

# Paola Coccetti

## CURRICULUM VITAE

### DATI PERSONALI

LUOGO E DATA DI NASCITA: Milano, 24/04/1965

CITTADINANZA: italiana

STATO CIVILE: coniugata, un figlio

RESIDENZA: Via Zara 29, 20010, San Giorgio su Legnano, Milano

POSIZIONE ATTUALE: Professore associato (tempo pieno); Settore Scientifico Disciplinare BIO/10 – Biochimica; Settore Concorsuale 05/E1 – Biochimica Generale

DIPARTIMENTO: Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Piazza della Scienza 2, 20126, Università Milano Bicocca, Milano

LINGUE STRANIERE: Inglese

E-mail: paola.coccetti@unimib.it

Tel: +39-02-64483521 (studio),  
+39-02-64483513 (laboratorio)

cellulare: +39-348-0530640

Fax: +39-02-64483565

### TITOLI DI STUDIO

**1983** Diploma di maturità scientifica (57/60) presso il Liceo Scientifico "Luigi Cremona" di Milano.

**1989** Laurea in Scienze Biologiche (110/110 e lode), presso l'Università degli Studi di Milano, titolo della tesi: "Analisi dell'espressione del gene *CDC25* del lievito *Saccharomyces cerevisiae* posto sotto il controllo del promotore inducibile *UASGAL*" (Relatore: Prof. Enzo Martegani).

**1994** Dottorato di ricerca in Biochimica, con una tesi intitolata: "Caratterizzazione biochimica e funzionale del dominio catalitico di Cdc25 di *Saccharomyces cerevisiae* e del suo omologo murino *CDC25<sup>Mm</sup>*" (Tutor: Prof. Enzo Martegani).

## **ATTIVITA' LAVORATIVA**

- 1989** Concorso per l'ammissione al Dottorato di ricerca in Biochimica e vincitrice di borsa di studio ministeriale della durata di 4 anni.
- 1989-1993** Dottorato di ricerca in Biochimica presso la Sezione di Biochimica comparata del Dipartimento di Fisiologia e Biochimica Generali dell'Università degli Studi di Milano.
- 1993** Esame di stato e conseguimento dell'abilitazione alla professione di biologo.
- 1992-1994** Attività di ricerca presso il Laboratorio di Biochimica dell'Ecole Polytechnique diretto dal Prof. Andrea Parmeggiani, 91128 Palaiseau Cedex Francia.  
Titolo della ricerca: "Caratterizzazione biochimica del minimo dominio catalitico della proteina murina CDC25<sup>Mm</sup>".
- 1994** Vincitrice di borsa di studio short-term EMBO presso il Laboratorio di Biochimica dell'Ecole Polytechnique.  
Responsabile scientifico: Prof. Andrea Parmeggiani.
- 1994-1996** Vincitrice di borsa di studio della Comunità Europea nell'ambito del progetto "CEE-Biotech". Attività di ricerca svolta presso la Sezione di Biochimica comparata del Dipartimento di Fisiologia e Biochimica Generali dell'Università degli Studi di Milano.  
Titolo della ricerca: "Espressione, purificazione ed analisi biochimica della proteina CDC25<sup>Mm</sup>".  
Responsabile scientifico: Prof. Enzo Martegani
- 1996-1998** Vincitrice di borsa di studio del Consorzio Milano Ricerche. Attività di ricerca svolta presso la Sezione di Biochimica comparata del Dipartimento di Fisiologia e Biochimica Generali, Università degli Studi di Milano.  
Titolo della ricerca: "Inibitori della trasduzione del segnale".  
Responsabile scientifico: Prof.ssa Lilia Alberghina.
- 1999** Vincitrice di concorso per posto di ricercatore presso l'Università Milano Bicocca, settore scientifico-disciplinare BIO/10-Biochimica.
- 1999** Presa di servizio nel ruolo di ricercatore universitario non confermato, settore scientifico disciplinare BIO/10-Biochimica, presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università Milano Bicocca.

**2002-gennaio 2020**

Ricercatore universitario confermato, settore scientifico disciplinare BIO/10-Biochimica, presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università Milano Bicocca.

**1 febbraio 2020**

Preso di servizio nel ruolo di Professore associato settore concorsuale 05/E1 – Biochimica Generale, SSD BIO/10 – Biochimica.

**ATTIVITA' DIDATTICA****Anno 2000-2001**

-Biochimica Cellulare, corso di Laurea in Biologia, Università dell'Insubria.

**Anno 2001-2002**

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti, Laurea di I livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

**Anno 2002-2003: 11.5 Cfu**

-Metodologie Biochimiche e Tecnologie Biomolecolari, Laurea di I Livello in Biotecnologie (4Cfu), Università Milano Bicocca.

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche, Laurea di I livello in Biotecnologie (tre turni, 2.5 Cfu ciascuno), Università Milano Bicocca.

**Anno 2003-2004: 11.5 Cfu**

-Metodologie Biochimiche e Tecnologie Biomolecolari, Laurea di I Livello in Biotecnologie (4Cfu), Università Milano Bicocca.

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche, Laurea di I Livello in Biotecnologie (tre turni, 2.5 Cfu ciascuno), Università Milano Bicocca.

**Anno 2004-2005: 9 Cfu**

-Metodologie Biochimiche e Tecnologie Biomolecolari, Laurea di I Livello in Biotecnologie (4Cfu), Università Milano Bicocca.

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche, Laurea di I Livello in Biotecnologie (due turni, 2.5 Cfu ciascuno), Università Milano Bicocca.

**Anno 2005-2006: 7.5 Cfu**

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche, Laurea di I Livello in Biotecnologie (tre turni, 2.5 Cfu ciascuno), Università Milano Bicocca.

-Attività seminariale nell'ambito dell'insegnamento di Biochimica Cellulare II (8 Cfu), titolare Prof.ssa Lilia Alberghina, Laurea di II livello in Biotecnologie Industriali, Università Milano Bicocca.

**Anno 2006-2007: 7.5 Cfu**

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche, Laurea di I Livello in Biotecnologie (tre turni, 2.5 Cfu ciascuno), Università Milano Bicocca.

-Attività seminariale nell'ambito dell'insegnamento di Biochimica Cellulare II (8 Cfu), titolare Prof.ssa Lilia Alberghina, Laurea di II livello in Biotecnologie Industriali, Università Milano Bicocca.

**Anno 2007-2008: 5 Cfu**

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche, Laurea di I Livello in Biotecnologie (due

turni, 2.5 Cfu ciascuno), Università Milano Bicocca.

-Attività seminariale nell'ambito dell'insegnamento di Biochimica Cellulare II (8 Cfu), titolare Prof.ssa Lilia Alberghina, Laurea II livello in Biotecnologie Industriali, Università Milano Bicocca.

**Anno 2008-2009: 5 Cfu**

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche, Laurea di I Livello in Biotecnologie (due turni, 2.5 Cfu ciascuno), Università Milano Bicocca.

-Attività seminariale nell'ambito dell'insegnamento di Biochimica Cellulare II (8 Cfu), titolare Prof.ssa Lilia Alberghina, Laurea di II livello in Biotecnologie Industriali, Università Milano Bicocca.

**Anno 2009-2010: 7 Cfu**

-Biochimica Cellulare II (7 Cfu), Laurea di II livello in Biotecnologie Industriali, Università Milano Bicocca.

**Anno 2010-2011: 4 Cfu**

-Biochimica II (4 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

**Anno 2011-2012: 8 Cfu**

-Biochimica II (4 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche (4 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

**Anno 2012-2013: 8 Cfu**

-Biochimica II (4 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche (4 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

**Anno 2013-2014: 6 Cfu**

-Biochimica cellulare (6 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

**Anno 2014-2015: 9 Cfu**

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche (3 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

-Biochimica cellulare (6 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.  
Opinioni studenti, insegnamento Biochimica cellulare (scala 0-3):

Efficacia didattica: 2.89

Soddisfazione complessiva: 2.83

**Anno 2015-2016: 9 Cfu**

-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimiche (3 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

-Biochimica cellulare (6 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.  
Opinioni studenti, insegnamento Biochimica cellulare (scala 0-3):

Efficacia didattica: 2.86

Soddisfazione complessiva: 2.82

**Anno 2016-2017: 6 Cfu**

-Biochimica cellulare (6 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.  
Opinioni studenti, insegnamento Biochimica cellulare (scala 0-3):

Efficacia didattica: 2.97

Soddisfazione complessiva: 2.92

**Anno 2017-2018: 5 Cfu**

-Biochimica cellulare (5 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.  
Opinioni studenti, insegnamento Biochimica cellulare (scala 0-3):  
Efficacia didattica: 3  
Soddisfazione complessiva: 2.94

#### **Anno 2018-2019: 5 Cfu**

-Biochimica cellulare (5 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.  
Opinioni studenti, insegnamento Biochimica cellulare (scala 0-3), valutazioni parziali:  
Efficacia didattica: 2.93  
Soddisfazione complessiva: 3

#### **Anno 2019-2020: 11 Cfu**

-Biochimica cellulare (5 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.  
-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimica cellulare (3 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.  
-Funzioni e dinamica delle proteine intracellulari (3 Cfu), Laurea di I Livello in Scienze biologiche, Università Milano Bicocca.

