

Sottotematica 5

Genomica di vettori di patogeni

Partecipanti: Ludvik Gomulski, Maringela Bonizzoni, Giuliano Gasperi, Anna Malacrida, Giovanni Maga, Francesca Scolari, Serap Aksoy

1. RICERCA

Ricerche in corso

1. Il gruppo ha i) sviluppato e utilizzato marcatori molecolari (ITS2 e SSR) per determinare le diversità genomica e le dinamiche delle popolazioni selvatiche della zanzara tigre asiatica, *Aedes albopictus*, specie altamente invasiva; ii) determinato la competenza vettoriale di popolazioni di *Aedes albopictus* per diversi ceppi dei virus Chikungunya, Zika e Dengue; iii) analizzato cambiamenti nell'espressione di geni associati alla resistenza agli insetticidi in *Anopheles gambiae* e ha identificato geni potenzialmente coinvolti con la resistenza e varianti SNP.
2. Il gruppo è stato coinvolto nell'annotazione dei genomi di due ceppi di *Ae. albopictus*, da una popolazione ancestrale e da una popolazione derivata. Le due sequenze del genoma sono state pubblicate in modo indipendente.
3. Per ottenere una migliore comprensione della patogenesi degli arbovirus e dei cofattori delle cellule ospiti, enzimi del ciclo replicativo del virus Dengue sono stati clonati e purificati, e sono stati sviluppati inibitori di molecole piccole. L'RNA elicasi DDX3X è stato individuata essere il cofattore per l'infezione dei virus Dengue e West Nile, e come un potenziale bersaglio antivirale.
4. Il gruppo è impegnato nello sviluppo di bioinsetticidi contro *Ae. albopictus*.
5. Il gruppo è una unità del progetto 'Glossina comparative genomes', coordinato dalla Yale School of Public Health (Prof Serap Aksoy), con le finalità di identificare i) geni coinvolti nell'immunità (anche in relazione ai simbrionti); ii) geni coinvolti nella riproduzione.

Pubblicazioni

1. Human DDX3 protein is a valuable target to develop broad spectrum antiviral agents. Brai A, Fazi R, Tintori C, Zamperini C, Bugli F, Sanguinetti M, Stigliano E, Esté J, Badia R, Franco S, Martinez MA, Martinez JP, Meyerhans A, Saladini F, Zazzi M, Garbelli A, **Maga G**, Botta M. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 May 10;113(19):5388-93. doi: 10.1073/pnas.1522987113.
2. Importance of mosquito "quasispecies" in selecting an epidemic arthropod-borne virus. Vazeille M, Zouache K, Vega-Rúa A, Thiberge J-M, Caro V, Yébakima A, Mousson L, Piorkowski G, Dauga C, Vaney M-C, Manni M, **Gasperi G**, de Lamballerie X, Failloux A-B. *Scientific Reports* (in press)
3. Landscape genetic structure and evolutionary genetics of insecticide resistance gene mutations in *Anopheles sinensis*. Chang X, Zhong D, Lo E, Fang Q, **Bonizzoni M**, Wang X, Lee MC, Zhou G, Zhu G, Qin Q, Chen X, Cui L, Yan G. Parasit Vectors. 2016 Apr 23;9(1):228. doi: 10.1186/s13071-016-1513-6.
4. [Multi-country Survey Revealed Prevalent and Novel F1534S Mutation in Voltage-Gated Sodium Channel \(VGSC\) Gene in Aedes albopictus](#). Xu J, **Bonizzoni M**, Zhong D, Zhou G, Cai S, Li Y, Wang X, Lo E, Lee R, Sheen R, Duan J, Yan G, Chen XG. PLoS Negl Trop Dis. 2016 May 4;10(5):e0004696. doi: 10.1371/journal.pntd.0004696.
5. [The Spermatophore in Glossina morsitans morsitans: Insights into Male Contributions to Reproduction](#). **Scolari F**, Benoit JB, Michalkova V, Aksoy E, Takac P, Abd-Alla AM, **Malacrida AR**, **Aksoy S**, Attardo GM. Sci Rep. 2016 Feb 5;6:20334. doi: 10.1038/srep20334.
6. [A draft genome sequence of an invasive mosquito: an Italian Aedes albopictus](#). Dritsou V, Topalis P, Windbichler N, Simoni A, Hall A, Lawson D, Hinsley M, Hughes D, Napolioni V, Crucianelli F, Deligianni E, **Gasperi G**, **Gomulski LM**, Savini G, Manni M, **Scolari F**, **Malacrida AR**, Arcà B, Ribeiro JM, Lombardo F, Saccone G, Salvemini M, Moretti R, Aprea G, Calvitti M, Picciolini M, Papatianos PA, Spaccapelo R, Favia G, Crisanti A, Louis C. Pathog Glob Health. 2015 Jul;109(5):207-20. doi: 10.1179/2047773215Y.0000000031.
7. Discovery of Multitarget Antivirals Acting on Both the Dengue Virus NS5-NS3 Interaction and the Host Src/Fyn Kinases. Vincetti P, Caporuscio F, Kaptein S, Gioiello A, Mancino V, Suzuki Y, Yamamoto N, Crespan E, Lossani A, **Maga G**, Rastelli G, Castagnolo D, Neyts J, Leyssen P, Costantino G, Radi M. J Med Chem. 2015 Jun 25;58(12):4964-75. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00108.
8. [Genome sequence of the Asian Tiger mosquito, Aedes albopictus, reveals insights into its biology, genetics, and evolution](#). Chen XG, Jiang X, Gu J, Xu M, Wu Y, Deng Y, Zhang C, **Bonizzoni M**, Dermauw W, Vontas J, Armbruster P, Huang X, Yang Y, Zhang H, He W, Peng H, Liu Y, Wu K, Chen J, Lirakis M, Topalis P, Van Leeuwen

