

Benvenuti!

*Il webinar inizierà
tra pochi minuti.*

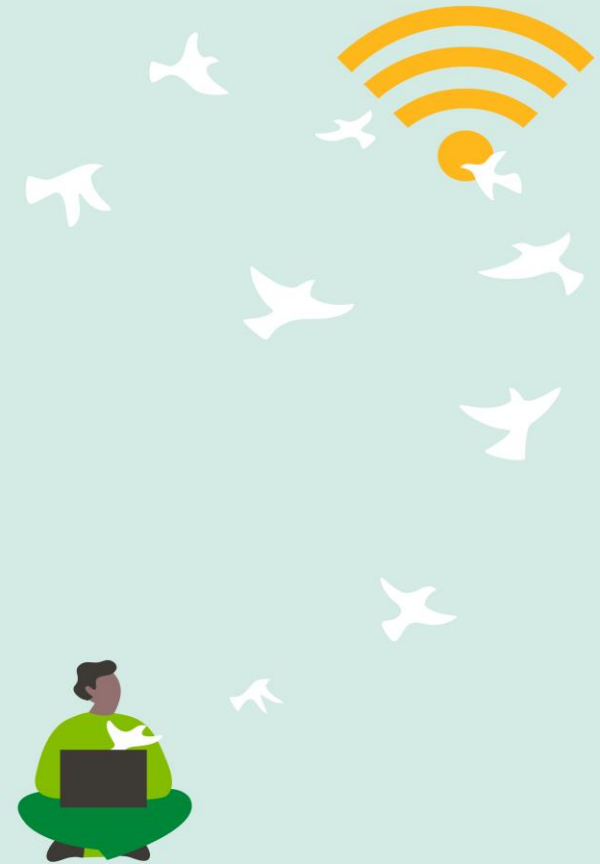


I grandi insegnanti muovono il mondo

Cosa succede se il DNA si rompe?

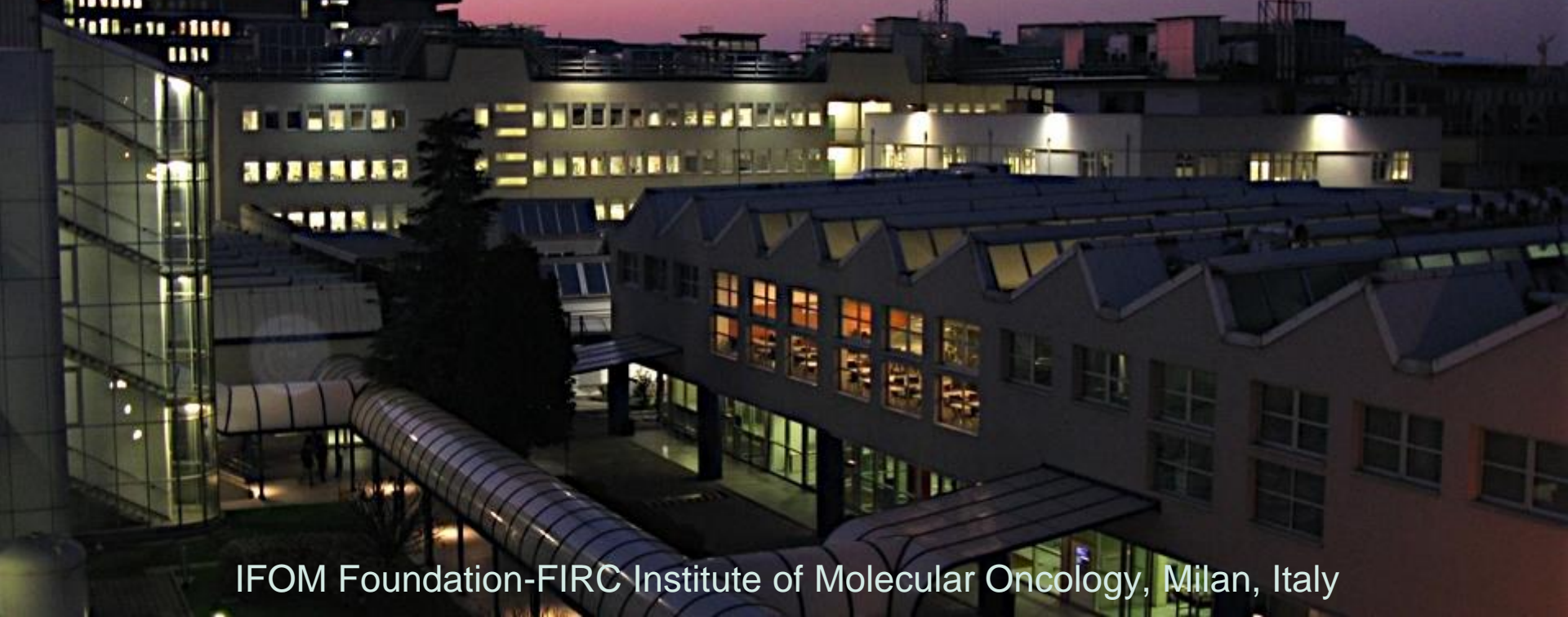
9 maggio 2018

dott. Fabrizio d'Adda di Fagagna





Istituto di Genetica Molecolare - Consiglio Nazionale delle Ricerche



IFOM Foundation-FIRC Institute of Molecular Oncology, Milan, Italy



European
Research
Council



fondazione
cariplo



La scienza non si è occupata dell'invecchiamento fino alla prima metà del secolo precedente



Tutti gli organismi viventi studiati invecchiano



Tutti gli organismi viventi studiati invecchiano



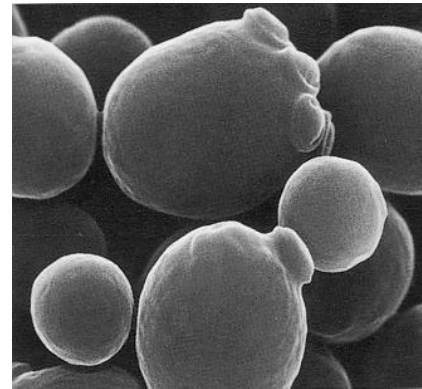
Tutti gli organismi viventi studiati invecchiano



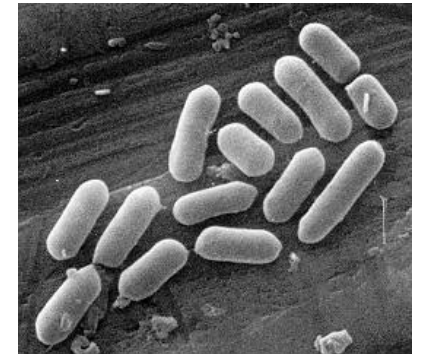
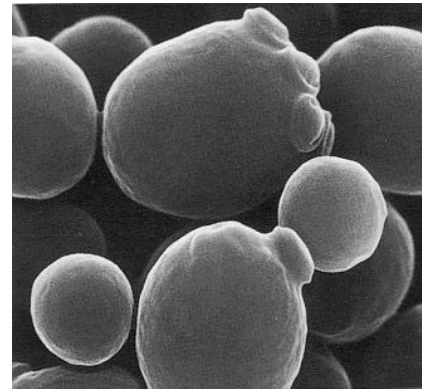
Tutti gli organismi viventi studiati invecchiano



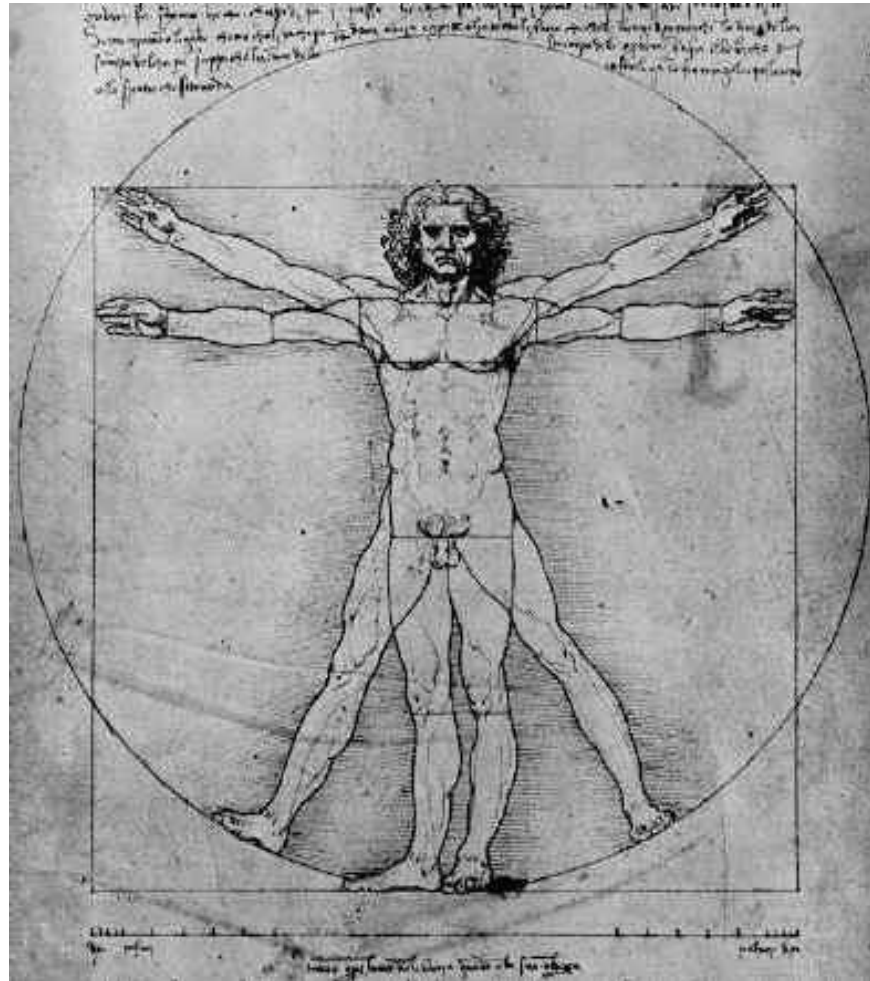
Tutti gli organismi viventi studiati invecchiano



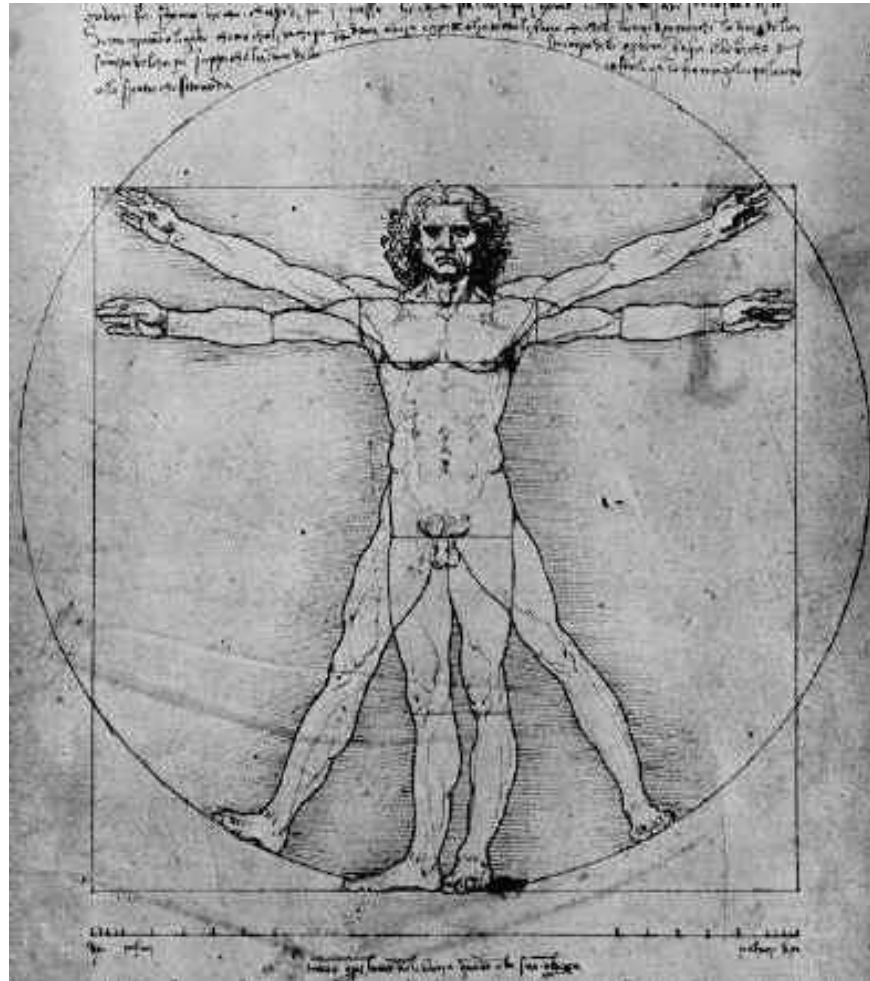
Tutti gli organismi viventi studiati invecchiano



L'uomo è una macchina complessa

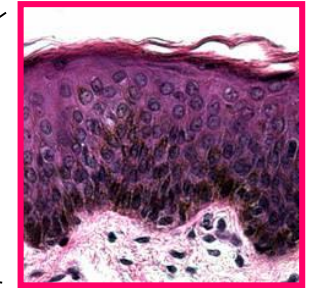
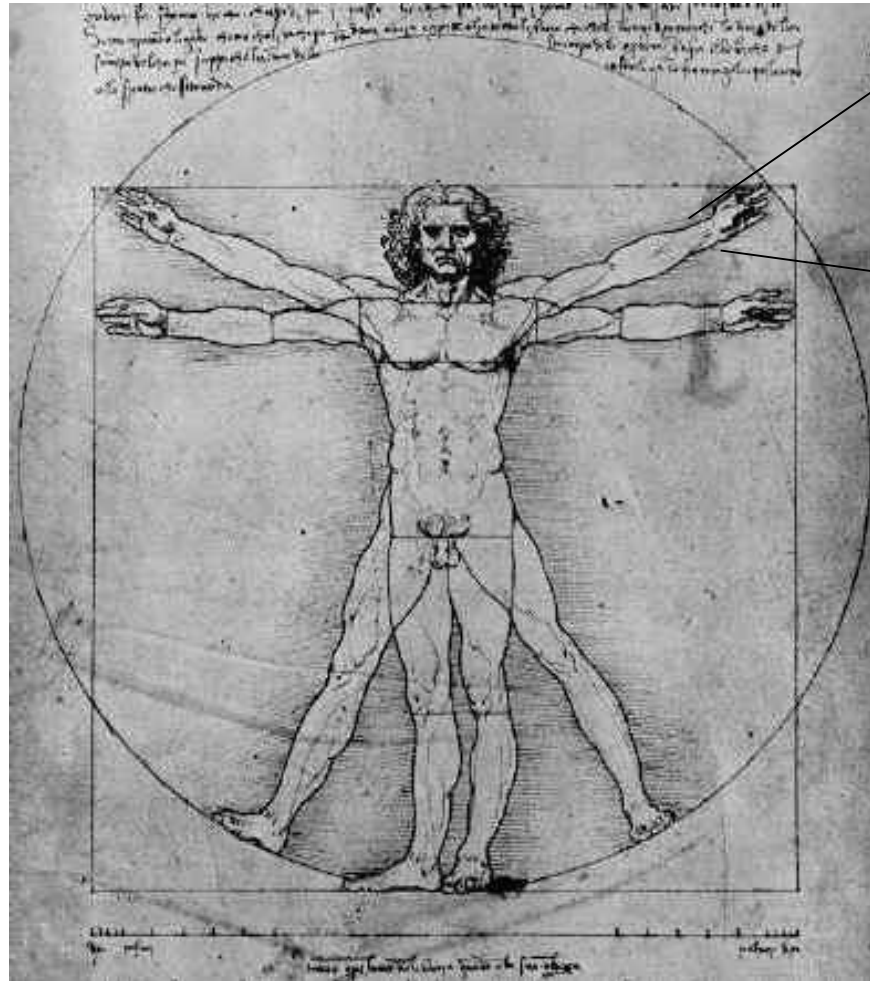


L'uomo è una macchina complessa



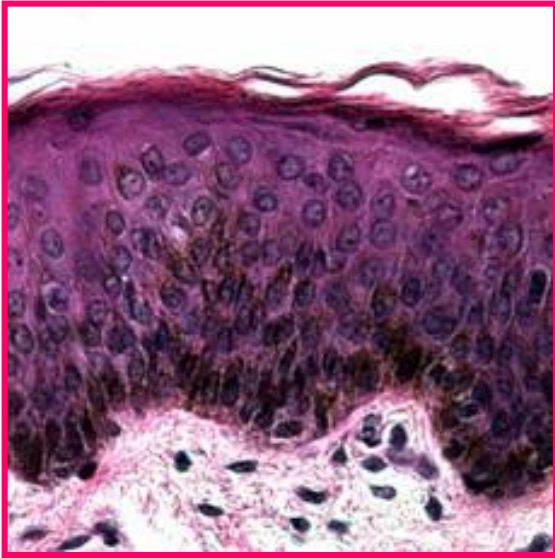
L'approccio riduzionista può essere utile

L'uomo è una macchina complessa

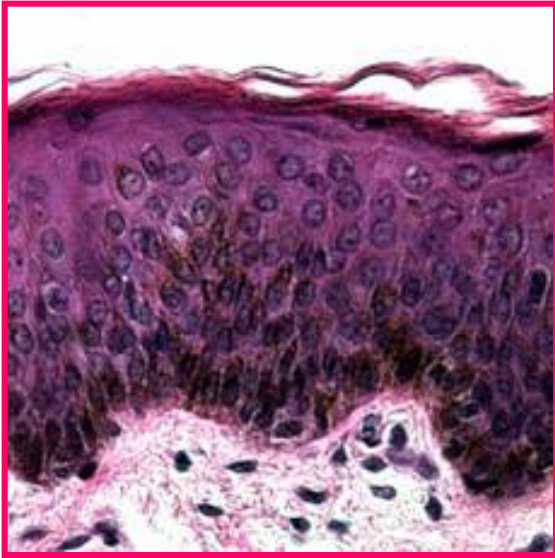


L'approccio riduzionista può essere utile

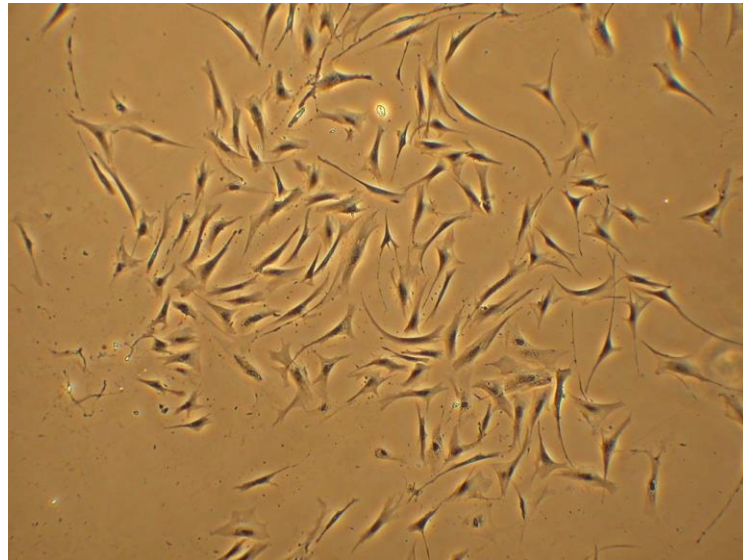
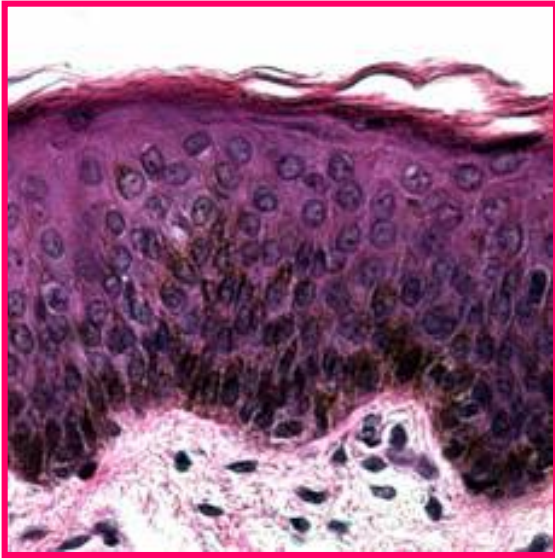
Sappiamo crescere delle cellule umane *in vitro*



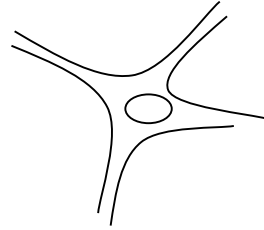
Sappiamo crescere delle cellule umane *in vitro*



