

sciens

the
giovanniARMENISE
HARVARD foundation

IT IS WITH GREAT PLEASURE THAT I INTRODUCE
THE INAUGURAL ISSUE OF SCIENS
THE FOUNDATION'S BIENNIAL NEWSLETTER



Photo: Graham Ramsay

E' CON GRANDE PIACERE CHE VI PRESENTO
IL PRIMO NUMERO DI SCIENS
LA NEWSLETTER SEMESTRALE DELLA FONDAZIONE

E' con grande piacere che Vi presento il primo numero di *Sciens*, la newsletter della Fondazione Giovanni Armenise-Harvard che avrà cadenza semestrale.

Lo scopo di *Sciens* è quello di informare delle attività in corso tutti gli scienziati coinvolti nei programmi della Fondazione. Al fine di favorire ulteriormente la reciproca comprensione, *Sciens* sarà pubblicata bilingue, in inglese e in italiano. Una più approfondita descrizione di tutti i programmi della Fondazione, a partire dal 1995, anno della sua formazione, sarà fornita in un rapporto quinquennale che sarà disponibile dal prossimo anno.

L'anno accademico 2000 è chiaramente stato il più significativo per la Fondazione finora. Oltre a portare avanti il sostegno alla ricerca presso i quattro centri scientifici a Harvard, i programmi di collaborazione presso cinque importanti centri italiani, e oltre ad aver selezionato quattro nuovi borsisti Armenise-Harvard, abbiamo anche scelto i nostri primi due vincitori della borsa di studio Armenise-Harvard per giornalisti scientifici, e abbiamo tenuto il nostro Quarto Simposio Annuale e due conferenze. Ma l'evento più importante dell'anno è stato l'aver intitolato uno dei più antichi e nobili edifici nel "Quadrangle" della Harvard Medical School al nome del Conte Auletta Armenise, in riconoscimento della sua straordinaria saggezza e della sua generosità a favore della scienza. L'Armenise Building resta espressione permanente della lunga collaborazione tra il Conte Auletta e la Harvard University.

It is with great pleasure that I introduce the inaugural issue of *Sciens*, the Foundation's biennial newsletter.

The goal of *Sciens* is to inform all of the scientists who are involved in the programs of the Giovanni Armenise-Harvard Foundation about on-going activities. In order to enhance mutual understanding, *Sciens* will be published both in English and Italian. A more comprehensive description of the Foundation's programs since it was formed in 1995 will be provided in a five-year report that will be available next year.

Academic year 2000 was clearly the Foundation's most significant to date. In addition to continuing support for research at four science centers at Harvard, collaborative programs at five distinguished Italian centers, and selecting four new recipients for Armenise-Harvard grants, we also selected our first two recipients of the Armenise-Harvard Science Writer Fellowships, held our Fourth Annual Symposium, and two conferences. The most impressive event of the year was the naming of one of the venerable buildings in the Harvard Medical School quadrangle in honor of Count Auletta Armenise, in recognition of his extraordinary wisdom and generosity in support of science. The Armenise Building is a permanent expression of the enduring partnership between Count Auletta and Harvard University.

Photo: Jack Foley

Dean of Harvard Medical School, Joseph B. Martin, Foundation
President, Daniel C. Tosteson and Foundation Chairman,
Count Giovanni Auletta Armenise.

CONTENTS

Welcome from Daniel C. Tosteson	1
Armenise Building Dedication	2-3
The Secrets of Synapses	4
Getting the Word Out	5
Why Cancer Cells Move	6-7
Spotlighting Proteins and Pathogens in Padua	8-9
Friend from Foe	10-11
Fourth Annual Symposium	12-13
Cellular Aging Conference	12-13
New Armenise Programs	14
A Lab of His Own	15
Armenise-Harvard Centers	3, 6, 9, 11, 14
Calendar	16

Introduzione di Daniel C. Tosteson	1
Cerimonia di dedica dell'Armenise Building	2-3
I segreti delle sinapsi	4
Trovare le parole giuste	5
Perché le cellule cancerose migrano	6-7
A Padova proteine e patogeni sotto i riflettori	8-9
Distinguere gli amici dai nemici	10-11
Quarto Simposio Annuale	12-13
Conferenza sull'invecchiamento cellulare	12-13
I nuovi programmi Armenise	14
Un laboratorio tutto suo	15
I Centri Armenise-Harvard	3, 6, 9, 11, 14
Calendario delle attività	16

CERIMONIA DI DEDICA

DI UNO DEGLI EDIFICI PRESSO LA HARVARD MEDICAL SCHOOL IN NOME DI
GIOVANNI AULETTA ARMENISE



Photo: Stu Rosner

*The Giovanni Auletta Armenise
Medical Research Building*

redazione Amanda Pullen, Alexa Mason, Cheryl King
autore Gloria Parkinson
ha collaborato Patricia Thomas
traduzione italiana Promo & Budget Advisors
grafica e impaginazione Pangaro|Beer Design
fotografia come indicato nel testo

Fondazione Giovanni Armenise-Harvard
One Renaissance Park
1135 Tremont Street, Suite 900
Boston
Massachusetts 02120
USA

tel +1 617 535 6500
fax +1 617 535 6411

www.hms.harvard.edu/armenise

Winter 2001 **V1**

s c i e n s

editors Amanda Pullen, Alexa Mason, Cheryl King
writer Gloria Parkinson
contributing writer Patricia Thomas
italian translation Promo & Budget Advisors
design & layout Pangaro|Beer Design
photography as indicated

Giovanni Armenise-Harvard Foundation
One Renaissance Park
1135 Tremont Street, Suite 900
Boston
Massachusetts 02120

tel +1 617 535 6500
fax+1 617 535 6411

www.hms.harvard.edu/armenise

THE DEDICATION OF THE ARMENISE BUILDING AT HARVARD MEDICAL SCHOOL

Neil L. Rudenstine, presidente della Harvard University, ha parlato del rispetto e dell'affetto che nutre nei confronti del conte Armenise. "Sono convinto che Nino sia una persona rara ed eccezionale: mostra sentimenti e interessi profondi, è perspicace e coltiva solidi valori morali ed etici, che gli conferiscono una visione cristallina su ciò che sia giusto e sui mezzi per ottenerlo. Inoltre, per sua stessa natura, è un uomo straordinariamente generoso, che desidera aiutare a migliorare la vita di tutte le persone del mondo". Il presidente Rudenstine ha concluso le sue considerazioni con un invito al conte Armenise. "Ci auguriamo che vorrai considerare questo edificio e questa università come la tua seconda casa lontano da quella di Roma, poiché in questo luogo tu e i tuoi cari sarete sempre i benvenuti come membri della famiglia di Harvard".

Cosa c'è quindi in un nome? L'edificio, recentemente ribattezzato "The Giovanni Auletta Armenise Medical Research Building" e sito nel cuore del campus della HMS, ricorda ai ricercatori della scienza di base che solo il meglio è soddisfacente e che senza amore non esiste alcunché.

"Cosa c'è in un nome?" chiede Giulietta nella tragedia shakespeariana, una delle più grandi storie d'amore di tutti i tempi, insieme alle passionali effusioni poetiche di Dante per Beatrice. Le grandi storie d'amore non sono però confinate alla letteratura. Anche nella vita reale il potere dell'amore può essere straordinario e, a riprova di questa affermazione, uno degli edifici del campus della Harvard Medical School è stato ribattezzato nell'estate scorsa "Giovanni Auletta Armenise Medical Research Building". In effetti, la circostanza del 17 giugno, prescelto per rendere omaggio alla visione e alla generosità del conte Giovanni Auletta Armenise, affonda le proprie radici in una storia d'amore.

Daniel C. Tosteson, presidente e CEO della Fondazione Giovanni Armenise-Harvard, nonché ex preside della Harvard Medical School, ha affermato nel proprio discorso che "In linea con le conquiste più grandiose, la Fondazione Giovanni Armenise-Harvard per la ricerca biomedica e l'agricoltura incomincia con una storia d'amore tra Nino e sua moglie Dianora". Tosteson ha continuato ricordando come inizialmente fu il tumore maligno localizzato nel cervello di Nora a portare la coppia al Massachusetts General Hospital. E non fu altro che amore ciò che spronò il sofferente Nino, dopo la morte della consorte, a infondere vita nel sogno d'amore della coppia, aiutando altre persone parimenti afflitte. È così, attraverso il potere trascendente dell'amore, fu data la luce alla Fondazione Armenise-Harvard.

Joseph B. Martin, attuale preside della Harvard Medical School, ha ricordato la moltitudine di amici e sostenitori del vasto e approfondito lavoro della Fondazione. In soli quattro anni quest'ultima ha stabilito centri Armenise presso la HMS e ha sostenuto centri simili in Italia, ha sponsorizzato programmi di ricerca che hanno previsto la collaborazione fra ricercatori americani e italiani e ha contribuito affinché Andrea Musacchio, un giovane scienziato italiano, potesse tornare in Italia per fondare il proprio laboratorio di ricerca. Inoltre, la Fondazione sponsorizza simposi internazionali, scambi didattici, e tante altre iniziative. Non solo l'impatto della generosità del conte sulla HMS è stato considerevole, ma, secondo il preside, il suo influsso sui progressi della ricerca biomedica del ventunesimo secolo potrà essere addirittura straordinario.



Photos: Lou Goodman

Top: Dr. Angelica Rudenstine, Foundation Chairman Count Giovanni Auletta Armenise, and President of Harvard University, Neil L. Rudenstine.

Center: Foundation President, Daniel C. Tosteson

Bottom: President of Harvard University, Neil L. Rudenstine and Dean of Harvard Medical School, Joseph B. Martin.

THE ARMENISE-HARVARD CENTER FOR CELLULAR NEUROBIOLOGY

Director: CARLA SHATZ, CHAIR,
DEPARTMENT OF NEUROBIOLOGY, HMS

The study of neurons is one of the most rapidly expanding areas of biomedical science. Understanding the unique architecture of the neuron and how it contributes to mental processes and motor function is key to revealing the mysteries of Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and other progressive degenerative conditions.

The Center supports a number of senior scientists and has contributed to the recruitment of the new chair of the Department of Neurobiology, Carla Shatz. The Center runs a seminar series and an annual retreat for neurobiologists. It has also hosted Italian postdoctoral fellow, Carlo Sala, for two years. (See "Teasing Out the Secrets of Synapses" on page 4.) And it is presently hosting Armenise-Harvard scholar, Charles Weitz, who is investigating gene regulation by the vertebrate circadian clock.

The Center also provides support for central computing research services and a graphics lab.

IL CENTRO ARMENISE-HARVARD PER LA NEUROBIOLOGIA CELLULARE

Direttore: CARLA SHATZ, PRESIDENTE,
DIPARTIMENTO DI NEUROBIOLOGIA, HMS

Lo studio dei neuroni è uno dei settori della biomedicina a più rapida espansione. La comprensione della particolare architettura del neurone e delle modalità con cui esso contribuisce alle funzioni cerebrali rappresenta la chiave per svelare i misteri del morbo di Parkinson, della malattia di Alzheimer e di altre patologie degenerative progressive.

Il Centro assiste diversi ricercatori senior e ha contribuito all'assunzione di Carla Shatz, il nuovo presidente del Dipartimento di Neurobiologia. Il Centro organizza una serie di seminari e un ritiro annuale per neurobiologi. Esso ha inoltre ospitato per due anni Carlo Sala, un ricercatore italiano che aveva vinto una borsa di studio (vedere anche l'articolo "Svelando i segreti delle sinapsi", a pag. 4). Il centro ospita attualmente Charles Weitz, un borsista Armenise-Harvard impegnato nello studio della regolazione genica prodotta dal ritmo circadiano dei vertebrati.

Il Centro supporta inoltre i servizi informatici centrali per la ricerca e un laboratorio di grafica.

