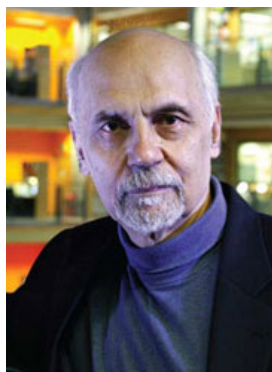




Fotis C. Kafatos



Heraklion, Creta (Grecia) 16/4/1940 - Heraklion, Creta (Grecia)
17/11/2017

Nomina 23 gennaio 2003

Disciplina Biologia

Titolo Professore

Principali premi, riconoscimenti e accademie

Premi: Medaglia d'Oro Onoraria G.J. Mendel per Meriti Speciali nelle Scienze Biologiche, Accademia delle Scienze della Repubblica Ceca (1995); Professore Onorario, Università di Heidelberg, Germania (2000); Medaglia Onoraria per Meriti Speciali in Biologia, Accademia di Atene (2000); Medaglia Comandante dell'Ordine della Fenice, consegnata dal Presidente della Repubblica Ellenica (2003); Medaglia d'Onore, Città di Candia, Creta (2004); Bundesverdienstkreuz 1. Klasse, assegnato dal Presidente della Repubblica Federale Tedesca (2004). *Accademie:* European Molecular Biology Organisation (1977); American Academy of Arts and Sciences (1980); National Academy of Sciences, USA (1982); Academia Europaea (1991); Churchill College, Università di Cambridge (1993); Académie des sciences, Francia (2002); Pontificia Accademia delle Scienze (2003); Royal Society, Londra (2003).

Riassunto dell'attività scientifica

Il mio gruppo studia le interazioni tra parassiti del genere *Plasmodium* e la zanzara *Anopheles gambiae*. Gli studi di genetica molecolare su quest'organismo socialmente importante, un vettore responsabile della morte di oltre due milioni di persone l'anno per malaria in Africa, sfruttano i recenti sviluppi dell'analisi genomica, della transgenesi e degli studi comparati di immunità innata. Il nostro obiettivo è quello di tracciare le risposte immunitarie della zanzara al parassita, tramite ricerche altamente collaborative con interazioni ravvicinate tra laboratori in Europa, USA e Africa (vedi referenze). La caratterizzazione genomica dell'*Anopheles* è un aspetto importante dei nostri studi. Il nostro progetto pilota EST ha individuato per la prima volta un numero enorme di nuovi geni *A. gambiae*. Di quest'ultima abbiamo tracciato mappe genetiche e fisiche dettagliate, localizzando geni che sono coinvolti nella refrattarietà al parassita. I marker genetici inoltre stanno facilitando l'analisi della biologia delle popolazioni delle zanzare e la refrattarietà in Africa. Il sequenziamento di una regione cromosomica del DNA di 528 kb comprendente uno di questi geni ha permesso di effettuare un primo confronto genomico tra *A. gambiae* e *D. melanogaster*. Abbiamo inoltre attivamente promosso, partecipato e collaborato a instaurare una collaborazione internazionale per il sequenziamento del genoma completo di *A. gambiae*, che è stato finalizzato nel 2002 ed è stato riconosciuto come una tappa storica della ricerca sulla malaria. In precedenza avevamo generato delle colture cellulari simili a ematociti che ci hanno aiutato ad analizzare l'immunità delle zanzare tramite microarray di DNA e altre tecniche. Gli insetti e i vertebrati condividono meccanismi di immunità innata potenti e antichi (diversi dall'immunità adattiva dei vertebrati, basata su anticorpi e recettori delle cellule T). Il nostro obiettivo principale è quello di dissezionare questi meccanismi nella zanzara, concentrandosi su quelli relativi all'intrusione di un parassita. A questo scopo abbiamo costruito microarray di cDNA *A. gambiae* e li abbiamo usati per analizzare profili di espressione globale delle cellule e zanzare intere come risposta alla sfida microbica, alle lesioni sterili o infette e all'infezione malarica. Questi studi hanno individuato nuovi cluster genetici immuni specifici agli elicitori e potenzialmente implicati nelle risposte biochimiche e fisiologiche alle infezioni. Le risposte al parassita si sovrappongono in maniera estesa alle risposte alla sfida batterica ma non alle lesioni. Inoltre, i parassiti coltivati insieme alle colture cellulari delle zanzare fanno scattare una forte risposta, il che suggerisce un riconoscimento specifico del parassita da parte del sistema di sorveglianza immunitaria della zanzara. Il confronto tra i profili di risposta delle zanzare suscettibili e refrattarie alla malaria ha indicato differenze significative nell'immunocompetenza e nello stato di

