

## **Dottorato**

Food Sciences

## **Titolo**

Genomica funzionale e bioinformatica per l'identificazione di marcatori molecolari del destino cellulare per lo sviluppo di sistemi diagnostici e di monitoraggio

## **Proponente tutor**

Maria Luisa Chiusano

## **Obiettivi del progetto di ricerca nel triennio e collaborazioni interdisciplinari**

Il progetto mira all'identificazione di marcatori caratterizzanti i processi molecolari attivati in risposta a specifici stimoli esterni in differenti sistemi cellulari (dall'uomo ai microorganismi), e la loro evoluzione funzionale. Lo scopo è identificare peculiarità o aspetti comuni per definire il destino cellulare e, quindi, per lo sviluppo di tecniche molecolari mirate e sensibili per fini diagnostici e di monitoraggio di utilità nel settore delle *food sciences*. I risultati saranno quindi utili per la diagnostica in sistemi cellulari esposti a sostanze bioattive per saggiarne gli effetti, ad esempio vitalità, stress, stazionarietà, tossicità, e di predirne il destino (sopravvivenza, morte), quindi, per lo sviluppo di biosensori, e per il monitoraggio della qualità di vita in bioreattori.

L'approccio sarà principalmente basato sull'implementazione di una piattaforma bioinformatica per la collezione di dati risultanti da esperimenti di analisi di genomica funzionale condotti in differenti sistemi biologici. Mediante comparativa di *pattern* di espressione genica e analisi di processi molecolari delineati dai dati collezionati in piattaforma, sarà possibile identificare similarità e peculiarità in contesti cellulari eterogenei in risposta ad insulti di varia natura, come quelli da esposizione a composti tossici o sostanze bioattive, fattori di stress, altri eventi-interventi controllabili, permettendo l'identificazione di marcatori generali o specifici della risposta attivata, dello status cellulare e della sua evoluzione. Inoltre, grazie ad approcci comparativi, l'analisi dei dati in piattaforma consentirà il trasferimento di informazioni molecolari da specie e per fenomeni più studiati ad altri sistemi biologici, meno conosciuti, ma di interesse per le *food sciences* (dagli animali ai microorganismi). Lo studio, quindi, aprirà la strada allo sviluppo di metodologie molecolari puntuali, specifiche e sensibili, volte al riconoscimento della risposta cellulare per applicazioni innovative nel settore. I risultati consentiranno lo sviluppo di dispositivi per diagnosi precoce della risposta in sistemi cellulari semplici e complessi, utilizzabili come bio-sensori, in grado di rilevare salubrità, tossicità e/o bioattività di sostanze e composti di interesse nel settore alimentare, ma fornirà anche strategie molecolari per il monitoraggio della qualità di vita di sistemi biologici controllabili e controllati di pertinenza nel settore, ad esempio in analisi di microbioma ed in ambienti di crescita quali i bioreattori.

**Multidisciplinarietà:** sono necessarie e previste collaborazioni con esperti di sistemi cellulari distinti, di *signalling* molecolare, di *modelling* computazionale, di statistica.

Segue la lista dei gruppi italiani già in collaborazione con la Prof. Chiusano e con cui si intende interagire per la realizzazione del progetto:

-Dott. De Alteris (Dip.di Biologia, Università Federico II) per colture cellulari di lieviti e procarioti.

-Dott. Ianora e Dott. Sansone (Stazione Zoologica Anton Dohrn, Napoli) per colture cellulari di mammiferi ed organismi marini.

- Prof. Mazzoleni e Dott. Giannino (Dip. di Agraria, Università Federico II), per il *modelling* della crescita e del destino cellulare.

