

Elena Tamagno

Nata a Torino il 14.07.1967

Esperienze lavorative

1998-2003. Tecnico Laureato presso il Dipartimento di Medicina ed Oncologia Sperimentale, Università degli Studi di Torino.

2004-2016. Ricercatore a tempo indeterminato della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Torino.

2016-2021 Professore Associato Dipartimento di Neuroscienze- Istituto di Neuroscienze Fondazione Ottolenghi, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano (TO), Università degli Studi di Torino

2021-oggi Professore Ordinario Dipartimento di Neuroscienze- Istituto di Neuroscienze Fondazione Ottolenghi, Regione Gonzole 10, 10043 Orbassano (TO), Università degli Studi di Torino

Studi

1990. Laurea in Scienze Biologiche conseguita presso l'Università degli Studi di Torino

1994. Specializzazioni in Patologia Clinica conseguita presso l'Università degli Studi di Torino

1998. Dottore di Ricerca, titolo conseguito presso l'Università degli Studi di Modena. Tesi dal titolo: Studio del fattore di trascrizione AP1 in un modello di danno epatico mediato da agenti pro-ossidanti. Doctor in Biology. University of Turin, Turin, Italy

Abilità sociali e competenze

2012-oggi Volontario presso l'Associazione Nazionale Pubbliche Assistenze (ANPAS), la più grande associazione italiana di volontari laici che si occupa di emergenze sanitarie e servizi socio-sanitari.

2018-oggi Responsabile regionale ANPAS del servizio civile

Membro dell'Associazione Italiana di Patologia Generale dal 1993.

Capacità e competenze organizzative

Dal 1999 è stata coordinatrice di progetti di ricerca presso il Laboratorio di Patologia Generale del Dipartimento di Medicina Sperimentale e Oncologia dell'Università degli Studi di Torino.

Dal 2000 è stata coordinatrice di progetti di ricerca presso il Laboratorio di Malattie Neurodegenerative del Dipartimento di Medicina Sperimentale e Oncologia dell'Università degli Studi di Torino.

Dal 2010 è + coordinatrice di progetti di ricerca presso il Laboratorio di Malattie Neurodegenerative dell'Istituto di Neuroscienze Cavalieri Ottolenghi, Università di Torino.

Dal 2016 partner di S&P brain, spinoff accademico dell'Università degli Studi di Torino.

Abilità e competenze tecniche

Buona esperienza e capacità nell'allestimento di colture cellulari, biologia cellulare, genetica molecolare, microarrays, biochimica, proteomica.

Buone capacità di elaborazione dati e informatica.

Collaborazioni Scientifiche:

-Prof. Massimo Tabaton, Dipartimento di Medicina Interna, Unità di Medicina Geriatrica Università di Genova, Genova,

-Prof. Giuseppe Poli, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino, Torino, Italia.

-Dr. Julien Puyal, Department of Fundamental Neurosciences, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland.

-Prof. Ottavio Arancio, Department of Pathology and Cell Biology, Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain, Columbia University, New York, USA

-Prof. Luciano D'Adamio, Department of Microbiology and Immunology. Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University, New York, USA.

Esperienze all'estero

2006: Fellow visiting all'Albert Einstein College of Medicine, New York, USA.

Capo del laboratorio: Prof. Luciano D'Adamio.

Contributi scientifici

Ruolo dello stress ossidativo nella patogenesi della malattia di Alzheimer. Abbiamo dimostrato per la prima volta che lo stress ossidativo è in grado di aumentare l'espressione e i livelli proteici di BACE1, un'aspartil proteasi con attività β -secretasica. Abbiamo dimostrato che BACE1 è modulata dal prodotto dello stress ossidativo 4-idrossinonenale (HNE), un mediatore rilevato in vivo nel cervello dei malati di Alzheimer. (PMID: 12270690).

Quindi, abbiamo dimostrato che il 4-idrossinonenale (HNE) svolge un ruolo patogenetico nella malattia di Alzheimer mediante l'attivazione delle chinasi attivate da stress (SAPK) e di BACE-1.

Ancora, gli stessi peptidi di β amiloide ($A\beta$) possono essere neurotossici durante la progressione della malattia di Alzheimer, inducendo stress ossidativo. L'esposizione di cellule SK-N-BE differenziate in senso neuronale al frammento $A\beta$ (25-35) nonché a $A\beta$ (1-40) e $A\beta$ (1-42) induce la generazione precoce e tempo dipendente di stress ossidativo. Il trattamento con $A\beta$ provoca anche l'attivazione delle chinasi c-Jun (JNK)

e p38 (MAPK) ed è seguito da cambiamenti nucleari caratteristici dell'apoptosi, come valutato dalla colorazione DAPI e dalla tecnica TUNEL. (PMID: 12684028,12826255, 15659232).