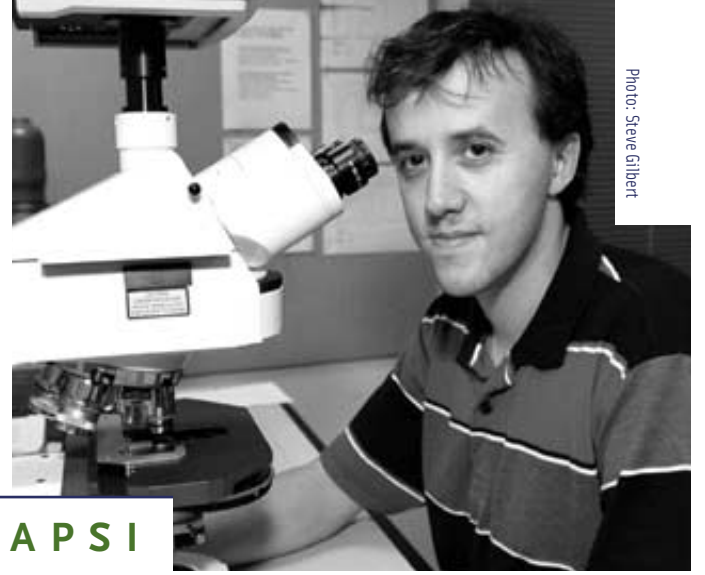
"What's in a name?" asks Shakespeare's Juliet in *Romeo and Juliet*, one of the great love stories of all time—along with Dante's poetic outpouring of passion for Beatrice. But great love stories are not limited to literature. In real life, too, the power of love can be extraordinary as evidenced this past summer when Building D on the Quad of Harvard Medical School was renamed the Giovanni Auletta Armenise Medical Research Building. For that June 17 occasion, which honored the vision and generosity of Count Giovanni Auletta Armenise, had, at its heart, a love story.

Daniel C. Tosteson, president and CEO of the Giovanni Armenise-Harvard Foundation and former dean of Harvard Medical School, said in his remarks, "Like most great achievements, the Giovanni Armenise-Harvard Foundation for Biomedical Research and Agriculture begins with a love story between Nino and his wife Dianora." Tosteson went on to remind the gathering how it was Nora's malignant brain tumor that initially brought the couple to Massachusetts General Hospital. And it was love that spurred the grieving Nino, after his wife's death, to breathe life into the couple's dream of helping others similarly afflicted. Thus, through the transcendent power of love, the Armenise-Harvard Foundation was born.

The present dean of Harvard Medical School, Joseph B. Martin, reminded the gathering of friends and well-wishers of the breadth and depth of the Foundation's work. In a mere four years, the Foundation has established Armenise Centers at HMS and supported similar centers in Italy. It has sponsored collaborative research programs between American and Italian researchers. It has helped make it possible for a young Italian scientist, Andrea Musacchio, to return to Italy and establish his own lab. The Foundation sponsors international symposia, educational exchanges, and the list goes on. While the impact of the Count's generosity on HMS has been remarkable, according to Dean Joseph Martin, its impact on the biomedical research advances of the twenty-first century may well be extraordinary.

Harvard University president, Neil L. Rudenstine, spoke of the respect and affection he has for Count Armenise. "To me, Nino is a rare and exceptional person, for several reasons. First, he is very deep in his feelings and affections. He is also clear-sighted and strong in his moral and ethical values—his sense of what is the right thing to do, and how to do it. In addition, he is, by his very nature, an extraordinarily generous human being, who wants to help make life better for people everywhere." President Rudenstine concluded his remarks with an invitation to Count Armenise. "We hope you will view this building and this university as your home away from home in Rome because you and yours will always be welcome here as members of the Harvard family."

So what is in a name? The newly-named Giovanni Auletta Armenise Medical Research Building in the heart of the HMS campus reminds basic-science researchers that only the best is good enough and that without love, there is nothing.



Carlo Sala

TEASING OUT THE SECRETS OF SYNAPSES

SVELANDO I SEGRETI DELLE SINAPSI

*“Neurons—the electrically excitable cells
of the nervous system—orchestrate everything we do.”*

*“I neuroni—le cellule del sistema nervoso
eccitabili elettricamente—coordinano tutto
ciò che facciamo.”*

Neuroscience is one of the “hottest” areas in research today. Neurons—the electrically excitable cells of the nervous system—orchestrate everything we do. When neurons fail to develop, are damaged, or die before their time, the effects can be devastating—from paralyzing accidents, to inherited disease, to the onset of late-life conditions such as Alzheimer’s disease.

Understanding the intricacies of how neurons work is one of medical research’s unconquered mountains. Neurobiologist Carlo Sala, a postdoctoral fellow in the laboratory of Morgan Sheng at the Massachusetts General Hospital in Boston, is presently mapping a path up the mountain.

Sala, who came to the Sheng lab in 1998, supported by a two-year Armenise Foundation fellowship from the Department of Biological and Technical Research (DIBIT), an Armenise-Harvard Research Center at the San Raffaele Scientific Institute of Milan, is focusing his investigations on the molecular comings and goings of the synapses of the central nervous system, in particular, the synapses in the brain.

Synapses—the junctions between two neurons or between neurons and their effector cells (muscle, gland, or other cells)—are the routers of the nervous system. Cell-to-cell communication is unidirectional, functioning rather like one-way radio. An electrical signal from a transmitting neuron is converted into a chemical neurotransmitter before it is released from the presynaptic terminal of the axon and transported by a synaptic vesicle across the synaptic cleft to the postsynaptic terminal of the receiving cell.

Given the sensitive role of the synapse, it is easy to see why investigators are eager to figure out quite what is going on. “We study how the synapse is formed and how it is controlled,” said Sala, describing the work of Sheng’s lab. Sala’s area of research focuses on protein-to-protein interactions that take place in the postsynaptic density (PSD), an area of the dendritic spine that borders on the synapse.

While much remains unknown about the molecular mechanisms of the postsynaptic terminal, researchers such as Sala are slowly piecing together the puzzle. For instance, the clustering of certain neurotransmitter receptors, such as NMDA receptors, seems to affect the development and well-being of the synapse in some way. (NMDA receptors are a subset of excitatory amino acid (EAA) receptors, an important class of CNS receptors which play a crucial role in neurotransmission.) Sala is looking at how NMDA receptors interact with various proteins in the PSD region and how these interactions influence signaling pathways and transcription factors. He and his colleagues have observed that the outcome of NMDA receptor activation depends on when it occurs during the development of the neuron.

Sala has also been investigating Shank, a novel family of PSD proteins which appears to connect NMDA receptors and certain PSD proteins (PSD-95 complexes) and link them to other postsynaptic compartments. “We think Shank can regulate [dendritic] spine formation by linking molecules that regulate spine,” said Sala. Since most of the synapse is taken up by spine and since ninety percent of the synapses in our brains are formulated this way, Sala’s fascination with Shank is understandable. He hopes to have more pieces of the puzzle in place before he returns to Italy next summer.

Oggi giorno la neuroscienza è una delle aree della ricerca più “calde”. I neuroni — le cellule del sistema nervoso eccitabili elettricamente—coordinano tutto ciò che facciamo. Gli effetti di un mancato sviluppo, di una lesione o di una precoce morte dei neuroni possono essere devastanti — dalle forme di paralisi alle malattie ereditarie, fino alle affezioni della vecchiaia quali la malattia di Alzheimer.

La comprensione della complessità dell’attività neuronale è una delle montagne inviolate della ricerca medica. Il neurobiologo Carlo Sala, un Postdoctoral fellow presso il laboratorio di Morgan Sheng al Massachusetts General Hospital di Boston, sta attualmente tracciando un sentiero che porta in vetta alla montagna.

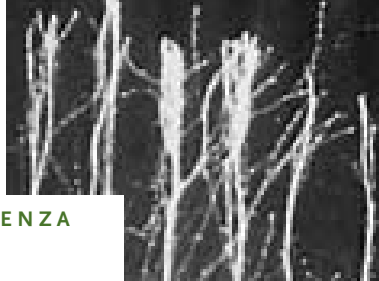
Sala, che è giunto nel laboratorio di Sheng nel 1998 dopo aver ottenuto una borsa di studio biennale della Fondazione Armenise concessa dal Dipartimento di Ricerca Biologica e Tecnologica (DIBIT), un Centro Ricerca Armenise-Harvard presso l’Istituto Scientifico Universitario San Raffaele di Milano, sta concentrando la sua ricerca sulle attività molecolari delle sinapsi del sistema nervoso centrale, in particolare quelle localizzate nel cervello.

Le sinapsi — le giunzioni poste tra due neuroni o tra neuroni e corrispondenti cellule effettrici (cellule muscolari, ghiandolari o altre cellule)—sono i punti di smistamento del traffico del sistema nervoso. La comunicazione da cellula a cellula è unidirezionale, e funziona piuttosto come un apparecchio radio a senso unico. Un segnale elettrico proveniente da un neurone di trasmissione viene convertito in un neurotrasmettitore chimico che viene rilasciato dal terminale presinaptico dell’assone e trasportato da una vescicola sinaptica fino al terminale postsinaptico della cellula ricevente attraverso la fessura sinaptica.

Dato il sensibile ruolo della sinapsi, è facile comprendere perché i ricercatori non vedano l’ora di scoprire tutto ciò che succede a questo livello. “Stiamo studiando come è formata e come viene controllata la sinapsi”, ha affermato Sala, descrivendo il lavoro svolto nel laboratorio di Sheng. La ricerca di Sala si concentra sulle interazioni fra le proteine che si verificano nella densità postsinaptica (PSD), un’area della spina dendritica adiacente alla sinapsi.

Anche se rimangono sconosciute ancora molte cose riguardo i meccanismi molecolari del terminale postsinaptico, i ricercatori come Sala stanno lentamente componendo il puzzle. Per esempio, il raggruppamento di alcuni recettori per neurotrasmettitori quali i recettori NMDA sembra influenzare in qualche modo lo sviluppo e il buon funzionamento della sinapsi. (I recettori NMDA costituiscono un sottogruppo di recettori per aminoacidi eccitatori (EAA), un’importante classe di recettori del SNC che svolge un ruolo cruciale nella neurotrasmissione). Sala sta studiando le modalità con cui i recettori NMDA interagiscono con le diverse proteine nella regione PSD nonché il modo in cui queste interazioni influenzano la trasmissione del segnale e i fattori di trascrizione. Insieme ai suoi colleghi ha osservato che il risultato dell’attivazione del recettore NMDA dipende dal momento in cui questa si verifica nel corso dello sviluppo del neurone.

Sala ha studiato anche Shank, una nuova famiglia di proteine PSD che sembra collegare i recettori NMDA e alcune proteine PSD (i complessi PSD-95), legandoli ad altri compartimenti postsinaptici. “Pensiamo che la Shank possa regolare la formazione della spina dendritica legando molecole che regolano la spina stessa”, ha detto Sala. Poiché la maggior parte delle sinapsi sono a livello delle spine, e dal momento che il novanta per cento delle sinapsi nel nostro cervello sono strutturate in questo modo, risulta chiaramente comprensibile perché Sala sia affascinato dalla Shank. Egli spera di poter incastrare nel puzzle un certo numero di pezzi in più prima del suo ritorno in Italia, previsto per l’estate prossima.



Negli ultimi anni è diventato molto importante informare le persone che non appartengono direttamente alla comunità scientifica riguardo i problemi che interessano quest'area del sapere. Basta osservare il dibattito pubblico suscitato a proposito degli organismi geneticamente modificati per capire la necessità di un giornalismo informato e imparziale. Tuttavia, il giornalismo di qualità che si occupa di scienza non è una magia; è un mestiere che deve essere imparato. La Fondazione Armenise riconosce la necessità di promuovere i giornalisti scientifici alle prime armi.

Come risultato del Workshop dei Giornalisti Scientifici, tenutosi nell'ottobre 1999 a Roma, la Fondazione Armenise, unitamente all'Unione Giornalisti Italiani Scientifici (UGIS), ha promosso un programma di borse di studio per giornalisti scientifici.