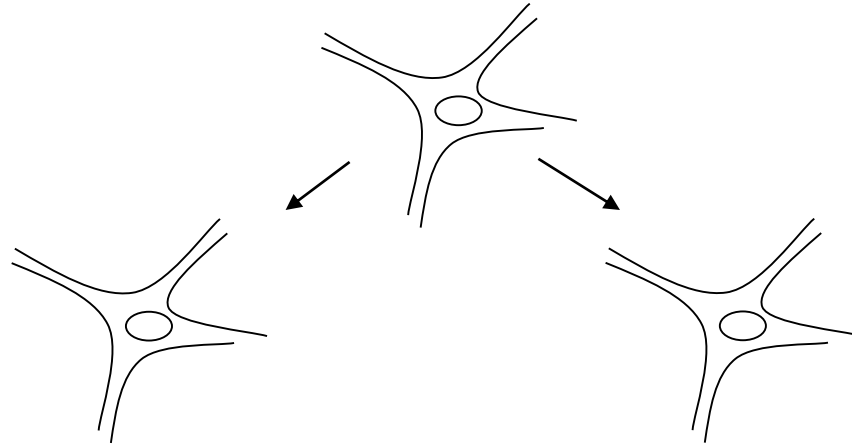
Sappiamo crescere delle cellule umane *in vitro*



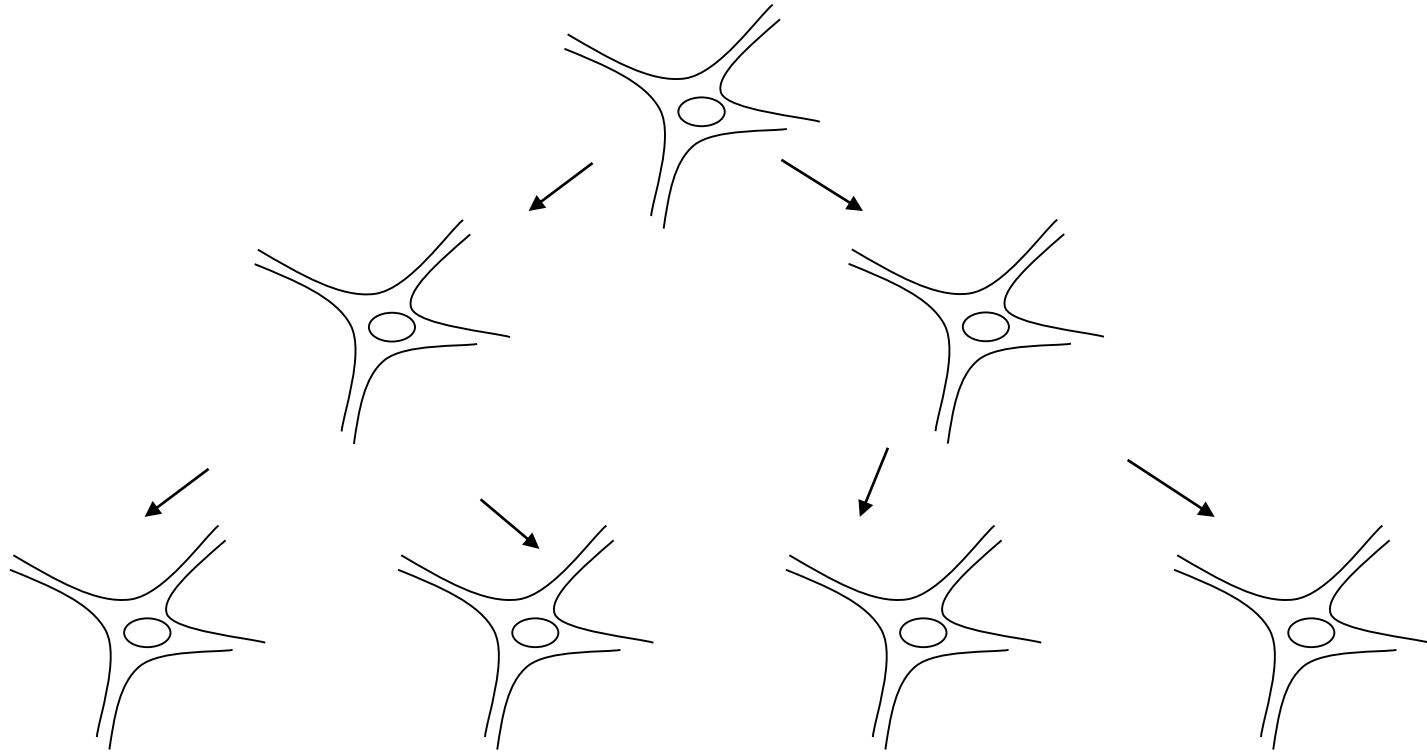
Le cellule umane proliferano *in vitro*



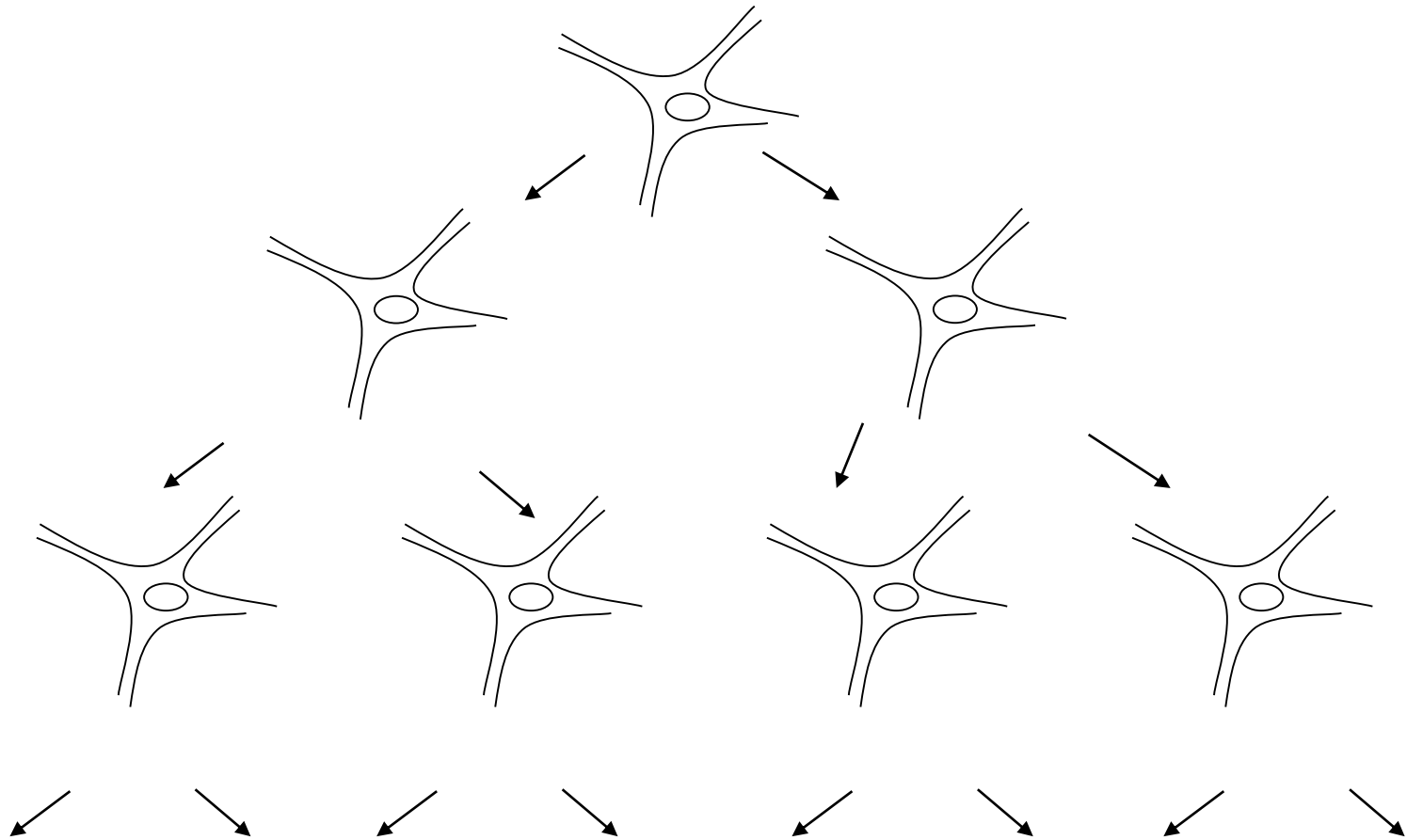
Le cellule umane proliferano *in vitro*



Le cellule umane proliferano *in vitro*

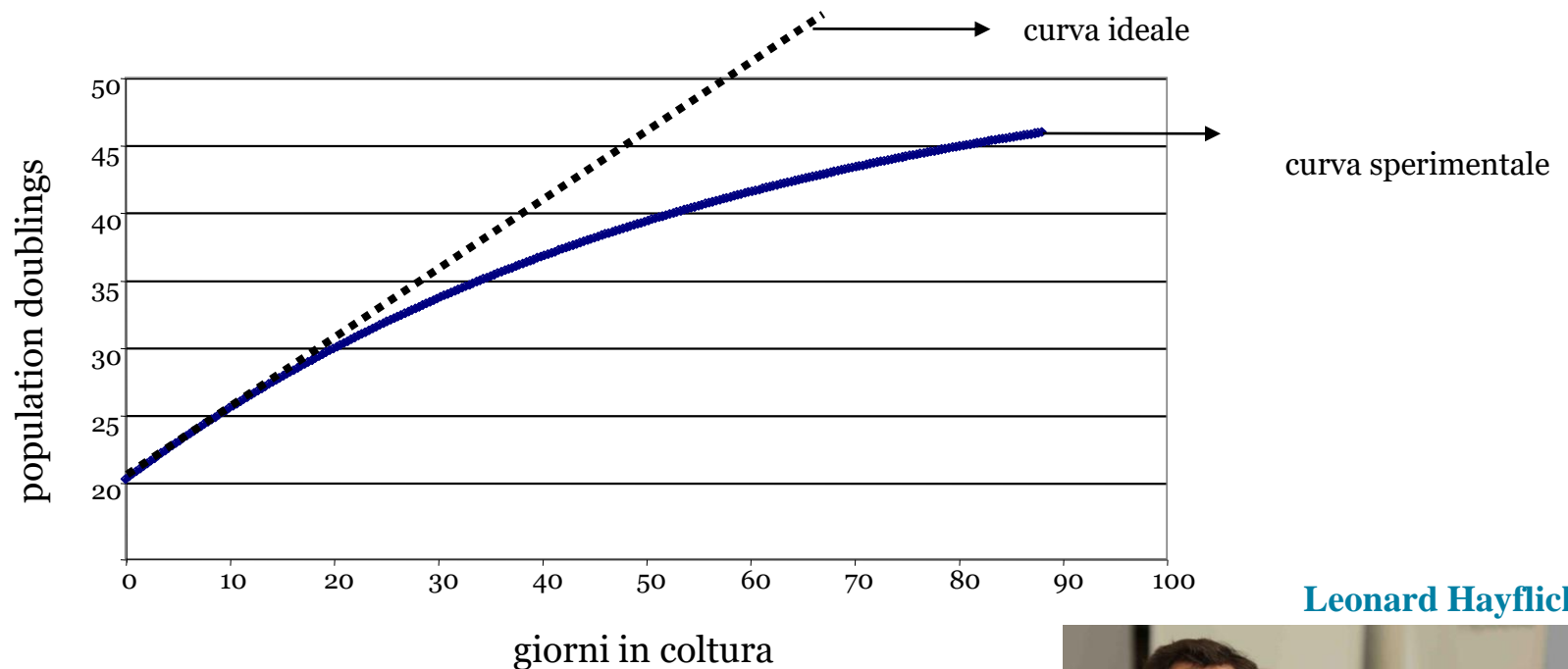


Le cellule umane proliferano *in vitro*



almeno inizialmente...

Anche le cellule invecchiano (diventano senescenti)



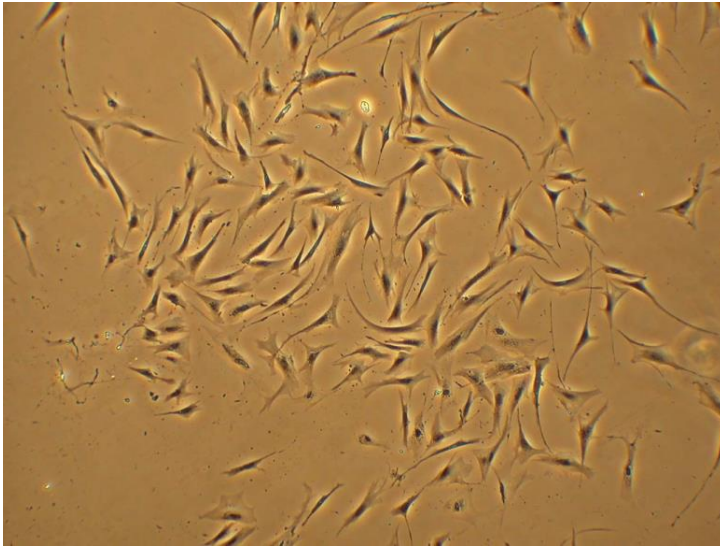
Leonard Hayflick



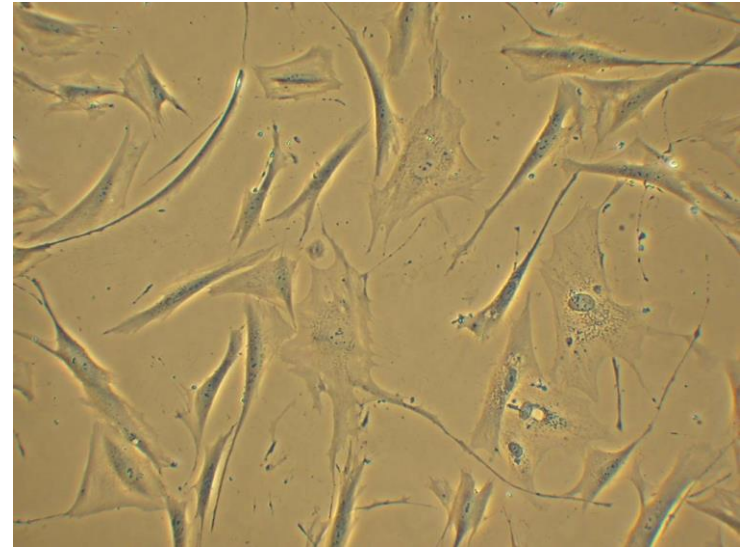
Crescono sempre meno...

Qual è la causa dell'invecchiamento cellulare?

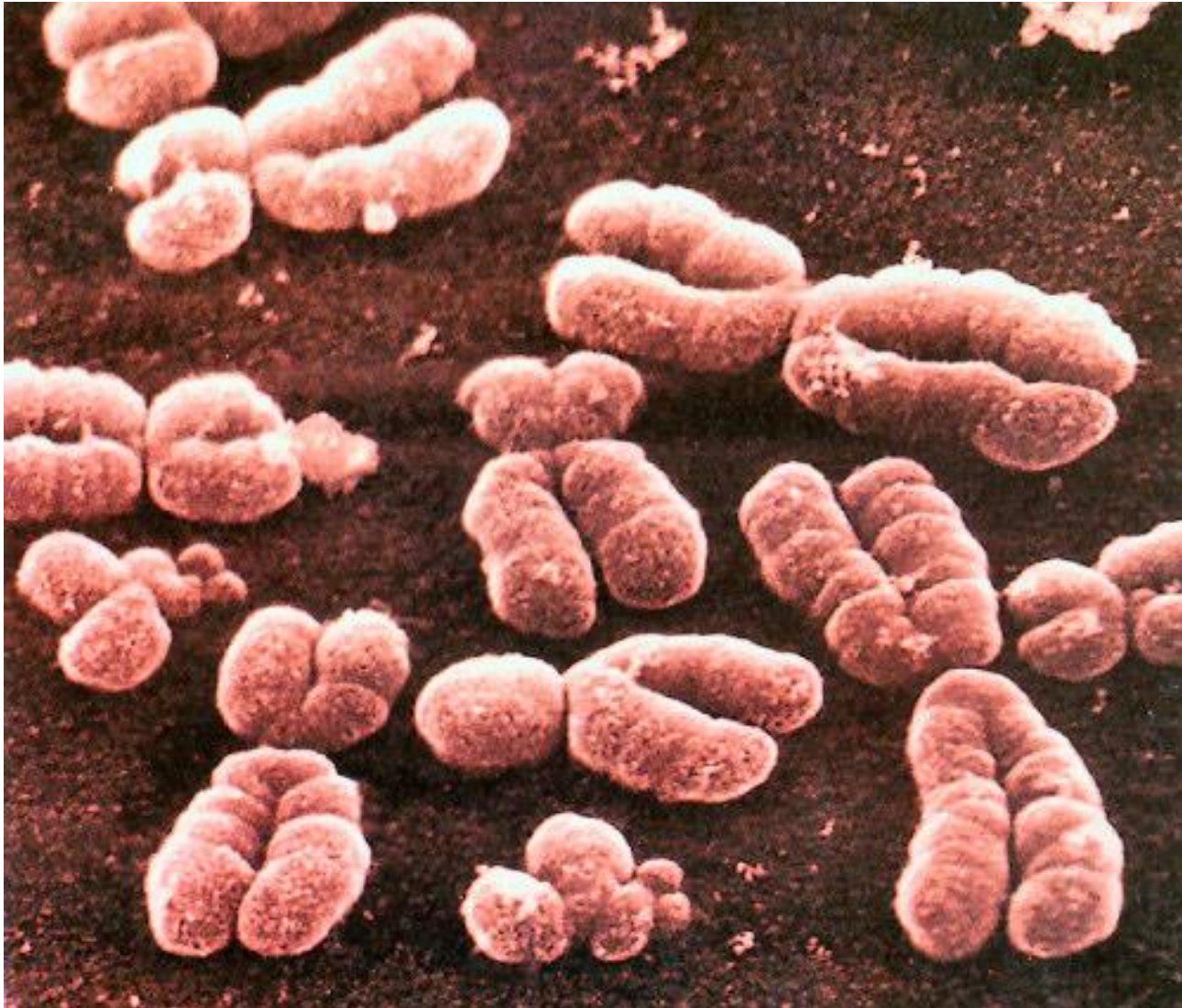
Cellule giovani



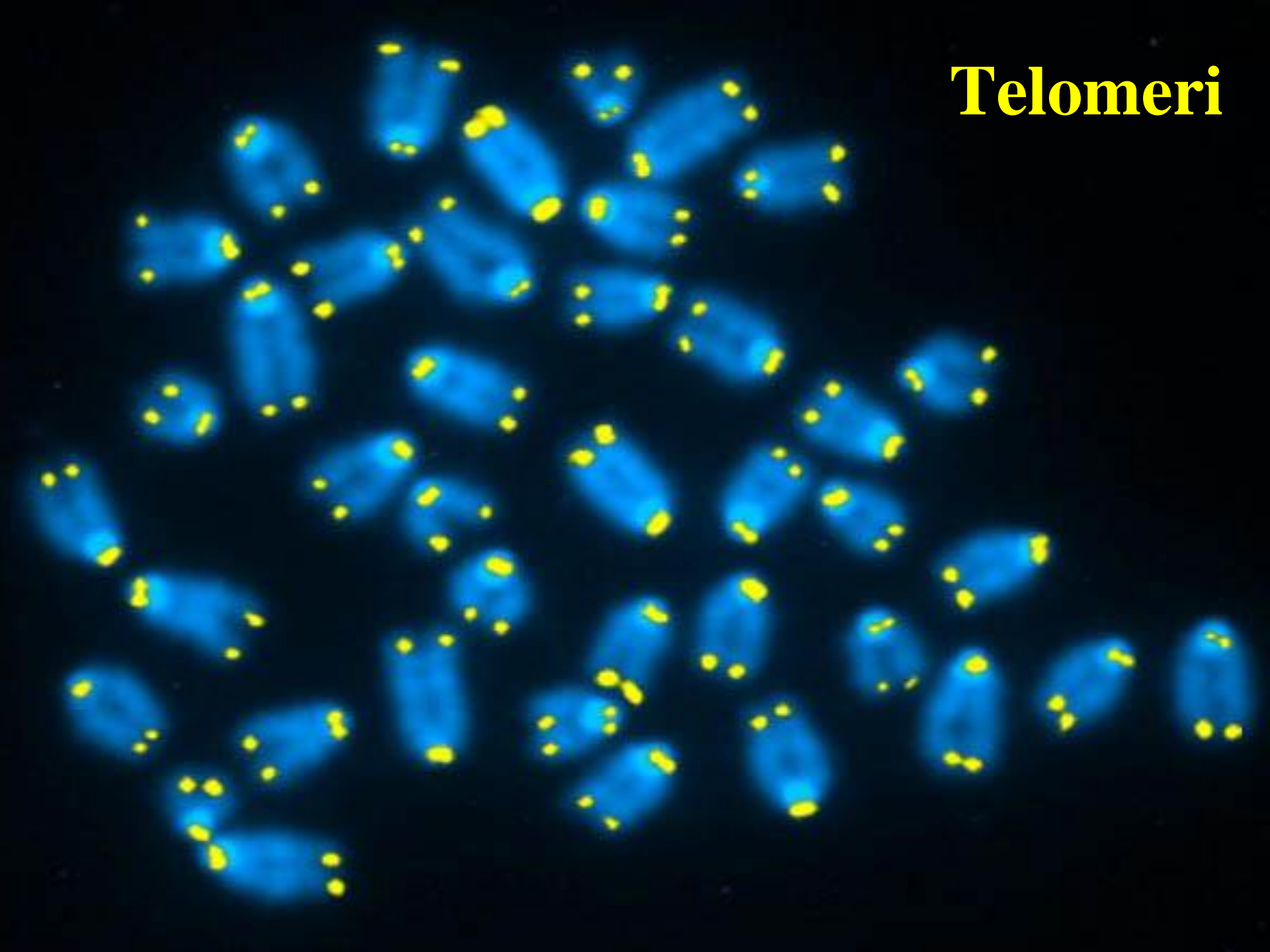
Cellule vecchie (senescenti)