#### **Anno 2020-2021: 16 Cfu**

-Biochimica cellulare (5 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.  
-Laboratorio di Tecnologie Abilitanti Biochimica cellulare (3 Cfu), Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.  
-Funzioni e dinamica delle proteine intracellulari (3 Cfu), Laurea di I Livello in Scienze biologiche, Università Milano Bicocca.  
-Laboratorio di Biochimica (5 Cfu), Laurea di I Livello in Scienze biologiche, Università Milano Bicocca.

## **RELATORE DI TESI DI LAUREA**

### **Laurea di I Livello in Biotecnologie, Università Milano Bicocca**

#### **2002-oggi**

Relatrice di 50 tesi di Laurea di I livello in Biotecnologie.

### **Laurea in Biologia, Università degli Studi di Milano**

#### **Anno 1998-1999**

-Dott. Riccardo Rossi "Mutagenesi della serina 201 nel sito consenso per la proteina chinasi Ck2 su p40Sic1 di *Saccharomyces cerevisiae*".

### **Laurea di II Livello in Biotecnologie Industriali, Università Milano Bicocca**

#### **Anno 2001-2002**

-Dott. Michele Ceribelli "Caratterizzazione fenotipica di mutanti Ck2ts ed individuazione dell'inibitore dei complessi Clbs chinasi p40Sic1 come possibile substrato fisiologico".  
-Dott.ssa Cristina Zanchi "Espressione per DNA ricombinante e caratterizzazione molecolare della proteina p40Sic1: possibile ruolo funzionale della fosforilazione in Ser201 da Ck2".

#### **Anno 2003-2004**

-Dott.ssa Francesca Sincinelli "Ruolo della proteina chinasi Ck2 nella progressione del ciclo cellulare in *Saccharomyces cerevisiae*".

#### **Anno 2004-2005**

-Dott.ssa Marta Bianchi "Sic1, inibitore dei complessi ciclina/Cdk in *Saccharomyces cerevisiae*, è fosforilato *in vivo* dalla proteina chinasi Ck2".

#### **Anno 2005-2006**

-Dott.ssa Lisa D'Amato "La Policistina-1 induce migrazione cellulare regolando il riarrangiamento del citoscheletro attraverso PI3K-AKT e l'adesione meccanica cellula-cellula attraverso GSK-3 $\beta$ ".

-Dott.ssa Francesca Milanesi "Caratterizzazione del meccanismo molecolare di azione di Eps8 come proteina di capping dell'actina".

#### **Anno 2006-2007**

-Dott.ssa Paola Maria Rossi "Valutazione degli effetti farmacologici e tossicologici di inibitori chinasi su meccanismi di segnalazione intracellulare".

#### **Anno 2007-2008**

-Dott.ssa Veronica Reghellin "Studio dell'attività della proteina chinasi Ck2 e della fosforilazione del suo substrato Sic1 in funzione delle condizioni nutrizionali in *Saccharomyces cerevisiae*".

-Dott.ssa Victoria Tsiarentsyeva, "In *S. cerevisiae*, Snf1/AMPK controls entrance into S phase by modulating accumulation of Clb5 protein at a post-transcriptional level" Master Tesi di Systems Biology, Università di Gotheborg, Svezia.

#### **Anno 2008-2009**

-Dott.ssa Valeria Ranzani "Fosforilazioni Ck2-dipendenti nel dominio catalitico di Cdc34 di lievito: effetti su struttura e funzione".

-Dott.ssa Sara Busnelli "Ruolo svolto dalla proteina chinasi Snf1 nella transizione G1/S in *Saccharomyces cerevisiae*".

#### **Anno 2010-2011**

-Dott.ssa Ilaria Barilà "Ruolo dell'attività chinasi di Snf1/AMPK nella regolazione della transizione G1/S in *Saccharomyces cerevisiae*".

-Dott.ssa Valentina Boldrin "Studio del proteoglicano NG2/CSPG4 come potenziale biomarcatore di malattia e sua caratterizzazione funzionale in un modello murino di sclerosi multipla".

-Dott. Raffaele Nicastro "Subunità regolatorie della proteina chinasi Ck2: ruolo nella regolazione della transizione G1/S in *Saccharomyces cerevisiae*".

#### **Anno 2012-2013**

-Dott. Marco Gaggini "Snf1/AMPK come nuovo regolatore della via di trasduzione del segnale cAMP/PKA-dipendente in *Saccharomyces cerevisiae*".

#### **Anno 2013-2014**

-Dott. Andrea Castoldi "Ruolo di Snf1/AMPK nella regolazione del metabolismo del glucosio e degli amminoacidi in *Saccharomyces cerevisiae*".

#### **Anno 2014-2015**

-Dott.ssa Monica Zocchi "L'attività chinasi di Snf1/AMPK è richiesta in metafase per il corretto posizionamento del fuso mitotico in *Saccharomyces cerevisiae*".

#### **Anno 2015-2016**

-Dott. Davide Tamborrini "Dinamiche delle septine e citochinesi nel lievito *Saccharomyces cerevisiae*".

#### **Anno 2016-2017**

- Dott.ssa Arianna Scagliotti "Ruolo della delezione di LKB1 nella risposta ad inibitori di ERK nel tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC)".
- Dott.ssa Alice Finardi "Remodeling of the yeast plasma membrane upon glucose starvation: screening of endocytic cargoes and focus on inositol transporter".
- Dott.ssa Linda Lombardi "Il ruolo della chinasi Snf1/AMPK nella riprogrammazione del metabolismo mitocondriale in funzione del pathway della metionina".
- Dott.ssa Chiara Pro "Ruolo della chinasi AMPK nella regolazione della proliferazione e del metabolismo delle cellule di epatocarcinoma".

### **Anno 2017-2018**

- Dott. Riccardo Milanese "Il metabolismo della metionina regola la respirazione mitocondriale in *Saccharomyces cerevisiae*".

### **Anno 2018-2019**

- Dott.ssa Giulia Vargiu "Studio dell'effetto combinato di birinapant e inibitori di proteine a valle di KRAS in modelli cellulari di tumore al polmone non a piccole cellule mutati in LKB1".
- Dott.ssa Giulia Arosio "Evaluation of combined therapies efficacy in preventing resistance in ALK-positive anaplastic large cell lymphomas"

### **Anno 2019-2020**

- Dott.ssa Marta Vescovi "Nel cancro epatocellulare il metabolismo della metionina ha un effetto antitumorale in funzione dello stato di attivazione della chinasi AMPK".
- Dott.ssa Caterina Testa "The role of chaperone-mediated autophagy in foam cell formation in relation to anti-diabetic treatment".
- Dott. Stefano Piacentini "Studio della dinamica delle septine in *S. cerevisiae*: caratterizzazione funzionale e regolazione dell'anillina Bud4".
- Dott. Andrea Marcucci "Estratti da matrici edibili hanno un effetto neuroprotettivo e riducono la senescenza nell'organismo modello *Saccharomyces cerevisiae*".
- Dott. Marco Caligaris "Investigation of the reciprocal regulation of the protein kinases AMPK and TORC1 in *Saccharomyces cerevisiae* through a phosphoproteomics analysis"

## **TUTOR DI DOTTORANDI DI RICERCA**

### **Dottorato di ricerca in Biotecnologie Industriali, Università Milano Bicocca**

#### **XV ciclo: 2001-2003**

- Dott.ssa Flora Sternieri "Sic1S201A e Sic1S201E, mutanti dell'inibitore delle chinasi ciclina dipendenti di *Saccharomyces cerevisiae* nel sito consenso di Ck2, mostrano alterazioni nel coordinamento crescita/ciclo".
- Dott. Riccardo Lorenzo Rossi "Molecular basis of critical cell size requirement during G1/S transition in *Saccharomyces cerevisiae*".

#### **XVII ciclo: 2007-2009**

- Dott.ssa Farida Tripodi "Protein kinase Ck2: a major regulator of the G1/S transition in *Saccharomyces cerevisiae*".