Lo scorso giugno i primi beneficiari delle borse di studio, i giornalisti Francesca Noceti e Marta Paterlini, hanno trascorso due intense settimane frequentando il quarto simposio annuale a Bretton Woods, nonché la conferenza "Cellular Aging and Apoptosis" presso l'HMS, intrattenendosi con i ricercatori di punta dell'HMS impegnati nelle discipline più diverse. Noceti e Paterlini hanno anche avuto l'opportunità di incontrare innumerevoli giornalisti scientifici della comunità Harvard, incluso James Cornell, Presidente della International Science Writers Association (Associazione Internazionale dei Giornalisti Scientifici).

"È stato uno dei periodi più produttivi della mia vita. Una delle migliori opportunità che abbia mai avuto nella mia breve carriera di giornalista scientifico", ha affermato Paterlini con entusiasmo. Noceti le ha fatto eco affermando di aver avuto "l'opportunità di esplorare settori completamente diversi e di ficcare il naso in cose che non avevo mai visto prima".

Anche se i giornalisti hanno vissuto in modo appassionante tutte le interviste avute con i ricercatori dell'HMS, ci sono stati un paio di eventi di maggior rilievo. Sicuramente la loro attenzione è stata attratta dall'Istituto di Proteomica, una struttura dell'HMS di recente creazione in grado di offrire una banca di cDNA su larga scala. Noceti è stata inoltre particolarmente affascinata dal lavoro del genetista molecolare Louis Kunkel, che sta attualmente studiando le condizioni alla base di malattie genetiche umane quali la distrofia muscolare.

Ci sono stati aspetti pratici del programma che sono stati considerati molto utili dai giornalisti. Paterlini, per esempio, ritiene di aver affinato le proprie capacità di intervista, soprattutto per quanto riguarda il modo con cui individuare la via migliore per instaurare la comunicazione iniziale con l'intervistato. Si tratta di una capacità di tipo pratico, perché i reporter dispongono solo di pochi preziosi secondi all'inizio di un'intervista, e in questa frazione di tempo devono decidere quale sia il miglior approccio per carpire le informazioni più importanti. Dopo essere venuta a conoscenza del programma

"Knight Science Journalism Fellowship" del Massachusetts Institute of Technology, Noceti ha scoperto come tale programma potrà essere utile per la propria futura carriera di giornalista scientifico.

Per un evento fortuito, Noceti e Paterlini si sono trovate all'HMS nel momento in cui Francis S. Collins, direttore del National Human Genome Research Institute, e Craig Venter, presidente di Celera Genomics, hanno annunciato congiuntamente la sequenziazione del genoma umano. Mostrando uno spiccato istinto giornalistico per le notizie di bruciante attualità, Noceti e Paterlini hanno immediatamente deciso di collaborare alla stesura di un articolo per la rivista italiana *Panorama*. Le due colleghe hanno intenzione di lavorare insieme anche su altri temi.

Al termine del programma della borsa di studio per giornalisti scientifici, Noceti e Paterlini si sono preparate a ritornare in Italia, ai propri impieghi di scienziati da scrivania, convinte di aver fatto un passo in avanti nella realizzazione del sogno di diventare giornalisti scientifici a tempo pieno.



Photo: Graham Ramsay

Francesca Noceti e Marta Paterlini

"È stato uno dei periodi più produttivi della mia vita."

"It was one of the most productive times I have ever had."

GETTING THE WORD OUT ABOUT SCIENCE

Informing people other than the immediate scientific community about scientific matters has become very important in recent years. We need only look to the roiling public debate over genetically modified organisms to understand the necessity of informed and unbiased scientific journalism. But quality science writing is not magic; it is a craft which must be learned. The Armenise Foundation recognizes that fledgling science writers need to be nurtured.

As a result of the Science Writers' Workshop held in Rome in October 1999, the Armenise Foundation, in conjunction with the Italian Science Writers Association (UGIS), has launched a Science Writer Fellowship program.

This past June, the first fellowship recipients, Italian journalists Francesca Noceti and Marta Paterlini spent an action-packed two weeks attending the Fourth Annual Symposium at Bretton Woods and the "Cellular Aging and Apoptosis" conference at HMS, and visiting with top HMS researchers from diverse disciplines. Noceti and Paterlini also had an opportunity to meet with a number of science writers from the Harvard community, including James Cornell, president of the International Science Writers Association.

"It was one of the most productive times I have ever had. One of the most perfect opportunities I ever had in my short science writer's career," enthused Paterlini. Noceti echoed her colleague's sentiments. "I've had the opportunity to explore so many different fields and to put my nose into things that I've never seen before," she said.

While the journalists found all their interviews with the HMS researchers engrossing, there were a couple of highlights. The Institute of Proteomics, a recently established HMS facility which offers a large-scale repository of cDNA, certainly caught their attention. And the work of molecular geneticist Louis Kunkel, who is looking into the underlying basis of human genetic diseases, such as muscular dystrophy, particularly intrigued Noceti.

There were practical aspects of the program that the journalists found useful. Paterlini, for instance, felt she honed her interview skills, particularly how to get a handle on the best way to initially communicate with an interviewee. This is an important hands-on skill because reporters have but a few precious seconds at the start of an interview when they must decide the best approach to use to garner relevant information. Noceti discovered a program which may be applicable some time later in her science writing career when she learned of the Massachusetts Institute of Technology's Knight Science Journalism Fellowship program.

By happenstance, Noceti and Paterlini were at HMS when Francis S. Collins, director of the National Human Genome Research Institute, and Craig Venter, president of Celera Genomics, jointly announced the sequencing of the human genome. Displaying journalistic instincts for a hot breaking story, Noceti and Paterlini immediately decided to collaborate on an article for the Italian publication *Panorama*. The Fellows plan to work on other collaborative ventures.

At the end of the Science Writer Fellowship program, Noceti and Paterlini prepared to return to their respective bench-scientist positions in Italy feeling they were one step closer to realizing their dreams of becoming full-time science journalists.

THE ARMENISE-HARVARD CENTER FOR HUMAN CANCER VIRUSES

Director: PETER HOWLEY, CHAIR,
DEPARTMENT OF PATHOLOGY, HMS

The Center is dedicated to the study, prevention, and control of cancer-causing viruses. These viruses commandeer the resources of the host cell for their own replication and can insinuate themselves into the cell's genome, which contributes to carcinogenesis. Cervical and liver cancer, Burkitt's lymphoma, and other malignant diseases have been linked to viruses.

The Center supports a number of senior scientists. Karl Munger, for instance, is studying the basic mechanisms regulating cell cycle in normal human squamous epithelial cells for subversion of cell-cycle checkpoint regulation, which could lead to carcinogenesis. The Munger lab has also identified a novel pathway which is targeted by one of the oncoproteins encoded by the cancer-causing papillomavirus.

The Center provided support for the recruitment of David Sinclair, who is researching age-related diseases and cancer biology, and Armenise-Harvard scholar Azad Bonni, who is researching nerve cell signal transduction. The Center also provides bridge funding for a number of postdoctoral fellows.

With additional funding from the Howard Hughes Medical Institute, the Center purchased a Delta Vision 5-dimensional microscope—an optical sectioning microscope designed for the acquisition and analysis of multidimensional fluorescent images.

IL CENTRO ARMENISE-HARVARD PER I VIRUS ONCOGENI UMANI

Direttore: PETER HOWLEY, PRESIDENTE,
DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA, HMS

Il Centro si dedica allo studio, alla prevenzione e al controllo dei virus oncogeni. Questi virus si impossessano delle risorse della cellula ospite sfruttandole per la propria replicazione, e possono integrarsi nel genoma della cellula, contribuendo così alla cancerogenesi. Il cancro della cervice e del fegato, il linfoma di Burkitt e altre neoplasie maligne sono associate alla presenza di virus.

Il Centro assiste diversi ricercatori senior. Karl Munger, per esempio, sta studiando i meccanismi che stanno alla base della regolazione del ciclo cellulare nelle normali cellule epiteliali squamose umane, poiché il sovvertimento della regolazione del centro di controllo del ciclo cellulare potrebbe avere effetti cancerogeni. Il laboratorio di Munger ha identificato anche una nuova via metabolica sulla quale interagisce una delle oncoproteine codificate dal papillomavirus oncogeno.

Il Centro ha fornito il supporto per l'assunzione di David Sinclair, impegnato attualmente nella ricerca delle malattie correlate all'età e nello studio della biologia del cancro, e di Azad Bonni, un borsista Armenise-Harvard che sta studiando la trasduzione del segnale nelle cellule nervose. Il centro garantisce inoltre finanziamenti provvisori a diversi borsisti postlaurea.

Con finanziamenti addizionali forniti dall'Howard Hughes Medical Institute, il Centro ha acquistato un microscopio pentadimensionale Delta Vision – un microscopio ottico per la sezione, concepito per l'acquisizione e l'analisi di immagini fluorescenti pluridimensionali.

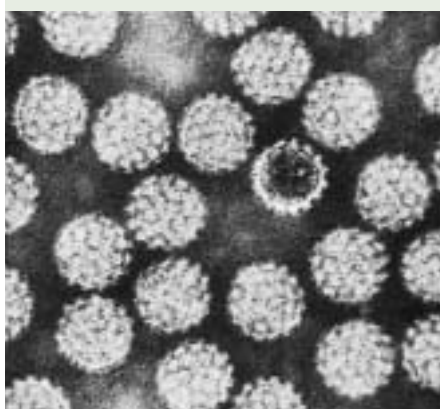
ALLA RICERCA DELLE RAGIONI DELLA MIGRAZIONE DELLE CELLULE CANCEROSE

Enzo Medico vuole capire esattamente il modo in cui il cancro porta alla morte. "Normalmente le persone non muoiono di un tumore primario, bensì in seguito alle metastasi" ha affermato Medico, "Postdoctoral fellow" presso l'Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro (IRCC), un Centro di Ricerca Armenise-Harvard affiliato alla Facoltà di Medicina dell'Università di Torino. Egli è solitamente alle prese con l'enigma della metastasi nel laboratorio guidato da Paolo Comoglio, direttore del reparto di oncologia molecolare presso l'IRCC. La ricerca condotta da Medico lo ha portato quest'estate nel laboratorio di George Church, professore di genetica presso la Harvard Medical School.

L'obiettivo del laboratorio in cui lavora abitualmente Medico presso l'IRCC è quello di definire i meccanismi che stanno alla base della metastasi —la migrazione delle cellule cancerose da un tumore primario ad altri tessuti o organi, a livello dei quali danno origine a nuovi tumori.

Secondo quanto affermato dai ricercatori italiani, una parte importante dell'evoluzione della metastasi è costituita dall'azione di una famiglia di leganti chiamati fattori di crescita epatocitaria o "scatter factor" (fattori di dissociazione), i quali interagendo con i relativi recettori sono in grado di indurre la migrazione cellulare e l'invasione tumorale. Nonostante ciò, i fattori di dissocia-

"Tuttavia, i fattori di dissociazione, in molte cellule cancerose, vengono riattivati di nuovo."



*"In many cancerous cells...scatter factors
are somehow turned back on..."*

IN SEARCH OF WHY CANCER CELLS MOVE

zione non sono—per definizione—"malvagi". Nel corso dello sviluppo, per esempio, essi esercitano ruoli chiave nei normali processi morfogenetici. Una volta portato a termine il proprio compito essi vengono però disattivati. Tuttavia, i fattori di dissociazione, in molte cellule cancerose, vengono riattivati di nuovo. I motivi e le modalità con cui ciò avviene rappresentano l'enigma che Medico e i suoi colleghi dell'IRCC stanno cercando di risolvere. Mentre alcuni suoi colleghi stanno studiando la trasduzione dei segnali, Medico concentra la sua ricerca su ciò che accade a valle di questa fase, ovvero nel momento in cui le cellule decidono come deve essere regolata l'espressione genica. "Ciò che induce una cellula a mutare il proprio comportamento dopo tanto tempo è la variazione dei geni che sono espressi dalla cellula stessa". L'obiettivo di Medico è quello di scoprire i target trascrizionali dei fattori di dissociazione che sono coinvolti nella motilità, nella invasività e nei normali processi morfogenetici.

