice are short lived under natural condition. <u>AGING CELL</u> , vol. 11, p. 162-168.
04. PINTON P, RIMESSI A, MARCHI S, ORSINI F, MIGLIACCIO E , GIORGIO M, CONTURSI C, MINUCCI S, MANTOVANI F, WIECKOWSKI MR, DEL SAL G, PELICCI PG, RIZZUTO R (2007). Protein kinase C beta and prolyl isomerase 1 regulate mitochondrial effects of the life-span determinant p66Shc. <u>SCIENCE</u> , vol. 315, p. 659-663.
05. ORSINI F, MORONI M, CONTURSI C, YANO M, PELICCI PG, MIGLIACCIO E (2006). Regulatory effects of the mitochondrial energetic status on mitochondrial p66Shc. <u>BIOLOGICAL CHEMISTRY</u> , vol. Biol Chem, p. 1405-1410.
06. *GIORGIO M, * MIGLIACCIO E , ORSINI F, PAOLUCCI D, MORONI M, CONTURSI C, PELLICCIA G, LUZI L, MINUCCI, MARCACCIO M, PINTON P, RIZZUTO R, BERNARDI P, PAOLUCCI F, AND PELICCI P.G (2005). Electron transfer between cytochrome c and p66Shc generates reactive oxygen species that trigger mitochondrial apoptosis. <u>CELL</u> , vol. 2005, p. 221-233. <i>*Uguale contributo come primo autore. (Allegato - 2)</i>
07. *ORSINI F, * MIGLIACCIO E , MORONI M, CONTURSI C, RAKER VA, PICCINI D, MARTIN-PADURA I, PELLICCIA G, TRINEI M, BONO M, PURI C, TACCHETTI C, FERRINI M, MANNUCCI R, NICOLETTI I, LANFRANCONE L, GIORGIO M. AND PELICCI PG (2004). The life span determinant p66Shc localizes to mitochondria where it associates with mtHsp70 and regulates trans-membrane potential. <u>THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY</u> vol. 274, p. 25689-25695. <i>*Uguale contributo come primo autore</i>
08. TRINEI M, GIORGIO M, CICALESSE A, BAROZZI S, VENTURA A, MIGLIACCIO E , MILIA E, PADURA I, RAKER V, MACCARANA M, PETRONILLI V, MINUCCI S, BERNARDI P, LANFRANCONE L. AND PELICCI P. G (2002). A p53-p66Shc signalling pathway controls intracellular redox status, levels of oxidation-damaged DNA and oxidative stress-induced apoptosis. <u>ONCOGENE</u> , vol. 24, p. 3872-3878.
09. MIGLIACCIO E , GIORGIO M, MELE S, PELICCI G, REBOLDI P, PANDOLFI P, LANFRANCONE L. AND PELICCI P.G (1999). The p66 shc adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. <u>NATURE</u> , vol. 492, p. 309-314. (<i>Allegato - 3</i>)
10. MIGLIACCIO E , MELE S, SALCINI A.E, PELICCI G, LAI VENUS K, SUPERTI-FURGA G, PAWSON T, DI FIORE P.P, LANFRANCONE L. AND PELICCI P.G (1997). Opposite effects of the p52shc/p46shc and p66shc splicing isoforms on the EGF receptor-Map kinase-fos signaling pathway. <u>EMBO JOURNAL</u> , vol. 16, p. 4706-4716.



Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo

CENTRO STUDI **ALVISE CORNARO**

Ogni candidatura dovrà essere presentata con i seguenti documenti redatti in lingua italiana:

- Modulo di candidatura** a cura dell'/degli Autore/i e controfirmato dal referente
- Elenco delle eventuali pubblicazioni** inerenti i risultati di ricerca, con allegati fino ad un massimo di tre di questi documenti citati, con caratteristiche di brevità e sintesi
- Curriculum Vitae** dell'/degli Autore/i

Firma del Candidato

Firma del Referente

SCADENZA: 15 ottobre 0214

Inviare via posta raccomandata a

Centro Studi Alvisè Cornaro
Studi e Ricerche sull'Invecchiamento dell'Uomo
Via Umberto I, 82
35122 – Padova

Oppure via PEC (Posta Elettronica Certificata) all'indirizzo a: info@alvisecornaro.org