ossidoriduzione. Alcuni dei geni espressi in maniera differenziata potrebbero essere implicati nel meccanismo di uccisione dei parassiti nelle zanzare refrattarie. Tra le molecole trascrizionalmente sottoregolate dalle infezioni batteriche e parassitarie abbiamo individuato una nuova famiglia di proteine contenenti tioesteri (aTEP), che assomigliano ai fattori di complemento che anche in epoca recente erano considerati un tratto tipico dei vertebrati. Utilizzando il knock-down del dsRNA nelle colture cellulari abbiamo dimostrato che TEPI è necessario per la promozione della fagocitosi iniziale, il che indica la conservazione di un'antica funzione di simil-complemento. Attualmente stiamo estendendo la nostra analisi ad altri membri della famiglia. Gli studi delle colture cellulari utilizzano tecniche avanzate di microscopia in congiunzione con anticorpi specifici. È di particolare interesse il sistema aTEP, dal momento che il Plasmodium deve eludere due sistemi complementari – nel mammifero ospite e nell'insetto vettore. Recentemente abbiamo dimostrato che TEPI è responsabile dell'uccisione del Plasmodium in un ceppo refrattario di *A. gambiae*. Le tecniche di trasformazione forniscono uno strumento cruciale per gli studi genetici e genomici. Abbiamo partecipato allo sviluppo di due metodi di trasformazione genetica basati sull'elemento trasponibile Minos nelle colture cellulari dell'*A. gambiae* e nella linea germinale della *A. stephensi* (un vettore urbano importante della malaria nel subcontinente indiano). Stiamo affinando le nostre ricerche con lo sviluppo di sistemi inducibili per l'espressione condizionale dei geni e con vettori per knock-down dell'RNAi dei geni in vivo. Grazie a queste tecniche possiamo analizzare in vivo le funzioni dei geni candidati (selezionati tramite genetica, biologia cellulare, biochimica, microarray profiling e bioinformatica) che potrebbero essere coinvolti nei cicli fisiologici vitali della zanzara o nelle interazioni zanzara/parassita. In ultimo i benefici potrebbero essere l'identificazione di bersagli per nuovi insetticidi ecologici o per bloccare la trasmissione dei parassiti. In futuro le ricerche continueranno a studiare i meccanismi genetici, genomici, molecolari e cellulari che permettono al parassita della malaria di svilupparsi all'interno della zanzara.

