

Curriculum vitae

Dr. Diego Bonetti, PhD

(H index **15**, n° totale di citazioni **617** / fonte *Scopus*)

Luglio 2018 Abilitazione Nazionale a Professore di Seconda Fascia, settore concorsuale 05/I1 – GENETICA

Dati personali

Nome e Cognome Diego Bonetti
Nascita 08/12/1981 Bergamo - Italia
Cittadinanza Italiana
Residenza Via Vismara 70, 20020 ARESE (MI)
Lavoro attuale Ricercatore a tempo determinato (RTD-B), settore scientifico-disciplinare BIO/18, presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca
e-mail diego.bonetti1@unimib.it
telefono 0264483545 / 3282854537

Titoli di studio

Dicembre 2008 Dottorato in Biotecnologie Industriali, Università di Milano-Bicocca
Novembre 2005 Diploma di Laurea Magistrale in Biotecnologie, Università di Milano-Bicocca, con voto 110/110
Novembre 2003 Diploma di Laurea di primo livello in Biotecnologie Industriali, Università di Milano Bicocca con voto 108/110

Titoli Professionali

Marzo 2017 - Ricercatore a tempo determinato (RTD-A), settore scientifico-disciplinare BIO/18, presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca
Marzo 2015 -
Febbraio 2017 Borsista post-dottorato presso “Institute for Molecular Biology” (IMB), Mainz (DE) nel gruppo diretto dal Prof. Brian Luke (Facoltà di Biologia, Università Johannes Gutenberg, Mainz)
Gennaio 2009 - Assegnista di ricerca nel gruppo diretto dalla Prof.ssa Maria Pia

Dicembre 2014	Longhese presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca
Gennaio 2005 - Dicembre 2008	Dottorando in Biotecnologie presso il “Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze”, Università di Milano-Bicocca. In questo periodo Bonetti Diego partecipa alle attività di ricerca del gruppo diretto dalla Prof.ssa Maria Pia Longhese
Settembre 2004 - Ottobre 2005	Studente in tesi Magistrale nel gruppo di ricerca diretto dalla Prof.ssa Maria Pia Longhese

Borse di studio

Marzo 2015 - Febbraio 2017	Borsa di studio da parte dal consorzio CancerTelSys (grant 01ZX1302 - German Federal Ministry of Education and Research)
Gennaio 2011 - Dicembre 2014	Assegno di Ricerca di tipo A (Università di Milano-Bicocca/MIUR)
Gennaio 2009 - Dicembre 2010	Borsa di studio da parte della Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (FIRC)

Partecipazioni a progetti

2008-2010	Cofinanziamento triennale PRIN MIUR-Università di Milano-Bicocca, per il programma "Meccanismi molecolari che controllano l'integrità del genoma" (PI: Maria Pia Longhese, Partecipante: Diego Bonetti).
2009-2011	Finanziamento triennale dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), per il programma “Cross talks between telomere protection and DNA damage checkpoints: two endogenous anti-cancer barriers" (Finanziato: 225.000 euro) (PI: Maria Pia Longhese, Partecipante: Diego Bonetti).
2012-2014	Finanziamento triennale dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), per il programma “Protection against cancer: unraveling the mechanisms that solve the end-protection problem at telomeres" (Finanziato: 270.000 euro) (PI: Maria Pia Longhese, Partecipante: Diego Bonetti).
2019-2021	Finanziamento triennale PRIN MIUR (2017), per il programma "RNA and genome stability”. Responsabile della unità di ricerca (Finanziato: 180.854 euro)