Per distinguere la regolazione genica Medico impiega due diverse tecniche. La prima è costituita da una geniale variante della "trappola genica", una tecnica messa a punto nei primi anni Novanta per lo screening funzionale; la seconda è la cosiddetta tecnica "microarray" o "gene chip".

Medico ha valutato i gene chip commercialmente disponibili prodotti da due società (Incyte Pharmaceuticals, Inc. e Affymetrix, Inc.). Queste tecniche non sono esattamente identiche e Medico ha dovuto accertare se per gli scopi dell'IRCC possano essere usate entrambe o se una di esse sia migliore dell'altra. La tecnica microarray di Incyte è stata inizialmente più accessibile, poiché Medico ha dovuto preparare solamente i campioni di RNA e inviarli alla società stessa. Al contrario, la tecnica di Affymetrix ha richiesto l'uso di una speciale apparecchiatura che non era disponibile presso l'IRCC.

Il laboratorio di Church disponeva di uno scanner Affymetrix, nonché di attrezzature bioinformatiche sofisticate che Medico ha usato per analizzare i dati dei chip (microarray) e acquisire informazioni su geni interessanti, emersi dalle diverse banche dati. Al termine del suo soggiorno nel laboratorio di Church, Medico ha potuto identificare le differenze tra la tecnica di Incyte e quella di Affymetrix e le ha riportate all'IRCC, che sta ora programmando l'allestimento di un laboratorio dedicato all'analisi dell'espressione genica. In questa fase di confronto iniziale, Medico ritiene che le due tecniche siano probabilmente complementari e che la preferenza data all'una o all'altra tecnica dipenda essenzialmente dallo specifico obiettivo della ricerca.



Photo: Steve Gilbert

Enzo Medico

Enzo Medico wants to understand exactly how cancer kills people. "Normally people do not die of a primary tumor; [they] die of metastasis," said Medico, a postdoctoral fellow at the Institute for Cancer Research and Treatment (Istituto per la Ricerca e la Curadela Cancro, IRCC) an Armenise-Harvard Research Center, which is affiliated with the University of Turin Medical School. He usually wrestles with the riddle of metastasis in the laboratory of Paolo Comoglio, who heads the division of molecular oncology at IRCC. This summer, Medico's quest brought him to the laboratory of George Church, professor of genetics at Harvard Medical School.

The goal of Medico's home lab at IRCC is to define the underlying mechanisms of metastasis—the migration of cancerous cells from a primary tumor to other tissues or organs, where they give rise to new tumors.

An important part of the metastasis story, the Italian researchers say, is the interaction of a family of ligands, called hepatocyte growth factors or "scatter factors," that induce cell migration and invasion by interacting with their receptors. But scatter factors are not, by definition, "bad guys." During development, for instance, scatter factors play key roles in normal morphogenesis. Once their job is done, though, they are turned off. In many cancerous cells, however, scatter factors are somehow turned back on. Why and how this happens is the puzzle that Medico and his IRCC colleagues are trying to solve. While some of his colleagues are studying signal transduction, Medico focuses on what happens downstream from signal transduction, when the cell makes decisions about how gene expression is regulated. "What makes a cell behave differently in the long term is the change of genes that are expressed by that cell." Medico's aim is to find the transcriptional targets of the scatter factors which are involved in motility and invasion, as well as normal morphogenesis.

Medico employs two techniques to discern gene regulation. One is an ingenious modification of the gene trap, a technique developed in the early '90s for use in functional screening; the other is microarray, or "gene chip" technology.

Medico wanted to evaluate commercially available gene chip products made by two companies, Incyte Pharmaceuticals, Inc. and Affymetrix, Inc. These technologies are not quite the same, and Medico needed to figure out whether both could be used to further the IRCC lab's mission, or whether one was superior. The Incyte microarray was initially more accessible since Medico needed only to prepare his RNA samples and send them to the company. The Affymetrix technology, on the other hand, required special equipment not available at IRCC.

The Church lab had an Affymetrix scanner and sophisticated bioinformatics capability that Medico used to analyze chip (microarray) data and to retrieve information on interesting genes that popped up in the various databases. At the end of his stay in the Church lab, Medico was able to report to the IRCC, which is planning to establish a gene expression analysis facility, on differences between the Incyte and Affymetrix technologies. At this early stage of comparison, Medico believes they are probably complementary, and that choosing one over another depends on the circumstances of a particular research task.



Photo: Jack Foley

A PADOVA PROTEINE E PATOGENI SOTTO I RIFLETTORI

SPOTLIGHTING PROTEINS AND PATHOGENS IN PADUA

Costituito nel 1990, il Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Università di Padova, un Centro di Ricerca Armenise-Harvard, ha in via di realizzazione molti entusiasmanti progetti di ricerca. Tullio Pozzan, professore di patologia e direttore del dipartimento, sta sviluppando metodologie innovative nell'area della trasduzione del segnale. In particolare egli sta studiando piccole molecole conosciute come mediatori intracellulari o secondi messaggeri, specialmente due molecole ampiamente usate come messaggeri: Ca^{2+} e cAMP. Daniela Pietrobon, professore associato del dipartimento, sta cercando di svelare il mistero dei difetti genetici a carico delle proteine che formano i canali controllati dal potenziale di membrana. Questi difetti sono stati associati a diverse malattie dell'uomo. Pietrobon ha orientato il riflettore del proprio gruppo di lavoro sulle mutazioni associate a tre malattie umane a carattere prevalentemente ereditario: l'emigrania emiplegica familiare (FHM), l'atassia episodica di tipo 2 e l'atassia spinocerebellare 6.

Altri ricercatori del dipartimento stanno lavorando sodo su una serie di puzzle sconcertanti, comprendenti il ruolo dei mitocondri nella morte cellulare (Paolo Bernardi), il chiarimento delle basi strutturali di alcune proteinchinasi con potenziale patogeno (Lorenzo Pinna), l'influsso del calcio sull'espressione dei geni che regolano le pompe del calcio e gli scambiatori $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ durante lo sviluppo delle cellule neuronali (Ernesto Carafoli), nonché i meccanismi di segnale dell'associazione eccitazione-trascrizione nel muscolo scheletrico (Stefano Schiaffino).

Cesare Montecucco, uno dei primi ricercatori del dipartimento, è conosciuto per i suoi importanti contributi sul funzionamento di diversi patogeni microbici, in particolare di *Helicobacter pylori* e *Bacillus anthracis*, nonché di potenti neurotossine quali quelle botuliniche. Il gruppo di Montecucco è impegnato a chiarire definitivamente l'azione patogena dei batteri e delle neurotossine a livello cellulare.

Anche Tomas Kirchhausen, professore di biologia cellulare della Harvard Medical School, si è prefisso come obiettivo lo studio dei meccanismi intracellulari. Il suo gruppo si è specializzato nel carpire i segreti della clatrina, una proteina coinvolta nella formazione delle vescicole che smistano e trasportano i materiali dalla membrana agli organelli intracellulari. "Abbiamo interessi e settori di ricerca comuni", ha affermato Kirchhausen, commentando il modo in cui, insieme a Montecucco, iniziò un paio di anni fa un programma di scambio didattico sostenuto dalla Fondazione Armenise.

Nel 1998, Montecucco ha invitato Kirchhausen a Padova per cinque giorni affinché tenesse una serie di seminari di biologia cellulare per i giovani scienziati italiani. In seguito all'invito di Kirchhausen, la "partita di ritorno" si è svolta nel 1999, presso la Harvard Medical School, dove Montecucco è stato il relatore principale in una serie di seminari per gli studenti della HMS, aventi per argomento la biologia della membrana. Nella sua conferenza ("The Molecular Basis for the Pathogenesis of *Helicobacter Pylori*") Montecucco ha sottolineato come *H. pylori*—il microrganismo patogeno responsabile della maggior parte dei casi di ulcera peptica—si sia perfettamente adattato all'ambiente, riuscendo a determinare un'infezione cronica. Dal momento che solo negli Stati Uniti vengono diagnosticati ogni anno circa 500.000 nuovi casi di ulcera peptica e circa 16.000 persone all'anno muoiono in seguito alla malattia, la ricerca di Montecucco e del suo gruppo è estremamente attuale.

*"...pushing to pin down...how the bacterial
and neurotoxins work within the cell."*

*"...è impegnato a chiarire...l'azione patogena dei batteri
e delle neurotossine a livello cellulare."*

THE ARMENISE-HARVARD CENTER FOR STRUCTURAL CELL BIOLOGY

Director: STEPHEN HARRISON,
PROFESSOR OF CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY, HMS

Structural cell biology—the study of the biomolecular architecture of the cell—is a fast-growing field of study. The Center analyzes the three-dimensional structure of proteins which act as chemical messengers, chemical regulators, and receptors. To accommodate their broad job description, proteins come in many shapes and sizes. By studying the 3-D structure of a protein molecule, scientists are better able to get a handle on the fine points of function of a particular protein or protein complex and how it interacts with other molecules. This understanding is crucial to the consideration of pharmacological ways to intervene in the processes. Determining the structures of proteins and viral proteins will contribute to the rational design of drugs and vaccines.

The Center encourages collaborations among its members—almost twenty Boston/Cambridge research groups, researchers in other disciplines, and Armenise-Harvard grantees in Italy. To this latter end, Center director, Stephen Harrison, has spent much time and energy building the expertise in Italy, helping to establish the Center for Structural Biology in Milan (see “A Lab of His Own” on page 15), providing training for Italian science writers, and coordinating a symposium, “Shaping the Future: The Impact of Structural Biology,” in Rome in 1999.

By definition, structural biology is technology driven. The Center has been responsible for recruiting and supporting Thomas Walz, an expert in molecular electron cryomicroscopy. Walz's HMS appointment will help to ensure the success of the refurbished electron microscopy suite. Armenise-Harvard scholars Catherine Lee, who is investigating the structural biology of type III protein secretion, and Johannes Walter, who is investigating the biochemistry of DNA replication in eukaryotic cells, are also affiliated with the Center.

IL CENTRO ARMENISE-HARVARD PER LA BIOLOGIA CELLULARE STRUTTURALE

Direttore: STEPHEN HARRISON,
PROFESSORE DI BIOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE, HMS

La biologia cellulare strutturale – lo studio dell'architettura biomolecolare della cellula – rappresenta un settore di ricerca a rapido sviluppo. Il centro analizza la struttura tridimensionale delle proteine che agiscono come messaggeri chimici, regolatori chimici e recettori. Per portare a termine dei compiti così diversi, le proteine assumono forme e dimensioni differenti. Studiando la struttura tridimensionale delle molecole proteiche, i ricercatori saranno facilitati nella comprensione dettagliata della funzione di singole proteine o di complessi proteici, nonché delle loro interazioni con altre molecole. Questa comprensione è particolarmente importante in vista della possibilità di influenzare farmacologicamente questi processi. La determinazione delle strutture proteiche e delle proteine virali contribuirà allo sviluppo razionale di farmaci e vaccini.

Il centro favorisce la collaborazione tra i suoi membri – quasi venti gruppi di ricerca Boston/Cambridge, ricercatori in altre discipline e beneficiari di borse di studio Armenise-Harvard in Italia. A quest'ultimo scopo, Stephen Harrison, il direttore del centro, ha trascorso molto tempo e ha speso molte energie sviluppando l'esperienza necessaria in Italia, aiutando a costituire il Centro di Biologia Strutturale di Milano (vedere l'articolo “Un laboratorio tutto suo”, a pag. 15), formando gli autori scientifici italiani e coordinando il simposio “Modellare il futuro: l'impatto della biologia strutturale”, tenutosi a Roma.