#### **XXV ciclo: 2009-2011**

- Dott.ssa Sara Busnelli "Protein kinase Snf1/AMPK: a new regulator of G1/S transition in *Saccharomyces cerevisiae*".

#### **XXVII ciclo: 2011-2013**

- Dott. Raffaele Nicastro "Role of Snf1/AMPK as regulator of cell cycle, signal transduction and metabolism in *Saccharomyces cerevisiae*".

## **Dottorato di ricerca in Tecnologie Convergenti per i Sistemi Biomolecolari**

### **XXXIV ciclo: 2018-2020**

-Dott. Riccardo Milanese "Integrating omics data to understand energy homeostasis and global regulation of mitochondrial functionality".

## **RESPONSABILITA' DI STUDI E RICERCHE SCIENTIFICHE**

### **Attività di tutoraggio scientifico**

#### **1999-oggi**

Attività di tutoraggio per la preparazione di tesi di Laurea di I Livello in Biotecnologie, di II Livello in Biotecnologie Industriali e di Dottorato di ricerca.

### **Responsabilità scientifica di progetti di ricerca finanziati**

#### **2008**

-Dott. Matteo Viganò, vincitore di borsa di studio, titolo del progetto: "Systems Biology in lievito: la transizione G1/S". Committente Finlombarda S.p.a.INGENIO, Fondo della Regione Lombardia, nell'ambito del progetto: "Miglioramento delle risorse umane nel settore della Ricerca e dello Sviluppo tecnologico" (27/4/2008-31/21/2008).

-Dott.ssa Stefania Pessina, vincitore di borsa di studio, titolo del progetto: "Caratterizzazione del ruolo svolto dalla proteina chinasi Ck2 nella regolazione del ciclo cellulare del lievito *S. cerevisiae*". Committente Fondazione Enaip Lombardia, Fondo della Regione Lombardia, nell'ambito del progetto: "Formazione/Ricerca ed Orientamento" (1/5/2008- 30/9/2008).

#### **2015-2017**

-Dott. Andrea Castoldi, vincitore di borsa di studio, titolo del progetto: "Ruolo della proteina chinasi Snf1/AMPK nella regolazione del metabolismo del glucosio e degli amminoacidi nel lievito *Saccharomyces cerevisiae*" (progetto MIUR SysBioNet).

#### **2017-2018**

-Dott.ssa Linda Lombardi, vincitrice di borsa di studio, titolo del progetto: "Studio degli effetti di estratti di piante africane (NUS, Neglected Underutilized Species) sul metabolismo degli amminoacidi nel lievito *Saccharomyces cerevisiae*" (progetto MIUR SASS).

### **Referente scientifico di attività di ricerca**

#### **2011-2015**

Responsabile Scientifico del programma di ricerca: "La chinasi Ck2 di lievito nella regolazione della mitosi" svolto dalla Dott.ssa Farida Tripodi, vincitrice di assegno di ricerca di tipo A emanato dall'Università degli Studi Milano Bicocca.

#### **2015-2019**

Responsabile Scientifico del programma di ricerca: "Investigating the role of the energy sensor Snf1/AMPK in the control of cellular metabolism: from yeast studies to human colon cancer" svolto dalla Dott.ssa Farida Tripodi, vincitrice di assegno di ricerca di tipo A emanato dall'Università degli Studi Milano Bicocca.

#### **2020-oggi**



Responsabile Scientifico dell'assegno di ricerca: "Dissecting serine metabolism in the brain" assegnato alla Dott.ssa Beatrice Badone sul progetto PRIN 2017 (2017H4J3AS\_004, Settore ERC LS1(CUP:H45J19000470006).

### **2020-oggi**

Responsabile Scientifico dell'attività di ricerca svolta dalla Dott.ssa Farida Tripodi, RtdA dal 1/2/2020.

## **PARTECIPAZIONE A COMMISSIONI E ATTIVITA' ORGANIZZATIVE**

### **1999-oggi**

-Membro e presidente di commissioni d'esame degli insegnamenti di Biochimica cellulare, corso di Laurea in Biologia, Università degli Studi dell'Insubria, e degli insegnamenti di Metodologie Biochimiche e Tecnologie Biomolecolari, Laboratorio di tecnologie Abilitanti Biochimiche e Biochimica cellulare nell'ambito della Laurea di I Livello in Biotecnologie e di II Livello in Biotecnologie Industriali, Università Milano Bicocca.

### **1999-oggi**

- Membro e presidente di commissioni di tesi di Laurea di I livello in Biotecnologie e di II Livello in Biotecnologie Industriali, Università Milano Bicocca.

### **2004-2008**

-Responsabile didattico del Laboratorio Professionalizzante di Tecnologie Abilitanti Biochimiche, Laurea in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

### **2006**

-Membro della commissione giudicatrice del concorso di ammissione del Dottorato di ricerca in Biotecnologie Industriali, Università di Milano Bicocca (XXII ciclo).  
-Membro della commissione giudicatrice del concorso di ammissione del Dottorato di ricerca in Scienze Biomolecolari e Biotecnologie, Università degli Studi di Pavia (XXII ciclo).  
-Membro della commissione giudicatrice per l'esame finale del Dottorato di ricerca in Scienze Genetiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano (XIX ciclo).

### **2007**

-Membro della commissione giudicatrice della procedura di valutazione comparativa per titoli e colloquio per il conferimento di una posizione di lavoro autonomo, avente natura di collaborazione coordinata e continuativa. Titolo Progetto: "Messa a punto e validazione di metodologie per l'analisi quantitativa di componenti cellulari nell'organismo modello *Saccharomyces cerevisiae*", Università Milano Bicocca.

### **2007-oggi**

-Socio Ordinario della Società Italiana di Biochimica e di Biologia Molecolare.

### **2011**

-Membro della commissione giudicatrice del concorso di ammissione del Dottorato di ricerca in Biotecnologie Industriali, Università Milano Bicocca (XXVII ciclo).

### **2011-2012**

-Responsabile didattico del Laboratorio Professionalizzante di Tecnologie Abilitanti Biochimiche, Laurea in Biotecnologie, Università Milano Bicocca.

### **2013-2017**

-Componente della Commissione Paritetica della Scuola di Scienze dell'Università Milano Bicocca.

### **2016**

-Membro della commissione giudicatrice del concorso per l'attribuzione di assegni di ricerca di ricerca di tipo A, Linea di Ricerca: 046 – "Utilizzo di cellule coltivate *in vitro* per lo sviluppo di metodiche volte all'identificazione e lo studio degli effetti di molecole bioattive", Dipartimento di Scienze per gli Alimenti, la Nutrizione e l'Ambiente, Università degli Studi di Milano.

### **2018**

-Membro della commissione giudicatrice per l'esame finale del Dottorato di ricerca in Biologia Molecolare e Cellulare, Università degli Studi di Milano (XXX ciclo).

-Membro della commissione giudicatrice per l'esame finale del Dottorato di ricerca in Biochimica, Università degli Studi di Milano (XXXI ciclo).

### **2018-oggi**

-Presidente della Commissione Paritetica del Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università Milano Bicocca.

### **2019**

-Partecipazione, in qualità di presidente della Commissione Paritetica, agli incontri ANVUR svolti da commissioni di esperti della valutazione (CEV) per l'accreditamento periodico del corso di Laurea di Biotecnologie.

### **2020**

-Membro della commissione giudicatrice per l'esame finale del Dottorato di ricerca in Biochimica, Università degli Studi di Milano (XXXIII ciclo).

## **PARTECIPAZIONE AL COLLEGIO DEI DOCENTI DI DOTTORATI DI RICERCA**

### **2006-2015**

-Membro del collegio dei docenti del Dottorato di ricerca in "Biotecnologie Industriali", Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università Milano, Bicocca.

### **2013-2016**

-Membro del collegio dei docenti del Dottorato di ricerca in "Scienze della Vita" Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università Milano Bicocca.

### **2014-2016**

-Membro del collegio dei docenti del Dottorato di ricerca in "Biologia e Biotecnologie", Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università Milano Bicocca.

### **2017-oggi**

-Membro del collegio allargato dei docenti del Dottorato di ricerca in "Tecnologie Convergenti per i Sistemi Biomolecolari", Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università Milano Bicocca.

## **ATTIVITA' DI REVISORE DI ARTICOLI E PROGETTI**

### **2000-oggi**

-Revisore di: Oncogene, Cellular and Molecular Biology Letters, Molecular Biosystems, Medicinal Chemistry Communication, BMC Cancer, European Journal of Medicinal Chemistry,

Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects, Current Genetics, FEMS Yeast Research, FEMS Microbiology Letters, Yeast, Molecular and Cellular Biochemistry, Current Bioactive Compounds, Cell Systems, Molecules, OMICS, Molecular OMICS, Journal of Visualized Experiments (JoVE), Microbial Cell, Biotechnology Advances.