Attività didattica

- A.A. 2006/2007 Tutor nell'ambito di azioni FSE per il corso di Laboratorio di Tecnologie
A.A. 2007/2008 Abilitanti Genetiche del Corso di Laurea Triennale in Biotecnologie
A.A. 2008/2009 presso l'Università di Milano-Bicocca
- A.A. 2009/2010 Tutor nell'ambito di azioni FSE per il corso di Laboratorio di Tecnologie
A.A. 2010/2011 Abilitanti Genetiche del Corso di Laurea Triennale in Biotecnologie
A.A. 2012/2013 presso l'Università di Milano-Bicocca
- A.A. 2016/2017 Docente per il corso di Laboratorio di Tecnologie Abilitanti-Genetiche (3
CFU totali) per gli studenti del 2° anno del Corso di Laurea Triennale in
Biotecnologie
- A.A. 2017/2018 Docente per il corso di Laboratorio di Tecnologie Abilitanti-Genetiche (6
CFU totali) per gli studenti del 2° anno del Corso di Laurea Triennale in
Biotecnologie
- A.A. 2018/2019 Docente per il corso di Laboratorio di Tecnologie Abilitanti-Genetiche (6
CFU totali) per gli studenti del 2° anno del Corso di Laurea Triennale in
Biotecnologie
- A.A. 2019/2020 Docente per il corso di Laboratorio di Tecnologie Abilitanti-Genetiche (6
CFU totali) per gli studenti del 2° anno del Corso di Laurea Triennale in
Biotecnologie
- A.A. 2013/2014 Seminario dal titolo “*Telomeres and telomerase preserve genome
stability*” nell’ambito della settimana “Erasmus week” presso l’Università
di Milano-Bicocca per gli studenti della Laurea magistrale in Genetica
dell’Università Paris 7
- A.A. 2018/2019 Seminario dal titolo “*New insights into the role of non-coding RNAs in
telomere maintenance*” nell’ambito della settimana “Erasmus week”
presso l’Università di Milano-Bicocca per gli studenti della Laurea
magistrale in Genetica dell’Università Paris 7
- A.A. 2019/2020 Seminario dal titolo “*RNA and genome stability*” nell’ambito della
settimana “Erasmus week” presso l’Università di Milano-Bicocca per gli
studenti della Laurea magistrale in Genetica dell’Università Paris 7

Diego Bonetti ha svolto attività didattica di supporto per lo svolgimento di tesi di dottorato, tesi di laurea sperimentali e attività di stage di numerosi studenti.

E' stato correlatore o relatore delle seguenti tesi di Laurea triennale:

- A.A. 2006/07 Correlatore della tesi di laurea della Dott.ssa Marina Martina, Corso di
Laurea triennale in Biotecnologie, Università degli Studi di Milano-
Bicocca
- A.A. 2011/12 Correlatore della tesi di laurea del Dott. Matteo Villa, Corso di Laurea
triennale in Biotecnologie, Università degli Studi di Milano-Bicocca
- A.A. 2015/16 Correlatore della tesi di laurea della Dott.ssa Anika Kremer, Corso di
Laurea triennale in Biologia Molecolare, Università Johannes Gutenberg,

Mainz

A.A. 2017/18 Relatore di 6 tesi di laurea nel Corso di Laurea triennale in Biotecnologie, Università degli Studi di Milano-Bicocca: Dott.ssa Vetrugno Irene, Dott.ssa Montuori Monica, Dott.ssa Brasili Marta, Dott. Santoro Francesco, Dott.ssa Cecutti Greta, Dott.ssa Fofana Ami

E' stato inoltre correlatore o relatore delle seguenti tesi di Laurea Magistrale:

A.A. 2008/09 Correlatore della tesi della Dott.ssa Marina Martina, Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Industriali, Università degli Studi di Milano-Bicocca

A.A. 2010/11 Correlatore della tesi della Dott.ssa Erica Sala, Corso di Laurea Magistrale in Biologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

A.A. 2013/14 Correlatore della tesi del Dott. Matteo Villa, Corso di Laurea Magistrale in Biologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

A.A. 2017/18 Relatore della tesi del Dott. Carlo Rinaldi, Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie, Università degli Studi di Milano-Bicocca

A.A. 2018/19 Relatore della tesi del Dott. Marco Notaro, Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie, Università degli Studi di Milano-Bicocca

Attività di ricerca

L'attività di ricerca di Diego Bonetti si è concentrata sullo studio di diversi meccanismi che assicurano il mantenimento della stabilità del genoma nelle cellule eucariotiche. L'importanza di questi studi risiede nel fatto che l'instabilità del genoma è spesso associata all'insorgenza di diverse patologie, tra cui il cancro, alcune malattie genetiche ereditarie e anche malattie associate ad un invecchiamento precoce.

In questo ambito Diego Bonetti ha utilizzato il lievito *Saccharomyces cerevisiae* come organismo modello, applicando numerosi approcci di genetica classica e molecolare come base portante della attività di ricerca.