La biologia strutturale è, per definizione, guidata dalla tecnologia. Il Centro ha promosso l'assunzione e l'assistenza di Thomas Walz (esperto in criomicroscopia elettronica molecolare). La nomina di Walz da parte della HMS contribuirà al successo del rinnovato reparto di microscopia elettronica. Altri due affiliati al centro sono Catherine Lee, una borsista Armenise-Harvard che sta studiando la biologia strutturale della secrezione di proteine di tipo III e Johannes Walter, che svolge ricerche sulla biochimica della replicazione del DNA nelle cellule eucariote.

Established in 1990, the Department of Biomedical Sciences at the University of Padua, an Armenise-Harvard Research Center, has many exciting research projects in the works. Tullio Pozzan, professor of pathology and department head, is developing innovative methodologies in the area of signal transduction. Specifically, he is looking at small molecules known as intracellular mediators or second messengers, especially the widely employed messengers Ca^{2+} and cAMP. Daniela Pietrobon, an associate professor in the department, is attempting to unlock the mystery that causes genetic defects in the proteins that comprise voltage-gated channels. These defects have been linked to several human conditions. Pietrobon has turned her group's spotlight on the mutations associated with three dominantly inherited human disorders: familial hemiplegic migraine (FHM), episodic ataxia type-2, and spinocerebellar ataxia 6.

Other departmental investigators are beaver away on an array of perplexing puzzles. These include the role of mitochondria in cell death (Paolo Bernardi), unraveling the structural bases of certain protein kinases which have pathogenic potential (Lorenzo Pinna), the role of calcium on the expression of the genes that regulate calcium pumps and Na^+/Ca^{2+} exchangers during neuronal cell development (Ernesto Carafoli), and the signaling mechanisms of excitation-transcription coupling in skeletal muscle (Stefano Schiaffino).

Cesare Montecucco, one of the department's principle investigators, is known for his important contributions to the workings of a number of microbial pathogens, particularly *Helicobacter pylori*, *Bacillus anthracis*, and potent neurotoxins, such as the family of botulinum neurotoxins. Montecucco's group is pushing to pin down quite how the bacterial and neurotoxins work within the cell.

The inner workings of the cell are also the beat of Tomas Kirchhausen, a professor of cell biology at Harvard Medical School. Kirchhausen's group specializes in coaxing out the secrets of clathrin, a protein involved in the formation of vesicles that sort and transport materials from the membrane to intracellular organelles. “We have common interests and fields,” said Kirchhausen, commenting on how he and Montecucco came to initiate an Armenise-supported pedagogical exchange program a couple of years ago.

In 1998, Montecucco invited Kirchhausen to Padua for five days to conduct a seminar series on cell biology for young Italian scientists. At Kirchhausen's invitation, Montecucco's return match was in 1999, when he came to Harvard Medical School to be the keynote speaker in a Membrane Biology Seminar Series which Kirchhausen presented for HMS students. In his talk, “The Molecular Basis for the Pathogenesis of *Helicobacter Pylori*,” Montecucco highlighted how well adapted to establish chronic infection is *H. pylori*—the pathogen responsible for most cases of peptic ulcers. Since in the U.S. alone, there are about 500,000 new cases of peptic ulcers diagnosed each year and about 16,000 people die from the condition annually, the research of Montecucco and his group is timely.



Photo: Jack Foley

COME LE PIANTE DISTINGUONO GLI AMICI DAI NEMICI

HOW PLANTS KNOW FRIEND FROM FOE

Imagine the life of a plant. Rooted to one spot and bombarded constantly by microorganisms, many of which come armed with deadly intent. How then do plants sort out the tricky business of distinguishing friend from foe? Not surprisingly, plants have evolved complex mechanisms which enable them to know their enemies. And the mystery of these mechanisms continues to intrigue plant biologist Giulia De Lorenzo, professor of plant biology and head of the Armenise-Harvard Research Center at the University of Rome "La Sapienza."

De Lorenzo's group works to unearth how plants recognize invading pathogens and how they trigger the active defense which is responsible for resistance. Since plant cell walls, like the sturdy walls of a fortress, must be breached before pathogens can invade, the investigators began by looking for molecules in fungal pathogens that were important for initial infection. "We were interested in enzymes which are necessary for degrading the plant cell wall," said De Lorenzo. Before long, the team found the enzymatic equivalent of battering rams—polygalacturonases (PGs). These enzymes create a chink in the plant's defenses by degrading the pectin of the plant cell wall and exposing the cell wall to other harmful enzymes.

But surely plants can summon help in the face of such danger? De Lorenzo's group found a protein that was able to inhibit the activity of PGs, which they named appropriately polygalacturonase inhibiting protein or PGIP. PGIPs are members of a "super" protein family—leucine rich repeat (LRR) proteins. LRRs are found throughout nature—in plants, animals, insects, fungi, and elsewhere. And wherever they are found, LRRs play an important role in the recognition process.

Enter genetics. Although crossbreeding to confer resistance is not new in agriculture, researchers have only recently isolated "resistance" genes. And of the thirty or more resistance genes identified to date, all but one encode for LRRs.

In 1997, with support from the Armenise Foundation, De Lorenzo's group began a long-term collaboration with plant geneticist, Frederick Ausubel at Massachusetts General Hospital in Boston. "My group was mainly oriented toward molecular biology and biochemistry. We had no expertise in genetics," explained De Lorenzo. Using the plant model *Arabidopsis*, De Lorenzo confirmed that PGIP is indeed induced during a plant's defense response. Spurred on by this confirmation, De Lorenzo and her colleagues are now investigating PGIPs in two different ways. One way considers using PGIPs as they are. Since PGIPs vary in specificity from one plant to another, finding the "best" PGIPs and bumping up their levels within a plant is a possible means of inhibiting fungal invasion. Another more complex approach is to improve the efficiency of the PGIP itself.

While these may seem straightforward solutions to bolster a plant's defenses, the answers are not that simple. De Lorenzo is quick to point out that PGIPs, although similar to resistance gene products, are defense not resistance proteins. Whereas resistance gene products by themselves confer a resistance response, PGIPs are only part of a plant's defense arsenal. Therefore, merely transferring PGIPs is unlikely to result in resistance. So plants continue to guard their secrets, presenting more mysteries for De Lorenzo and her group to fathom.

Immaginatevi la vita di una pianta. Radicata su una piccola superficie e bombardata costantemente da microorganismi, molti dei quali dotati di armi mortali. Come fanno le piante a portare a termine l'arduo compito che consiste nel distinguere gli amici dai nemici? Non sorprende il fatto che le piante abbiano sviluppato meccanismi complessi che le rendono in grado di riconoscere i propri nemici. L'enigma di questi meccanismi continua a incuriosire il botanico Giulia De Lorenzo, professore di Fisiologia Vegetale e direttore del Centro di Ricerca Armenise-Harvard presso l'Università "La Sapienza" di Roma.

Il gruppo guidato da De Lorenzo lavora per scoprire i meccanismi con cui le piante riconoscono i microrganismi patogeni invasori e scatenano la difesa attiva che è responsabile della resistenza. Poiché prima di poter invadere le cellule vegetali gli agenti patogeni devono raggiungerne la parete, erta a difesa come le robuste mura di una fortezza, gli investigatori hanno cominciato ricercando negli agenti patogeni micotici quelle molecole che assumono un ruolo determinante nell'infezione iniziale. "Eravamo interessati agli enzimi implicati nella degradazione della parete delle cellule vegetali" ha detto De Lorenzo. Il suo gruppo di lavoro ha scoperto da tempo l'equivalente enzimatico dell'ariete da guerra, ovvero le poligalatturonasi (PG). Questi enzimi degradano la pectina della parete della cellula vegetale, producendo una crepa nelle difese della pianta ed esponendo così la parete della cellula stessa all'azione di altri enzimi dall'effetto devastante.

È però sicuro che le piante possano chiamare aiuto tutte le volte che si verifica un pericolo di questo tipo? Il gruppo di De Lorenzo ha scoperto una proteina in grado di inibire l'attività delle PG e l'ha chiamata pertanto proteina inibente la poligalatturonasi (PGIP). Le PGIP sono membri di una famiglia di "superproteine": le proteine LRR ("leucine rich repeat"). Le LRR vengono rinvenute in natura dappertutto (p. es. nelle piante, negli animali, negli insetti e nei miceti), e in tutti i casi esercitano un ruolo importante nel processo di riconoscimento.

"...the team found the enzymatic equivalent of battering rams..."

“...il suo gruppo di lavoro ha scoperto...l'equivalente enzimatico dell'ariete da guerra...”

Sebbene l'ibridazione non rappresenti una tecnica nuova per produrre resistenza in agricoltura, i ricercatori hanno isolato i geni per la “resistenza” solo recentemente; di questi (più di trenta geni identificati finora) tutti eccetto uno codificano per le LRR.

Nel 1997 il gruppo di De Lorenzo, con il sostegno della Fondazione Armenise, ha dato inizio a una collaborazione a lungo termine con il botanico e genetista Frederick Ausubel presso il Massachusetts General Hospital a Boston. “Il mio gruppo si è orientato principalmente verso la biologia molecolare e la biochimica. Non avevamo alcuna esperienza nel campo della genetica”, ha spiegato De Lorenzo. Con l'uso del modello vegetale costituito dalla *Arabidopsis*, De Lorenzo ha confermato che nel corso della risposta difensiva della pianta viene effettivamente indotta la sintesi della PGIP. Incoraggiati da questi risultati, De Lorenzo e i suoi colleghi stanno ora studiando le PGIP in due modi differenti. Un metodo consiste nell'uso delle PGIP così come sono. Dal momento che la specificità delle PGIP varia a seconda della pianta considerata, l'individuazione delle “migliori” PGIP e l'incremento delle loro concentrazioni all'interno della pianta è un possibile mezzo per inibire l'invasione micotica. Un approccio più complesso consiste nel migliorare l'efficienza della PGIP stessa.

Mentre queste possono sembrare semplici soluzioni per rafforzare le difese della pianta, le risposte non sono altrettanto ovvie. De Lorenzo è pronta nel sottolineare che anche se le PGIP sono simili ai prodotti dei geni per la resistenza, esse sono proteine per la difesa e non per la resistenza. Mentre i prodotti dei geni per la resistenza producono direttamente una resistenza, le PGIP sono solo una parte dell'arsenale difensivo della pianta. Pertanto è improbabile che il semplice trasferimento delle PGIP possa determinare una resistenza. Le piante continuano così a custodire i propri segreti, offrendo a De Lorenzo e al suo gruppo ulteriori misteri da svelare.



BASIC AGRICULTURAL SCIENCE

RESEARCH AT HMS

For the past several years, Frederick Ausubel, a professor of genetics in the Department of Molecular Biology at Massachusetts General Hospital, has been sleuthing out the molecular basis of pathogen and host interactions. In particular, Ausubel and his group are studying the pathogenic interaction between the bacterial species *Pseudomonas* and the small flowering plant *Arabidopsis thaliana*. Ausubel's lab focuses its research on the mechanisms whereby the plant and the pathogen recognize each other, how the recognition signals are transduced, and how this causes the transcriptional activation of virulence genes in the pathogen and defense-related genes in the host. In addition to *Arabidopsis*, the Ausubel lab uses the nematode *Caenorhabditis elegans* as a model organism in the lab's quest to find virulence factors that are common to both plants and people.

Concurrently with their studies on pathogenesis, the Ausubel group is developing genetic tools that facilitate the molecular genetic manipulation of *Arabidopsis*.

Since 1997, Ausubel and his group have collaborated with Giulia De Lorenzo and her colleagues at the University of Rome “La Sapienza” on a number of long-term projects. (See “How Plants Know Friend from Foe” on page 10.) And presently, the Ausubel lab is hosting a postdoctoral researcher from “La Sapienza,” Simone Ferrari. The lab looks forward to continuing the very successful, multifaceted “La Sapienza” collaboration.

