

Aldamaria Puliti

Professore Associato

Email: aldamaria.puliti@unige.it

Tel: +39 010 5636 2802

Istruzione e formazione

2000

Specializzazione in Genetica Medica

Titolo della tesi: Forme sindromiche di malattia di Hirschsprung associate a difetti cardiaci. Analisi citogenetica molecolare della regione 22q11 – 50/50

Università di Genova - Genova - IT

1996

Dottorato di Ricerca in Genetica Umana (PhD)

Titolo della tesi: Molecular genetics of Hirschsprung disease (HSCR). Analysis of a human HSCR locus and of the mouse Dom model. - massimo dei voti

Université Paris XII-Creteil - Paris - FR

1989

Laurea in Scienze Biologiche

Titolo della tesi: Induzione di aberrazioni cromosomiche da parte di metaboliti degli idrocarburi policiclici aromatici in cellule CHEL. – 110/110 e lode

Università di Pisa - Pisa - IT

Esperienza accademica

2020 – IN CORSO

Professore associato

Università di Genova - Genova - IT

Docente di Genetica Medica / Genetica Umana per i corsi di Laurea in: Medicina e Chirurgia, Scienze Infermieristiche. Responsabile di progetti di ricerca.

2005 - 2020

Ricercatrice universitaria

Università di Genova - Genova - IT

Docente di Genetica Medica / Genetica Umana per i corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia Scienze Infermieristiche Fisioterapia Biologia Molecolare Sanitaria. Responsabile di progetti di ricerca

1998 - 2005

Ricercatrice Universitaria

Università di Pisa - Pisa - IT

Docente di Genetica Molecolare per i Corsi di Laurea in Scienze Biologiche. Responsabile di progetti di ricerca

Competenze linguistiche

Inglese

Buono

Francese

Esperto

Attività didattica

Dalla mia assunzione in ruolo come ricercatrice universitaria svolgo corsi di genetica umana, genetica molecolare e genetica medica.

Inoltre, svolgo attività di tutoraggio per tesi di laurea in scienze biologiche e in biologia molecolare sanitaria, biotecnologie.

Attività didattica e di ricerca nell'alta formazione

Supervisione di dottorandi, specializzandi, assegnisti

Supervisiono l'attività formativa di specializzandi in genetica medica, il lavoro sperimentale e la stesura di tesi di dottorandi.

Partecipazione al collegio dei docenti nell'ambito di dottorati di ricerca accreditati dal Ministero

Partecipazione Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in Microbiologia e Genetica dell'Università di Pisa.

dal 01-01-2004 al 31-12-2005

Partecipazione al Collegio dei Docenti della Scuola di Dottorato in Scienze Pediatriche per la sezione di Genetica dell'Università di di Genova dal Ciclo XXII (anno 2006) al ciclo attualmente in corso (Ciclo: XL).

dal 01-01-2006 a oggi

Partecipazione Collegio dei Docenti della Scuola di Specializzazione in Genetica Medica dell'Università di Genova.

dal 2005 ad oggi

Partecipazione Collegio dei docenti Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria dell'Univeristà di Genova.

Dal 2005 ad oggi

Interessi di ricerca

Il mio principale interesse di ricerca riguarda lo studio dei meccanismi genetici e molecolari alla base delle malattie ereditarie. Ho iniziato il mio percorso scientifico a Genova, presso il Laboratorio di Genetica Molecolare dell'Istituto Giannina Gaslini, e successivamente l'ho proseguito a Parigi, presso l'Unità INSERM U468 e l'Istituto Pasteur.

Il progetto iniziale era focalizzato sull'identificazione dei geni e delle mutazioni responsabili della malattia di Hirschsprung, una malattia congenita caratterizzata dall'assenza di gangli nel colon. Ho contribuito all'identificazione di due geni chiave implicati in questa malattia, **RET** e **SOX10**. Inoltre, ho caratterizzato una mutazione spontanea murina, *Sox10^{Dom}*, studiandone gli effetti su cellule neuronali derivate dalle creste neurali.

Durante la mia attività all'Università di Pisa, ho affiancato alle ricerche di tipo applicato anche studi di base, in particolare sull'organizzazione genomica e sui meccanismi di **replication timing**, con particolare attenzione ai riarrangiamenti del cromosoma 22

associati alla sindrome di DiGeorge.

Dal 2005 coordino programmi di ricerca mirati allo studio dello sviluppo di malattie umane, integrando approcci di **genetica umana** e **analisi funzionali** in modelli cellulari e murini. Le mie attuali linee di ricerca si concentrano su due principali aree:

Meccanismi patogenetici dei disturbi dell'equilibrio e della coordinazione motoria

Ho mappato e caratterizzato la mutazione spontanea murina **crv4**, che inattiva il gene codificante per il recettore del glutammato **mGlu1**. Il modello murino **crv4** costituisce un valido strumento per lo studio dell'atassia **SCAR13**. Abbiamo dimostrato che, in assenza di mGlu1, si attiva un meccanismo di compensazione mediato dal recettore mGlu5, che tuttavia peggiora il fenotipo. L'inibizione farmacologica di mGlu5, come dimostrato in un modello murino doppio mutante per mGlu1 e mGlu5, determina un miglioramento del quadro clinico.