Publicazioni principali

Articoli: Zheng, L., Collins, F.H., Kumar, V. and Kafatos, F.C., A detailed genetic map for the X chromosome of the malaria vector, *Anopheles gambiae*, *Science*, 261, pp. 605-8 (1993); Zwiebel, L.J., Saccone, A.Z., Besansky, N.J., Favia, G., Collins, F.H., Louis, C. and Kafatos, F.C., The White Gene of *Ceratitis Capitata*: A Phenotypic Marker for Germline Transformation, *Science*, 270, pp. 2005-8 (1995); Hoffmann, J.A., Kafatos, F.C., *et al.*, Phylogenetic Perspectives in Innate Immunity, *Science*, 284, pp. 1313-8 (1999); Catteruccia, F., Nolan, T., Loukeris, T.G., Blass, C., Savakis, C., Kafatos, F.C. and Crisanti, A., Stable germline transformation of the malaria mosquito *Anopheles stephensi*, *Nature*, 405, pp. 959-62 (2000); Han, Y.S., Thompson, J., Kafatos, F.C. and Barillas-Mury, C., Molecular interactions between *Anopheles stephensi* midgut cells and *Plasmodium berghei*: The Time Bomb Theory of ookinete invasion of mosquitoes, *EMBO J.*, 19 (22), pp. 6030-40 (2000); Levashina, E., Moita, L., Blandin, S., Vriend, G., Lagueux, M. and Kafatos, F.C., Conserved Role of a Complement-like Protein in Phagocytosis Revealed by dsRNA Knockout in Cultured Cells of the Mosquito, *Anopheles gambiae*, *Cell*, 104, pp. 709-18 (2001); Osta, M.A., Christophides, G.K. and Kafatos, F.C., Effects of Mosquito Genes on Plasmodium Development, *Science*, 303, pp. 2030-2 (2004); Blandin, S., Shiao, S.-H., Moita, L.F., Waters, A.P., Kafatos, F.C. and Levashina, E.A., Complement-like protein TEPI is a determinant of vectorial capacity in the malaria vector *Anopheles gambiae*, *Cell*, 116, pp. 661-70 (2004); Kafatos, F.C., Eisner, T., Unification in the century of biology, *Science* 2004 Feb 27; 303(5662) 1257; Abraham, E.G., Pinto, S.B., Ghosh, A., Vanlandingham, D.L., Budd, A., Higgs, S., Kafatos, F.C., *et al.*, An immune-responsive serpin, SRPN6, mediates mosquito defense against malaria parasites, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005 Nov 8; 102(45) 16327-32; Volz, J., Osta, M.A., Kafatos, F.C., and Muller, H.M., The roles of two clip domain serine proteases in innate immune responses of the malaria vector *Anopheles gambiae*, *J. Biol. Chem.* 2005 Dec 2; 280(48) 40161-8; Michel, K., Budd, A., Pinto, S., Gibson, T.J., and Kafatos, F.C., *Anopheles gambiae* SRPN2 facilitates midgut invasion by the malaria parasite *Plasmodium berghei*, *EMBO Rep.* 2005 Sep; 6(9) 891-7; Meister, S., Kanzok, S.M., Zheng, X.L., Luna, C., Li, T.R., Hoa, N.T., Clayton, J.R., White, K.P., Kafatos, F.C., *et al.*, Immune signaling pathways regulating bacterial and malaria parasite infection of the mosquito *Anopheles gambiae*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005 Aug 9; 102(32) 11420-5; Vlachou, D. and Kafatos, F.C., The complex interplay between mosquito positive and negative regulators of Plasmodium development, *Curr. Opin. Microbiol.* 2005 Aug; 8(4) 415-21; Belyakin, S.N., Christophides, G.K., Alekseyenko, A.A., Kriventseva, E.V., Belyaeva, E.S., Nanayev, R.A., Makunin, I.V., Kafatos, F.C., and Zhimulev, I.F., Genomic analysis of Drosophila chromosome underreplication reveals a link between replication control and transcriptional territories, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005 Jun 7; 102(23) 8269-74; Kriventseva, E.V., Koutsos, A.C., Blass, C., Kafatos, F.C., *et al.*, AnoEST: toward *A. gambiae* functional genomics, *Genome Res.* 2005 Jun; 15(6) 893-9; Michel, K. and Kafatos, F.C., Mosquito immunity against Plasmodium, *Insect Biochem. Mol. Biol.* 2005 Jul; 35(7) 677-89; Danielli, A., Barillas-Mury, C., Kumar, S., Kafatos, F.C., and Loukeris T.G., Overexpression and altered nucleocytoplasmic distribution of *Anopheles* ovalbumin-like SRPN10 serpins in Plasmodium-infected midgut cells, *Cell Microbiol.* 2005 Feb; 7(2) 181-90; Hall, N., Karras, M., Raine, J.D., Carlton, J.M., Kooij, T.W., Berriman, M., Florens, L., Janssen, C.S., Pain, A., Christophides, G.K., James, K., Rutherford, K., Harris, B., Harris, D., Churcher, C., Quail, M.A.,

Ormond, D., Doggett, J., Trueman, H.E., Mendoza, J., Bidwell, S.L., Rajandream, M.A., Carucci, D.J., Yates, J.R. 3rd, Kafatos, F.C., *et al.*, A comprehensive survey of the Plasmodium life cycle by genomic, transcriptomic, and proteomic analyses, *Science* 2005 Jan 7; 307(5706) 82-6; Volz, J., Muller, H.M., Zdanowicz, A., Kafatos, F.C., and Osta, M.A., A genetic module regulates the melanization response of *Anopheles* to Plasmodium, *Cell Microbiol.* 2006 Sep; 8(9) 1392-405; Vlachou, D., Schlegelmilch, T., Runn, E., Mendes, A., and Kafatos, F.C., The developmental migration of Plasmodium in mosquitoes, *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2006 Aug; 16(4) 384-91; Lycett, G.J., McLaughlin, L.A., Ranson, H., Hemingway, J., Kafatos, F.C., *et al.*, *Anopheles gambiae* P450 reductase is highly expressed in oenocytes and in vivo knockdown increases permethrin susceptibility, *Insect Mol. Biol.* 2006 Jun; 15(3) 321-7; Moita, L.F., Vriend, G., Mahairaki, V., Louis, C., and Kafatos, F.C., Integrins of *Anopheles gambiae* and a putative role of a new beta integrin, BINT2, in phagocytosis of *E. coli*, *Insect Biochem. Mol. Biol.* 2006 Apr; 36(4) 282-90.