### **Elementi di innovazione e/o originalità del progetto rispetto allo stato dell'arte**

La morte cellulare e le risposte allo stress possono essere peculiari in differenti regni della vita, dagli animali, alle piante, ai funghi, ai procarioti. Morte e destino cellulare sono oggetto di numerosi e diversificati studi innovativi e pionieristici nei mammiferi con propositi diagnostici e prognostici. La risposta allo stress biotico e abiotico è diffusamente oggetto di interesse in piante, in organismi eucarioti unicellulari, nei procarioti, a scopo medico, agrario, biotecnologico ed industriale. Studi del microbioma stanno evidenziando la complessità delle relazioni strutturali e funzionali in sistemi biologici integrati e costituiti da elevata biodiversità, e studi del comportamento di una specie in ambiente controllato sono a tutt'oggi oggetto di notevole interesse per la migliore comprensione di fenomeni come la saturazione delle curve di crescita e la prevenzione o diagnosi precoce di possibili inneschi di mortalità cellulare. Tuttavia, l'identificazione di processi chiave che caratterizzino lo status e l'evoluzione dei sistemi cellulari a partire, ad esempio, da analisi funzionali, richiede studi con tecnologie innovative, che si avvalgano di approcci "omici" e di tecnologie bioinformatiche, e competenze differenziate e approfondite dei processi cellulari attivabili in specifici sistemi (dall'uomo ai microorganismi). Per la vastità delle tipologie investigative e la specializzazione delle competenze richieste sono rari gli studi comparativi dell'espressione genica in sistemi diversi in risposta a stimoli simili, rendendo il trasferimento di informazioni da sistemi ben studiati a sistemi meno conosciuti ostico e poco esplorato.

Ricerche recenti in collaborazione con il gruppo della Dott. Ianora e dott. Sansone, della Stazione Zoologica Anton Dohrn di Napoli, hanno portato il responsabile scientifico del progetto ad una proposta di brevetto per dispositivi biotecnologici per la predizione del destino cellulare in cellule di mammiferi da analisi di espressione genica, in estensione per applicazione in altri sistemi animali. In questo ambito, l'obiettivo è ora evidenziare tratti comuni e distintivi di risposte di attivazione genica in seguito all'esposizione agli stessi insulti in differenti sistemi cellulari, allo scopo di identificare processi biologici chiave, comuni o distintivi tra specie, per la determinazione precoce di risposte attivate nelle cellule che possano essere diagnostiche della qualità di vita e predittive del destino cellulare.

### **Finanziamenti inerenti il progetto da utilizzare a copertura delle spese di ricerca**

-Progetto bandiera della Stazione Zoologica per l'allestimento di infrastrutture Bioinformatiche.

-Research Grant agreement con la startup innovativa NOSELF s.r.l. per finanziamento di 15K

-Research collaboration con l'Università di Kyoto per sviluppo software per analisi bioinformatiche

### **Collaborazioni con istituzioni straniere pronte ad ospitalità per attività nell'ambito del progetto proposto:**

-Department of Genetic Engineering, Irapuato, Guanajuato, Mexico – Dr Martin Heil

-Instituto Portugues de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E. – Dr Joao Oliveira

- Utrecht University – Prof. Max Rietkerk
- Kyoto University – Dr Chris Vincenot
- University of Valencia – Dr Antonio Granell

## **PhD Course Food Sciences**

### **Title**

Functional genomics and bioinformatics for the identification of cell fate molecular markers to implement diagnostic and monitoring devices.

### **Potential tutor**

Maria Luisa Chiusano

### **Objectives and multidisciplinary collaborations**

The project aims to the identification of markers that could trace the molecular processes which are activated in response to specific external stimuli in different cell systems (from human to microorganisms) and their functional evolution. The aims are to identify peculiarities and common aspects to define cell fate and, therefore, the implementation of sensitive molecular technologies useful for diagnostics and monitoring in the frame of *food sciences*. This is useful for diagnostic in cell systems exposed to bioactive compounds to evaluate their effects, for example, viability, stress, induction of stationary status, toxicity and to predict cell fate (survival or death), therefore for biosensors and for monitoring the quality of life in bioreactors.