- T, Hall AB, Jiang X, Thorpe C, Mueller RL, Sun C, Waterhouse RM, Yan G, Tu ZJ, Fang X, James AA. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Nov 3;112(44):E5907-15. doi: 10.1073/pnas.1516410112.
9. Molecular markers for analyses of intraspecific genetic diversity in the Asian Tiger mosquito, *Aedes albopictus*. Manni M, **Gomulski LM**, Aketarawong N, Tait G, **Scolari F**, Somboon P, Guglielmino CR, **Malacrida AR**, **Gasperi G**. Parasit Vectors. 2015 Mar 28;8:188. doi: 10.1186/s13071-015-0794-5.
 10. Relevant genetic differentiation among Brazilian populations of *Anastrepha fraterculus* (Diptera, Tephritidae). Manni M, Lima KM, Guglielmino CR, Lanzavecchia SB, Juri M, Vera T, Cladera J, **Scolari F**, **Gomulski L**, **Bonizzoni M**, **Gasperi G**, Silva JG, **Malacrida AR**. Zookeys. 2015 Nov 26;(540):157-73. doi: 10.3897/zookeys.540.6713.
 11. RNA-seq analyses of changes in the *Anopheles gambiae* transcriptome associated with resistance to pyrethroids in Kenya: identification of candidate-resistance genes and candidate-resistance SNPs. **Bonizzoni M**, Ochomo E, Dunn WA, Britton M, Afrane Y, Zhou G, Hartsel J, Lee MC, Xu J, Githeko A, Fass J, Yan G. Parasit Vectors. 2015 Sep 17;8:474. doi: 10.1186/s13071-015-1083-z.
 12. The novel influenza A virus protein PA-X and its naturally deleted variant show different enzymatic properties in comparison to the viral endonuclease PA. Bavagnoli L, Cucuzza S, Campanini G, Rovida F, Paolucci S, Baldanti F, **Maga G**. Nucleic Acids Res. 2015 Oct 30;43(19):9405-17. doi: 10.1093/nar/gkv926.

Richieste di finanziamento

1. Gomulski LM (coordinatore nazionale) - **PRIN: PROGETTI DI RICERCA DI RILEVANTE INTERESSE NAZIONALE – Bando 2015 Prot. 2015P4A399 “Changes in the olfactory and feeding behaviour of the Asian Tiger mosquito, *Aedes albopictus*, as a result of Chikungunya viral infection”** Progetto costituito da due Unità di Ricerca.
2. Gomulski LM (coordinate internazionale) - **Human Frontiers Science Program Grant - LIP000228/2017 “Do viruses manipulate mosquito transcriptional dynamics and behaviour to enhance their transmission?”**. Progetto costituito da tre Unità di Ricerca (Italia, USA, Francia).
3. Bonizzoni (coordinatore nazionale) – **International R01- Genetics and metabolomics of metabolic resistance to pyrethroids in *Anopheles gambiae***. Progetto costituito da tre Unità di Ricerca (Ghana, Italia, Francia).
4. Bonizzoni (coordinatore nazionale) – **USAID Zika Challenge- Developing New Field Applicable Diagnosis Tests for Zika-Infected Mosquitoes for Transmission Surveillance** Progetto costituito da quattro Unità di Ricerca (USA, Italia, Cina, Colombia).
5. Bonizzoni (coordinatore internazionale) **Human Frontiers Science Program Grant - LIP000162/2017 “Exploring the concept of adaptive immunity to viruses in mosquitoes”**. Progetto costituito da tre Unità di Ricerca (Italia, Olanda, Brasile).
6. Scolari F (coordinatore nazionale) – **FONDAZIONE CARIPOLO – Bando 2016 Ricerca Integrata sulle biotecnologie industriali e sulla bioeconomia “Improving CRISPR/CAS9 genome editing: a novel transgene-free biotechnological system to control insect pests and disease vectors”**. Progetto costituito da tre Unità di Ricerca.
7. Scolari F – **MERIEUX RESEARCH GRANT program 2016 “Molecular bases of olfaction in the medfly: towards an environmentally-friendly strategy for pest control”**. Progetto costituito da un'Unità di Ricerca
8. Maga G (coordinatore unità di ricerca) – **PRIN: PROGETTI DI RICERCA DI RILEVANTE INTERESSE NAZIONALE – Bando 2015 Prot. 2015PNW4PP “Development of new broad-spectrum antiviral agents for emerging and poverty-related diseases”**