RICERCA SCIENTIFICA

DI BASE PER L'AGRICOLTURA PRESSO LA HMS

Negli ultimi anni Frederick Ausubel, professore di genetica del Dipartimento di Biologia Molecolare presso il Massachusetts General Hospital, ha ricercato con la tenacia di un segugio le basi molecolari delle interazioni fra organismo patogeno e ospite. In particolare, Ausubel e il suo gruppo stanno studiando le interazioni patogene fra i batteri della specie *Pseudomonas* e una piccola pianta ornamentale: l'*Arabidopsis thaliana*. Il laboratorio di Ausubel concentra la ricerca sui meccanismi attraverso i quali la pianta e il microrganismo patogeno si riconoscono reciprocamente, sul modo in cui i segnali di riconoscimento vengono trasdotti, nonché su come questo processo determini l'attivazione trascrizionale dei geni virulenti nell'agente patogeno, e dei geni correlati alla difesa nell'ospite. Oltre all'*Arabidopsis*, nella caccia condotta dal laboratorio alla ricerca dei fattori virulenti comuni alle piante e agli uomini, il gruppo guidato da Ausubel usa, come modello sperimentale vivente, anche il *Caenorhabditis elegans* (un nematode).

Contemporaneamente agli studi di patogenesi, il gruppo di Ausubel sta mettendo a punto strumenti di genetica molecolare in grado di facilitare la manipolazione genica dell'*Arabidopsis*.

Ausubel e il suo gruppo collaborano sin dal 1997 con Giulia De Lorenzo e i suoi colleghi presso l'università di Roma “La Sapienza” a diversi progetti a lungo termine. (Vedere “Come le piante distinguono gli amici dai nemici”, a pag. 10). Il laboratorio di Ausubel ospita attualmente per il postdottorato Simone Ferrari, un ricercatore proveniente dall'università “La Sapienza”. Il laboratorio ha intenzione in futuro di continuare questa fruttuosa collaborazione polivalente con l'università “La Sapienza”.

The Fourth Annual Armenise-Harvard Symposium was held at the historic Mount Washington Hotel in Bretton Woods, New Hampshire. Where once had gathered the representatives of forty-four nations to fashion post-WW II economic policies, this past summer, on the brink of the post-genomic era, 130 Italian and American scientists convened to share their recent research findings.

The Symposium featured two days of twenty formal lectures grouped into five sessions: "Signal Transduction, Oncogenes, Development;" "Cellular Differentiation;" "Activities of Nerve and Muscle;" "Pathogens and Defense;" and "Cell Cycle, Senescence, Programmed Cell Death." Attendees also had an opportunity to view thirty-two informative posters.

The range of topics presented during the course of the Symposium was as awe inspiring as the view from the conference-room windows of Mt. Washington, the highest peak in the Northeastern United States. From hepatocyte growth factors to heart repair, from the subtleties of gene expression to the nuances of neuronal development and operation, presenters shared their triumphs and their challenges. There were presentations that described how plants protect themselves from deadly pathogens and presentations that showed how vital to life is the death of the cell.

Each of the five sessions was chaired by a distinguished researcher. In kicking-off the first session, Stephen Harrison, HMS professor of biology and molecular biology, marveled at how quickly signal transduction has evolved into a broad discipline that touches nearly every facet of cell biology and medicine.

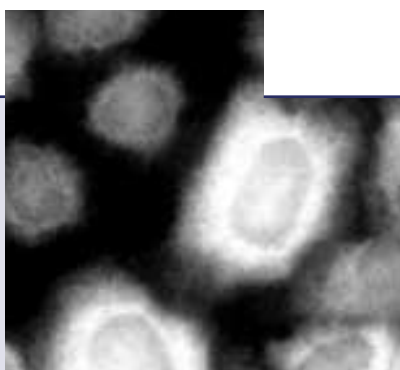
The second session also concerned development, noted Tullio Pozzan, professor in the Department of Biomedical Sciences at the University of Padua. One of biology's greatest wonders is that a fertilized egg gives rise to an embryo made up of myriad cell types that are not only chemically different, but also arranged in a specific, three-dimensional pattern. Such chemical and architectural variety is possible because genes are switched on or off, and are expressed differently in diverse tissues.

Neuroscience is one of the broadest contemporary scientific disciplines. The four reports in the third session introduced by Elio Raviola, professor of neurobiology at HMS, illustrated some of the field's diversity.

Tomas Kirchhausen, professor of cell biology at HMS, who chaired the session "Pathogens and Defense," said he was intrigued to learn that plant and animal defense systems not only resemble one another, but sometimes deploy the same genetic and molecular elements when battling their enemies.

Pier Giuseppe Pelicci, chair of the Department of Experimental Oncology at the European Institute of Oncology in Milan, let the presenters in the final session pitch right in to discuss the complexity of senescence and programmed cell death.

The ultimate indicator of the Symposium's success, though, came at the end of each day when attendees relaxed in white wicker chairs on the hotel's expansive outdoor porches and talk of pathways and pathogens lingered long in the mid-summer evening air.



CONFERENZA SULL'
INVECCHIAMENTO
CELLULARE
E L'APOPTOSI

22 GIUGNO 2000

CELLULAR AGING
AND APOPTOSIS

CONFERENCE JUNE 22, 2000

La scienza è sempre più cosciente del fatto che l'invecchiamento cellulare e l'apoptosi siano coinvolte nelle malattie dell'uomo. Questi argomenti estremamente attuali sono stati al centro di una conferenza della durata di un giorno tenutasi presso la Harvard Medical School, nell'ambito della quale la Fondazione Armenise ha fatto incontrare sei dei più importanti ricercatori del settore. Il programma ha attratto un enorme numero di persone, e tra queste era presente anche il conte Giovanni Auletta Armenise.

Judith Campisi, direttore del Center for Research and Education in Aging presso il Lawrence Berkeley National Laboratory, ha sfidato l'opinione consuetudinaria secondo cui le percentuali di incidenza del cancro aumentano nelle persone con più di 50 anni a causa dell'accumulo di mutazioni genetiche deleterie correlato all'età. In "Cancer, Aging and the Double-edged Sword of Cellular Senescence", Campisi ha presupposto che almeno una parte della colpa sia da attribuire all'accumulo di cellule con un fenotipo senescente. Queste cellule secernono molte molecole differenti, alcune delle quali sembrano promuovere alterazioni maligne nelle cellule adiacenti.

In "A Link Between Silencing, Metabolism and Aging", Leonard P. Guarente, professore di biologia presso il Massachusetts Institute of Technology, ha presentato le recenti ricerche focalizzate sull'SIR2, un gene chiave per determinare se il materiale genetico è attivo o silente. Guarente ha dimostrato che la delezione o l'inserimento del gene SIR2 in cellule di lievito ha determinato rispettivamente una diminuzione o un aumento della durata di vita di tali cellule. Gli stessi dati sono risultati validi anche per *C. elegans*. In un'altra serie di esperimenti sui lieviti, Guarente e i suoi colleghi hanno studiato il rapporto fra le limitazioni energetiche e la presenza/assenza di SIR2 e dell'enzima da esso codificato. Sebbene un regime a basso contenuto energetico aumenti normalmente la durata di vita delle cellule di lievito, Guarente ha scoperto che ciò si è verificato solo in presenza del gene SIR2.

In "Regulation of the Oxidative Stress response and Life Span by the Mammalian Shc Gene" Pier Giuseppe Pelicci, direttore della Divisione di Oncologia Sperimentale presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, ha dimostrato come la mutazione creata nel gene murino p66^{shc} abbia rinforzato la resistenza allo stress e abbia prolungato la durata della vita. La durata di vita dei topi in cui il team di Pelicci aveva eliminato il gene p66^{shc} è stata di un terzo superiore a quella dei topi normali, anche senza limitazione della loro assunzione calorica. Poiché sembra che la normale funzione del gene p66^{shc} induca l'apoptosi nelle cellule che vanno incontro a stress ossidativi, dopo il blocco o la delezione del gene l'apoptosi risulta ritardata o bloccata.

In "Integrating the Cell-Death Pathway", Stanley Korsmeyer, professore di medicina presso il Dana-Faber Cancer Institute, ha studiato la centrale di controllo dove vengono prese le decisioni sulla vita o la morte della cellula. Korsmeyer ha dimostrato come l'azione a livello di questo centro di controllo—dove le proteine antiapoptotiche quali la BCL2 fanno quadrato contro le proteine proapoptotiche (p. es. BAX, BAD, e BID)—determini l'esito finale. Tuttavia, con l'incremento delle conoscenze raccolte dal team di Korsmeyer sul tiro alla fune tra questi due schieramenti proteici contrapposti, aumentano anche la complessità e la contraddittorietà della storia.

Junying Yuan, professore associato nel Dipartimento di Biologia dell'HMS, ha discusso in "The Proteases to Die For" come l'accumulo di proteine nel reticolo endoplasmatico (lo stress dell'ER) attivi la caspasi-12, un membro di una famiglia di proteine coinvolte nell'apoptosi. Dal momento che una causa ben conosciuta dello stress dell'ER nei neuroni è costituita dall'incremento della sostanza amiloide beta, la proteina insolubile che forma le placche nel cervello di pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer, Yuan e i suoi colleghi si sono chiesti se fra i due eventi possa esistere un rapporto in



Photo: Graham Ramsay

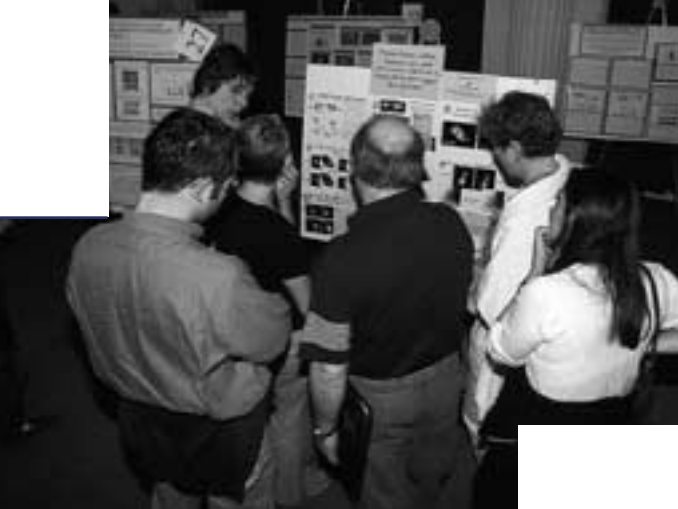


Photo: Paul Charest

Ll Quarto Simposio Annuale Armenise-Harvard è stato tenuto presso lo storico hotel Mount Washington di Bretton Woods (New Hampshire, U.S.A.). Dove un tempo si incontrarono i rappresentanti di 44 nazioni per stabilire le politiche economiche dopo la seconda Guerra Mondiale, la scorsa estate, all'inizio dell'era postgenomica, 130 scienziati italiani e americani sono convenuti per condividere le proprie scoperte più recenti.

Il simposio si è svolto nel corso di due giorni, in cui sono state tenute venti conferenze formali raggruppate in cinque sessioni: trasduzione del segnale, oncogenesi e sviluppo; differenziazione cellulare; attività nervose e muscolari; agenti patogeni e difese; ciclo cellulare, senescenza e morte cellulare programmata. I partecipanti hanno anche avuto l'opportunità di prendere visione di trentadue poster informativi.

La varietà degli argomenti presentati nel corso del simposio è stata maestosa quanto il panorama della sala conferenze con vista sul Monte Washington, la cima più alta degli Stati Uniti nordorientali. I relatori hanno condiviso il proprio trionfo e le proprie imprese, spaziando dai fattori di crescita epatocitaria alla riparazione cardiaca, dalle finezze dell'espressione genica alle sfumature dello sviluppo e del funzionamento neuronale. Ci sono state presentazioni che hanno descritto il modo in cui le piante si proteggono contro l'aggressione di agenti patogeni mortali e altre che hanno mostrato quanto sia di importanza vitale la morte cellulare.

grado di portare a interessanti sviluppi futuri. Finora, gli esperimenti confermano la presenza di un legame tra A-beta e questa caspasi ER-specifica.