Tale attività, documentata dalle pubblicazioni, può essere suddivisa in 3 principali aree:

(1) *Studio dei meccanismi che consentono la protezione e il mantenimento della funzione dei telomeri.* I telomeri sono peculiari strutture nucleoproteiche, presenti alle estremità dei cromosomi eucariotici, che svolgono un ruolo fondamentale nel mantenere la stabilità del genoma. In particolare, gli studi condotti da Diego Bonetti si sono focalizzati sia sulla comprensione di come i telomeri vengano mantenuti grazie all'azione dell'enzima telomerasi o di meccanismi alternativi (detti ALT- *Alternative Lengthening of Telomere*) [pubblicazioni 4, 7, 15, 21], sia sulla comprensione di come tali strutture assicurino la fondamentale distinzione tra estremità naturali dei cromosomi e lesioni della doppia elica del DNA, in particolare le rotture a doppia elica [pubblicazioni 13, da 15-20 e 23]. In particolare gli studi si sono focalizzati su come il complesso proteico telomerico, detto “*shelterin-like*” (ortologo del complesso *Shelterin* di mammifero), protegga le estremità cromosomiche dall'azione dei meccanismi di riparazione del DNA.

In questo ambito, principalmente grazie all'utilizzo di mutanti ed allo studio delle loro interazioni genetiche, Diego Bonetti ha contribuito significativamente a ricostruire e dissezionare alcuni pathways coinvolti nel metabolismo telomerico.

(2) *Studio dei meccanismi di risposta ai danni al DNA, in particolare dei meccanismi di checkpoint e di riparazione delle lesioni al DNA.* Le rotture della doppia elica del DNA sono tra le lesioni più pericolose che si possono generare all'interno di un genoma e sono una potente fonte di instabilità genomica qualora la loro riparazione sia assente o difettiva. Dunque, lo studio della risposta cellulare in seguito a queste lesioni e dei meccanismi alla base della loro riparazione è di primaria importanza per comprendere i processi che portano allo sviluppo di diverse patologie. Diego Bonetti si è occupato in particolar modo di caratterizzare il ruolo di

alcune proteine nella riparazione delle rotture a doppia elica del DNA in lievito, tra cui le proteine Rif1 e Rad9 [pubblicazioni 10, 11, 12]. In particolare, nel chiarire la funzione della proteina Rad9, è stata fondamentale l'identificazione di mutanti nel gene *SGS1* e la loro caratterizzazione. Inoltre, Diego Bonetti ha identificato mediante screening genetici nuovi fattori coinvolti nella riparazione delle rotture a doppia elica del DNA, tra cui le proteine Tbf1 e Vid22 [pubblicazione 14]. Recentemente l'attività di ricerca di Diego Bonetti è focalizzata sul chiarire il ruolo del complesso Rap1-Rif2, noto per avere importanti e molteplici funzioni a livello telomerico, ma che recentemente è emerso avere delle funzioni anche in presenza di rotture a doppia elica del DNA.

(3) *Studio di un RNA non codificante, chiamato TERRA (TELomeric Repeat containing RNA).* TERRA è un RNA trascritto ai telomeri in diversi organismi eucariotici, ma la sua funzione è rimasta di difficile comprensione per diversi anni. Questo RNA inoltre è noto dare origine a strutture ibride RNA-DNA nel genoma, le quali sembrano essere fondamentali per la sua funzione biologica. Diego Bonetti ha contribuito ad approfondire la comprensione del ruolo di questo RNA e degli ibridi RNA-DNA da esso formati, andando a studiare la loro regolazione durante un ciclo cellulare mitotico sia in presenza che in assenza dell'enzima telomerasi. In particolare da questi studi è emerso che la formazione di ibridi RNA-DNA è fondamentale nel mantenimento delle estremità telomeriche, soprattutto in assenza dell'enzima telomerasi, e che la loro regolazione dipende dalla lunghezza dei telomere stessi. Diego Bonetti ha contribuito dunque ad identificare il ruolo di TERRA e degli ibridi RNA-DNA nel promuovere i meccanismi telomerasi-indipendenti di mantenimento dei telomeri, noti come ALT (*Alternative Lengthening of Telomeres*), e come questo ruolo contribuisca sia a ritardare il processo di senescenza replicativa in assenza della telomerasi, sia nel promuovere il mantenimento dei telomeri [pubblicazioni 4, 7]. Dal momento che la senescenza replicativa è legata, anche se in modo complesso, all'oncogenesi e vi sono inoltre particolari tipi di cellule cancerose che utilizzano i meccanismi ALT per poter proliferare indefinitamente, questo studi in lievito rappresentano un importante base per poter comprendere meglio i processi negli eucarioti superiori.