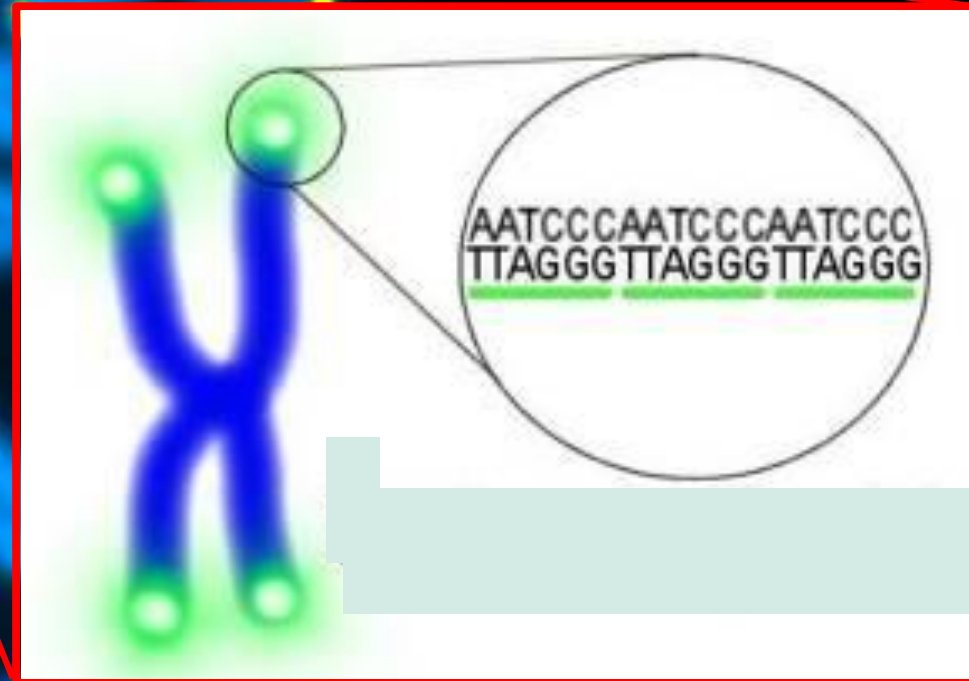
Il nostro DNA è a pezzi



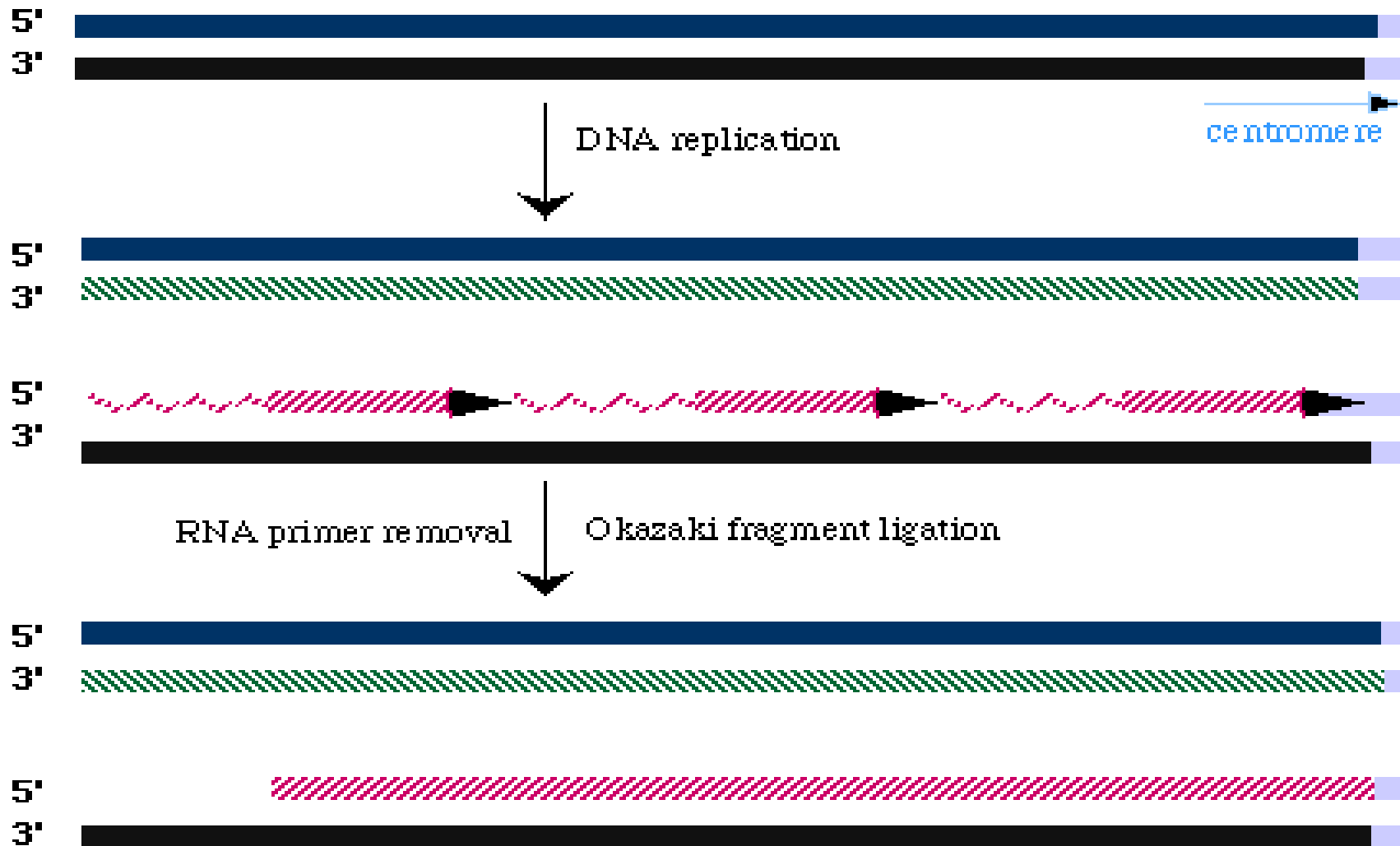
Telomeri



Telomeri

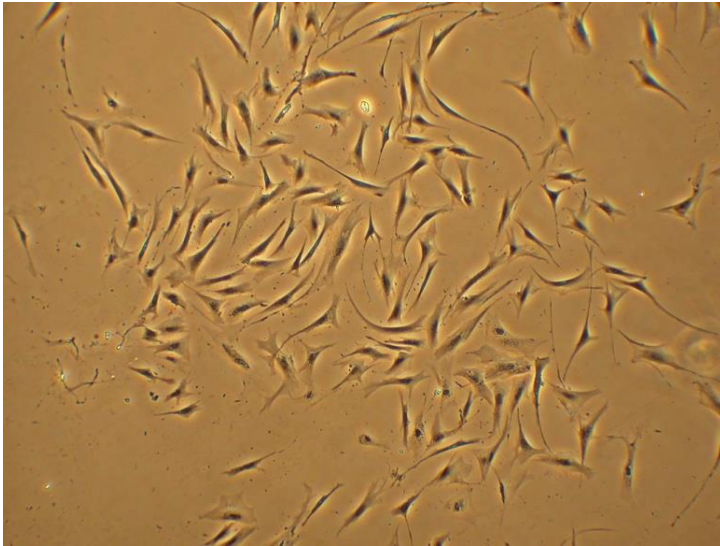


Telomere end replication problem

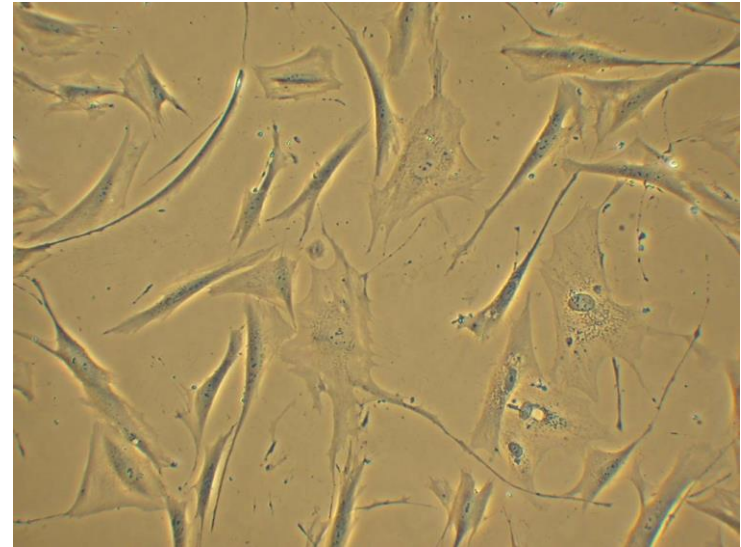


Qual è la causa dell'invecchiamento cellulare?

Cellule giovani



Cellule vecchie (senescenti)

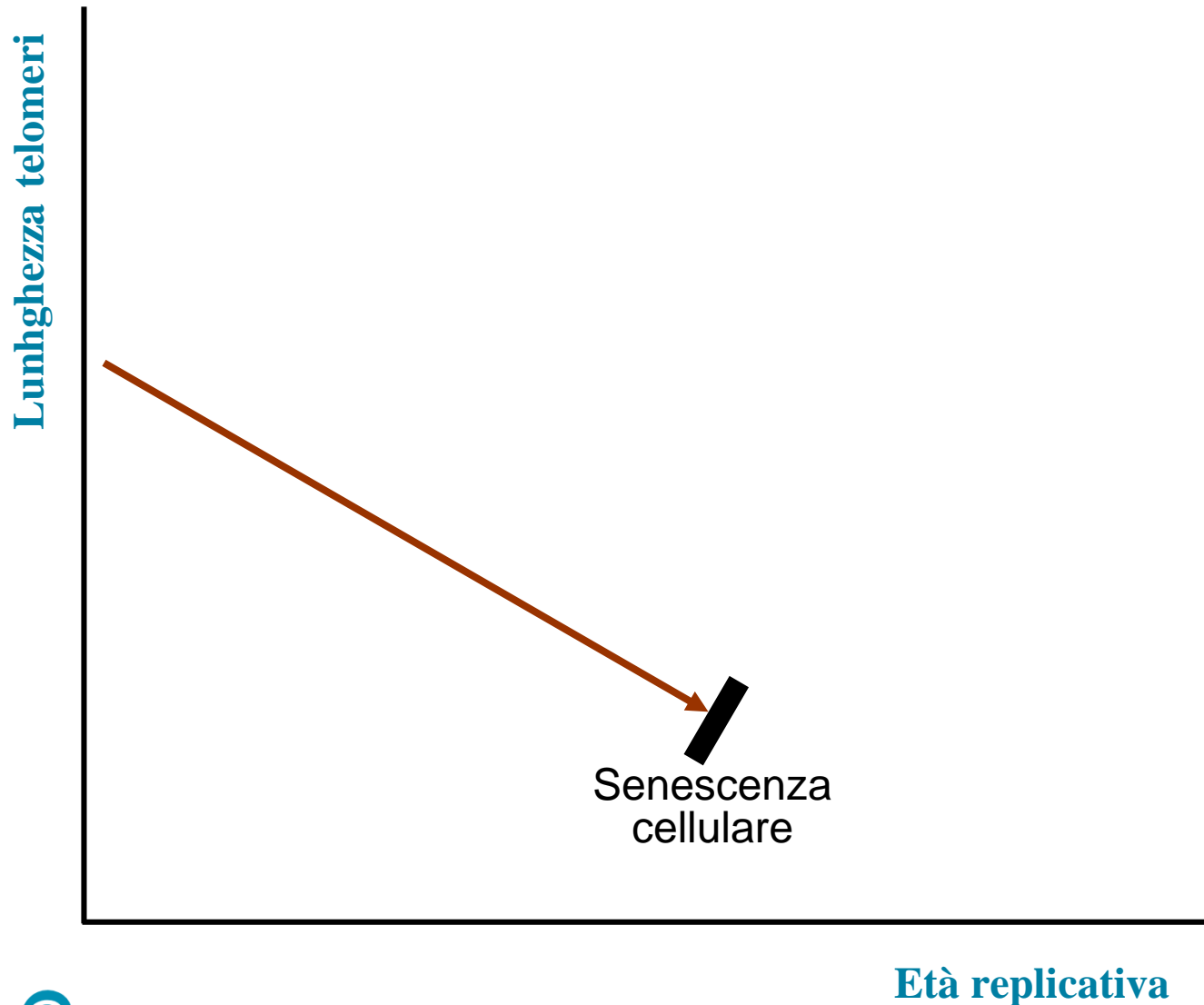


Telomeri lunghi

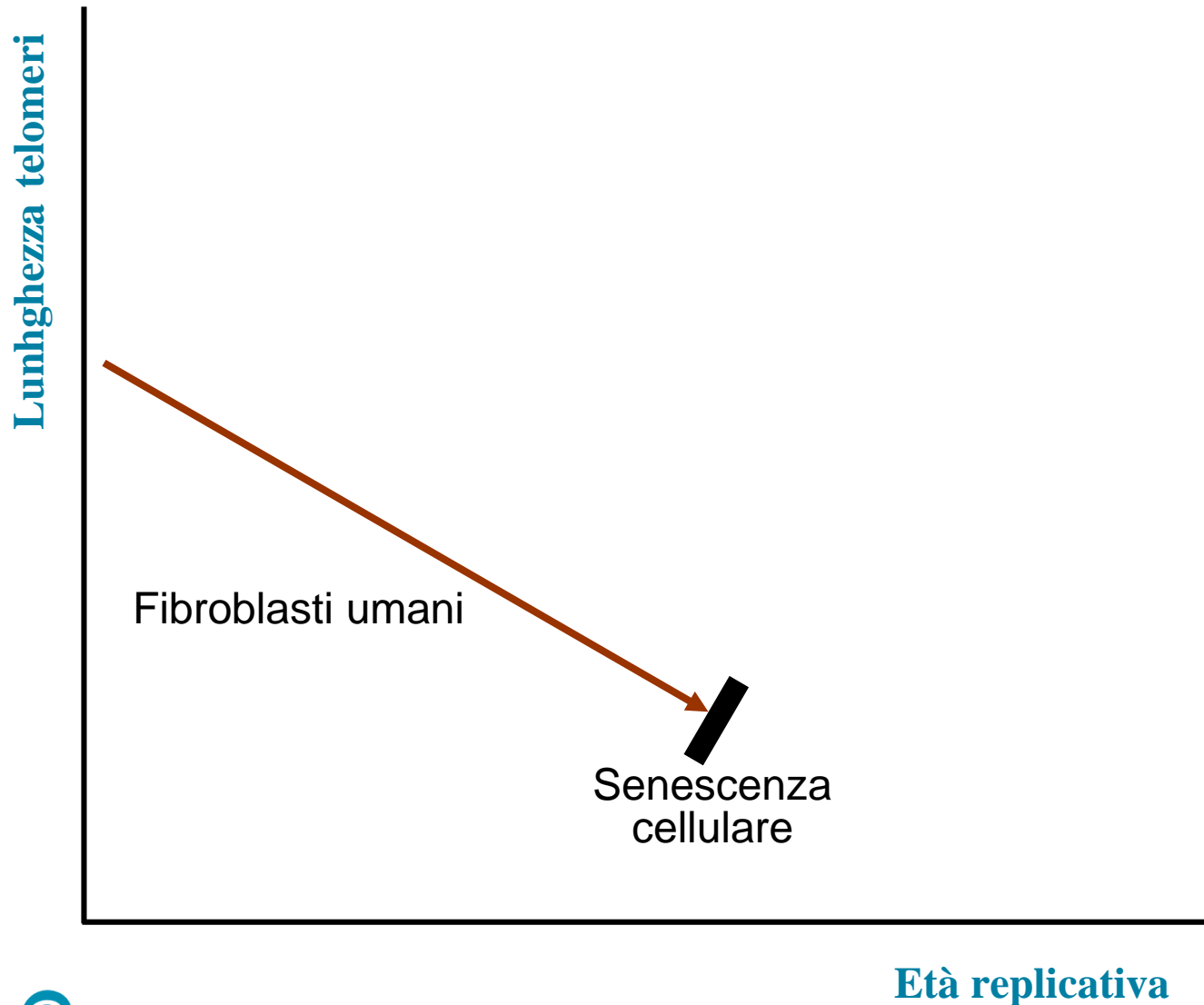


Telomeri corti

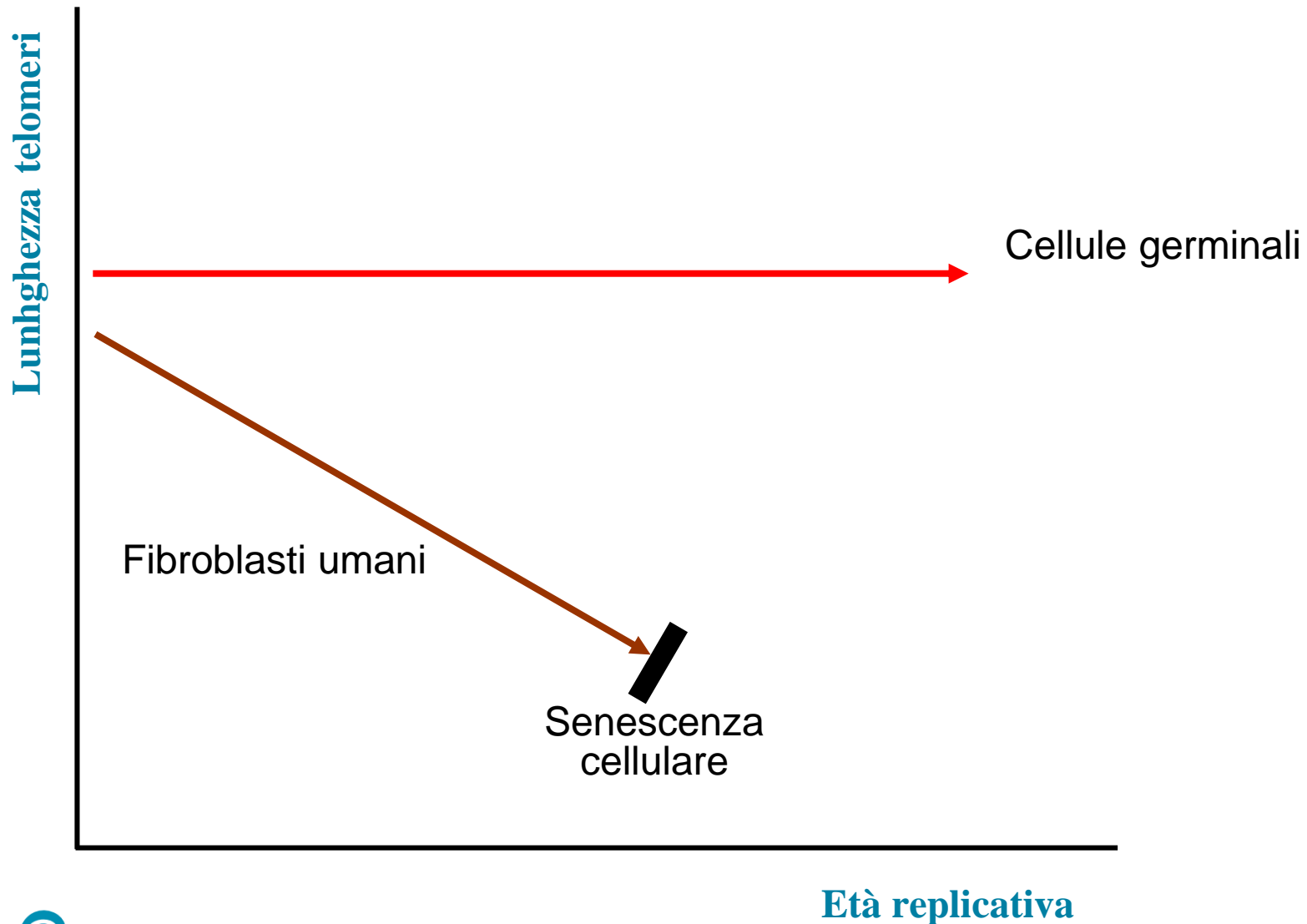
Qual è la causa dell'invecchiamento cellulare?