### **2010**

-Revisore MIUR per la valutazione di progetti inerenti al bando "Futuro in Ricerca 2010".

### **2011**

-Revisore MIUR per la valutazione VQR 2004-2010, GEV 05 e GEV 06.

### **2012-2015**

-Revisore nominato dall'Università di Verona per la valutazione di progetti di ricerca congiunti con imprese (Joint Projects 2012 e 2015).

### **2013**

-Revisore MIUR per la valutazione di progetti inerenti al bando "Futuro in Ricerca 2013".

### **2013-2017**

-Editor di Dataset Papers in Science: Cell Biology, Hindawi Publishing Corporation.

### **2015**

-Revisore MIUR per la valutazione VQR 2011-2014, GEV 05 e GEV 06.

### **2016-oggi**

-Esperto scientifico MIUR di REPRISE (Register of Expert Peer Reviewers for Italian Scientific Evaluation), Ricerca di base.

### **2017-oggi**

-Editor di Microbial Cell (Cell Physiology and Cell Signaling), Shared Science Publishers.

### **2020**

Revisore del progetto "Understanding how regulation of gene expression by nutrient signalling shapes the molecular pathways of ageing" per Babraham Institute, Cambridge (Grant Reference: BB/V001337/1).

## **PREMI, RICONOSCIMENTI**

### **1996**

Vincitrice di finanziamento per la partecipazione al corso "NATO/FEBS Advanced Study Institute" dal titolo: "Structure and function of Interacting protein Domains in Signal and Energy transduction".

### **2012**

Vincitrice dell'incentivo una tantum (triennio 2009-2011) secondo criteri di merito accademico e scientifico (D. R. 13786, 12 settembre 2014), Università Milano Bicocca.

### **2019**

Vincitrice dell'incentivo una tantum (triennio 2013-2015) secondo criteri di merito accademico e scientifico (D. R. 17495, 8 febbraio 2019), Università Milano Bicocca.

## **FINANZIAMENTI ALLA RICERCA**

### **2000-2002**

-Partecipante al Programma di ricerca PRIN, coordinatore scientifico Prof. De Flora Antonio, responsabile scientifico Prof. Lilia Alberghina, titolo del progetto: "Effetto di elevati livelli intracellulari di calcio sul controllo della proliferazione cellulare e dell'espressione genica infibroblasti di mammifero".

#### **2002-2004**

-Partecipante al Programma di ricerca PRIN, coordinatore scientifico Prof. De Flora Antonio, responsabile scientifico Prof. Marco Vanoni, titolo del progetto: "Analisi integrata comparativa della modulazione calcio-dipendente di trascrittoma, proteoma e del controllo del ciclo cellulare in lievito e cellule di mammifero".

#### **2006-2008**

-Partecipante al Programma di ricerca PRIN, coordinatore scientifico Prof. Marco Vanoni, titolo del progetto: "Progressione del ciclo cellulare e morte cellulare nel lievito gemmante *Saccharomyces cerevisiae*: ruolo dei nutrienti e della proteina chinasi Ck2."

#### **2008-oggi**

Responsabile scientifico di Finanziamento Fondo di Ateneo ATE Università Milano Bicocca, Area 05- Scienze Biologiche.

#### **2008-2013**

Responsabile di Sotto-Unità nell'ambito del progetto di Ricerca Europeo UNICELLSYS 12-4 160 (2008-2013), EU-funded Coordination Action yeast Systems Biology Network (<http://www.unicellsys.eu>).

#### **2013-oggi**

Responsabile di Unità nell'ambito del progetto MIUR SysBioNet, Italian Roadmap for ESFRI Research Infrastructures ([www.sysbio.it](http://www.sysbio.it)).

#### **2016**

-Finanziamento MIUR per le attività base di ricerca.

#### **2017-oggi**

-Responsabile di "unità metabolismo" nell'ambito di progetto MIUR, coordinatore Prof. Massimo Labra, titolo del progetto: "Sistemi Alimentari e Sviluppo Sostenibile, creare sinergie tra ricerca e processi internazionali e africani"(SASS, CUP: H42F16002450001).

#### **2019-2021**

-Responsabile scientifico dell'unità di ricerca dell'Università Milano Bicocca nell'ambito del progetto PRIN 2017 (2017H4J3AS\_004, Settore ERC LS1, coordinatore Prof. Loredano Pollegioni), titolo del progetto: "Dissecting serin metabolism in the brain". (CUP:H45J19000470006)

### **PARTECIPAZIONE COME RELATORE A CONVEGNI SCIENTIFICI (dal 2010)**

#### **2010**

-Partecipazione come relatore al convegno internazionale "6th International Conference on Protein Kinase CK2", Università di Colonia, Germania. Titolo: "CK2 is modulated by nutritional conditions in budding yeast" (Session E: CK2 in yeasts, plants and non-vertebrate animals).

#### **2013**

-Conferenza finale progetto Europeo UNICELLSYS, Innsbruck, Austria. Presentazione orale, "Protein kinase Snf1/AMPK: a new regulator of G1/S transition in *Saccharomyces cerevisiae*".

## **2015**

-Partecipazione come relatore al convegno internazionale "27th International Conference on Yeast Genetics and Molecular Biology", Levico Terme, Trento. Titolo: "Glucose and amino acids addiction is a typical hallmark of Snf1/AMPK deficient cells" (Symposium: Growth Control and Metabolism).

-Partecipazione come relatore al congresso nazionale "58th National Meeting of the Italian Society of Biochemistry and Molecular Biology", Università degli Studi di Urbino, Urbino. Titolo: "Glucose and Amino Acids Addiction Is a Typical Hallmark of Snf1/AMPK-Deficient Cells" (Symposium: Metabolism and Computational Biology).

## **2016**

-Partecipazione come relatore al congresso nazionale "XIV FISV Congress (Italian Federation of Life Sciences)", Università La Sapienza, Roma. Titolo: "Methionine metabolism imbalance in AMPK-deficient yeast models" (Session: Nutrition Biochemistry).

-Invitata dal Prof. Jean Marie Francois a tenere un seminario presso "Institute National des Sciences Appliquées" di Toulouse, Francia, nell'ambito delle attività del Ph.D. Titolo: "Snf1/AMPK in budding yeast: not only a guardian of energy homeostasis in nutritional deprivation".

## **2017**

-Partecipazione come relatore al congresso "12<sup>th</sup> International Meeting on Yeast Apoptosis", Bari, titolo: "Snf1/AMPK regulates metabolism and autophagy in a methionine-dependent manner" (Session: Autophagy/Mitophagy).

-Partecipazione come relatore al Workshop del gruppo SIB "Computational and Systems Biology", Bologna. Titolo: "Proteomics and integrative omic approaches for understanding the control of energy homeostasis".

## **2019**

-Partecipazione come relatore al congresso "1<sup>st</sup> International Conference on Neuroprotection by Drugs, Nutraceuticals and Physical Activity", Rimini, titolo: "Neuroprotective Properties of Standardized Extracts from *Vigna unguiculata* in yeast models of neurodegeneration" (Session: Neuroprotection by Nutraceuticals).

## ATTIVITA' DI RICERCA

L'attività di ricerca della Dott.ssa Paola Coccetti riguarda lo studio dei meccanismi molecolari che regolano la trasduzione del segnale, la crescita ed il metabolismo cellulare. Negli ultimi anni lo studio si è focalizzato soprattutto sugli effetti di specifici amminoacidi sul metabolismo centrale del carbonio, sulla funzionalità mitocondriale e sui principali "pathway" di traduzione del segnale. Queste tematiche sono state affrontate utilizzando come modello di sistemi eucarioti il lievito gemmante *S.cerevisiae*.

Mediante approcci multidisciplinari, è stato inoltre studiato il potenziale ruolo antitumorale e apoptotico di molecole di nuova sintesi, derivanti dal resveratrolo, sia in colture *in vitro* di cellule tumorali sia in modelli di topo xenograft recanti specifici tumori.

Attualmente gli studi riguardano il metabolismo in differenti sistemi cellulari con lo scopo di comprendere gli effetti della nutrizione sui principali pathway metabolici. Poiché il cibo è da tempo considerato una chiave importante per promuovere il benessere e prevenire le malattie, queste linee di ricerca sono volte a meglio comprendere i meccanismi molecolari che stanno alla base di una sana alimentazione. Specifiche leguminose e proteine da esse purificate sono anche oggetto di questi studi.