Le attività di ricerca sopra descritte hanno richiesto un'accurata programmazione e approcci genetici molto diversificati, tra cui la produzione di mutanti con metodologie avanzate e la successiva analisi degli stessi, sia tramite la genetica classica, sia utilizzando le più recenti e raffinate metodologie di genetica molecolare.

Publicazioni scientifiche su riviste con referaggio

(H index **15**, n° totale di citazioni **617** / fonte *Scopus*)

* per ogni rivista viene indicato, ove possibile, l'Impact Factor medio relativo agli ultimi 5 anni

1. **Bonetti D**, Rinaldi C, Vertemara J, Notaro M, Pizzul P, Tisi R, Zampella G, Longhese MP (2019) DNA binding modes influence Rap1 activity in the regulation of telomere length and MRX functions at DNA ends. *Nucleic Acids Res.* Dec 27. pii: gkz1203. doi: 10.1093/nar/gkz1203 (in press)
2. Casari E, Rinaldi C, Marsella A, Gnugnoli M, **Bonetti D**, Longhese MP (2019) Processing of DNA double-strand breaks by the MRX complex in a chromatin context. *Frontiers Molecular Biosciences* 6:43. doi: 10.3389/fmolb.2019.00043
3. Colombo CV, Menin L, Ranieri R, **Bonetti D**, Clerici M, Longhese MP (2019) Uncoupling Sae2 functions in downregulation of Tel1 and Rad53 signalling activities. *Genetics* 211: 515-530 (I.F. 5,076)
4. **Bonetti D**, Colombo CV, Clerici M, Longhese MP (2018) Processing of DNA ends in the maintenance of genome stability. *Frontiers in Genetics* 9:390 (I.F. 4,15)
5. Misino S, **Bonetti D**, Luke-Glaser S, Luke B (2018) Increased TERRA levels and RNase H sensitivity are conserved hallmarks of post-senescent survivors in budding yeast. *Differentiation* 100: 37-45 (I.F. 2,7)
6. Villa M, **Bonetti D**, Carraro M, Longhese MP (2018) Rad9/53BP1 protects stalled replication forks from degradation in Mec1/ATR defective cells. *EMBO Rep.* 19: 351-367 (I.F. 9,127)
7. **Bonetti D**, Longhese MP (2018) Analysis of de novo telomere addition by Southern blot. *Methods Mol. Biol.* 1672: 363-373 (I.F. 0,8)
8. Graf M*, **Bonetti D***, Lockhart A, Serhal K, Kellner V, Maicher A, Jolivet P, Teixeira MT and Luke B (2017) Telomere length determines TERRA and R-loop regulation through the cell cycle. *Cell* 170: 72-85 (*equal contribution) (I.F. 31,4)
9. Cesena D, Cassani C, Rizzo E, Lisby M, **Bonetti D**, Longhese MP (2017) Regulation of telomere metabolism by the RNA processing protein Xrn1. *Nucleic Acid Research* 45: 3860-3874 (I.F. 10,23)
10. Gobbini E, Cassani C, Villa M, **Bonetti D**, Longhese MP (2016) Functions and regulation of the MRX complex at DNA double strand breaks. *Microbial Cell* 3: 329-337
11. Villa M, Cassani C, Gobbini E, **Bonetti D**, Longhese MP (2016) Coupling end resection with the checkpoint response at the double strand break. *Cell. Mol. Life Sci.* 73: 3655-3663 (I.F. 6,134)
12. **Bonetti D**, Villa M, Gobbini E, Cassani C, Tedeschi G, Longhese MP (2015) Escape of Sgs1 from Rad9 inhibition reduces the requirement for Sae2 and functional MRX in DNA end resection. *EMBO Reports* 16: 351-361 (I.F. 9,127)