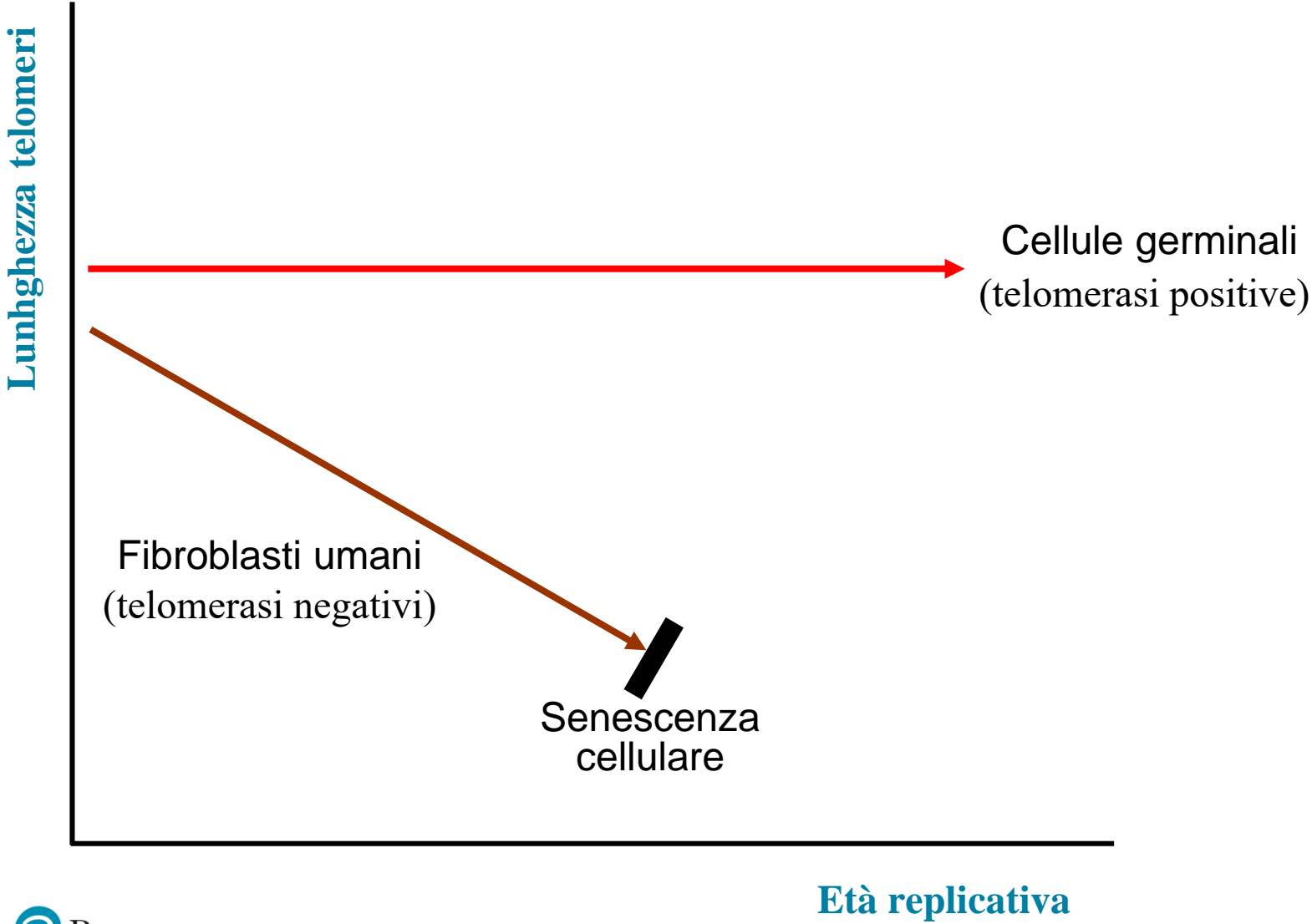
Qual è la causa dell'invecchiamento cellulare?



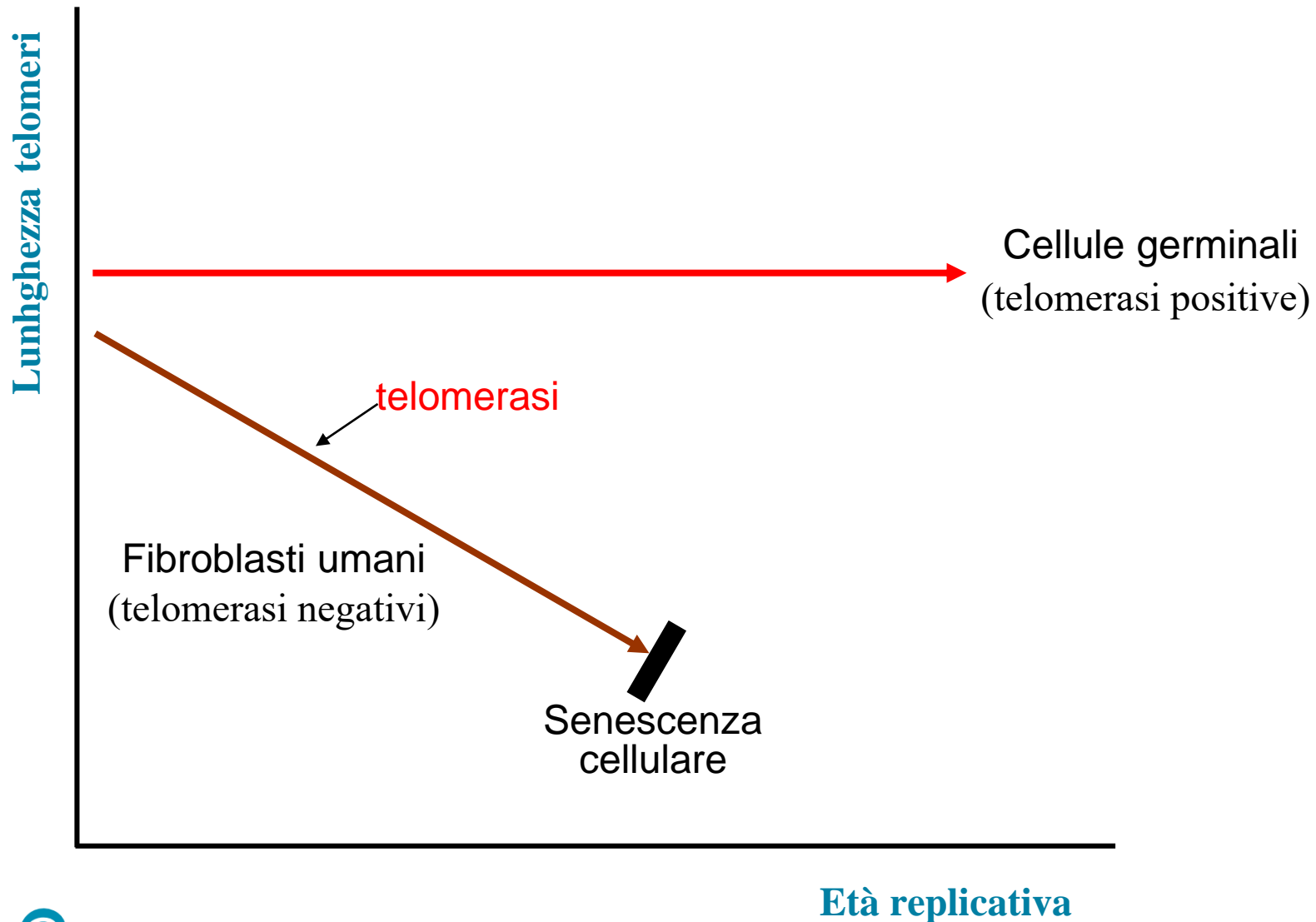
Qual è la causa dell'invecchiamento cellulare?



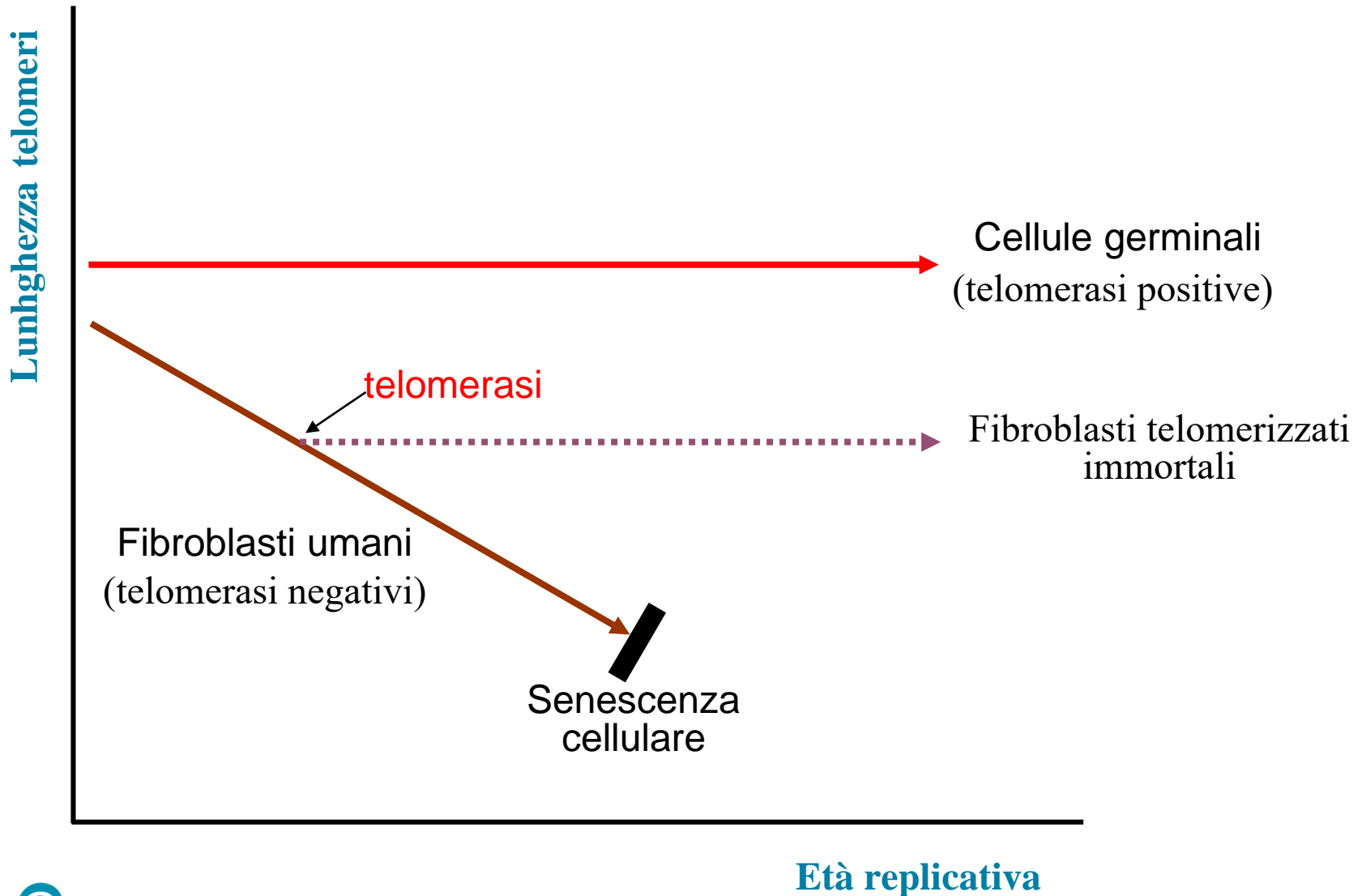
Qual è la causa dell'invecchiamento cellulare?



Qual è la causa dell'invecchiamento cellulare?



Qual è la causa dell'invecchiamento cellulare?



telomero



telomero



telomero



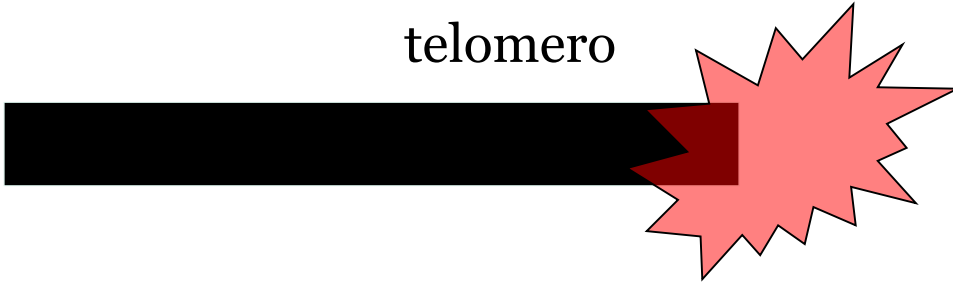
telomero



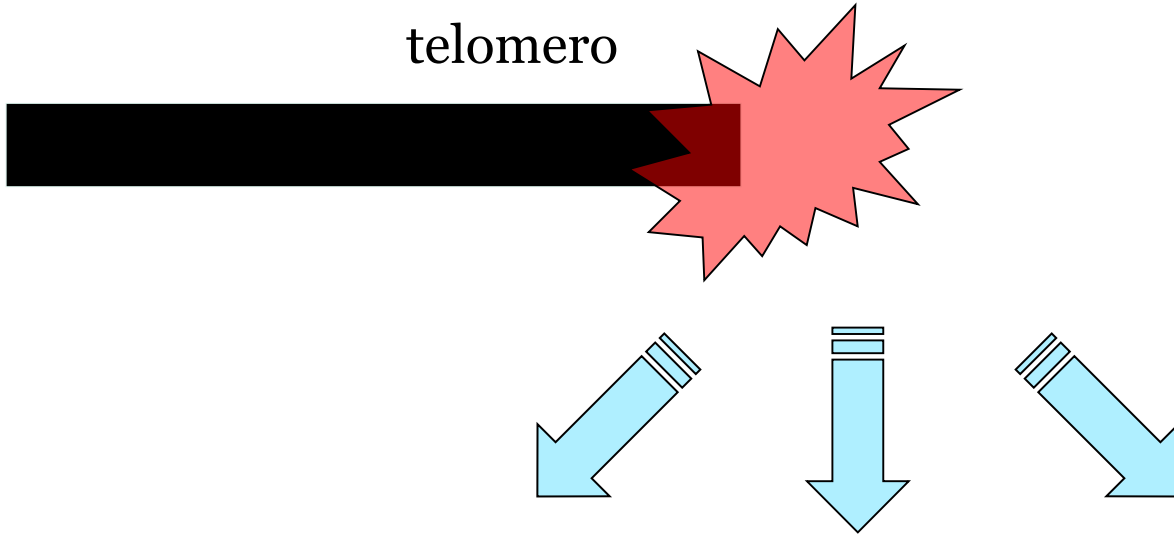
telomero



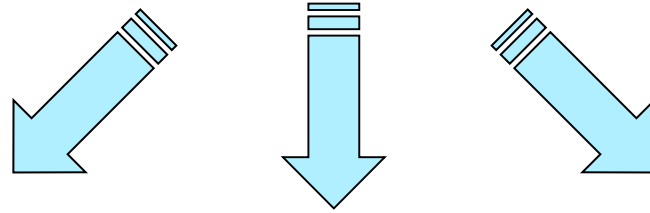
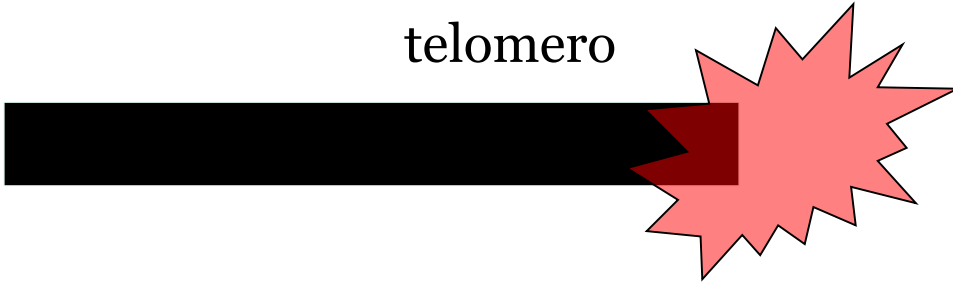
telomero



telomero

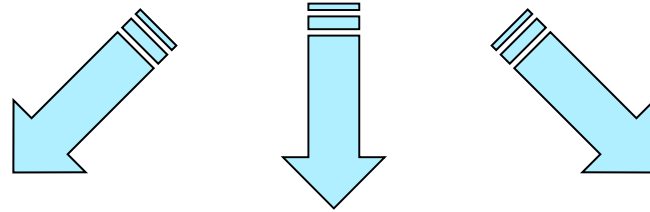
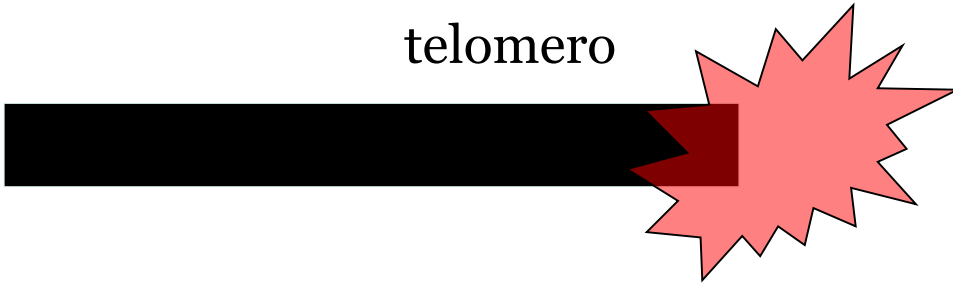


telomero

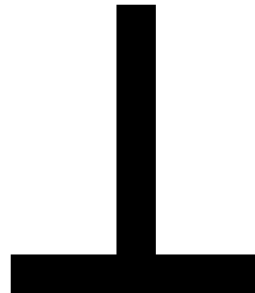


????????????????

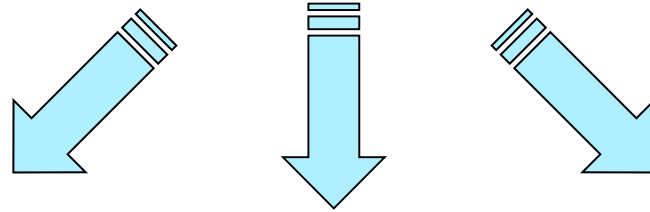
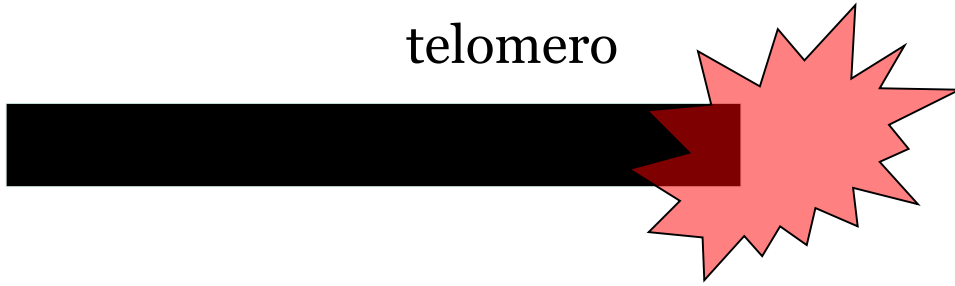
telomero



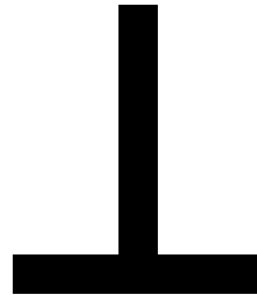
????????????????????



telomero

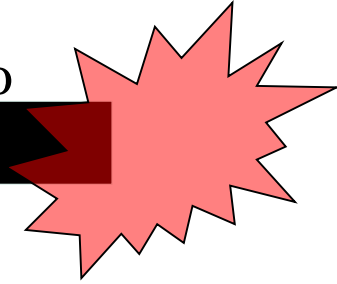


????????????????????