Il lavoro di ricerca si è articolato nelle seguenti tematiche:

### **1. La via di trasduzione del segnale mediata da Ras e indotta da glucosio**

La ricerca, svolta presso i laboratori del Dipartimento di Fisiologia e Biochimica Generali dell'Università di Milano, ha determinato il clonaggio di CDC25<sup>Mm</sup>, l'omologo murino di Cdc25 di lievito, e la caratterizzazione del minimo dominio funzionale della proteina Cdc25<sup>Mm</sup>.

Durante il primo periodo del dottorato di ricerca la Dott.ssa Paola Coccetti ha partecipato ad un progetto il cui scopo era quello di identificare l'omologo murino del gene CDC25 di lievito. E' noto che Cdc25 sia essenziale per la crescita e che agisca come fattore di scambio di nucleotidi guanilici (GEF) sulle proteine Ras. Mediante un saggio di complementazione funzionale è stato identificato il nuovo fattore di scambio Cdc25<sup>Mm</sup>, l'omologo murino di Cdc25 di lievito. Successivamente la Dott.ssa Paola Coccetti si è occupata della caratterizzazione biochimica del minimo dominio responsabile della funzione di scambiatore di nucleotidi guanilici della proteina Cdc25<sup>Mm</sup>. Questa ricerca, che è stata effettuata presso i laboratori di Biochimica dell'Ecole Polytechnique diretti dal Prof. Andrea Parmeggiani in Francia (Palaiseau), ha consentito di mettere a punto un saggio biochimico *in vitro* di scambio di nucleotidi guanilici sulla proteina ricombinante p21Ras e quindi di identificare nella regione carbossi-terminale di Cdc25<sup>Mm</sup> il dominio responsabile dell'attività GEF della proteina.

### **2. La repressione da glucosio mediata da Cdc25 ed il ruolo dei nucleotidi guanilici nella regolazione della via di Ras**

I risultati di questa ricerca, svolta presso i laboratori del Dipartimento di Fisiologia e Biochimica Generali dell'Università di Milano, hanno contribuito ad approfondire il ruolo della proteina Cdc25 di lievito nei processi di repressione/derepressione da glucosio, evidenziando che la derepressione da glucosio dipende dal dominio GEF di Cdc25. Inoltre, è stato indagato il ruolo dei livelli intracellulari dei nucleotidi guanilici sulle proteine Ras in differenti condizioni di crescita ed è stato dimostrato che il rapporto GTP/GDP, paragonabile al rapporto ATP/ADP in fase esponenziale, decresce rapidamente prima dell'inizio della fase stazionaria. L'aggiunta di glucosio a cellule in fase stazionaria determina un rapido incremento del rapporto GTP/GDP citoplasmatico e la quantità di Ras2-GTP aumenta in modo parallelo suggerendo una correlazione tra il rapporto dei nucleotidi guanilici citoplasmatici e quelli legati a Ras.

### **3. Il ruolo della fosfolipasi C e del sensore del glucosio Ggs1 nella via di trasduzione del segnale indotta da glucosio**

I risultati di questa ricerca hanno evidenziato che la fosfolipasi C è essenziale per il turnover glucosio-dipendente dei polifosfoinositoli, infatti mutanti della fosfolipasi C (*plc1Δ*) non presentano una stimolazione del turnover dei polifosfoinositoli e dell'attivazione di "H<sup>+</sup>-ATPase" di membrana in seguito a stimolazione da glucosio. Inoltre, il composto 3-nitrocumarina, già testato come inibitore sulla fosfolipasi C di mammifero, inibisce l'attività della fosfolipasi C di lievito inibendo oltre al turnover dei polifosfoinositoli anche la crescita cellulare. È stato inoltre identificato il ruolo della proteina Ggs1 nella via di trasduzione del segnale indotta da glucosio.

### **4. Il ruolo svolto dalla proteina chinasi Ck2 nella regolazione del ciclo cellulare**

La presa di servizio nel ruolo di ricercatore universitario della Dott.ssa Paola Coccetti avviene presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze dell'Università Milano Bicocca nel 1999. L'attività di ricerca è stata finalizzata prevalentemente allo studio del ruolo svolto dalla proteina chinasi Ck2 nella progressione del ciclo cellulare del lievito *Saccharomyces cerevisiae*. Ck2 è una Ser/Thr chinasi conservata negli organismi eucarioti. Studi genetici indicano che Ck2 è essenziale per la vitalità ed è richiesta per le fasi G1 e G2/M del ciclo cellulare.

Scopo della ricerca: identificare fosforilazioni Ck2-dipendenti su molecole chiave del ciclo cellulare e studiarne il possibile ruolo fisiologico. Infatti, sebbene sia evidente il ruolo di questa chinasi nella regolazione del ciclo, sono ancora ampiamente da esplorare le basi molecolari di questo meccanismo. Inoltre, considerando il ruolo principale svolto dalle fosforilazioni nel controllo dei network biochimici, lo studio delle fosforilazioni Ck2-dipendenti è utile per la comprensione della regolazione del ciclo cellulare. Da questo studio è emerso che rilevanti proteine di ciclo quali la chinasi Cdc28, Sic1, l'inibitore del complesso ciclina/Cdk, e l'enzima ubiquitinante Cdc34 sono substrati di Ck2. Inoltre è stato anche dimostrato che Sic1, oltre ad essere un substrato fisiologicamente rilevante di Ck2, svolge un ruolo principale nel determinare l'arresto in G1 dovuto all'inattivazione della Ck2.

#### **4.1 Il ruolo svolto dalla Ck2 nella regolazione del pathway proteolitico ubiquitina-dipendente**

Cdc34, l'enzima E2 coniugante l'ubiquitina, coinvolto con SCFCdc4 nella degradazione dell'inibitore Sic1, presenta 8 siti consenso per Ck2. Due di questi sono localizzati nel dominio catalitico N-terminale dell'enzima in posizione 130 e 167. Mediante analisi di spettrometria di massa effettuate in collaborazione con la Prof.ssa Gabriella Tedeschi dell'Università di Milano è stato dimostrato che Cdc34 è fosforilato da Ck2 sui residui Ser130 e Ser167 sia *in vitro* sia *in vivo*. Sebbene la proteina mutata nei due siti di fosforilazione (Cdc34S130AS167A) presenti un'attività di legame dell'ubiquitina basale uguale al wild type, la sua attività non viene stimolata dalla fosforilazione di Ck2 e non complementa il difetto di crescita del mutante *cdc34-2ts*. Questi dati supportano un modello in cui l'attivazione Ck2-dipendente di Cdc34 coinvolga la fosforilazione del suo dominio catalitico. In collaborazione con il gruppo di Biologia Computazionale diretto dal Prof. Luca De Gioia è stata anche dimostrata l'esistenza di un "loop" acido nel dominio catalitico di Cdc34 che svolge un ruolo determinante per l'attività catalitica dell'enzima. Questo "loop" agisce consentendo il "binding" dell'ubiquitina alla cisteina catalitica solo quando si trova in una conformazione "aperta". I dati hanno dimostrato che la fosforilazione Ck2-dipendente della serina 130, in prossimità del "loop" acido, stimola l'apertura del "loop" e quindi l'attività dell'enzima.

#### **4.2 L'attività della proteina chinasi Ck2 è modulata dalla velocità di crescita in *S. cerevisiae***

È noto che in cellule di mammifero l'attività della chinasi Ck2 sia più alta in cellule proliferanti rispetto a cellule quiescenti e che in diverse linee tumorali siano state identificate elevate attività di Ck2, suggerendo l'esistenza di una correlazione positiva tra proliferazione

cellulare e l'attività di Ck2. Utilizzando il lievito *S. cerevisiae* come sistema modello, l'attività della chinasi Ck2 è stata misurata in colture cellulari sincrone ed in fase di crescita esponenziale bilanciata, in diversi mutanti sia delle subunità catalitiche sia delle subunità regolative della chinasi e sia in cellule cresciute in "batch" ed in chemostato. I risultati ottenuti hanno dimostrato per la prima volta che in lievito l'attività della Ck2 è direttamente correlata alla velocità di crescita ed è indipendente dal metabolismo della fonte di carbonio utilizzata dalla cellule per proliferare.

#### **4.3 La chinasi Ck2 fosforila *in vitro* Atassina-3**

Atassina-3 è responsabile dell'ataxia spinocerebellare di tipo-3, una malattia neurodegenerativa, probabilmente dovuta a difetti di proteostasi. In collaborazione con la Prof.ssa Paola Fusi del Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze e la Prof.ssa Gabriella Tedeschi dell'Università di Milano, è stato condotto uno studio che ha permesso di stabilire che atassina-3 è substrato di Ck2 e che questa fosforilazione influenza la localizzazione cellulare di atassina-3.