13. Martina M*, **Bonetti D***, Villa M, Lucchini G and Longhese MP (2014) *Saccharomyces cerevisiae* Rif1 cooperates with MRX-Sae2 in promoting DNA-end resection. *EMBO reports* 15: 695-704 (***equal contribution**) (I.F. 9,127)
14. **Bonetti D**, Martina M, Falcettoni M, Longhese MP (2013) Telomere end processing: mechanisms and regulation. *Chromosoma* 123: 57-66 (I.F. 3,914)
15. **Bonetti D**, Anbalagan S, Lucchini G, Clerici M, Longhese MP (2013) Tbf1 and Vid22 promote resection and non homologous end joining of DNA double-strand break ends. *EMBO Journal* 32: 275-289 (I.F. 10,345)
16. Martina M, Clerici M, Baldo V, **Bonetti D**, Lucchini G, Longhese MP (2012) A balance between Tel1 and Rif2 activities regulates nucleolytic processing and elongation at telomeres. *Mol. Cell. Biol.* 32: 1604-1617 (I.F. 4,48)
17. Longhese MP, Anbalagan S, Martina M, **Bonetti D** (2012) The role of shelterin in maintaining telomere integrity. *Frontiers in Bioscience* 17: 1715-1728 (I.F. 3,02)
18. Anbalagan S, **Bonetti D**, Lucchini G, Longhese MP (2011) Rif1 supports the function of the CST complex in yeast telomere capping. *PLoS Genetics* 7: e1002024 (I.F. 6,68)
19. **Bonetti D**, Clerici M, Manfrini N, Lucchini G and Longhese MP (2010) The MRX complex plays multiple functions in resection of Yku- and Rif2-protected DNA ends. *PLoS One* 5: e14142 (I.F. 3,35)
20. Longhese MP, **Bonetti D**, Clerici M, Manfrini N (2010) Mechanisms and regulation of DNA end resection. *EMBO Journal* 29: 2864-2874 (I.F. 10,345)
21. **Bonetti D**, Clerici M, Anbalagan S, Martina M, Lucchini G and Longhese MP (2010) Shelterin-like proteins and yKu inhibit nucleolytic processing at *Saccharomyces cerevisiae* telomeres. *PLoS Genetics* 6: e1000966 (I.F. 6,68)
22. **Bonetti D**, Martina M, Clerici M, Lucchini G and Longhese MP (2009) Multiple pathways regulate 3' overhang generation at *S. cerevisiae* telomeres. *Molecular Cell* 35: 70-81 (I.F. 14,70)
23. Longhese MP, **Bonetti D**, Guerini I, Manfrini N, Clerici M (2009) DNA double-strand breaks in meiosis: checking their formation, processing and repair. *DNA Repair (Amst.)* 9: 1127-1138 (I.F. 4,2)
24. Viscardi V, **Bonetti D**, Cartagena-Lirola H, Lucchini G, Longhese MP (2007) MRX-dependent DNA damage response to short telomeres. *Mol. Biol. Cell* 18: 3047-3058 (I.F. 4,075)

Partecipazione come relatore a convegni di carattere scientifico in Italia o all'estero

- ✓ Relatore al congresso ZYMI (Meeting of the Italian Yeast Group) con la presentazione orale: "*MRX-dependent DNA damage response to short telomeres*". Firenze, 7-9 Giugno 2007
- ✓ Relatore durante il "3rd CancerTelSys meeting" con la presentazione dal titolo "*TERRA and RNA-DNA hybrid regulation in yeast post senescence survivors lacking telomerase*". Heidelberg, 22 settembre 2015
- ✓ Poster selezionato alla EMBO conference on "Telomeres, telomerase and disease": "*Transcription and degradation events contribute to cell cycle dependent TERRA expression in yeast Saccharomyces cerevisiae*". Liegi, 26 Aprile -1 Maggio 2016
- ✓ Relatore su invito alla "BTBS day" presso il Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università degli Studi di Milano-Bicocca, con la presentazione orale dal titolo : "*TERRA, a long non coding RNA supporting telomere functions*". Milano, 13-12-2017

Le dichiarazioni rese nel presente nel presente curriculum sono da ritenersi rilasciate ai sensi degli artt. 46 e 47 del D.P.R. 445/2000.

Milano, 13/01/2020

In fede