Collaboro con il gruppo di Neurofarmacologia dell'Università di Genova in un progetto volto a comprendere i meccanismi molecolari della **sclerosi laterale amiotrofica (SLA)** e a esplorare potenziali strategie terapeutiche. In particolare, studiamo l'inibizione del rilascio di glutammato dai terminali presinaptici, controllato dai recettori mGlu1 e mGlu5, con l'obiettivo di ridurre l'eccitotossicità sul neurone postsinaptico e migliorare il fenotipo nei modelli animali della malattia.

Disordini dello spettro autistico e disabilità intellettiva

Questa linea di ricerca si propone di approfondire il contributo genetico ai **disturbi dello spettro autistico (ASD)** e alle **disabilità intellettive**. L'approccio è multidisciplinare e coinvolge neuropsichiatri, psicologi, esperti in analisi comportamentale, genetisti clinici e molecolari.

Presso l'Istituto Gaslini, i pazienti vengono sottoposti a indagini genetiche standard (es. test per la sindrome dell'X Fragile, array-CGH per delezioni/duplicazioni genomiche). Tuttavia, molti casi risultano negativi o producono risultati di significato incerto. Il nostro gruppo si occupa della revisione critica di questi casi, applicando tecnologie avanzate, come il **sequenziamento dell'esoma**, per l'identificazione di varianti patogenetiche.

Parallelamente, indagiamo i meccanismi patogenetici dei geni coinvolti nei disturbi del neurosviluppo utilizzando modelli cellulari, in particolare **cellule staminali pluripotenti umane indotte (iPSC)**. L'obiettivo a lungo termine è migliorare la comprensione della fisiopatologia di questi disturbi, con l'intento di identificare **nuovi target terapeutici**.

Progetti di ricerca

2001 - 2005

RET as a dependence receptor involved in apoptosis neuronogenesis and tumorigenesis.

European Commission FP5-LIFE QUALITY EU

Grant QLG1-CT-2001-01646

RESPONSABILE DI UNITA'

RESPONSABILE SCIENTIFICO

2008 - 2010

Caratterizzazione funzionale di auto ed etero recettori metabotropi glutamatergici a localizzazione presinaptica nel SNC.

Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca.

Progetto PRIN 2007

PARTECIPANTE

2012 - 2016

Identification of genes for rare developmental disorders by next generation sequencing.

Ministero della Salute. Ricerca Finalizzata bando 2010.

RESPONSABILE DI UNITA'

RESPONSABILE SCIENTIFICO

2013 - 2016

Atassie ereditarie: uno studio integrato dall'approccio genomico ai meccanismi patogenetici mediante modelli animali e cellulari.

Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca. Progetto PRIN 2010.

RESPONSABILE DI UNITA'

RESPONSABILE SCIENTIFICO

2018 - 2023

Implementing clinical exome sequencing into the diagnostic workflow of epileptic encephalopathies.

Ministero della Salute. Ricerca Finalizzata bando 2016.

RESPONSABILE DI UNITA'

2020 – 2025

Unveiling the hidden side of NEUrodevelopmental Disorder Genetics (NEUDIG): a multidisciplinary pathway to new molecular diagnoses by integrating genomic, transcriptomic, and functional analyses.

Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca. PRIN - Bando 2020

COLLABORATORE

2020 – in corso

Multomic strategies to implement the diagnostic workflow of rare diseases.

Ministero della Salute. Bando PNRR 2020

Responsabile scientifico

RESPONSABILE DI UNITA'

Incarichi all'estero

Dal 1992 al 1995 svolgo le mie attività di ricerca a Parigi presso l'Unità INSERM U.468 dell'Istituto Mondor, diretto dal Prof. Michel Goossens, ed in collaborazione con l'unità di ricerca in Genetica dei Mammiferi dell'Istituto Pasteur, diretta dal Prof. Jean-Louis Guenet.

Continuo le ricerche iniziate presso il laboratorio di Genetica Molecolare dell'Istituto Gaslini di Genova con l'obiettivo di identificare le basi genetiche della malattia di Hirschsprung. Le ricerche mi avevano portato ad ipotizzare che responsabili della malattia fossero non solo mutazioni a carico del gene RET sul cromosoma 10, ma che mutazioni a carico di altri geni potessero rendere conto della patologia in altri casi, in pieno accordo con la natura eterogenea della base genetica della malattia.

Introduco quindi le ricerche sulla genetica della malattia di Hirschsprung nel gruppo INSERM e guido un progetto finalizzato all'identificazione del gene responsabile del fenotipo Dom nel topo, corrispondente alla malattia umana.

Ho condotto questo studio affiancata da un gruppo di studenti e borsisti con minore esperienza e collaborando con colleghi esperti in differenti campi.

Lo studio si è articolato in varie fasi: localizzazione genetica della mutazione murina in un intervallo di 1.6 cM; mappatura fisica della regione genomica compresa nell'intervallo "candidato" di 1.6 cM; identificazione di geni "candidati" della malattia murina; identificazione della corrispondente regione omologa umana; studi di espressione in embrioni di topo per caratterizzare il difetto di sviluppo. Durante questo periodo mi reco presso l'Istituto di Embriologia cellulare e molecolare di Nogent-sur-Marne (Francia) (Diretto dalla Prof.ssa LeDouarin) per la messa a punto di colture primarie di cellule delle creste neurali di topo, tessuto da cui originano durante lo sviluppo embrionale i gangli enterici coinvolti nel processo patologico della malattia di Hirschsprung.

Da questa esperienza traggono origine studi che ho sviluppato successivamente al mio rientro in Italia.

Genova, 13-06-2025