### **5. Il ruolo svolto dalla proteina chinasi Snf1/AMPK nella regolazione del ciclo cellulare**

La famiglia delle proteine chinasi SNF1/AMPK (Sucrose Non-Fermenting 1/AMP-activated protein kinase) è evolutivamente conservata, ortologi di queste proteine sono stati individuati in tutti gli eucarioti. Il ruolo principale di queste chinasi è quello di integrare segnali riguardanti la condizione nutrizionale e gli stress presenti nell'ambiente e di regolare il metabolismo della cellula al fine di garantirne l'omeostasi energetica e la sopravvivenza. Gli studi hanno dimostrato che Snf1/AMPK controlla sia l'allineamento del fuso mitotico, sia la transizione G1/S del ciclo cellulare. Infatti mutanti privi della chinasi, seppur vitali, presentano difetti del fuso mitotico alla transizione metafase/anafase e una down-regolazione della trascrizione dei geni SBF/MBF-dipendenti, la cui espressione è richiesta per la replicazione del DNA.

#### **5.1 Il ruolo svolto dalla proteina chinasi Snf1/AMPK nella regolazione del metabolismo cellulare e del pathway di Ras**

Gli studi effettuati hanno dimostrato che la proteina chinasi Snf1/AMPK regola il metabolismo cellulare anche in condizioni non limitanti di glucosio infatti cellule prive della chinasi per garantire la proliferazione presentano una forte dipendenza dalla respirazione mitocondriale. Il "riarrangiamento" metabolico dei mutanti privi dell'attività della chinasi indica una consistente alterazione dei metaboliti del ciclo dell'acido citrico e di molti amminoacidi intracellulari.

In particolare, i livelli dell'amminoacido metionina e del suo derivato S-adenosil metionina sono alterati nel mutante privo della chinasi rispetto al controllo. Mediante analisi di proteomica, metabolomica e dei flussi metabolici è stata identificata una nuova funzione di Snf1/AMPK come repressore della respirazione mitocondriale e dell'ingresso del piruvato all'interno dei mitocondri.

Grazie alla costante collaborazione con il gruppo di proteomica della Prof.ssa Gabriella Tedeschi dell'Università di Milano, è stato anche dimostrato che la fosforilazione Snf1/AMPK-dipendente dell'adenilato ciclasi controlla il pathway della chinasi PKA, noto regolatore della proliferazione, della crescita e del metabolismo cellulare.

Inoltre in collaborazione con la Dott.ssa Cristina Airoidi del Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze è stata messa a punto per la prima volta una nuova metodica di estrazione e di analisi mediante NMR dei metaboliti intracellulari di lievito.

### **6. Il metabolismo respirativo e la restrizione calorica riducono lo stress al reticolo endoplasmatico dovuto a carenza di calcio**

In questo studio è stato dimostrato che lo stress ossidativo e la morte cellulare, causati da un'alterazione dell'omeostasi del calcio intracellulare, dipendono dall'accumulo di proteine non correttamente processate al reticolo endoplasmatico. La stimolazione della respirazione



mitocondriale insieme alla riduzione della sintesi proteica riducono questi difetti, indicando che il metabolismo cellulare controlla il destino delle cellule di lievito poste in carenza di calcio.

### **7. Nuovi azetidini con attività antitumorale: attivazione della chinasi AMPK ed induzione del pathway apoptotico**

A partire dal 2010 è stata attivata una nuova linea di ricerca in collaborazione con un gruppo di ricercatori dell'Università di Milano e dell'Istituto di Patologia di Locarno. Sono state prodotte e brevettate nel 2012 nuove molecole che si ispirano alla Combretastatina A4 e al Resveratrolo, composti di origine naturale e con documentata attività anti-tumorale. Queste molecole di nuova sintesi sono stabili, presentano una specifica azione anti-proliferativa su diverse linee tumorali (con valori di IC<sub>50</sub> dell'ordine del nano molare) e l'induzione di apoptosi mediato dall'attivazione della proteina chinasi AMPK e dall'oncosoppressore p53. Sono stati anche effettuati esperimenti per determinare l'emivita e la bio-distribuzione del composto più attivo a livello plasmatico mediante cinetiche di somministrazione in topi CD1, in collaborazione con il gruppo del Prof. Guido Cavaletti dell'Università di Milano Bicocca. Infine, in collaborazione con la Prof. Rosa Maria Moresco, dell'Università Milano Bicocca, è stato dimostrato che la stessa molecola inibisce anche la crescita tumorale in modelli di topi xenograft recanti tumore del colon retto.

### **8. La bovericina, utilizzata nel trattamento delle infezioni da funghi patogeni, svolge la sua funzione inibendo il pathway di TOR e stimolando l'attività di Ck2**

In collaborazione con la Prof.ssa Leah Cowen dell'Università di Toronto, è stato identificato il meccanismo d'azione del prodotto naturale bovericina, utilizzato nel trattamento delle infezioni da funghi patogeni. Bovericina oltre ad inibire il trasportatore Pdr5 inibisce la chinasi TORC1 con conseguente inibizione sia della chinasi Ck2 sia dello "chaperone" Hsp90, coinvolto nei meccanismi di "drug resistance". La messa a punto di saggi *in vitro* specifici per l'attività della Ck2 è stata effettuata nel laboratorio della Dott.ssa Paola Coccetti ed ha contribuito a comprendere i meccanismi di resistenza dei trattamenti contro le infezioni di patogeni.

### **9. "Functional food" per la prevenzione della neurodegenerazione**

Il rapporto tra nutrizione, corretta alimentazione e salute è naturalmente molto stretto. Con il termine di "functional food" si indicano tutti quegli alimenti considerati potenzialmente positivi per la salute. Numerosi studi dimostrano che anche singoli macro e micronutrienti abbiano un effetto benefico sulla prevenzione e il rallentamento del declino cognitivo causato dalle malattie neurodegenerative chiamate sinucleinopatie.

Gli effetti di estratti di legumi e di funghi commestibili, che per il loro profilo nutrizionale sono considerati importanti componenti di una dieta sana, sono stati studiati sui principali "pathway" che regolano la proliferazione, il metabolismo e la senescenza utilizzando come modello il lievito *S. cerevisiae*. Vengono anche utilizzati modelli di lievito che esprimono la proteina  $\alpha$ -sinucleina (SNCA), la cui aggregazione rappresenta la principale causa scatenante delle sinucleinopatie. Questi studi hanno lo scopo di comprendere l'impatto dei nutrienti sul metabolismo cellulare per meglio valutare il ruolo del "functional food" sulla salute e la prevenzione.

### **10. Review**

Paola Coccetti ha scritto 7 review su argomenti di "systems biology", metabolismo, crescita, ciclo cellulare e trasduzione del segnale, considerando anche l'impatto di specifici nutrienti sul metabolismo cellulare, sulla salute e la prevenzione.

## **COLLABORAZIONI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI**

- Dr. Luigi Russo, Institute of Food Sciences, National Research Council, CNR, Avellino, Italy.
- Dr. Stefania Sarno Department of Biomedical Sciences, University of Padova, Italy.
- Dr. Roberto Pagliarin, Dipartimento di Chimica Organica e Industriale, Università di Milano.
- Dr. Elia Di Schiavi, Institute of Biosciences and BioResources, CNR, Napoli, Italy.
- Prof. Rosa Maria Moresco, PET and Nuclear Medicine Unit, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy.
- Prof. Oriano Marin, Department of Biomedical Sciences, University of Padova, Padova, Italy.
- Prof. Gabriella Tedeschi, Department of Veterinary Medicine, University of Milano, Italy.
- Prof. Cristina Angeloni, School of Pharmacy, University of Camerino, Italy.
- Prof. Monica Bucciantini, Department of Experimental and Clinical Biomedical Sciences, University of Firenze, Italy.
- Prof. Loredano Pollegioni, Università degli Studi INSUBRIA Varese-Como.
- Dr. Milo Frattini, Institute of Pathology, Locarno, Switzerland.
- Prof. Jens Nielsen, Department of Chemical and Biological Engineering, Chalmers University of Technology, Gothenburg , Sweden.
- Prof. Johan Thevelein, Laboratory of Molecular Cell Biology, Institute of Botany and Microbiology, KU Leuven, Belgium.
- Prof. Leah Cowen, Department of Molecular Genetics, University of Toronto, Toronto, Canada.
- Prof. Claudio De Virgilio, Department of Biology, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland.

## PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE SOTTOPOSTE A PEER REVIEW

ORCID: 0000-0001-5898-5883

Scopus H-index: 20

Google Scholar H-index: 22

Google Scholar i10-index: 32

1. Tripodi F, Badone B, Vescovi M, Milanese R, Nonnis S, Maffioli E, Bonanomi M, Gaglio D, Tedeschi G, **Cocchetti P\***. Methionine supplementation affects metabolism and reduces tumor aggressiveness in liver cancer cells. (2020) *Cells* 9(11):2491. doi: 10.3390/cells9112491.
2. Tripodi F, Lombardi L, Guzzetti L, Panzeri D, Riccardo Milanese R, Leri M, Bucciantini M, Angeloni C, Beghelli D, Hrelia S, Onorato G, Di Schiavi E, Falletta E, Nonnis S, Tedeschi G, Labra M, **Cocchetti P\***. Protective effect of *Vigna unguiculata* extract against aging and neurodegeneration. (2020) *Aging (Albany NY)*. 12(19): 19785-19908 doi: 10.18632/aging.104069.
3. Milanese R, **Cocchetti P**, Tripodi F. The Regulatory Role of Key Metabolites in the Control of Cell Signaling (2020) *Biomolecules* 10(6): 862 <https://doi.org/10.3390/biom10060862>.
4. Conti M.V, Campanaro A, **Cocchetti P**, De Giuseppe R, Galimberti A, Labra M, Cena H. The potential role of neglected and underutilized plant species in improving women's empowerment and nutrition in areas of sub-Saharan Africa (2019) *Nutrition Reviews*, nuz038, [doi.org/10.1093/nutrit/nuz038](https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz038)
5. **Cocchetti P\***, Nicastro R, Tripodi F. Conventional and emerging roles of the energy sensor Snf1/AMPK in *Saccharomyces cerevisiae*. (2018) *Microb Cell*. 5(11):482-494. doi: 10.15698/mic2018.11.655.
6. Tripodi F, Castoldi A, Nicastro R, Reghellin V, Lombardi L, Airoidi C, Falletta E, Maffioli E, Scarcia P, Palmieri L, Alberghina L, Agrimi G, Tedeschi G, **Cocchetti P\***. Methionine supplementation stimulates mitochondrial respiration. (2018) *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 1865(12):1901-1913. doi:10.1016/j.bbamcr.2018.09.007.
7. Tripodi F, Dapiaggi F, Orsini F, Pagliarin R, Sello G, **Cocchetti P\***. Synthesis and biological evaluation of new 3-amino-2-azetidinone derivatives as anti-colorectal cancer agents. (2018) *Medchemcomm*. 9(5):843-852. doi: 10.1039/c8md00147b.
8. Tripodi F, Frascini R, Zocchi M, Reghellin V, **Cocchetti P\***. Snf1/AMPK is involved in the mitotic spindle alignment in *Saccharomyces cerevisiae*. (2018) *Sci Rep*. 8(1):5853. doi: 10.1038/s41598-018-24252-y.
9. Khandelwal NK, Chauhan N, Sarkar P, Esquivel BD, **Cocchetti P**, Singh A, Coste AT, Gupta M, Sanglard D, White TC, Chauvel M, d'Enfert C, Chattopadhyay A, Gaur NA, Mondal AK, Prasad R. Azole resistance in a *Candida albicans* mutant lacking the ABC transporter CDR6/ROA1 depends on TOR signaling (2018) *J Biol Chem*. 293(2):412-432. doi: 10.1074/jbc.M117.807032.
10. Busti S, Mapelli V, Tripodi F, Sanvito R, Magni F, **Cocchetti P**, Nielsen J, Alberghina L, Vanoni M. Respiratory metabolism and calorie restriction relieve persistent endoplasmic reticulum stress induced by calcium shortage in yeast (2016) *Sci Rep*. 6:27942 doi:10.1038/srep27942.

11. Tanvi Shekhar-Guturja, G. M. Kamal B. Gunaherath, E. M. Kithsiri Wijeratne, Jean-Philippe Lambert, Anna F. Averette, Soo Chan Lee, Taeyup Kim, Yong-Sun Bahn, Farida Tripodi, Ron Ammar, Katja Döhl, Karolina Niewola-Staszewska, Lutz Schmitt, Robbie J. Loewith, Frederick P. Roth, Dominique Sanglard, David Andes, Corey Nislow, **Coccetti P**, Anne-Claude Gingras, Joseph Heitman, A. A. Leslie Gunatilaka, and Leah E. Cowen. Dual Action Small Molecule Potentiates Antifungal Efficacy, Blocks the Evolution of Drug Resistance, and Renders Resistant Pathogens Responsive to Therapy via Modulation of Multidrug Efflux and TOR Signaling. (2016) *Nat Chem Biol* 12(10):867-75.
12. Nicastro R, Tripodi F, Gaggini M, Castoldi A, Reghellin V, Nonnis S, Tedeschi G, **Coccetti P\***. Snf1 Phosphorylates Adenylate Cyclase and Negatively Regulates Protein Kinase A-dependent Transcription in *Saccharomyces cerevisiae* (2015) *J Biol Chem*. 290(41):24715-26
13. Nicastro R, Tripodi F, Guzzi C, Reghellin V, Khoomrung S, Capusoni C, Compagno C, Airoidi C, Nielsen J, Alberghina L, **Coccetti P\***. Enhanced amino acid utilization sustains growth of cells lacking Snf1/AMPK (2015) *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research* 1853: 1615–1625.
14. Tripodi F, Nicastro R, Reghellin V, **Coccetti P**. Post-translational modifications on yeast carbon metabolism: Regulatory mechanisms beyond transcriptional control (2015) *Biochimica et Biophysica Acta General Subject* 1850: 620–627.
15. Airoidi C, Tripodi F, Guzzi C, Nicastro R, **Coccetti P\***. NMR analysis for yeast metabolomics: a rapid method for sample preparation and data analysis (2015) *Mol. BioSyst.* 11: 379-383.
16. Valtorta S, Nicolini G, Tripodi F, Meregalli C, Cavaletti G, Avezza F, Crippa L, Bertoli G, Sanvito F, Fusi P, Pagliarin R, Orsini F, Moresco RM, **Coccetti P\***. A novel AMPK activator reduces glucose uptake and inhibits tumor progression in a mouse xenograft model of colorectal cancer (2014) *Invest New Drugs*. 32(6): 1123-33. DOI 10.1007/s10637-014-0148-8.
17. Busnelli S, Tripodi F, Nicastro R, Cirulli C, , Tedeschi G, Pagliarin R, Alberghina L **Coccetti P\***. Snf1/AMPK promotes SBF and MBF-dependent transcription in budding yeast (2013) *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Cell Research* 1833(12): 3254-3264.
18. Tripodi F, Nicastro R, Busnelli S, Cirulli C, Maffioli E, Tedeschi G, Alberghina L, **Coccetti P\***. Protein Kinase CK2 holoenzyme promotes Start-Specific transcription in *Saccharomyces cerevisiae*. (2013) *Eukaryot Cell*. 12(9): 1271-80.
19. Papaleo E, Casiraghi N, Arrigoni A, Vanoni M, **Coccetti P**, De Gioia L. Loop 7 of E2 enzymes: an ancestral common motif for regulation and specificity of ubiquitin-conjugating activity in the ubiquitination pathway (2012) *PLoS One* 7(7): e40786.
20. Cirulli C, **Coccetti P**, Alberghina L, Tripodi F. A surface activated chemical ionization approach allows quantitative phosphorylation analysis of the cyclin dependent kinase inhibitor Sic1 phosphorylated on Ser201 (2012) *Rapid Commun. Mass Spectrom.* (26): 1527-1532.
21. Tripodi F, Pagliarin R, Fumagalli G, Bigi A, Fusi P, Orsini F, Frattini M, **Coccetti P\***. Synthesis and biological evaluation of 1,4-diaryl-2-azetidiones as specific anticancer agents: activation of adenosine monophosphate-activated protein kinase