In "The Genetic Basis for Neurodegeneration in Alzheimer's Disease" Rudolph Tanzi, professore di Neurologia e Neuroscienza del Dipartimento di Neurologia del Massachusetts General Hospital, ha descritto un fattore di rischio genetico addizionale (A2M-2) per l'insorgenza tardiva della malattia di Alzheimer, scoperto in seguito allo screening genomico ad alta risoluzione di più di 400 famiglie. A2M-2 è presente in circa il 30% della popolazione statunitense. Tanzi e i suoi colleghi stanno ora cercando di scoprire se le mutazioni legate alla malattia di Alzheimer familiare (FAD) a insorgenza precoce e polimorfismi associati alla malattia di Alzheimer a insorgenza tardiva possano usare le stesse strategie nella patogenesi della malattia.



Photo: Graham Ramsay

Ognuna delle cinque sessioni è stata presieduta da un illustre ricercatore. Nel dare inizio alla prima sessione, Stephen Harrison, professore di biologia e biologia molecolare dell'HMS, si è meravigliato della velocità con cui la trasduzione del segnale si è evoluta in una disciplina molto vasta, in grado di toccare quasi ogni aspetto della biologia cellulare e della medicina.

Anche la seconda sessione ha riguardato lo sviluppo, ha commentato Tullio Pozzan, professore del Dipartimento di Scienze Biomediche presso l'Università di Padova. Uno dei miracoli più grandi della biologia è il fatto che un uovo fertilizzato dia origine a un embrione fatto di una miriade di tipi cellulari che non solo sono differenti chimicamente, ma sono anche organizzati secondo uno schema specifico tridimensionale. Una tale varietà chimica e architettonica è possibile solo perché i geni vengono attivati o inattivati e quindi espressi in modo differente nei diversi tessuti.

La neuroscienza è una delle più vaste discipline scientifiche contemporanee. Le quattro relazioni della terza sessione introdotta da Elio Raviola, professore di neurobiologia presso l'HMS, hanno messo in luce la varietà di questo settore.

Tomas Kirchhausen, professore di biologia cellulare presso l'HMS, ha presieduto la sessione su "Agenti patogeni e difese", affermando di essere rimasto affascinato nel conoscere che oltre ad assomigliarsi l'uno all'altro, i sistemi di difesa delle piante e degli animali schierano talvolta gli stessi elementi genetici e molecolari nella battaglia contro i propri nemici.

Pier Giuseppe Pelicci, direttore della Divisione di Oncologia Sperimentale presso l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, ha guidato i relatori sul campo di gioco della sessione finale direttamente nella discussione sulla complessità della senescenza e della morte cellulare programmata.

La prova decisiva del successo del simposio è comunque giunta al termine di ciascuna giornata, quando i partecipanti hanno potuto rilassarsi sulle bianche sedie di vimini dell'ampia veranda dell'hotel, chiacchierando delle vie nervose e degli agenti patogeni e trattenendosi a lungo all'aperto in quelle serate di mezza estate.

Science is increasingly aware of how cellular aging and apoptosis are involved in human disease. These timely topics were the focus of a one-day conference at Harvard Medical School, where the Armenise Foundation brought together six of the foremost researchers in the field. The program attracted an overflow crowd. Count Giovanni Auletta Armenise was also in attendance.

Judith Campisi, head of the Center for Research and Education in Aging at the Lawrence Berkeley National Laboratory, challenged the conventional wisdom that says cancer rates soar in people over 50 because of the age-related build-up of deleterious genetic mutations. In "Cancer, Aging and the Double-edged Sword of Cellular Senescence," Campisi posited that at least part of the blame lies with the accumulation of cells with a senescent phenotype. These cells secrete many different molecules, some of which appear to promote malignant changes in nearby cells.

In "A Link Between Silencing, Metabolism, and Aging," Leonard P. Guarente, professor of biology at Massachusetts Institute of Technology, presented recent research that focuses on SIR2, a key gene for determining whether genetic material is active or silent. Guarente showed that deleting SIR2 from or adding the gene to yeast cells caused the life span of yeast to decrease or increase accordingly. The same finding held true for *C. elegans*. In another set of yeast experiments, Guarente and his colleagues looked at the relationship of calorie restriction and the presence/absence of SIR2 and the enzyme it encodes. Although a calorie-restricted diet normally extends the life of yeast cells, Guarente found that this only happened in the presence of SIR2.

Pier Giuseppe Pelicci, chair of the Department of Experimental Oncology at the European Institute of Oncology in Milan, showed in "Regulation of the Oxidative Stress Response and Life Span by the Mammalian Shc Gene" how the targeted mutation of the mouse p66^{shc} gene bolstered stress resistance and prolonged life. When Pelicci's team knocked out the p66^{shc} gene in mice, the animals lived one-third longer than normal mice, even though their calorie intake was not restricted. Since the normal function of p66^{shc} appears to be inducing apoptosis in cells undergoing oxidative stress, when the gene has been blocked or deleted, apoptosis is delayed or blocked.

In "Integrating the Cell-Death Pathway," Stanley Korsmeyer, professor of medicine at the Dana-Farber Cancer Institute, homed in on the checkpoint where cellular life-or-death decisions are made. Korsmeyer demonstrated how the action at this checkpoint, where anti-apoptotic proteins such as BCL-2 square off against pro-apoptotic proteins including BAX, BAD, and BID, determines the outcome. The more that Korsmeyer's team learns about the tug of war between these opposing protein camps, however, the more complex and contradictory the story becomes.

Jungying Yuan, associate professor in the Department of Cell Biology at HMS, discussed in "The Proteases to Die For" how the build-up of proteins in the endoplasmic reticulum—ER stress—activates caspase-12, a member of a family of proteins involved in apoptosis. Since one well-known cause of ER stress in neurons is the accretion of amyloid-beta, the insoluble protein that forms plaques in the brains of Alzheimer's patients, Yuan and her colleagues wondered if there might be a promising connection between the two. Thus far, experiments support a link between A-beta and this ER-specific caspase.

In "The Genetic Basis for Neurodegeneration in Alzheimer's Disease," Rudolph Tanzi, professor of neurology and neuroscience in the Department of Neurology at Massachusetts General Hospital, described an additional genetic risk factor (A2M-2) for the late-onset of Alzheimer's disease that he found as a result of the high-resolution genome screen of more than 400 families. A2M-2 is carried by about 30 percent of the U.S. population. Tanzi and his colleagues are now trying to discover whether the early-onset familial Alzheimer's disease (FAD) mutations and the polymorphisms linked to late-onset AD might use the same strategies to cause disease.

THE ARMENISE-HARVARD CENTER FOR CELL SIGNAL TRANSDUCTION

Director: MARC KIRSCHNER,
CHAIR, DEPARTMENT OF CELL BIOLOGY, HMS

Cells are the star performers in the drama of life. But like all accomplished actors, cells rely on cues to know how and when to make their exits and their entrances. The Center for Cell Signal Transduction focuses its research on investigating the inter- and intracellular signals that govern how cells communicate molecular information about when and how to divide, when to move or migrate, and when to die. In the bustle of life, should the cellular script go awry, such as when protein molecular messengers undergo formation malfunctions causing miscues or breakdowns in signal transduction, the results can be serious. Many cancers and other debilitating diseases, such as diabetes and atherosclerosis, can be attributed to errors in cell signal transduction.

The Center supports a number of senior cell biologists who include Joan Brugge and Frank McKeon. This year the Center has also supported a visiting professor—Professor Rhinehart Heinrich, a renowned mathematical modeler. Professor Heinrich has given a series of lectures and worked with several HMS labs on how to use mathematical models. The Center has also hosted Armenise-Harvard scholars Danesh Moazed, Daniel Finley, and Rong Li.

The Center is responsible for two additional programs—an annual retreat for cell biologists and a postdoctoral fellowship program—as well as making research equipment available to scientists.

IL CENTRO ARMENISE-HARVARD PER LA TRASDUZIONE DEI SEGNALI CELLULARI

Direttore: MARC KIRSCHNER, PRESIDENTE,
DIPARTIMENTO DI BIOLOGIA CELLULARE, HMS

Le cellule sono i protagonisti principali del dramma della vita, ma come tutti gli attori più esperti, esse si affidano ai suggeritori per sapere come e quando entrare e uscire di scena. Il Centro per la Trasduzione dei Segnali Cellulari concentra la sua ricerca sullo studio dei segnali inter- e intracellulari che regolano le modalità con cui le cellule comunicano le informazioni molecolari sui tempi e i modi con cui devono replicarsi, migrare e morire. Danni gravi possono verificarsi quando, nel trambusto della vita, la cellula perde il suo copione, ad esempio quando le molecole proteiche messaggere soggiacciono a un'anomalia della sintesi che causa errori o interruzioni nella trasduzione del segnale. Molte forme di cancro, nonché altre malattie debilitanti quali il diabete e l'arteriosclerosi, possono essere attribuite a errori della trasduzione dei segnali cellulari.

Il Centro supporta diversi biologi cellulari senior quali Joan Brugge e Frank McKeon. Quest'anno il Centro ha assistito anche un ospite illustre: il professor Rhinehart Heinrich, un noto teorico di modelli matematici. Il Professor Heinrich ha tenuto una serie di letture sull'uso dei modelli matematici e ha collaborato a tal proposito con diversi laboratori della HMS. Il Centro ha ospitato anche tre borsisti Armenise-Harvard: Danesh Moazed, Daniel Finley e Rong Li.

Il Centro è responsabile di due ulteriori programmi – un ritiro annuale per biologi cellulari e un programma di borse di studio “postdoctoral”—nonché di un progetto per facilitare i ricercatori nell'acquisizione degli strumenti necessari alla ricerca.

ANNOUNCING THE LAUNCH OF TWO NEW ARMENISE PROGRAMS

Since its inception four years ago, the Armenise Foundation has established a number of innovative collaborative programs between Italian and American institutes and researchers. Ever seeking to encourage the cross-fertilization of American and Italian scientific traditions and to speed biomedical and agricultural advances, the Foundation announces two new programs—a Postdoctoral Fellowship program and an Armenise-Harvard Career Development program. The programs, designed by the current heads of the Italian and HMS Armenise-Harvard Centers, will place a greater emphasis on talented individuals rather than on institutions. “We hope that these new grants will provide opportunities in Italian science that would not otherwise be available,” said Peter Howley, chair of the Scientific Advisory Committee of the Giovanni Armenise-Harvard Foundation.

Each year, starting on July 1, 2001, the Foundation will award two Postdoctoral Fellowships to qualified Italian applicants. Successful applicants will be guaranteed support for three years to conduct research at Harvard Medical School. From the outset, though, the Foundation will encourage Fellows to seek alternative grants to support their stipends.

The second of the new programs is an effort to reverse the brain drain and encourage Italian scientists to return to Italy. The Armenise-Harvard Career Development Grant provides up to five years of support for newly independent scientists at a host institute in Italy. The grant is intended to foster the development of outstanding scientists by providing the resources they need to be able to fully develop their potential. The Foundation believes that, as with orchard planting, it is a long-term commitment that bears rich fruit. By investing this way in talented young researchers, the Foundation is looking to a harvest of men and women who will make significant contributions to their field of research.

A Career Development Grant will cover salaries for the researcher, technicians, junior scientists, and research supplies or administrative support. Some percentage of the funds can also be used for equipment and infrastructure costs. Should a grant recipient receive a salary from other sources, the recipient may retain the Armenise funding to support his or her research program in other ways. The first Career Development Grant will be available from July 1, 2001.