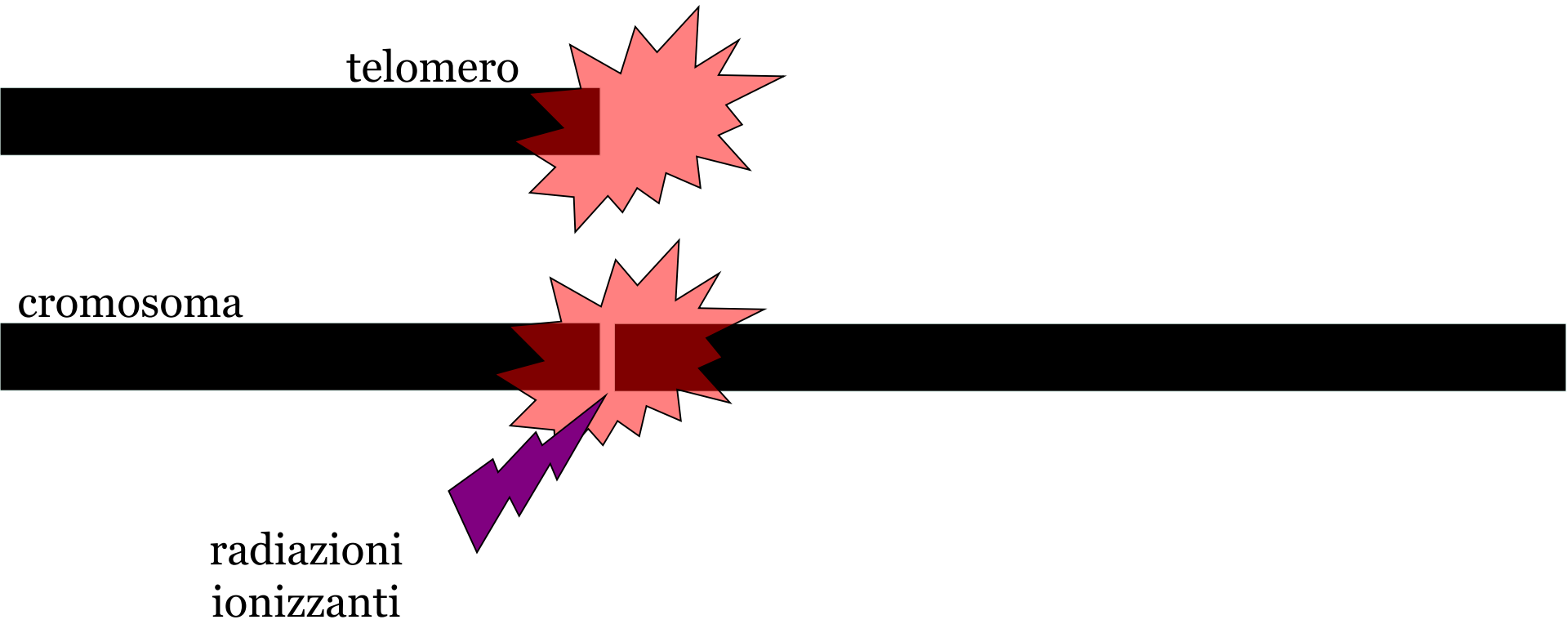


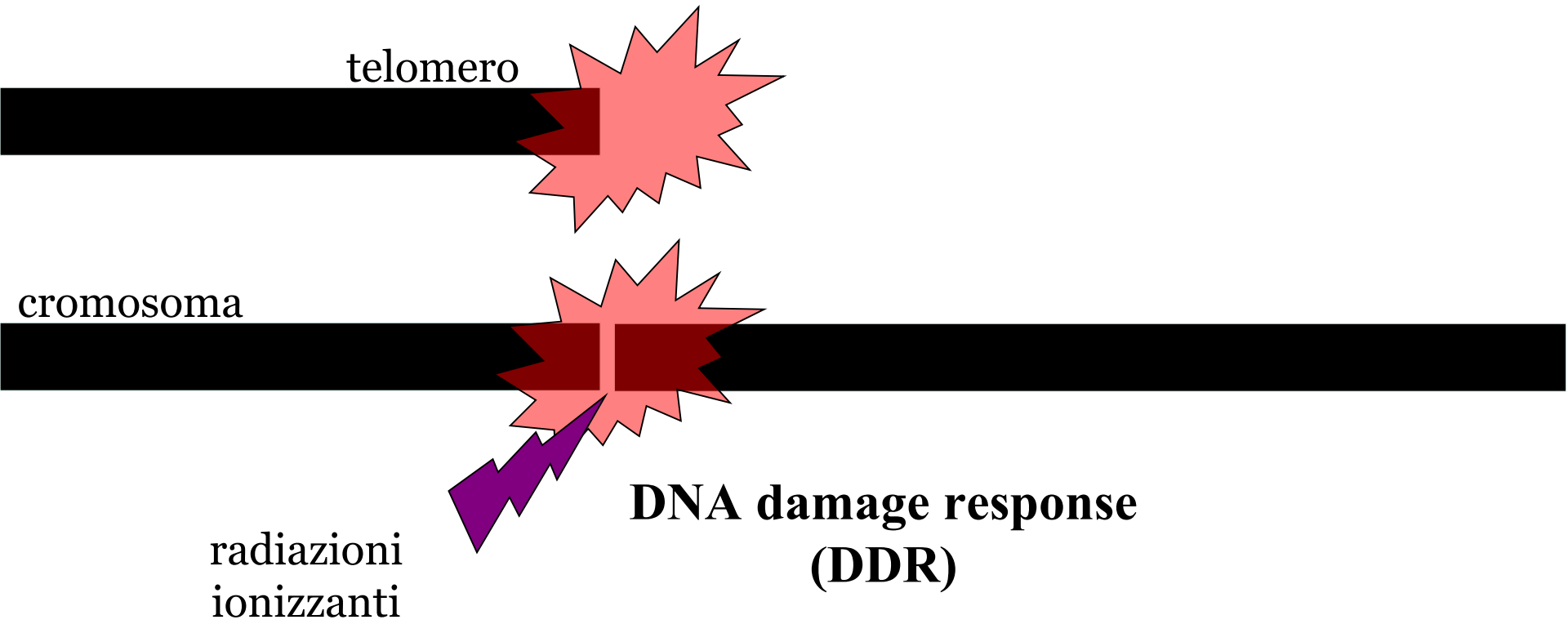
Proliferazione cellulare

telomero

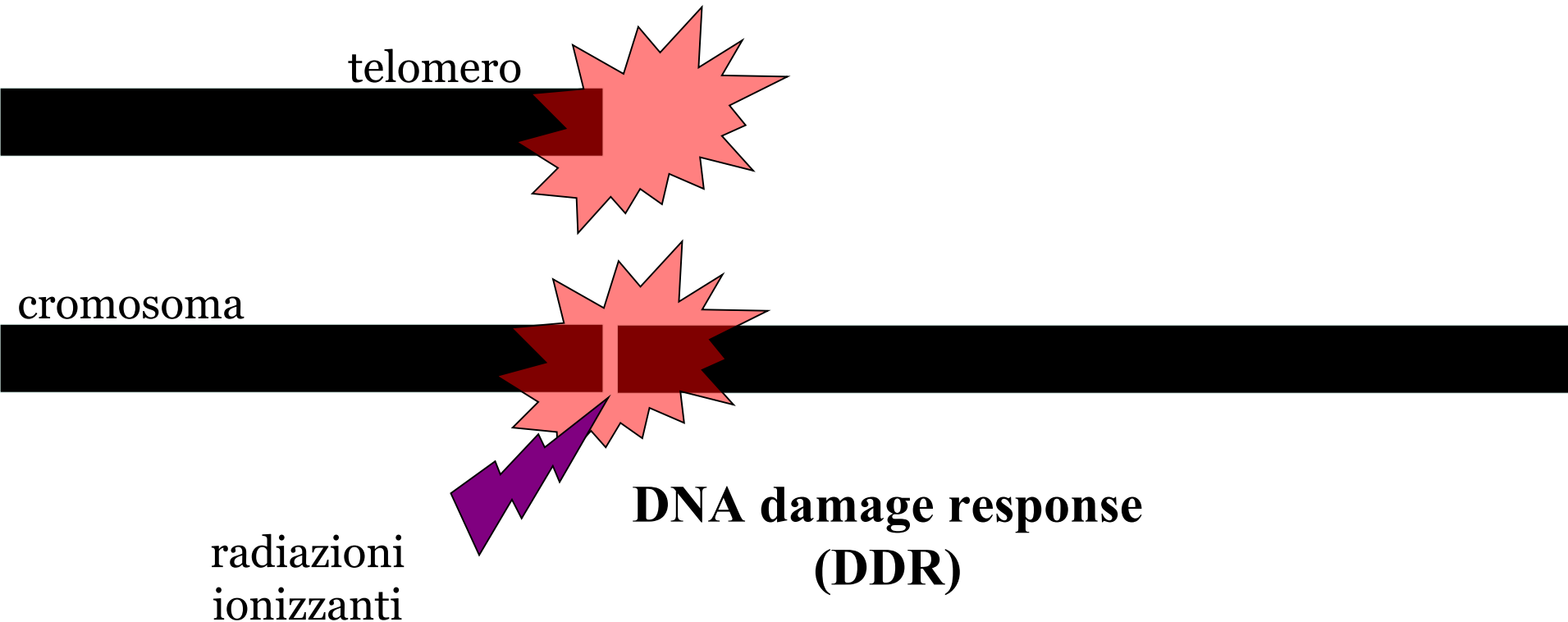


cromosoma

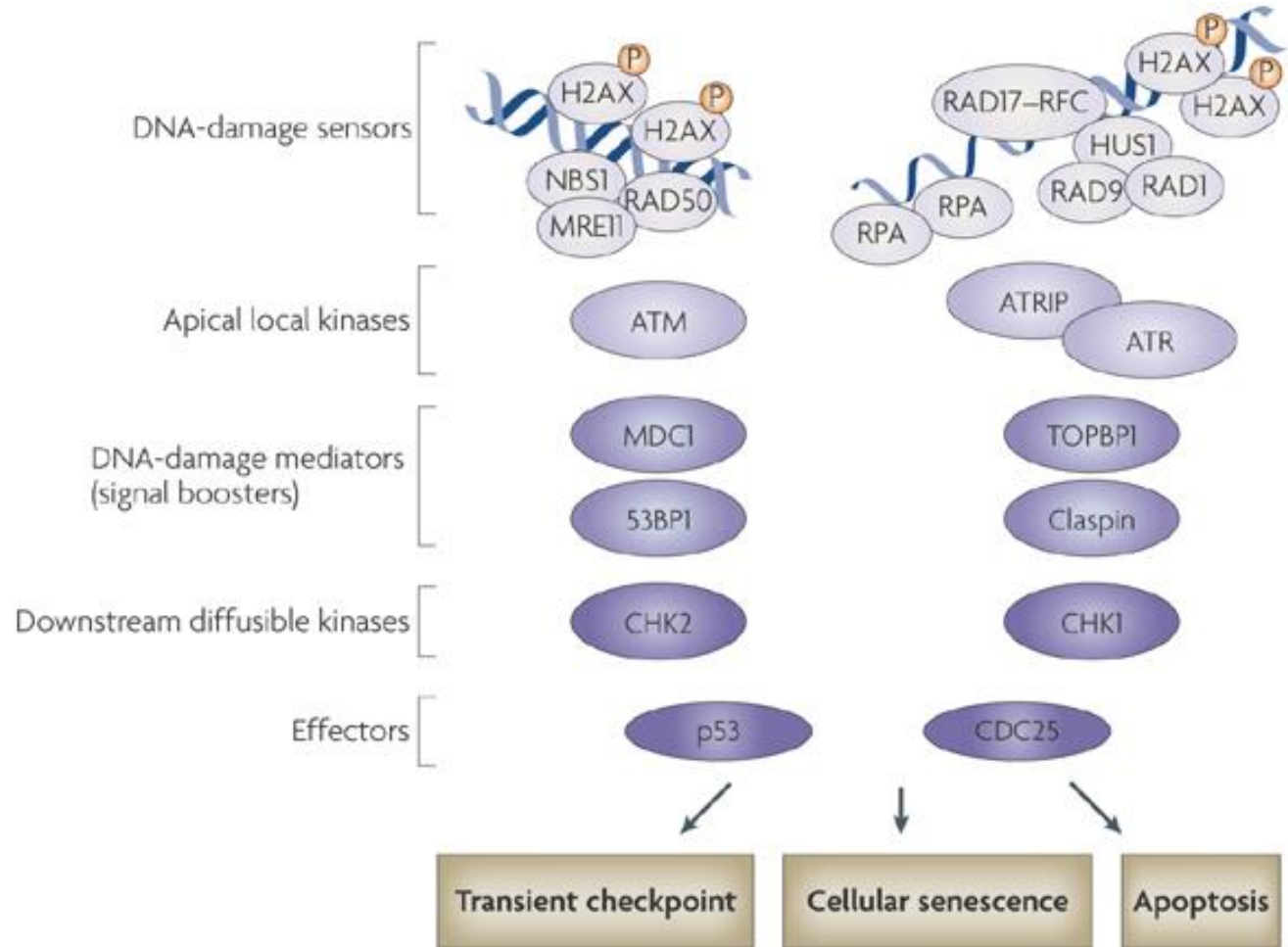
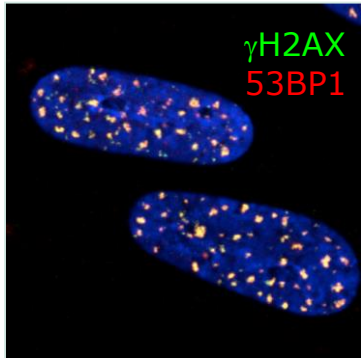




La senescenza cellulare è assimilabile alla risposta cellulare al danno al DNA?



II DNA Damage Response (DDR)

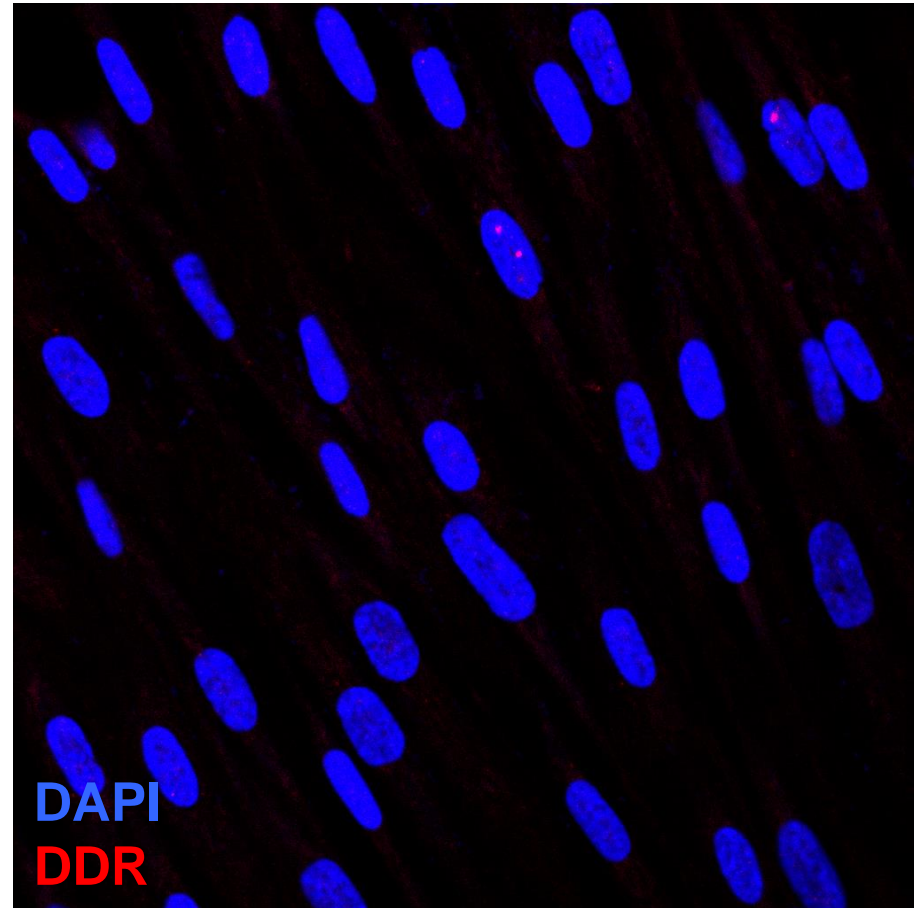


Nature Reviews | **Cancer**

d'Adda di Fagagna F. *Nature Reviews in Cancer*, 2008

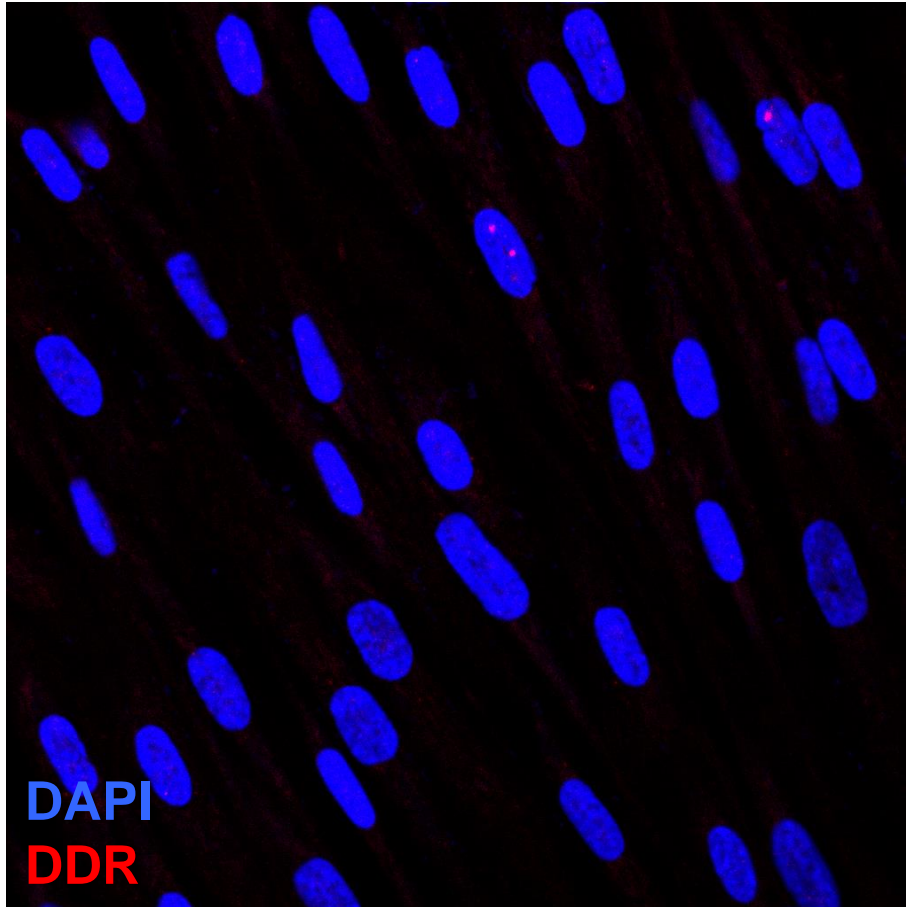
L'attivazione del DDR è facile da individuare