Abbiamo anche dimostrato che lo stress ossidativo attiva la gamma secretasi (PMID1800501; 19196715,20847436). Questi risultati dimostrano l'esistenza di un feedback positivo in cui la γ -secretasi tagliando l'A β PP rilascia un peptide funzionalmente attivo, A β 42, che promuove, a sua volta, la trascrizione di BACE1. L'espressione genica indotta da A β 42 ha implicazioni nella disfunzione neuronale e nella degenerazione che si verifica nell'AD.

Le cause dell'accumulo di A β nella forma sporadica di AD non sono completamente note, ma è probabile che includano lo stress ossidativo (OS). OS e A β sono collegati tra loro poiché l'aggregazione di A β induce OS in vivo e in vitro e gli agenti ossidanti aumentano la produzione di A β . L'OS è il risultato di diversi insulti cellulari come invecchiamento, iperglicemia, insulti ipossici che sono tutti fattori di rischio ben noti per lo sviluppo di AD. Pertanto, i nostri dati rafforzano l'ipotesi che l'OS sia un meccanismo dell'accumulo di A β , comune a diversi fattori di rischio di AD (PMID 20552043).

Differente ruolo dei monomeri e degli oligomeri dell'A β nella patogenesi dell'AD. L'ipotesi della cascata amiloide suggerisce che la forma insolubile e fibrillare di A β possa svolgere un ruolo patogenico primario nella malattia di Alzheimer a livello molecolare. Tuttavia, né il tasso di demenza né l'entità del danno neuronale sembrano essere correlati ai livelli di placche (cioè A β aggregato / fibrillare).

Dati di letteratura suggeriscono che la neurotossicità possa essere esercitata anche da aggregati solubili piuttosto piccoli di A β , inclusi gli oligomeri. Caratterizzare i meccanismi alla base della tossicità mediata dai vari stati di aggregazione dei peptidi A β è quindi uno dei principali obiettivi della ricerca. Abbiamo studiato gli effetti di A β fibrillare, prefibrillare e oligomerica (1-42) sull'induzione di stress ossidativo, morte cellulare ed espressione di BACE-1 nelle cellule neuronali NT2. Abbiamo scoperto che A β prefibrillare e oligomerico (1-42) aumentano significativamente i markers di stress ossidativo 4-idrossinonenale e perossido di idrogeno rispetto alle forme fibrillari di A β (1-42). Inoltre, lo stress ossidativo determina un'induzione più rapida e significativa della morte delle cellule neuronali per apoptosi e per necrosi. Ancora, la forma fibrillare di A β (1-42), ma non le forme solubili non fibrillari, si è dimostrata l'unica condizione in grado di aumentare l'espressione e l'attività di BACE-1 (PMID 16814100).

Il ruolo dell'autofagia e la sua relazione con l'apoptosi nella patogenesi della malattia di Alzheimer (AD) è poco conosciuto. Un danno al processo autofagico porta all'accumulo di substrati non completamente digeriti, all'accumulo di peptide A β nei vacuoli e alla morte cellulare. È stato scoperto che A β , a sua volta, influisce sull'autofagia. Pertanto, A β potrebbe essere parte di un ciclo in cui è sia il substrato dell'autofagia alterata che la sua causa. Data la rilevanza delle diverse forme solubili di A β 1-42 nell'AD, abbiamo studiato se i monomeri e gli oligomeri del peptide avessero un ruolo differenziale nel causare autofagia alterata e morte cellulare. Utilizzando cellule differenziate di neuroblastoma SK-N-BE, abbiamo scoperto che i monomeri ostacolano la formazione del complesso fra BCL2 / Beclin 1 e attivano la via MAPK8 / JNK1-MAPK9 / JNK2 fosforilando BCL2. I monomeri inibiscono anche l'apoptosi e consentono l'autofagia con accumulo intracellulare di autofagosomi e aumento dei livelli di BECN1 e LC3-II, con conseguente inibizione della degradazione del substrato a causa di un'azione inibitoria sull'attività lisosomiale. Gli oligomeri, a loro volta, favoriscono la formazione del complesso BCL2-BECN1 favorendo l'apoptosi. Inoltre, provocano un aumento meno profondo dei livelli di BECN1 e LC3-II rispetto ai monomeri senza influenzare il flusso autofagico. Pertanto, i dati presentati in questo lavoro mostrano un collegamento per l'autofagia e l'apoptosi con monomeri e oligomeri, rispettivamente. È probabile che questi studi aiutino la progettazione di nuove terapie (PMID: 25136804, PMID: 29103036).