Finanziamenti ottenuti

1. Bonizzoni M (PI) **ERC Consolidator Grant _682394 “Population genomics of co-evolution between nonretroviral RNA viruses and their hosts”** (2016-2021; total budget a Pavia: 1.466.875,00 Euro).
2. Gasperi G **Fondazione Bussolera**
3. Malacrida AR & Scolari F (Collaboratori) **Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) “Universal X-shredder in insect pests and vectors”** (2016-present)
4. Malacrida AR (Co-investigatore) **NIH R21 AI109263-01 “Expanding the toolbox for tsetse reproductive biology”** (2014-2017)
5. Scolari F (co-beneficiario) **CARIPOLO - REGIONE LOMBARDIA “IMPROVE- Implementazione di percorsi formativi come volano verso i futuri Erc starting grant”** (01/01/2015 – 28/02/2016)
6. Scolari F (Principal Investigator) **Bioiberica Research Contract** (2015-present)
7. Maga G (Responsabile Unità) **CARIPOLO Foundation, Biomedical Research Grant “Molecular basis of severe acute respiratory syndromes by human influenza virus A strains”** (2014-2016)

2. DIDATTICA

Lezioni

Diversi corsi e seminari sono stati tenuti nel primo anno su temi legati alla biologia dei vettori, la genomica delle popolazioni ed il controllo degli insetti vettori, compresi quelli tenuti dalla Prof.ssa Serap Aksoy (Yale University), durante il suo soggiorno a Pavia come Fulbright Scholar.

1. Serap Aksoy, Professor of Epidemiology Yale School of Public Health (Fulbright Scholar, University of Pavia) 'Public Health solutions for Neglected Diseases'. Aula Grande del Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Università di Pavia, 16 November 2015
2. Serap Aksoy, Professor of Epidemiology Yale School of Public Health (Fulbright Scholar, University of Pavia) 'New Paradigms for Host-Parasite Interactions: Lessons learned from the tsetse fly', Università di Pavia, 26 November 2015.
3. Scolari F. Expanding the toolbox for tsetse reproductive biology. Invited speaker by Prof. Marc F. Schetelig, LOEWE Center for Insect Biotechnology & Bioresources (ZIB) & Fraunhofer Institute for Molecular Biology and Applied Ecology (IME), Gießen, Germany. 23 March 2016.

Tesi

1. Filippo Moramarco, 2015. Sviluppo di metodi biotecnologici per il controllo di *Glossina morsitans morsitans*, vettore della tripanosomiasi in Africa. University of Pavia, master (II level) thesis in 'Etnobiofarmacia e prodotti naturali della biodiversità', 64 pp.
2. Michele Marconcini, 2016. Tracking the invasion pathways of the Asian tiger mosquito *Aedes albopictus* on global scale. Laurea Magistralis in Molecular Biology and Genetics.

3. TERZA MISSIONE

Convenzioni/Collaborazioni con università/enti pubblici/fondazioni/associazioni

1. Collaborazione con Pasteur Institute, Paris; Imperial College, London; Guangzhou Southern Medical University, China; EBI-EMBL, UK; ICIPE, Kenya; University of California, Irvine, USA; Yale University, USA.
2. Collaborazione con WHO, ECDC, Istituti Zooprofilattici, Istituto Superiore di Sanità e ASL.
3. Consorzio con EU Infrastructure INFRAVEC.

Il gruppo ha partecipato attivamente a diversi consorzi e iniziative internazionali, in relazione al sequenziamento e annotazione dei genomi, trascrittomi e proteomi di *Glossina* spp., *Aedes albopictus* e *Ceratitis capitata*.