Fibroblasti umani

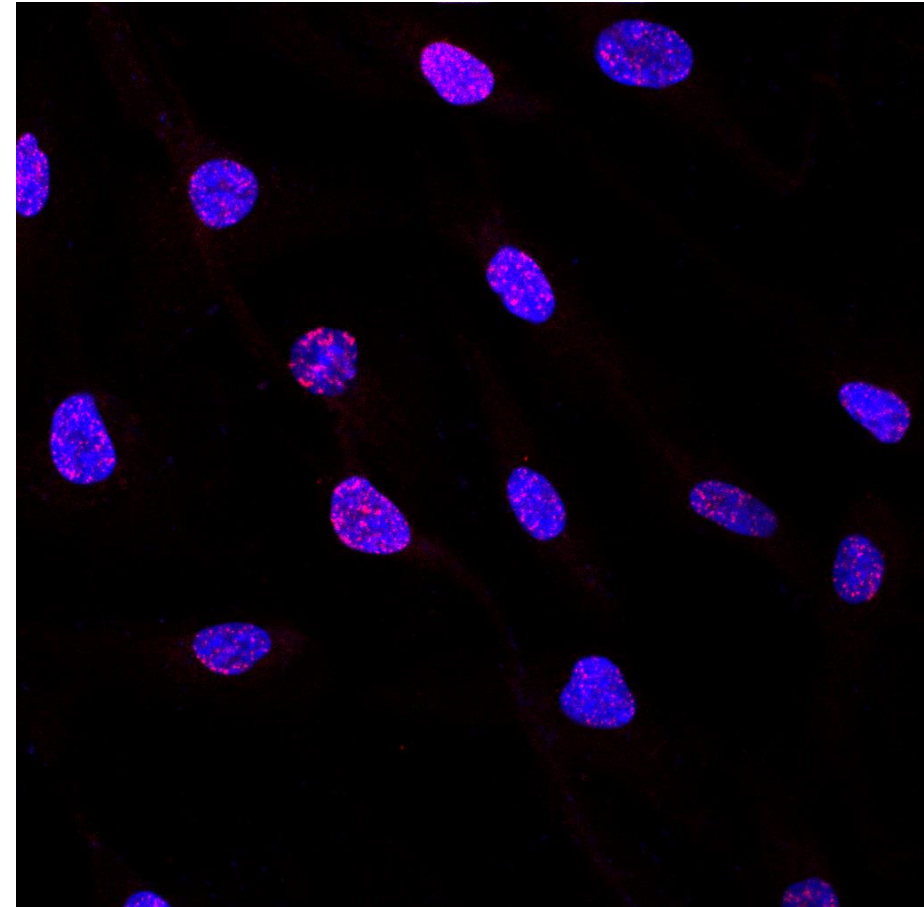


L'attivazione del DDR è facile da individuare

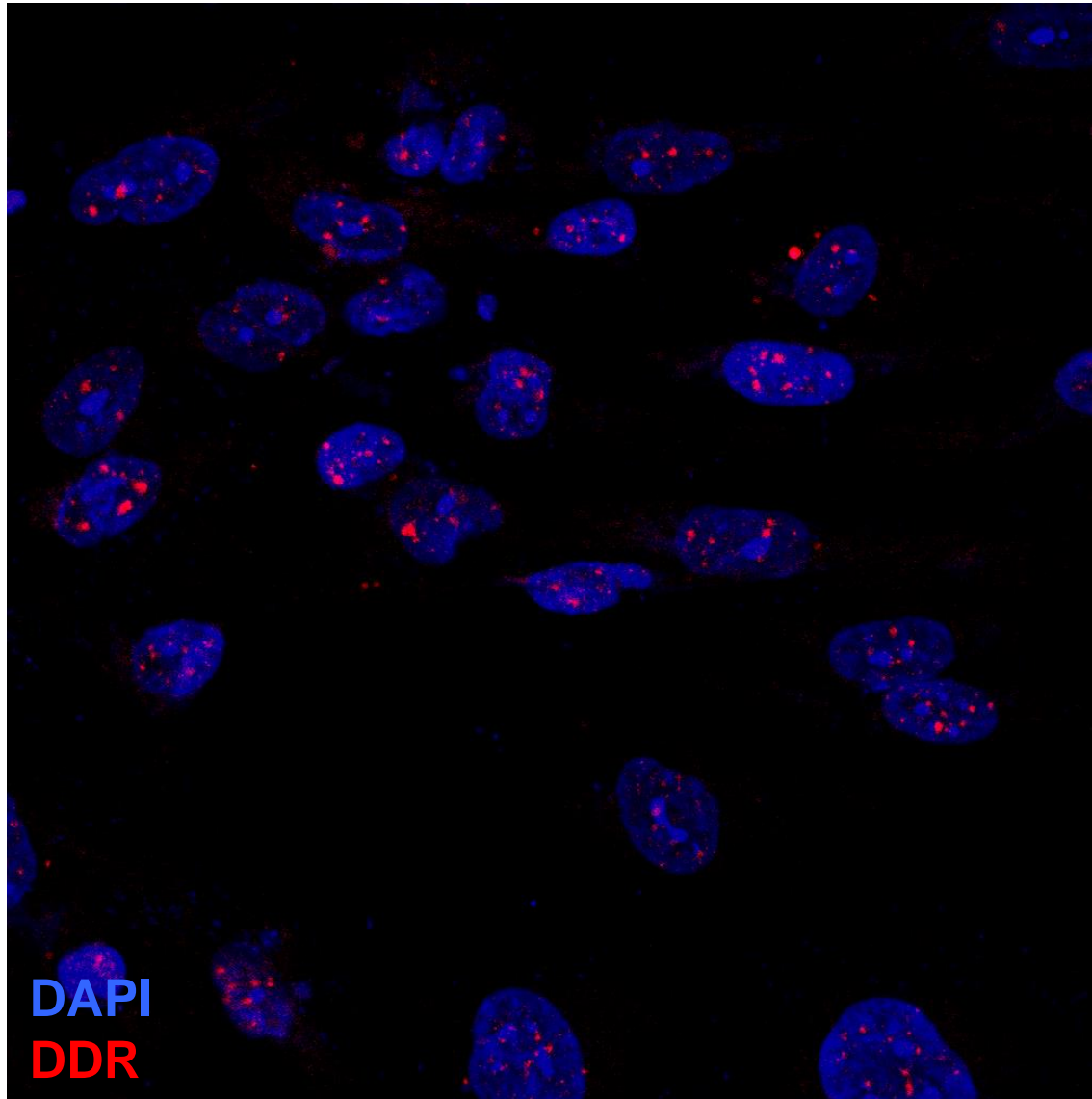
Fibroblasti umani



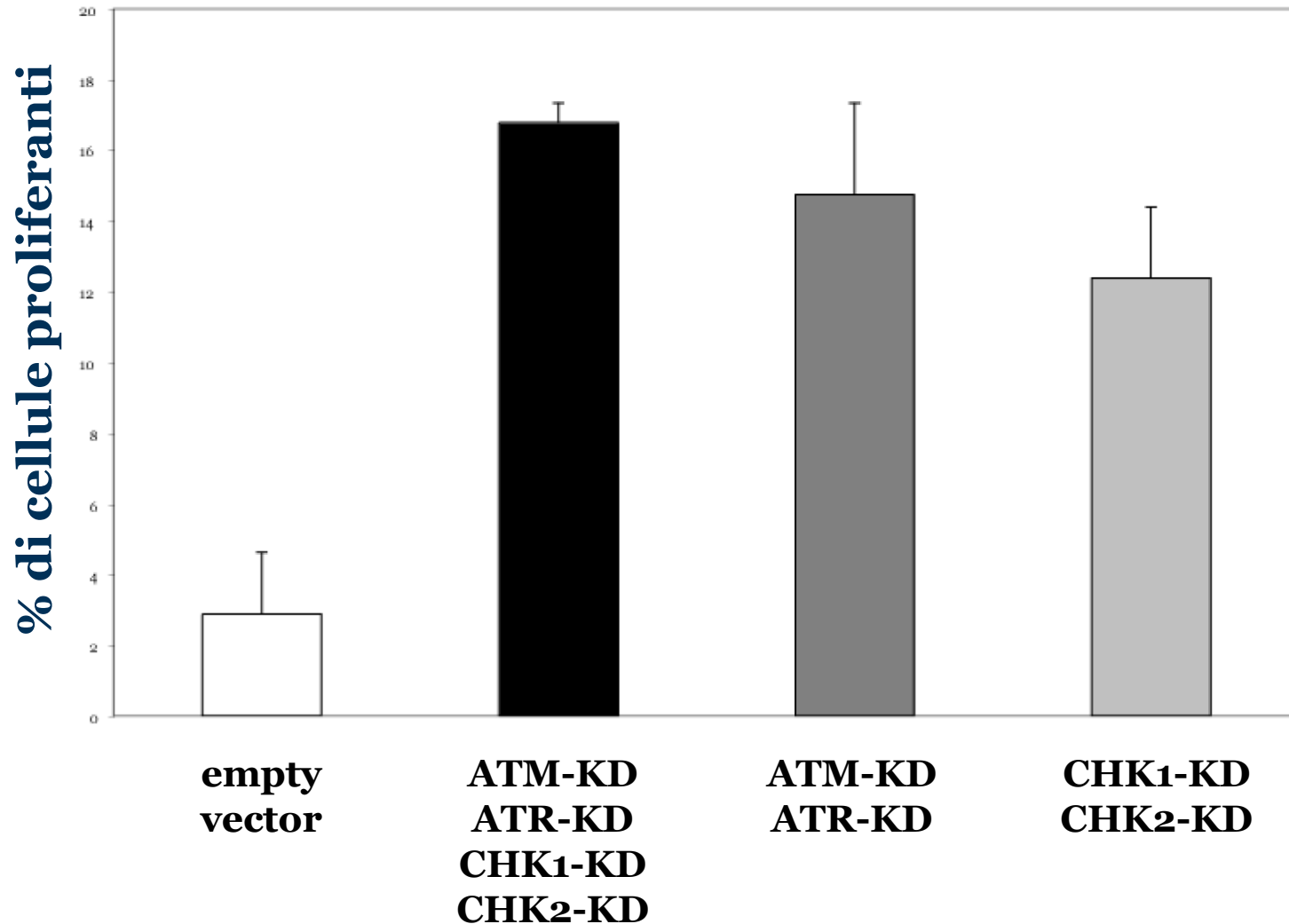
Fibroblasti umani irradiati



Il DDR è attivo in cellule senescenti

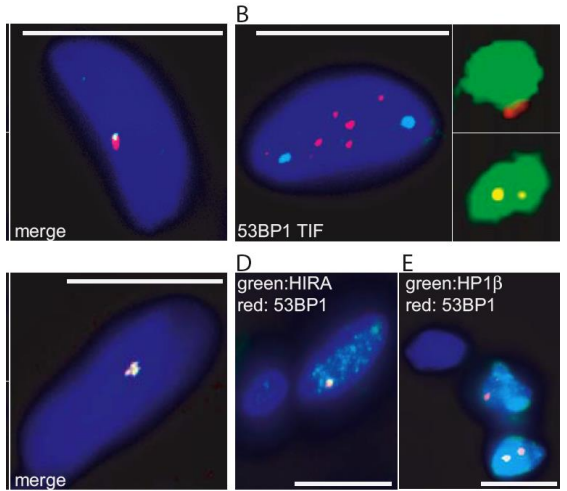
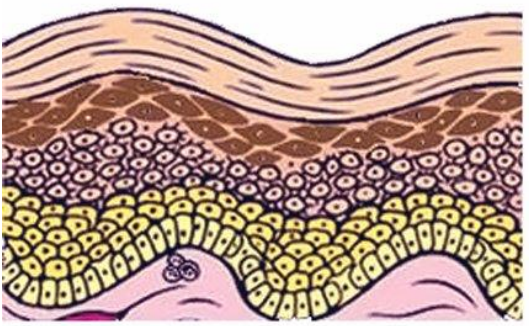


L'inattivazione del DDR permette alle cellule senescenti di proliferare di nuovo



Gli stessi allarmi molecolari (DDR) si accendono anche nelle cellule dei primati anziani soprattutto ai telomeri

Pelle



Herbig et al., *Science*, 2006

Evolutivamente parlando

Se l'invecchiamento è causato dall'arresto della proliferazione indotto dal DNA Damage Response, perché abbiamo un sistema che ci fa invecchiare?

Evolutivamente parlando

Se l'invecchiamento è causato dall'arresto della proliferazione indotto dal DNA Damage Response, perché abbiamo un sistema che ci fa invecchiare?

Se l'evoluzione l'ha selezionato, ci deve essere un vantaggio ...

I nei della pelle hanno un DDR attivo

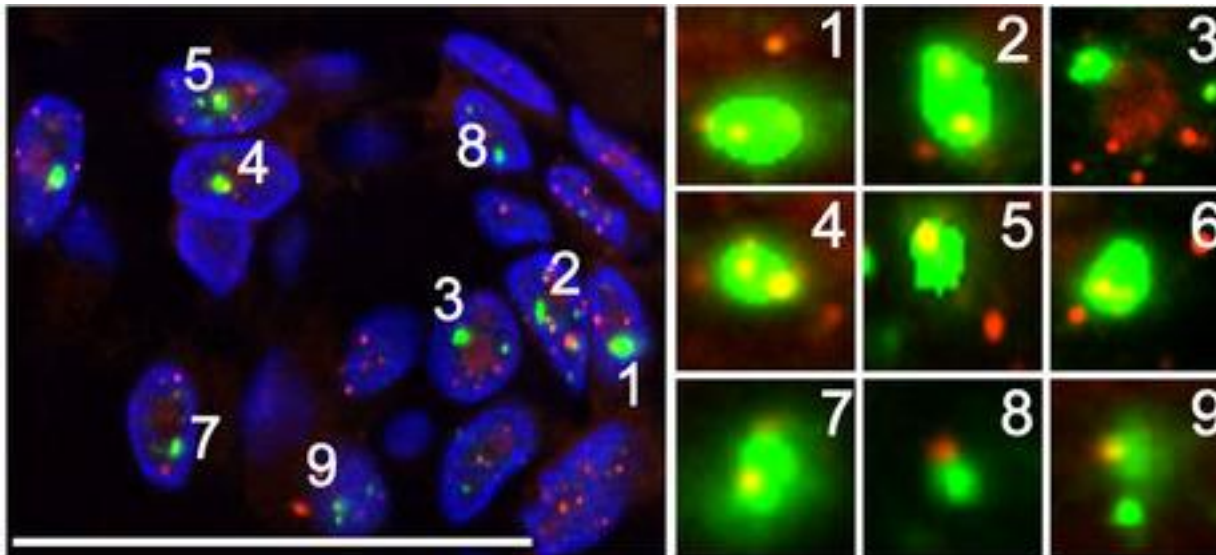


Neo

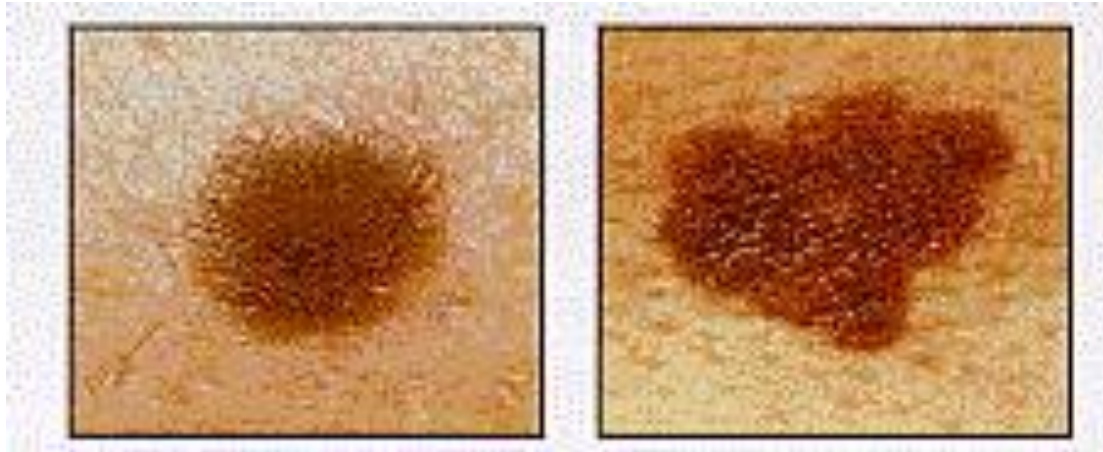
I nei della pelle hanno un DDR attivo



Neo

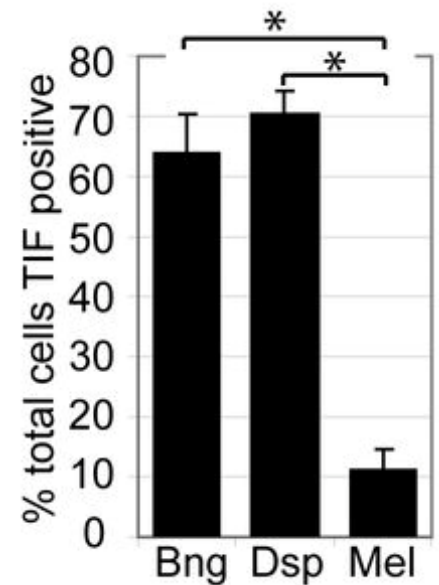
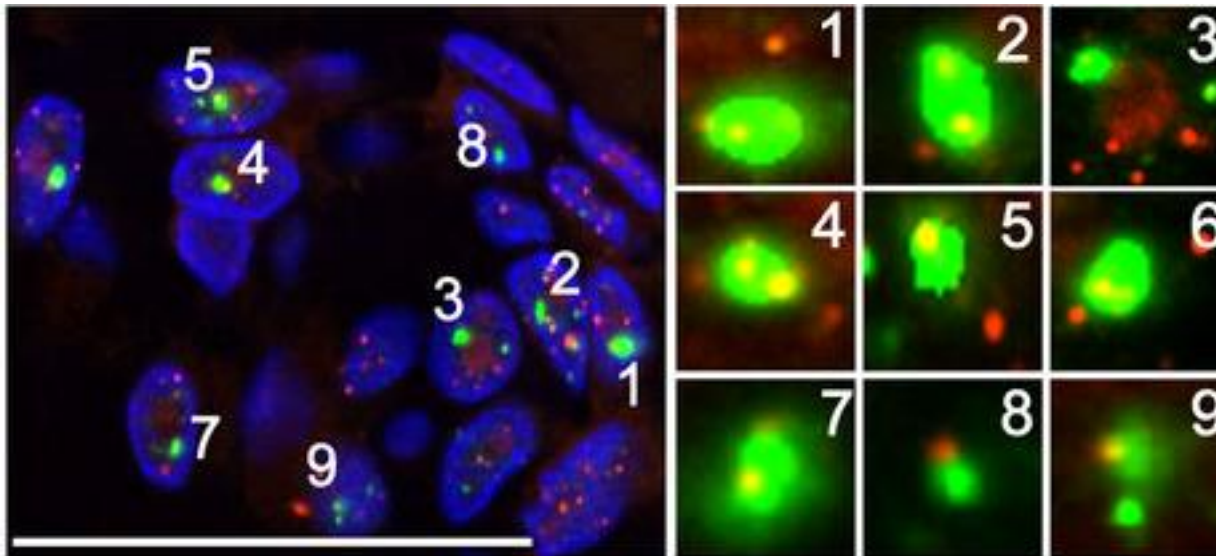


I nei della pelle hanno un DDR attivo



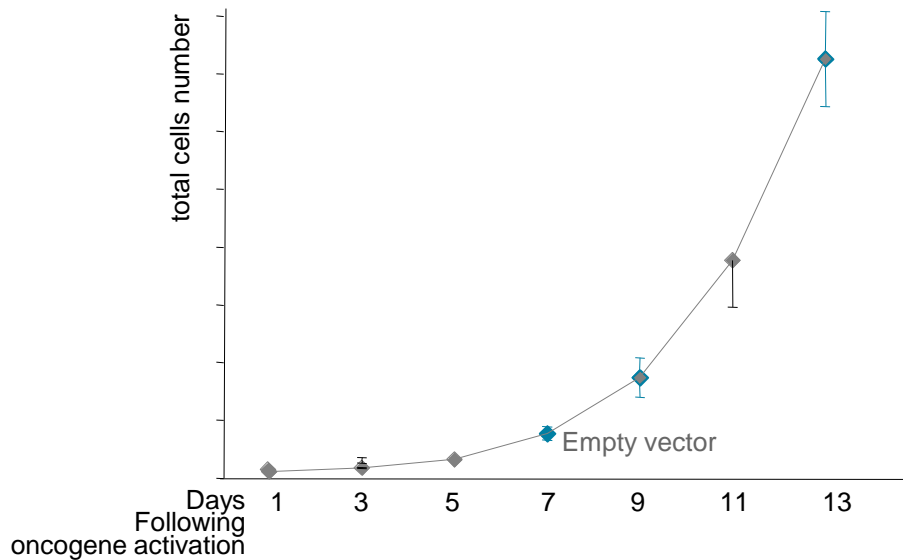
Neo

Melanoma

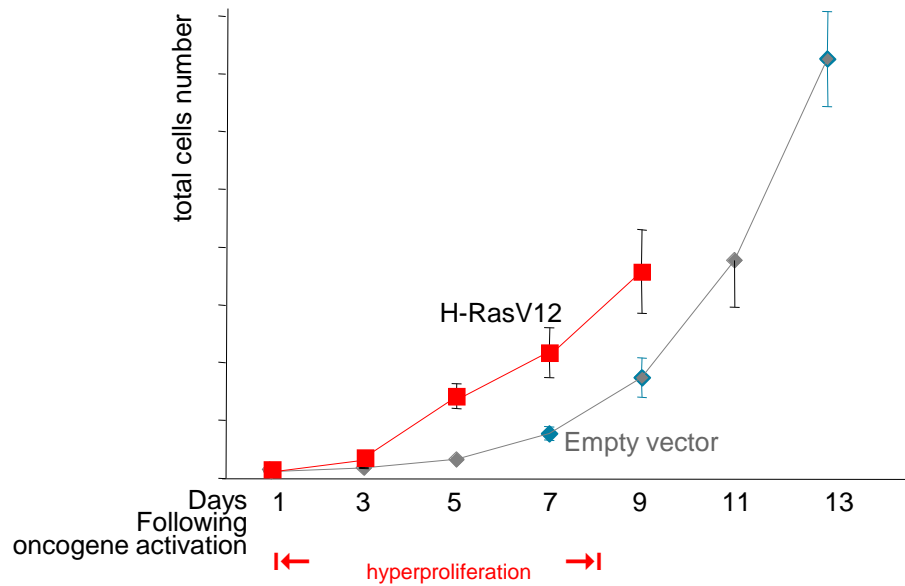


La senescenza cellulare ci protegge dai tumori!