- and induction of apoptosis (2012) *J. Med. Chem.* doi: 10.1021/jm201344a (55): 2112–2124.
22. Alberghina L, Mavelli G, Drovandi G, Palombo P, Pessina S, Tripodi F, **Cocchetti P**, Vanoni M. Growth and cell cycle in *Saccharomyces cerevisiae*: basic regulatory design and protein-protein interaction network (2012) *Biotechnology Advances* (1):52-72.
  23. Papaleo E, Ranzani E, Tripodi F, Vitriolo A, Cirulli C, Fantucci P, Alberghina L, Vanoni M, De Gioia L, **Cocchetti P\*** An acidic loop and cognate phosphorylation sites define a molecular switch that modulates ubiquitin-charging activity in Cdc34-like enzymes (2011) *PLoS Comput Biol* 7(5): e1002056.
  24. Tripodi F, Cirulli C, Reghellin V, Brambilla L, Marin O, **Cocchetti P\*** Nutritional modulation of CK2 in *Saccharomyces cerevisiae*: regulating the activity of a constitutive enzyme (2011) *Mol. Cell Biochem.* 356(1-2):269-75.
  25. Tripodi F, Cirulli C, Reghellin V, Marin O, Brambilla L, Schiappelli MP, Porro D, Vanoni M, Alberghina L, **Cocchetti P\***. CK2 activity is modulated by growth rate in *Saccharomyces cerevisiae*. (2010) *Biochem Biophys Res Commun.* 398(1): 44-50.
  26. Busti S, **Cocchetti P**, Alberghina L, Vanoni M. Glucose Signaling-Mediated Coordination of Cell Growth and Cell Cycle in *Saccharomyces cerevisiae* (2010) *Sensors* 10, 6195-6240; doi:10.3390/s100606195.
  27. Pastori V, Sangalli E, **Cocchetti P**, Pozzi C, Nonnis S, Tedeschi G, Fusi P. CK2 and GSK3 phosphorylation on S29 controls wild-type ATXN3 nuclear uptake. (2010) *Biochim Biophys Acta. Molecular Basis of Disease* 1802(7-8): 583-592.
  28. **Cocchetti P\***, Montano G, Lombardo A, Tripodi F, Orsini F, Pagliarin R. Synthesis and biological evaluation of combretastatin analogs as cell cycle inhibitors of the G1 to S transition in *Saccharomyces cerevisiae*. (2010) *Bioorg Med Chem Lett.* 20(9): 2780-2784.
  29. Pessina S, Tsiarentsyeva V, Busnelli S, Vanoni M, Alberghina L, **Cocchetti P**. Snf1/AMPK promotes S phase entrance by controlling *CLB5* transcription in budding yeast. (2010) *Cell Cycle* 9(11): 2189-2200.
  30. Alberghina L, **Cocchetti P**, Orlandi I. Systems biology of the cell cycle of *Saccharomyces cerevisiae*: From network mining to system-level properties (2009) *Biotechnology Advances* 27: 960–978.
  31. **Cocchetti P\***, Tripodi F, Tedeschi G, Nonnis S, Marin O, Fantinato S, Cirulli C, Vanoni M, Alberghina L. The CK2 phosphorylation of catalytic domain of Cdc34 modulates its activity at the G1 to S transition in *Saccharomyces cerevisiae* (2008) *Cell Cycle* 7(10): 1391-1401.
  32. Tripodi F., Zinzalla V., Vanoni M., Alberghina L., **Cocchetti P.\*** In CK2 inactivated cells the cyclin dependent kinase inhibitor Sic1 is involved in cell-cycle arrest before the onset of S phase (2007) *Biochem. Biophys. Res. Commun* 359: 921-927.
  33. **Cocchetti P\***, Zinzalla V, Tedeschi G, Russo GL, Marin O, Pinna L, Vanoni M, Alberghina L. Sic1 is phosphorylated by CK2 on Ser201 in budding yeast cells (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 346: 786-793.

34. Barberis M, De Gioia L, Ruzzene M., Sarno S, **Cocchetti P**, Fantucci P, Vanoni M., Alberghina L. The yeast cyclin-dependent kinase inhibitor Sic1 shares a functionally and structurally homologous domain with mammalian p27<sup>Kip1</sup> (2005) *Biochem. J.* 387: 639-64.
35. **Cocchetti P**, Rossi R., Sternieri F, Porro D., Russo GL, di Fonzo A., Magni F., Vanoni M., Alberghina L. Mutations of the CK2 phosphorylation site of Sic1 affect cell size and S-Cdk kinase activity in *Saccharomyces cerevisiae* (2004) *Mol. Microbiol.* 51(2): 447-460.
36. Rudoni S., Colombo S., **Cocchetti P.**, Martegani E. Role of the guanine nucleotides in the regulation of the Ras/cAMP pathway in *Saccharomyces cerevisiae*. (2001) *Biochim. Biophys. Acta Molecular Cell Research* 1538: 181-189.
37. Tisi R, **Cocchetti P**, Banfi S, Martegani E. 3-Nitrocoumarin is an efficient inhibitor of budding yeast phospholipase-C (2001) *Cell Biochem Funct.* 19(4):229-35.
38. Rudoni S, Mauri I, Ceriani M, **Cocchetti P**, Martegani E. The overexpression of the *CDC25* gene of *Saccharomyces cerevisiae* causes a derepression of GAL system and an increase of GAL4 transcription. (2000) *Int. J. Bioch. Cell. Biol.* 32: 215-224.
39. Russo GL, Van de Bos C, Sutton A, **Cocchetti P**, Baroni D, Alberghina L., Marshak C. Phosphorylation of CDC28 and regulation of cell size by protein kinase CK2 in *Saccharomyces cerevisiae*. (2000) *Biochem. J.* 351: 143-150.
40. **Cocchetti P**, Monzani E, Alberghina L, Casella L, Martegani E. Analysis of the secondary structure of the catalytic domain of mouse Ras exchange factor CDC25<sup>Mm</sup>. (1998) *Biochim. Biophys. Acta Proteins and Proteomics* 1383: 292-300.
41. **Cocchetti P**, Martegani E, Teixeira L, Brandao R, De Miranda C, Thevelein J.M. The *PLC1* encoded phospholipase C in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* is essential for glucose-induced phosphatidylinositol turnover and activation of plasma membrane H<sup>+</sup>-ATPase. (1998) *Biochim. Biophys. Acta Molecular Cell Research* 1405: 147-154.
42. **Cocchetti P**, Mauri I, Alberghina L, Martegani E, Parmeggiani A. The minimal active domain of the mouse ras exchange factor CDC25<sup>Mm</sup>. (1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 206: 253-259.
43. Van Aelst L, Hohman S, Bulaya B, De Koning W, Sierkstra L, Neves MJ, Luyten K, Alijo R, Ramos J, **Cocchetti P**, Martegani E, De Magalhaes-Rocha NM, Brandao R, Van Dijck P, Vanhalewyn M, Durnez P, Jans A, Thevelein J. Molecular cloning of a gene involved in glucose sensing in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. (1993) *Mol. Microbiol.* 8: 927-943.
44. Martegani E, Vanoni M, Zippel R, **Cocchetti P**, Brambilla R, Ferrari C, Sturani E, Alberghina L. Cloning by functional complementation of a mouse cDNA encoding a homologue of *CDC25*, a *Saccharomyces cerevisiae* Ras activator. (1992) *EMBO J.* 11: 2151-2157.
45. Frascotti G, **Cocchetti P**, Vanoni M, Alberghina L., Martegani E. The overexpression of the 3' -terminal region of the *CDC25* gene of *Saccharomyces cerevisiae* causes growth inhibition and alteration of purine nucleotide pools. (1991) *Biochim. Biophys. Acta Gene Regulatory Mechanisms* 1089: 206-212.

\* indica **corresponding author** degli articoli pubblicati

## **TRASFERIMENTO TECNOLOGICO E BREVETTI**

Pagliarin R, Orsini F, Montano G, Tripodi F, **Cocchetti P**, Fusi P. 1,4-Diaryl-2-Azetidinones with antitumoral activity. 2012 Patent: PCT/EP2012/064825, 27/7/20.

Milano, 20 ottobre 2020

Paola Cocchetti



LA SOTTOSCRITTA PAOLA COCETTI NATA A MILANO IL 24/4/1965  
C.F. CCCPLA65D64F205S RESIDENTE A SAN GIORGIO SU LEGNANO (MILANO) C.A.P.  
20010 IN VIA ZARA N. 29

AI SENSI DEGLI ARTT. 46 E 47 DEL D.P.R. 445/2000 E CONSAPEVOLE CHE LE  
DICHIARAZIONI MENDACI SONO PUNITE AI SENSI DEL CODICE PENALE E DELLE LEGGI  
SPECIALI IN MATERIA, SECONDO LE DISPOSIZIONI RICHIAMATE DALL'ART. 76 DEL D.P.R.  
445/2000

DICHIARA:

L'AUTENTICITÀ DELLE INFORMAZIONI INSERITE NEL PROPRIO CURRICULUM SCIENTIFICO-  
PROFESSIONALE.

MILANO 12/05/2020

FIRMA  
PAOLA COCETTI