PRESENTAZIONE DI DUE NUOVI PROGRAMMI ARMENISE

Sin dal suo avvio avvenuto quattro anni fa, la Fondazione Armenise ha istituito diversi programmi innovativi di collaborazione tra istituti e ricercatori italiani e americani. Cercando sempre di incoraggiare la fecondazione incrociata fra la tradizione scientifica americana e quella italiana, nonché di accelerare i progressi in biomedicina e in agricoltura, la Fondazione annuncia due nuove iniziative: un programma di borse di studio postdottorato e un programma Armenise-Harvard di perfezionamento della carriera. I programmi, progettati dagli attuali direttori dei centri Armenise-Harvard italiani e della HMS vogliono dare una particolare importanza agli individui che mostrano talento piuttosto che alle istituzioni. “Ci auguriamo che questi nuovi finanziamenti offrano al panorama scientifico italiano delle opportunità che altrimenti non sarebbero disponibili”, ha affermato Peter Howley, presidente del comitato consultivo scientifico della Fondazione Giovanni Armenise-Harvard.

A partire dal 1° Luglio 2001 la Fondazione conferirà ogni anno due borse di studio postdottorato a candidati italiani qualificati. Ai candidati che si mostreranno all'altezza sarà garantito un sostegno di tre anni affinché possano condurre ricerche presso la Harvard Medical School. Tuttavia, la Fondazione incoraggerà sin dall'inizio i borsisti affinché cerchino di ottenere borse di studio alternative in grado di supportare i propri stipendi.

Allo scopo di frenare la fuga dei cervelli dall'Italia e di incoraggiare gli scienziati italiani a ritornare nel loro paese d'origine, la Fondazione Giovanni Armenise-Harvard ha istituito un secondo programma, l'assegnazione di fondi Armenise-Harvard per il perfezionamento della carriera.

Questo programma fornisce un supporto massimo di cinque anni in favore di scienziati che si sono resi autonomi presso un istituto ospitante italiano. La borsa di studio intende sostenere la carriera di scienziati dalle particolari capacità, mettendo a loro disposizione le risorse necessarie perché possano sviluppare appieno il proprio potenziale. La Fondazione ritiene che, analogamente a quanto avviene nella piantagione di un frutteto, è solo l'impegno a lungo termine che porta i frutti migliori. Investendo in questo modo in giovani ricercatori di talento, la Fondazione sta cercando di ottenere un raccolto di uomini e donne che saranno in grado di dare un contributo significativo al proprio settore di ricerca.

Le borse di studio per il perfezionamento della carriera coprono gli stipendi per i ricercatori, i tecnici, gli scienziati più giovani, nonché i costi per i materiali e il sostegno amministrativo necessari per la ricerca. Una parte dei fondi potrà essere usata anche per coprire le spese per le apparecchiature e le infrastrutture. Nel caso in cui il beneficiario della borsa di studio riceva uno stipendio da altre fonti, egli potrà conservare il finanziamento Armenise per sostenere in altro modo il proprio programma di ricerca. La prima borsa di studio per il perfezionamento della carriera sarà disponibile a partire dal 1° Luglio 2001.



Andrea Musacchio

Structural biologist Andrea Musacchio is bucking a trend.

Limited public funding, a dramatic decrease in corporate research and development investment, and a dearth of challenging research opportunities have resulted in a brain drain of talented young Italian scientists. And once they leave their homeland, most do not return permanently. But in January 1999, after spending his doctoral and post-doctoral years at the European Molecular Biology Laboratory (Germany) and Harvard Medical School (U.S.A.) respectively, Musacchio returned to Italy to become the first director of the Center for Structural Biology, an Armenise-Harvard Research Center at the European Institute of Oncology (EIO) in Milan.

The Center, housed in an internationally recognized research institute, is a joint venture funded by the EIO and the Armenise Foundation. By assuming the directorate of the state-of-the-art facility, Musacchio saw an opportunity to practice what he believes is key to invigorating Italian research. "If young people can establish their own labs, they can make a difference," he said.

But before he could get down to the nitty-gritty of crystallography, Musacchio found himself wrestling the fine points of floor strength and electrical circuitry. "We had planned to put the machine in the lab on the third floor. Now it's in the basement," he joked. By May '99, though, the six-person lab was operational and ready to begin on the research projects Musacchio had lined up.

The focus of the lab's research is cell regulation—or rather deregulation. "I'm mainly interested in understanding how the cell cycle is regulated under conditions that are harmful to the cells," said Musacchio. To this end, he is investigating the activities of the mitotic spindle, the microtubular structure which interacts with the chromosomes during mitosis. More particularly, his group are homing in on the mitotic spindle checkpoint, which, through a series of events, is responsible for the "go/no go" of anaphase, the part of the mitotic cycle during which the chromosomes separate and become two genetically identical entities.

Anaphase is triggered when the connected chromosomes become "unglued," thanks to an enzyme, a ubiquitin ligase called the anaphase promoting complex (APC). APC destabilizes the molecular glue allowing the chromosomes to be pulled apart as the mitotic spindle exerts a force from opposite poles of the cell. The job of the mitotic spindle checkpoint is to inhibit the activity of APC when something is wrong, such as when the chromosomes are attached to the mitotic spindle in ways that would damage the spindle or that would prevent them being pulled apart correctly. In this way, the mitotic spindle checkpoint oversees a complex sequence of events and, if necessary, pulls the plug on anaphase.

The mechanics of how the mitotic spindle checkpoint blocks the cell cycle are very complex. "There are a number of proteins involved in this process," said Musacchio. "Nobody knows exactly how they work." Indeed, for Musacchio, it is the enormity of the puzzle that attracts him. Although, as he anticipated at this stage, the lab does not yet have crystals, the group has generated some interesting biochemical data. And Musacchio is patient. He is not going anywhere. He has come home.

Il biologo strutturale Andrea Musacchio è in controtendenza.

I limitati finanziamenti pubblici, la drammatica riduzione degli investimenti che le aziende private mettono a disposizione della ricerca e dello sviluppo, nonché la scarsità di opportunità di ricerca stimolanti, hanno determinato la fuga di cervelli dei giovani ricercatori italiani di talento, la maggior parte dei quali, dopo aver lasciato la propria patria, non vi ritorna più. Nel gennaio 1999, però, dopo aver trascorso gli anni dedicati al dottorato e al postdottorato rispettivamente presso l'European Molecular Biology Laboratory (Germania) e la Harvard Medical School (U.S.A.), Musacchio è ritornato in Italia per diventare il primo direttore del Centro di Biologia Strutturale un centro di ricerca Armenise-Harvard presso l'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) di Milano.

Il Centro, situato in un istituto di ricerca riconosciuto a livello internazionale, è una joint venture costituita dall'IEO e dalla Fondazione Armenise. Assumendo la direzione di questa struttura d'avanguardia, Musacchio ha visto la possibilità di mettere in pratica ciò che ritiene sia la soluzione per rinvigorire la ricerca italiana. "Se i giovani possono fondare i propri laboratori, essi potranno anche fare la differenza", ha affermato.

Prima di poter giungere al sodo della cristallografia, Musacchio si è tuttavia trovato personalmente a confronto con dettagli quali la resistenza del pavimento e i circuiti elettrici. "Avevamo programmato di collocare la macchina nel laboratorio al terzo piano. Al momento si trova nel seminterrato", ha detto con ironia. Comunque, prima del maggio 1999, il laboratorio in grado di ospitare sei persone era già operativo e pronto a dare inizio ai progetti di ricerca delineati da Musacchio.

La ricerca del laboratorio si concentra sulla regolazione cellulare, o meglio sulla deregolazione. "Sono soprattutto interessato alla comprensione della regolazione del ciclo cellulare in condizioni che sono dannose per le cellule", ha detto Musacchio. A questo scopo, sta studiando le attività del fuso mitotico, la struttura microtubulare che interagisce con i cromosomi durante la mitosi. Più in particolare, Musacchio e il suo gruppo stanno penetrando nei segreti del punto di controllo del fuso mitotico, che, attraverso una serie di eventi, è responsabile dell'attivazione o meno dell'anafase, la fase del ciclo mitotico durante la quale i cromosomi si separano per diventare due entità geneticamente identiche.

L'anafase viene innescata nel momento in cui i cromosomi connessi si "scollano" grazie all'azione di un enzima, una ubiquitina ligasi chiamata "anaphase promotive complex" (APC). L'APC destabilizza la colla molecolare consentendo che i cromosomi vengano separati l'uno dall'altro dalla forza che il fuso mitotico esercita sui due poli opposti della cellula. Il compito del punto di controllo del fuso mitotico è quello di inibire l'attività dell'APC nel caso in cui qualcosa non funzioni correttamente, p. es. quando i cromosomi sono connessi al fuso mitotico in un modo che danneggerebbe il fuso stesso o impedirebbe la loro corretta separazione. Con questo meccanismo il punto di controllo del fuso mitotico sovrintende a una complessa sequenza di eventi e, se necessario, "stacca la spina" al momento dell'anafase.

Il meccanismo con cui il punto di controllo del fuso mitotico blocca il ciclo cellulare è molto complesso. "In questo processo sono coinvolte diverse proteine", ha detto Musacchio, "e nessuno conosce esattamente come esse agiscano". Musacchio è in effetti attratto proprio dalla complessità dell'enigma. Come ha anticipato il ricercatore a questo punto, sebbene il laboratorio non abbia ancora i cristalli, il gruppo ha prodotto alcuni dati biochimici interessanti. E Musacchio è paziente, dal momento che non ha intenzione di andare da nessuna parte: è già arrivato a casa.

*"If young people can establish their own labs,
they can make a difference."*

*"Se i giovani possono fondare i propri
laboratori, essi potranno anche
fare la differenza."*



Aldo Tarricone, Lucia Sironi, Lucia Massimiliano,
Andrea Musacchio, Liliana Areces, Gaetano Vitale,
Marina Mapelli, Debora Renzoni, Peter Steensgaard

IN THE NEXT ISSUE

NEL PROSSIMO NUMERO

- **Going in New Directions:**
The Foundation is broadening its scope of support to include more scientific disciplines. The next issue of *Sciens* will describe the six new Armenise-Harvard Centers at Harvard Medical School.
 - **Introducing recent award and grant recipients.**
 - **Details of the Fifth Annual Symposium and conference programs.**
- **Verso nuove mete.**
La Fondazione sta ampliando la sua missione di sostegno al fine di includere ulteriori discipline scientifiche. Il prossimo numero di *Sciens* descriverà i sei nuovi Centri Armenise-Harvard presso la Harvard Medical School.
 - **Presentazione dei nuovi borsisti.**
 - **Programmi del Quinto Simposio Annuale e delle future conferenze.**

EVENTS CALENDAR

CALENDARIO DELLE ATTIVITÀ

march 1, 2001

Application deadline for 2001 Armenise-Harvard Science Writer Fellowship

june 13 and 14, 2001

Fifth Annual Armenise-Harvard Foundation Symposium, Stresa, Lago Maggiore, (invitation only)

september 10, 2001

Application deadline for 2002 Armenise-Harvard Grants at Harvard Medical School

october 1, 2001

Application deadline for 2002 Armenise-Harvard Career Development Grant

Application deadline for 2002 Armenise-Harvard Postdoctoral Fellowship

november 29, 2001

2001 Conference: The Changing Brain: Synapse Formation and Plasticity, DIBIT, Milan

1 marzo 2001

Termine ultimo per la presentazione della domanda per la borsa di studio Armenise-Harvard 2001 per giornalisti scientifici

13, 14 giugno 2001

Quinto simposio annuale della Fondazione Armenise-Harvard, Stresa, Lago Maggiore (solo su invito)

10 settembre 2001

Termine ultimo per la presentazione della domanda per borse di studio Armenise-Harvard 2002 presso la Harvard Medical School

1 ottobre 2001

Termine ultimo per la presentazione della domanda per la borsa di studio Armenise-Harvard Career Development Grant 2002

Termine ultimo per la presentazione della domanda per la borsa di studio postdottorato Armenise-Harvard 2002

29 novembre 2001

Conferenza 2001: Il cervello che cambia: formazione e plasticità delle sinapsi, DIBIT, Milano

s c i e n s