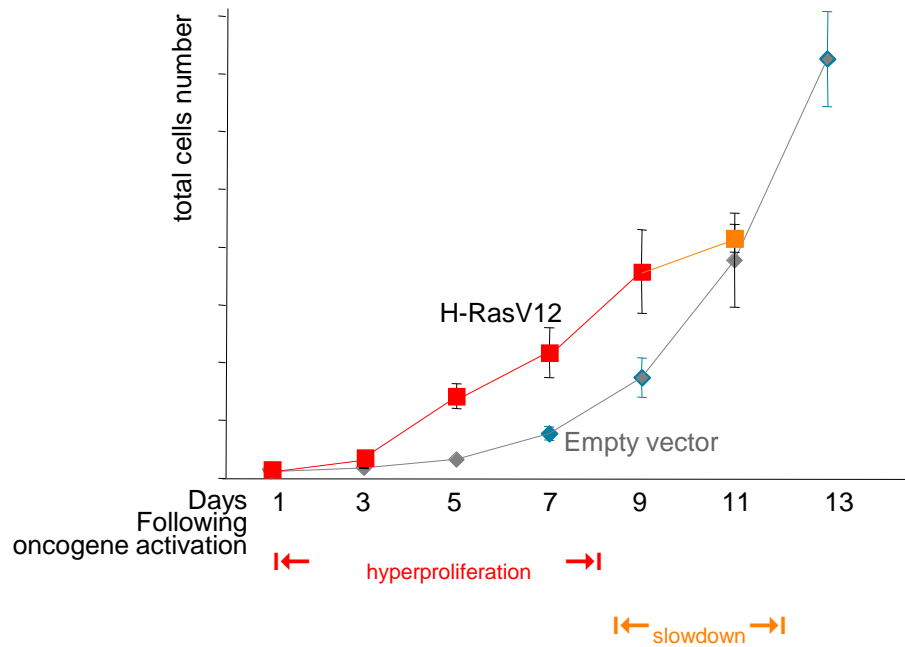
Cosa accade quando un oncogene si attiva in una cellula normale umana?



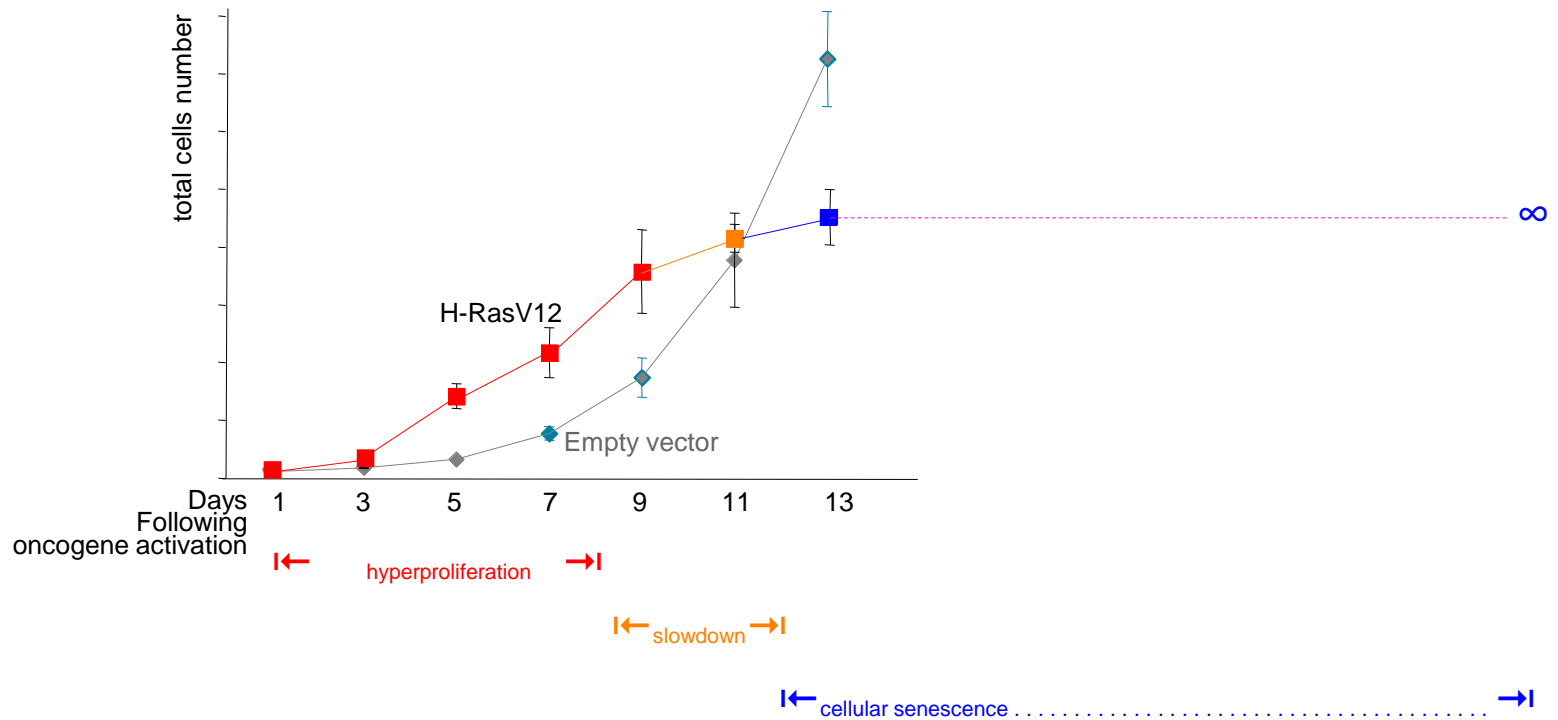
Cosa accade quando un oncogene si attiva in una cellula normale umana?



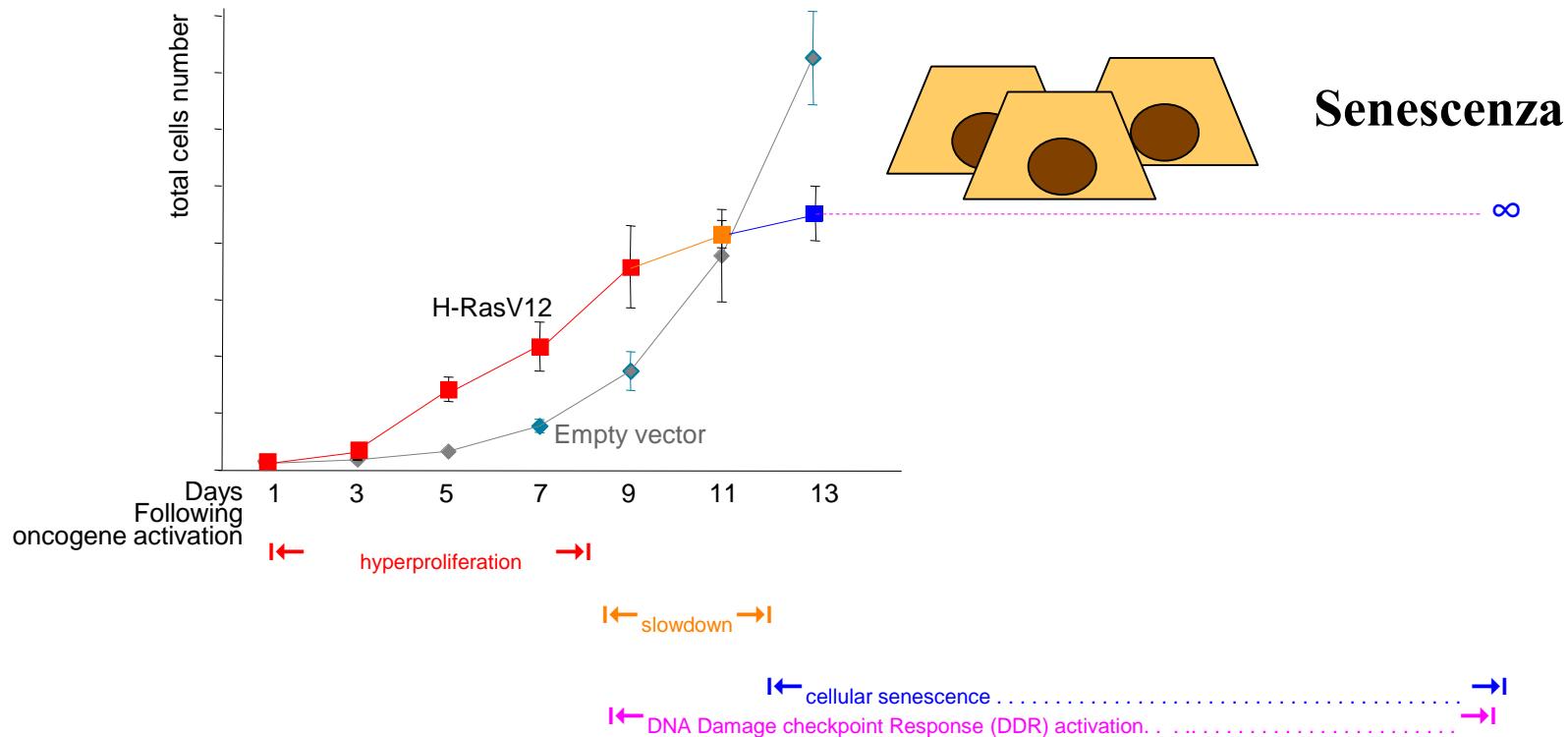
Cosa accade quando un oncogene si attiva in una cellula normale umana?



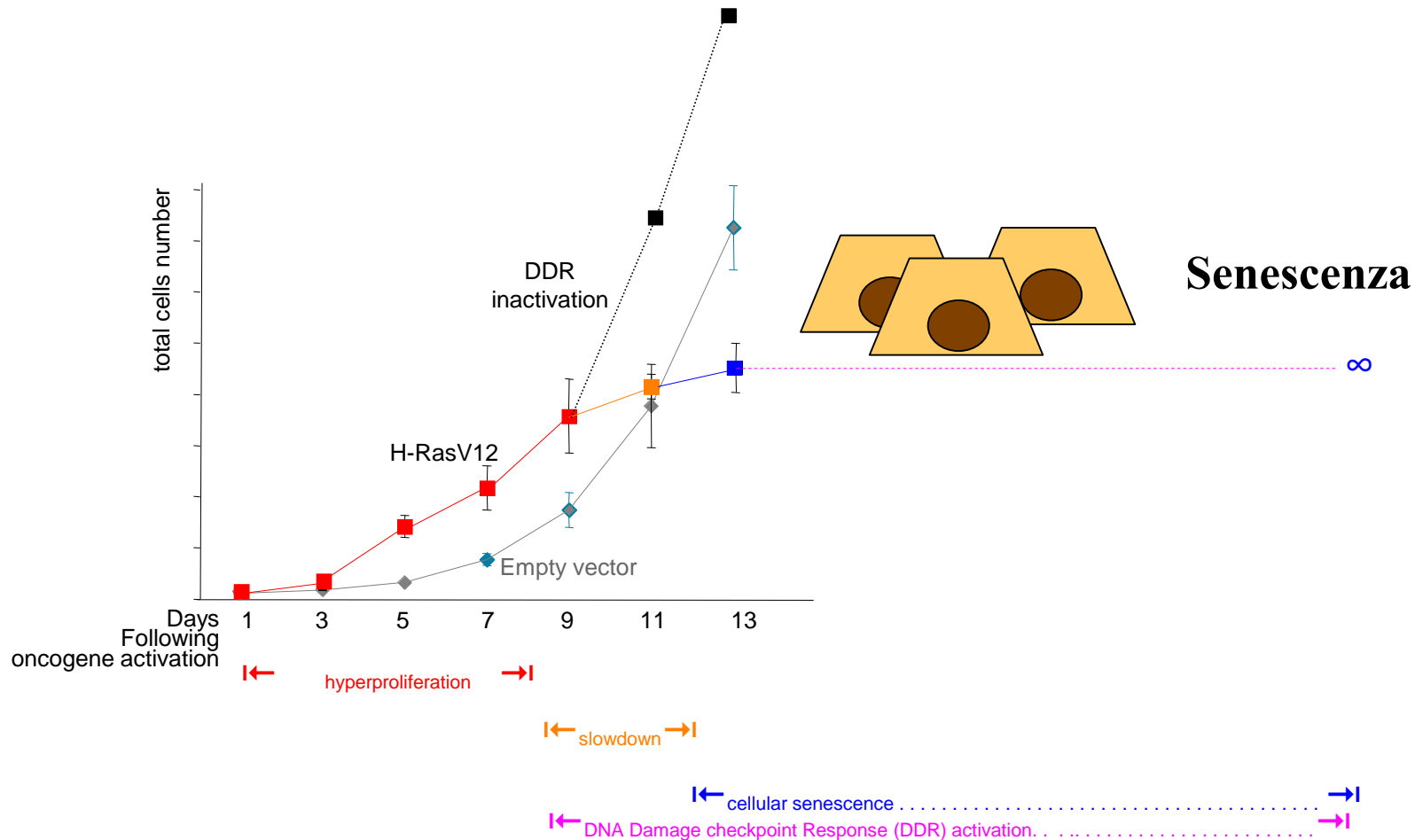
Cosa accade quando un oncogene si attiva in una cellula normale umana?



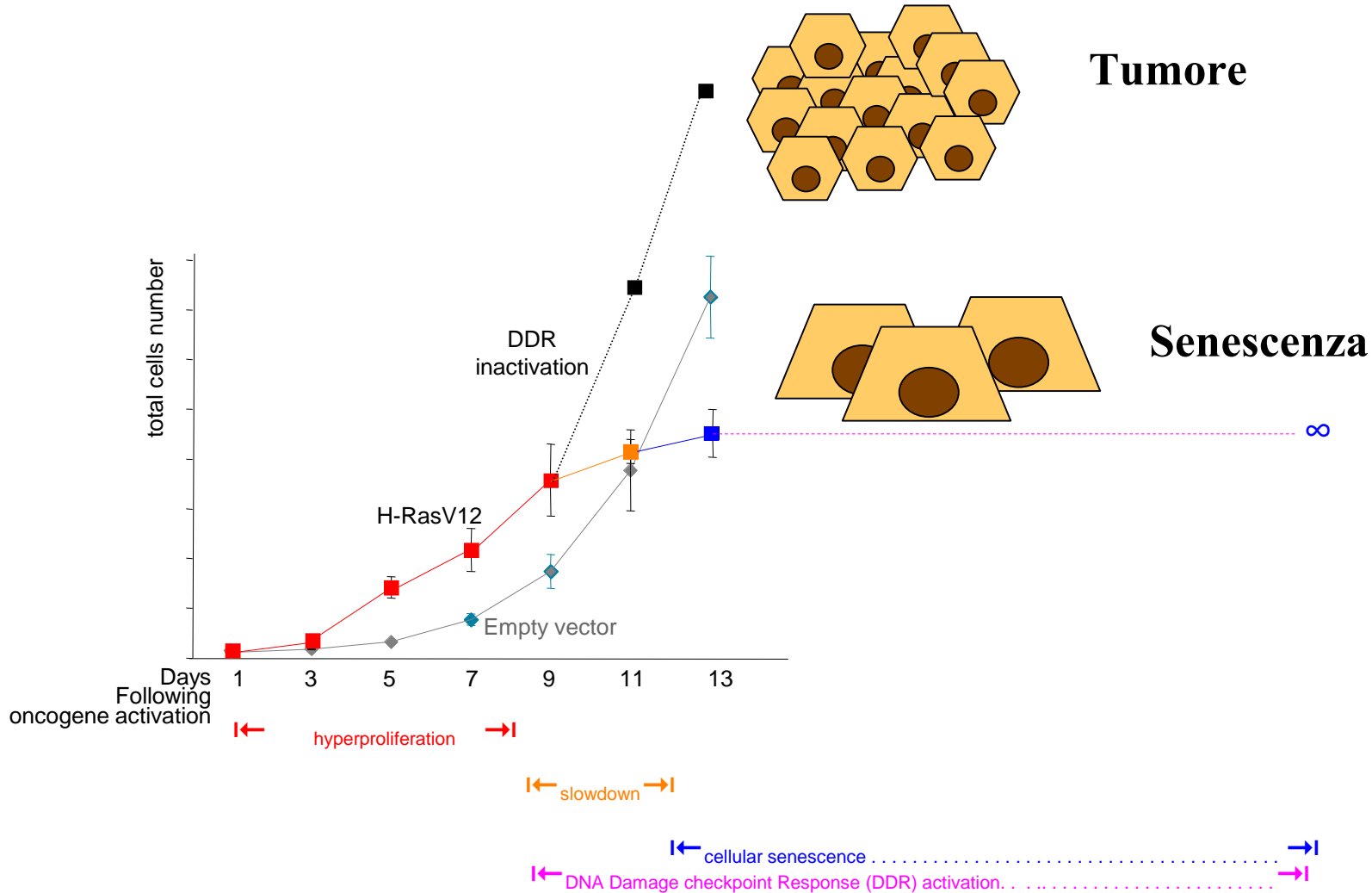
Cosa accade quando un oncogene si attiva in una cellula normale umana?



Cosa accade quando un oncogene si attiva in una cellula normale umana?



Cosa accade quando un oncogene si attiva in una cellula normale umana?



L'attivazione di un oncogene causa la piena attivazione del DDR

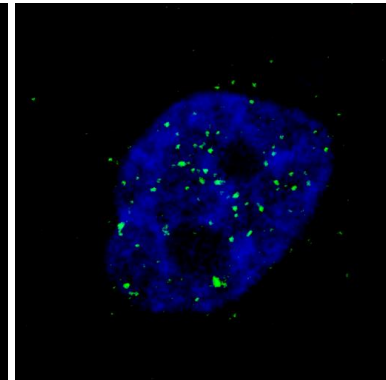
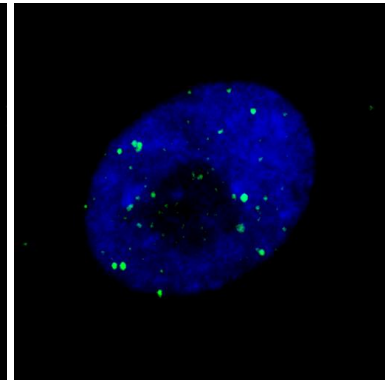
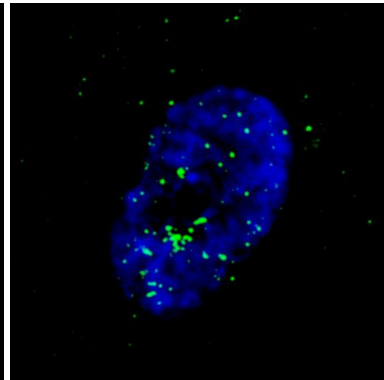
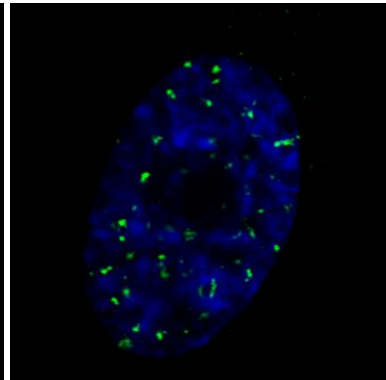
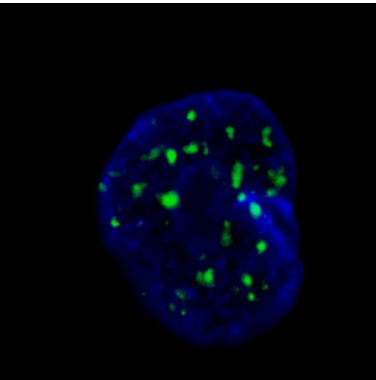
ATM pS1981