Demenza vascolare e Alzheimer. La malattia di Alzheimer (AD) è una patologia multifattoriale che causa disturbi dello spettro cerebrale nei pazienti affetti. Questi disturbi neurologici misti non includono solo cambiamenti strutturali del cervello, ma anche lesioni cerebrovascolari. Lo scopo principale di questo studio è trovare i fattori condivisi dalle due patologie. La diminuzione dell'ubiquitina C-terminale idrolasi L1 (Uch-L1), un importante enzima neuronale coinvolto nell'eliminazione delle proteine mal ripiegate, è stata osservata nel danno ischemico così come nell'AD, ma il suo ruolo nella patogenesi dell'AD è lontano dall'essere chiarito. In questi studi abbiamo dimostrato che l'inibizione di Uch-L1 induce l'iperregolazione di BACE1 e aumenta la morte neuronale e apoptotica nel controllo così come nel modello di topo transgenico AD sottoposto a Bengal Rose, un colorante sensibile alla luce che induce un infarto corticale attraverso fotoattivazione. Nelle stesse condizioni abbiamo anche riscontrato una significativa attivazione di NF- κ B. Pertanto, il ripristino di Uch-L1 è stato in grado di prevenire completamente sia l'aumento dei livelli di proteina BACE1 che la quantità di morte cellulare. I nostri dati suggeriscono che l'iper-regolazione di BACE1 mediata da Uch-L1 potrebbe essere un importante meccanismo responsabile dell'accumulo di peptidi A β nel danno vascolare e indicano che la modulazione dell'attività di questo enzima potrebbe fornire nuove strategie terapeutiche nell'AD (PMID: 29033830, PMID: 22726800).

"Crosstalk fra A β e tau nella patogenesi dell'AD" Il meccanismo della tossicità della proteina tau non è ancora chiaro. Segnaliamo che oligomeri e monomeri di tau ricombinanti, iniettati per via intraventricolare in topi esperimenti Tau umana, promuovono taupatia attraverso diversi meccanismi. Le forme oligomeriche di tau alterano la conformazione della tau predisponendo all'accumulo di grovigli neurofibrillari. Questo effetto si verifica senza iperfosforilazione della tau e attivazione di chinasi specifiche, suggerendo che gli oligomeri della tau inducono l'assemblaggio della proteina attraverso un effetto di nucleazione. I monomeri, a loro volta, inducono la neurodegenerazione attraverso una scissione della tau mediata dalla calpaina che porta all'accumulo di un peptide neurotossico da 17 kDa e all'induzione della morte cellulare per apoptosi (PMID: 28671129).

La relazione tra l'amiloide β 1-42 (A β 1-42) e l'alterazione della proteina Tau è un altro punto cruciale nella patogenesi dell'AD. Abbiamo studiato l'effetto dei monomeri e degli oligomeri di A β 1-42 sulla Tau, utilizzando topi esperimenti Tau umana wild-type che non sviluppano spontaneamente la Taupatia. Dopo l'iniezione intraventricolare di A β 1-42, i topi sono stati sacrificati dopo 3 ore o 4 giorni. Il trattamento di breve durata con monomeri A β , ma non con gli oligomeri, ha mostrato un cambiamento conformazionale simile a grovigli neurofibrillari di Tau, insieme a iperfosforilazione. Lo stesso trattamento ha indotto un aumento della concentrazione di chinasi capaci di iper-fosforilare tau. L'inibizione delle chinasi ha protetto i cambiamenti Tau. I monomeri A β hanno aumentato i livelli di Tau totale, attraverso l'inibizione della degradazione proteosomiale. Gli oligomeri A β hanno riprodotto tutte le suddette alterazioni solo dopo 4 giorni di trattamento. È noto che i monomeri A β 1-42 favoriscono l'attività sinaptica. I nostri risultati suggeriscono che i monomeri A β favoriscono fisiologicamente l'attività della Tau e la germinazione dendritica, mentre il loro eccesso causa la patologia della Tau. Inoltre, il nostro studio indica che le terapie anti-A β dovrebbero essere mirate anche ai monomeri A β 1-42 (PMID: 27406053).

Le differenze di genere come fattore di rischio per l'AD. Il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer, la sua progressione e gravità sono noti per essere diversi negli uomini e nelle donne e il declino cognitivo è maggiore nelle donne rispetto agli uomini allo stesso stadio della malattia. Questo diverso comportamento potrebbe essere correlato, almeno in parte, ai livelli di estradiolo. Nel nostro lavoro abbiamo scoperto che il sesso biologico influenza l'effetto dei monomeri di amiloide- β 42 (A β 42) sul cambiamento conformazionale patologico della tau. Abbiamo utilizzato topi transgenici che esprimono la tau umana wild-

type (hTau) che sono stati sottoposti a iniezioni intraventricolari (ICV) di peptidi A β in concentrazione nanomolare. Abbiamo scoperto che A β 42 produce cambiamenti conformazionali patologici e iperfosforilazione della proteina tau in topi maschi o femmine ovariectomizzate ma non nelle femmine di controllo. Il trattamento delle femmine ovariectomizzate con estradiolo sostitutivo protegge dalla conformazione patologica della tau e sembra essere mediato dall'attività antiossidante oltre che dalla capacità di modulare l'espressione del miRNA 218 legato alla fosforilazione tau. Il nostro studio indica che fattori come l'età, lo stadio riproduttivo, i livelli ormonali e l'interazione con altri fattori di rischio dovrebbero essere considerati nelle donne, al fine di identificare il miglior approccio terapeutico appropriato nella prevenzione del deterioramento cognitivo (PMID: 32804095).

H index (scopus) = 34. CITAZIONI TOTALI: : 6638