The approach will be based on the implementation of a bioinformatics platform to collect results from functional genomics experiments in different biological systems. By comparative approaches on gene expression patterns and analyses of molecular processes on the data in the platform, it will be possible to identify similarities and peculiarities in heterogeneous cell context in their response to varied stimuli, like those from exposure to toxic or bioactive compounds, stress factors, other events-actions which can be controlled and monitored, permitting the identification of general or specific markers of the activated response, of the cellular status and its evolution.

Moreover, thanks to comparative approaches, the data analyses will allow the transfer of molecular information from most studied species or processes to other biological systems, of interest in food sciences (from animals to microorganisms). This will therefore pave the way to implement specific and sensitive molecular methodologies, aiming to the early detection of the molecular responses for innovative applications in the field. This will allow the development of tools and devices for early diagnosis of life quality of simple and complex cell systems, to be used as biosensors, able to trace healthy, toxicity and/or bioactivity of compounds of interest in food sciences. The results will also provide information fundamental for molecular strategies for monitoring life quality of biosystems relevant in the field, for instance in microbial analyses and in controlled growth environments, like in bioreactors.

**Multidisciplinarity:** it is necessary to collaborate with experts in different cell systems, in molecular signaling, in computational modelling, in statistics.

The following is the list of italian groups already in collaborations with Prof. Chiusano and main reasons for the interaction with at least these groups are also summarized:

- Dott. De Alteris (Dept of Biologia, University Federico II) for what yeast and prokaryotes cell cultures
- Dott. Ianora and Dott. Sansone (Stazione Zoologica Anton Dohrn, Naples) for mammala and marine systems cell cultures;

- Prof. Mazzoleni and Dott. Giannino (Dept. of Agraria, University Federico II), for what concerns modelling of cell growth and fate.

### **Progress beyond the state of the art**

Cell death and cell stress responses may be peculiar to members of different life kingdoms, from animal to plants, to fungi, to prokaryotes. Cell death and fate are being consistently studied with innovative approaches and pioneering efforts in mammals, for diagnostic and prognostic purposes. Stress response in abiotic or biotic conditions are widely studied in plants and in cell culture of unicellular eukaryotic cultures and prokaryotes for medical, agriculture, biotechnological and industrial purposes. Microbiome studies are highlighting the complexity of structural and functional relationships in integrated biological systems which are endowed of a high biodiversity, and studies in controlled environments are today objective of widespread interest for a better understanding of phenomena related to growth rate decrease or saturation of growth curves and prevention or early diagnosis of possible death causing events. Nevertheless, the identification of key processes that could characterize the status and the evolution of cell systems considering, as examples, functional analyses, requires the study with innovative technologies exploiting “omics” approaches and bioinformatics technologies, accompanied by diverse competences and deep knowledge of the cell processes involved in specific living systems (from human to microorganisms).

Because of the variety of investigations, the peculiarities, the specialized expertises that are required to analyze different systems, rare are the studies that attempt comparative analyses of gene expression responses under similar stimuli in diverse species. This makes information transfer from well-known systems to less investigated ones hard and under exploited.

Recent collaborations with the group of Dott. Ianora and Dott. Sansone at Stazione Zoologica Anton Dohrn, Naples, brought to a patenting proposal for prediction of cell fate in animal cells considering gene expression, which is being expanded in alternative animal systems. In this framework, the aim is to depict common and peculiar responses to exposure to the same insults in different cell systems, to collect omics data from gene expression responses and identify key similar or peculiar processes for early detection of crucial responses from cells, useful for monitoring life quality and cell fate.

### **Research fundings**

-Progetto bandiera of Stazione Zoologica for the organization of Bioinformatics infrastructure.

-Research Grant agreement with the startup NOSELF s.r.l. per finanziamento di 15K

-Research collaboration with University of Kyoto for bioinformatics software implementation.

### **Collaboration with foreign institutions available for hosting the student:**

-Department of Genetic Engineering, Irapuato, Guanajuato, Mexico – Dr Martin Heil

-Instituto Portugues de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil E.P.E. – Dr Joao Oliveira

-Utrecht University – Prof. Max Rietkerk

-Kyoto University – Dr Chris Vincenot

-University of Valencia – Antonio Granell