NBS1

ATR

ATRIP

RPA



Q 7 % ± 1
S 84 % ± 1

Q 6 % ± 2
S 73 % ± 3

Q 20 % ± 9
S 85 % ± 2

Q 27 % ± 1
S 89 % ± 1

Q 5 % ± 2
S 87 % ± 5

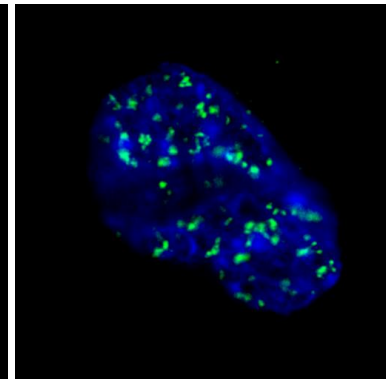
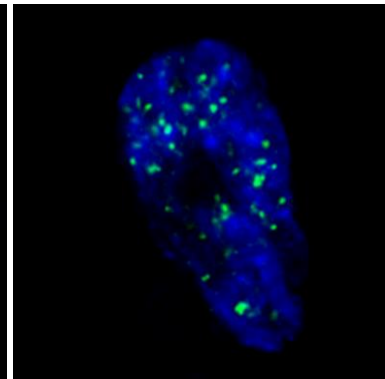
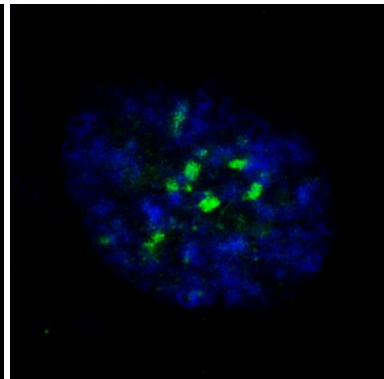
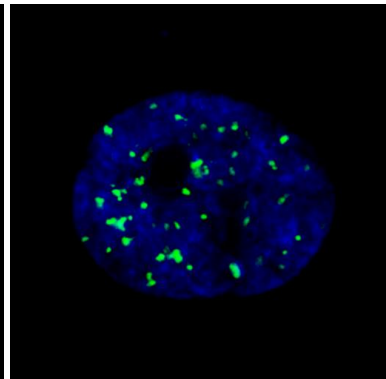
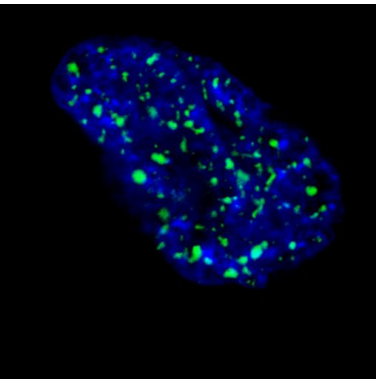
pS/TQ

53BP1

MDC1

SMC1 pS966

γ-H2AX



Q 4 % ± 1
S 85 % ± 3

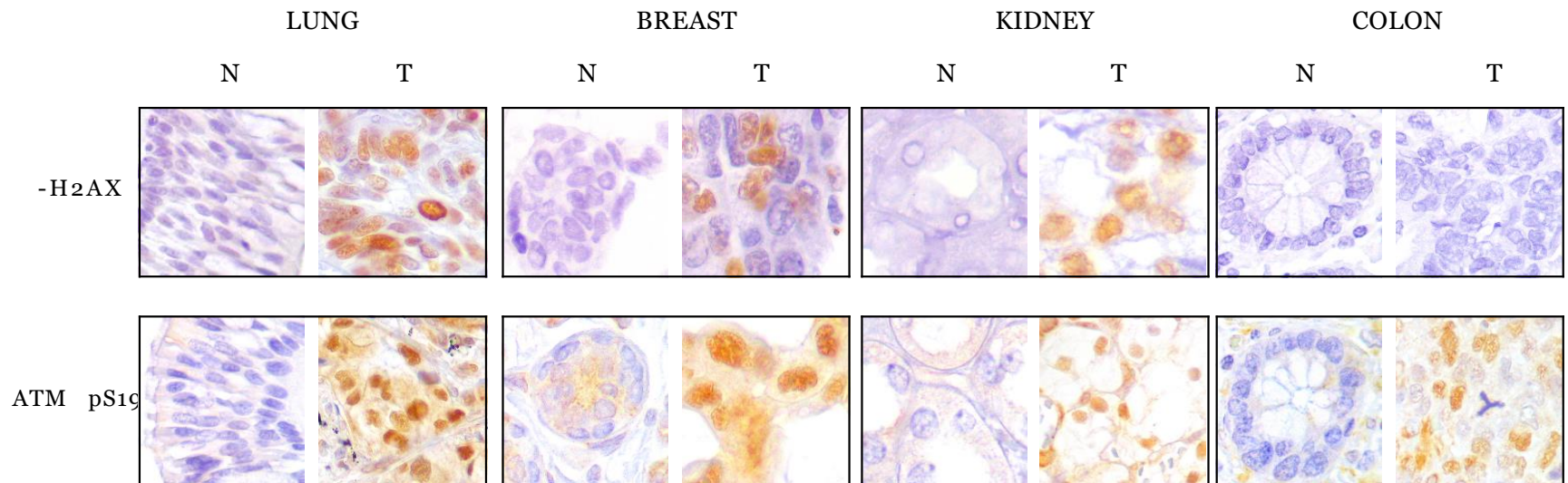
Q 3 % ± 1
S 84 % ± 7

Q 1 % ± 1
S 70 % ± 3

Q 9 % ± 2
S 77 % ± 8

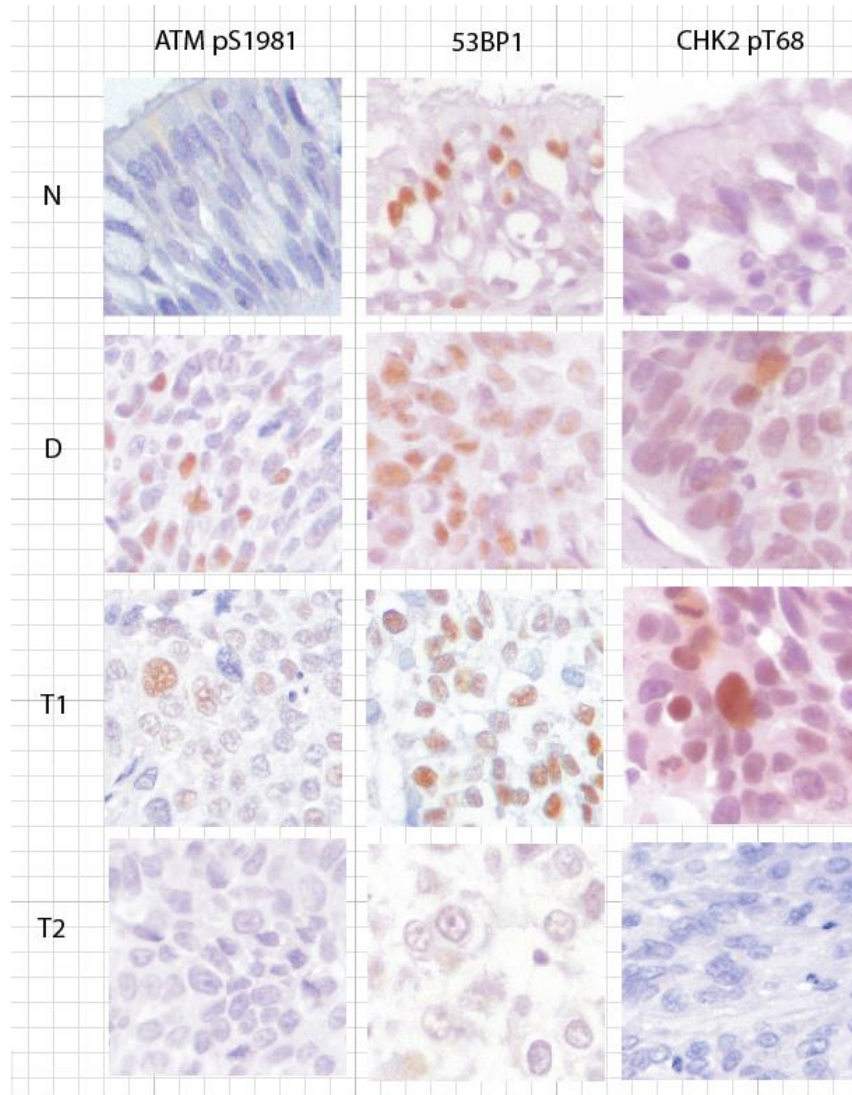
Q 4 % ± 2
S 84 % ± 4

Il DDR è attivo nei tumori umani



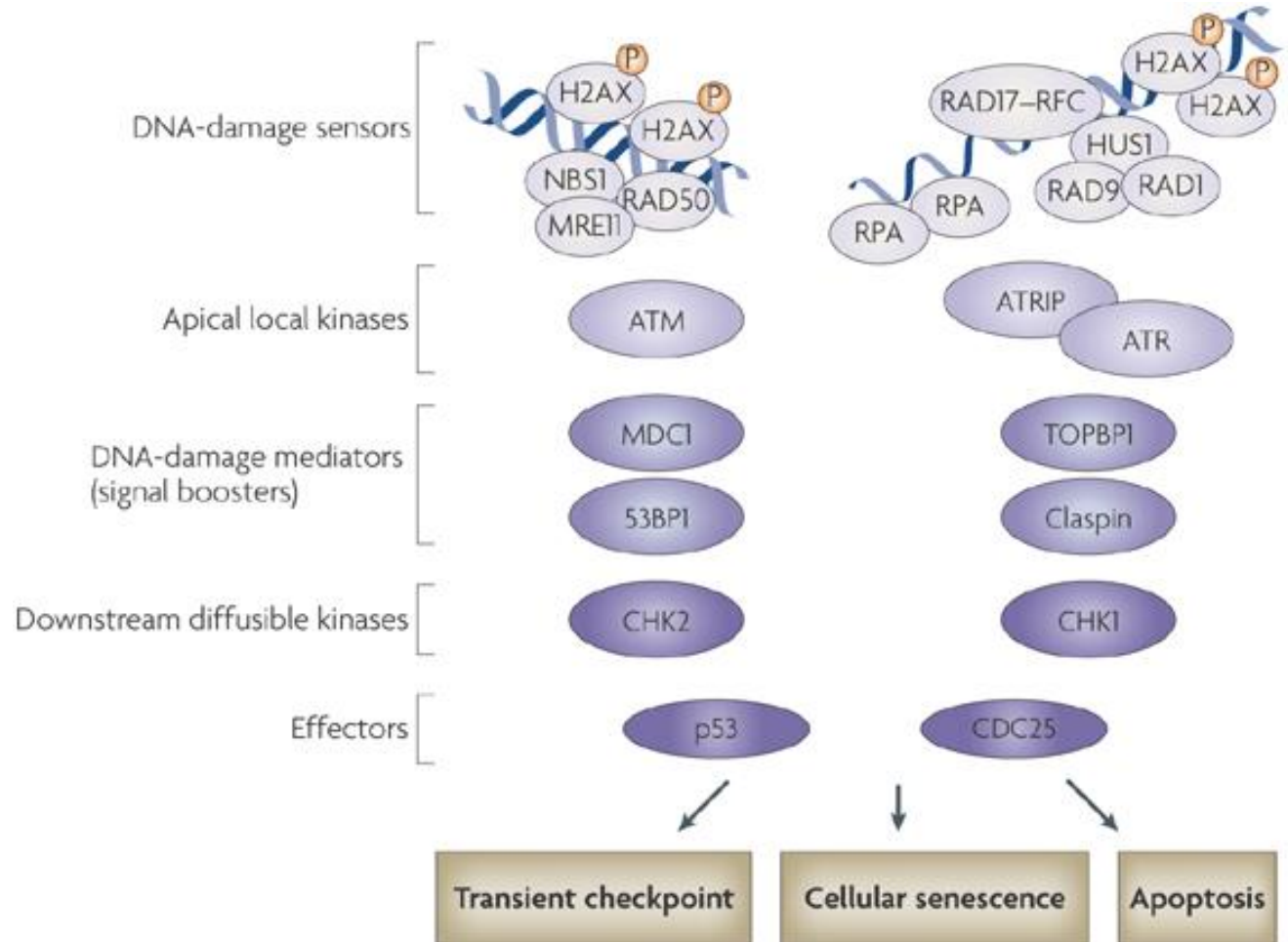
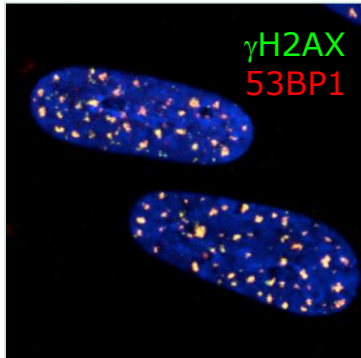
Nuciforo P. et al. *Carcinogenesis* 2007

Gli allarmi molecolari del DDR vengono persi nella progressione tumorale umana



Nuciforo P. et al.
Carcinogenesis 2007

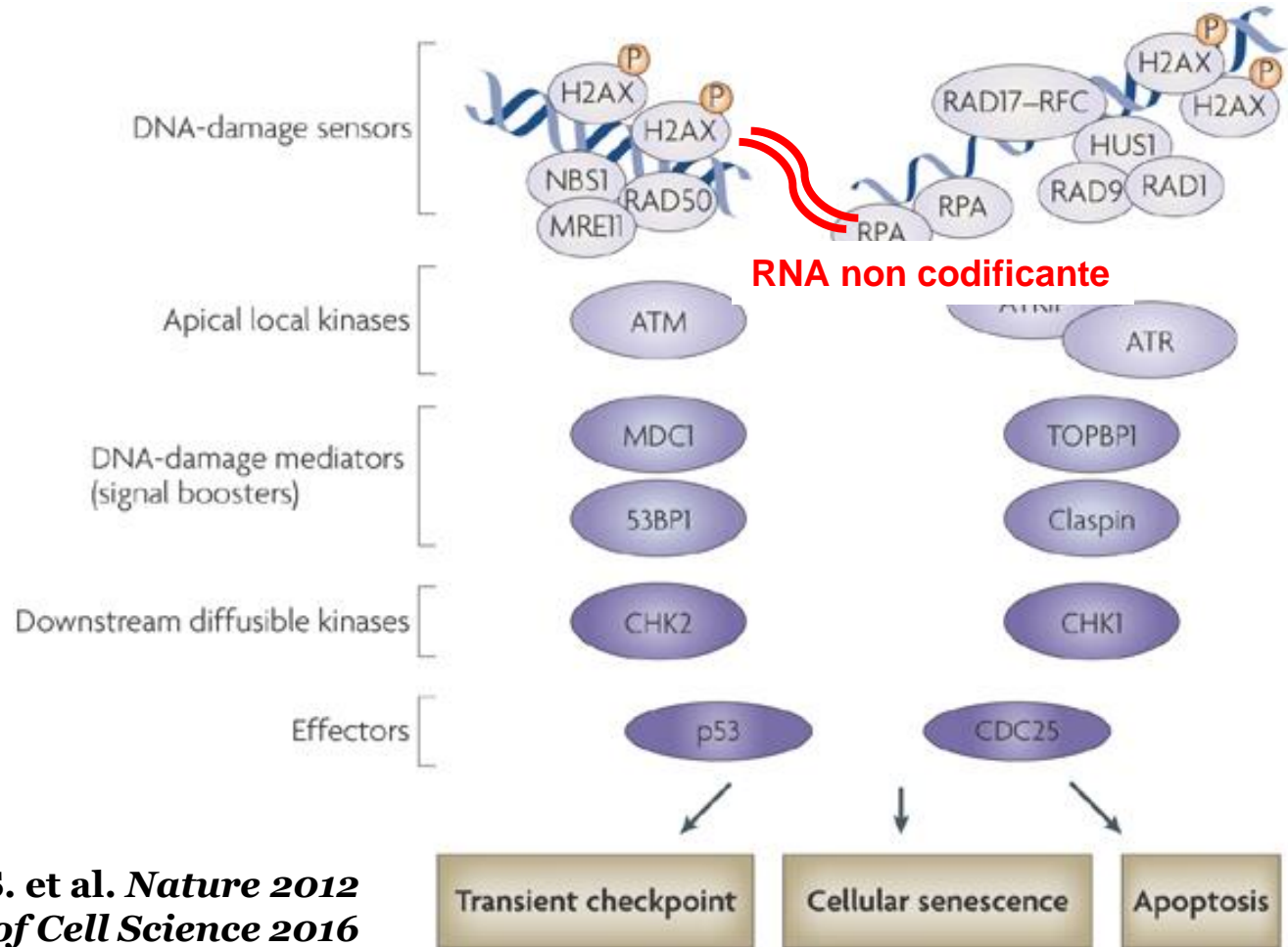
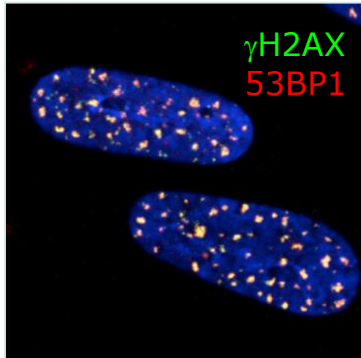
II DNA Damage Response (DDR)



Nature Reviews | **Cancer**

d'Adda di Fagagna F. *Nature Reviews in Cancer*, 2008

Il DNA Damage Response (DDR)



Francia S. et al. *Nature* 2012

Francia S. et al. *Journal of Cell Science* 2016

Michelini F. et al. *Nature Cell Biology* 2017

Nature Reviews | **Cancer**

d'Adda di Fagagna F. *Nature Reviews in Cancer*, 2008

Ringraziamenti

Postdoc:

Julio Aguado
Giuseppina
D'Alessandro
Sofia Francia
Alessandro Galbiati
Ubaldo Gioia
Fabio Pessina
Francesca Rossiello
Sara Sepe
Sheetal Sharma
Valerio Vitelli

PhD Students:

Jones-Weinert Corey
Alessia di Lillo
Sara Tavella

Lab manager:

Valentina Matti

Membri passati:

Marek Adamowicz (*Postdoc at [University of Sussex, Brighton, UK](#)*)
Aurora Cerutti (*Postdoc at [NKI, Amsterdam, The Netherlands](#)*)
Raffaella Di Micco (*Principal Investigator at [San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy](#)*)
Miriana Dobрева (*Sanofi*)
Matteo Formenti (*Technician at Ludwig Institute for Cancer Research, Brussels, Belgium*)
Marzia Fumagalli (*Intellectual Property Associate at [TTFactor](#)*)
Fabio Iannelli (*Bioinformatician at IFOM*)
Flavia Micheli
Muege Ogrunc (*Scientific project manager in Synlab*)
Leonid Schneider
Marie Sgandurra (*Lab scientist, Université de Lausanne, CH*)
Lucia Spath (*Italian Coast Guard Officer*)
Gabriele Sulli (*Postdoc at [Salk Institute, La Jolla, USA](#)*)
Jelena Vermezovic (*Postdoc in IFOM*)

IFOM facilities

Tutti i nostri
collaboratori nel
mondo

Informazioni utili:

**attestati, materiali,
archivio videolezioni,
calendario**

1. Informazioni e supporto

**Per informazioni contatta il tuo consulente personale
vai su pearson.it/consulenti-personali**

**Per problemi tecnici contatta il nostro supporto
pearson.com/supporto**

2. Attestati di partecipazione

Novità!

Per ottenere **l'attestato di partecipazione**, valido ai fini della certificazione delle ore di formazione obbligatoria:

1.

**Vai su pearson.it/place
e rispondi ad alcune
semplici domande di controllo**

2.

**In caso di esito positivo al questionario,
scarica subito l'attestato**

3. Tutti i materiali e le videolezioni registrate disponibili sulla Pearson Education Library:



4. I prossimi appuntamenti su pearson.it/pearson-academy

La Pearson Academy su Facebook

Seguiteci su Facebook!

Potrete restare aggiornati sui prossimi appuntamenti di formazione, ricevere articoli, approfondimenti, notizie sulla scuola in Italia e nel mondo, e molto altro. E potrete naturalmente condividere quello che vi piace o lasciare commenti.

Pagina Fan

Pearson Academy – Italia



Facebook page for Pearson Academy - Italia. The page features the Pearson Academy logo and a cover photo of a smiling woman with long blonde hair making an 'OK' hand gesture. The main post is titled "#CartadelDocente Per la tua formazione, scegli l'esperienza di Pearson!" and includes text about the Carta del Docente and a 500 Euro bonus. The post has 24 shares and a comment box.

Pearson Academy - Italia
@PearsonAcademyItalia

Home
Informazioni
Foto
Recensioni
Persone a cui piace
Post
Servizi
Offerte
Gestisci tab
[Crea una Pagina](#)

Pearson Academy - Italia
3 febbraio alle ore 16:30 · €

#CartadelDocente Per la tua formazione, scegli l'esperienza di Pearson! Scopri le proposte per cui è possibile utilizzare la Carta del Docente e il relativo bonus di 500 Euro messo a disposizione dal MIUR per l'aggiornamento professionale.

Carta del Docente: le proposte Pearson
Pearson Italia è inclusa nell'elenco degli enti accreditati dal MIUR per la formazione del personale docente. In questa pagina potrete conoscere e acquistare tutte le proposte di formazione Pearson per cui è possibile...
IT.PEARSON.COM

Mi piace · Commenta · Condividi

Martina Nordio e altri 20

24 condivisioni

Scrivi un commento...

Mostra tutti

**Grazie per la
partecipazione!**

IMPARARE SEMPRE