4. DISSEMINAZIONE

Relazioni a convegni / Seminari

1. Scolari F, Savini G, Gabrieli P, Manni M, Gomulski LM, Malacrida AR, Gasperi G. Cytogenetic and molecular characterization of sex-specific markers in the tiger mosquito, *Aedes albopictus*. 2nd FAO/IAEA Research Coordination Meeting on 'Exploring Genetic Molecular, Mechanical and Behavioural Methods of Sex Separation in Mosquitoes', Juazeiro, Brazil, 9-13 March 2015.
2. Gomulski LM, Manni M, Tait G, Scolari F, Guglielmino CR, Malacrida AR, Gasperi G. Olfaction as a window between *Aedes albopictus* and the environment. 2nd International Workshop on *Aedes albopictus*, Guangzhou, China, 24-26 March 2015.
3. Gomulski LM, Manni M, Scolari F, Savini G, Tait G, Nolan T, Lawson D, Ribeiro JMC, Malacrida AR, Gasperi G. Differential transcript abundances and single nucleotide polymorphisms in the chemosensory gene repertoire of wild *Aedes albopictus* populations. Keystone Symposia: The Arthropod Vector: the controller of transmission, Taos, New Mexico, USA, 12-17 May 2015.
4. Gomulski LM, Gasperi G. Development of attractants for male trapping and the evaluation of male quality and sexual capacity in *Aedes albopictus*. First FAO/IAEA Research Coordination Meeting on Mosquito handling, transport, release and male trapping methods. Vienna, Austria, 23-27 November 2015.

5. Scolari F, Benoit JB, Michalkova V, Aksoy E, Takac P, Abd-Alla, Malacrida AR, Aksoy S, Attardo GM. Molecular composition of the spermatophore in the tsetse fly *Glossina morsitans*. Keystone Symposia: The Arthropod Vector: the controller of transmission, Taos, New Mexico, USA, 12-17 May 2015.
6. Malacrida AR, Manni M, Lima KM, Aketarawong N, Di Cosimo A, Thanaphum S, Guglielmino CR, Lanzavecchia SB, Vera T, Khamis F, Ekesi S, De Meyer M, Scolari F, Gomulski LM, Gomes Silva J, Gasperi G. Development and use of population genotype databases for species resolution within *Anastrepha fraterculus* and *Bactrocera dorsalis*. Final FAO/IAEA Research Coordination Meeting on 'Resolution of cryptic species complexes of tephritid pests to overcome constraints to SIT application and International trade', Saint Pierre, La Reunion, France, 1-5 June 2015.
7. Gomulski LM, Manni M, Scolari F, Savini G, Tait G, Nolan T, Lawson D, Ribeiro JMC, Malacrida AR, Gasperi G. Olfaction as a window between *Aedes albopictus* and the environment: chemosensory gene repertoire of wild populations. EMBO Conference on 'Molecular and population biology of mosquitoes and other disease vectors: current, resurgent and emerging results', Kolymbari, Crete, Greece, 24-29 July 2015.
8. Scolari F, Benoit JB, Michalkova V, Takac P, Adly A-A, Gasperi G, Malacrida AR, Aksoy S, Attardo GM. Seminal fluid proteins and spermatophore assembly in *Glossina m. morsitans* (Diptera, Glossinidae): the male contributions to viviparous reproduction. 76th Congresso Nazionale dell'Unione Zoologica Italiana, Viterbo, 15-18 September 2015.
9. Scolari F, Gasperi G, Malacrida AR. Exploring medfly male reproductive arsenal. Third International symposium of TEAM, Tephritid Workers of Europe, Africa and the Middle East. 11-14 April 2016, Stellenbosch, South Africa.
10. Malacrida AR, Scolari F, Manni M, Di Cosimo A, Gomulski LM, Gasperi G. Towards an understanding of the functional and structural basis for *Ceratitis capitata* chemoreception. Third International symposium of TEAM, Tephritid Workers of Europe, Africa and the Middle East. 11-14 April 2016, Stellenbosch, South Africa.
11. Falchetto M, Ciossani G, Manni M, Scolari F, Gomulski LM, Malacrida AR, Mattevi A, Gasperi G. Resolution of the crystal structure and binding affinities of an odorant binding protein specific to medfly antennae and maxillary palps. Third International symposium of TEAM, Tephritid Workers of Europe, Africa and the Middle East. 11-14 April 2016, Stellenbosch, South Africa.
12. Scolari F, Benoit JM, Savini G, Michalkova V, Takac P, Abd-Alla AMM, Gasperi G, Malacrida AR, Aksoy S, Attardo GM. Proteomica del fluido seminale della mosca tsetse *Glossina m. morsitans* (Diptera, Glossinidae): contributo del maschio alla viviparita. 25th Congresso Nazionale Italiano di Entomologia. Padova 20-24 giugno 2016.
13. Bonizzoni M. 'Control of Dengue vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*: challenges of insecticide resistance and alternative methods', Gordon Conference "Drug Resistance" University of New England, Biddeford (USA), 12-17 June 2016.