



# ACCADEMIA MEDICA DI ROMA

Mercoledì 8 novembre 2023, ore 16.00  
Auditorium Prima Clinica Medica  
Policlinico Umberto I, viale del Policlinico 155, Roma

La conferenza potrà essere seguita in presenza presso la sede sopra descritta oppure in streaming sulla piattaforma Zoom utilizzando il seguente link

<https://uniroma1.zoom.us/j/92312414393?pwd=cDM2bTZ3VldoWEFjSnNjNjNR6bmtJdz09>

(Meeting ID: 923 1241 4393; Passcode: accademia)

## Giornata Inaugurale Anno Accademico 2023/2024

- 16.00 Saluti del Presidente e dell'Accademico Segretario dell'Accademia Medica di Roma e presentazione Calendario Conferenze Anno Accademico 2023/2024
- 16.15 Saluti della Prof.ssa Antonella Polimeni, Magnifica Rettrice della Sapienza Università di Roma
- 16.30 **Marino Zerial**, Direttore Human Technopole di Milano

Parlerà sul tema:

### **ROLE OF FORCES IN LIVER TISSUE MORPHOGENESIS AND RESPONSE TO IMPAIRED BILE FLOW**

*La S.V. è invitata ad intervenire.*

L'ACCADEMICO SEGRETARIO

ANTONIO MUSARO'

IL PRESIDENTE

VINCENZO BARNABA

**Il certificato di partecipazione verrà rilasciato solo in presenza**

## **Role of forces in liver tissue morphogenesis and response to impaired bile flow**

Marino Zerial

Human Technopole, Palazzo Italia, Milan, Italy

Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Germany

[marino.zerial@fht.org](mailto:marino.zerial@fht.org)

[zerial@mpi-cbg.de](mailto:zerial@mpi-cbg.de)

<http://zerial.mpi-cbg.de/>

In the liver, hepatocytes are uniquely polarized cells at the interface of sinusoidal endothelial and bile canaliculi networks that transport blood and bile, respectively. In contrast to simple epithelia, where the cells have a single apical surface facing the lumen of organs, hepatocytes exhibit a multipolar (biaxial) organization, i.e. have multiple apical and basal domains, and their apical surface grows anisotropically to create the narrow tubes of the bile canaliculi. Such multi-polarity therefore allows hepatocytes to form the three-dimensional 3D organization of the bile canaliculi and sinusoidal networks. By studying bile canaliculi network morphogenesis in hepatoblasts in vitro, we discovered that such anisotropic growth is due to the generation of apical protrusions along the tight junction belt that connects the opposed apical surfaces of hepatocytes. These protrusions form a pattern reminiscent of the bulkheads of boats, hence we termed them *apical bulkheads*. The apical bulkheads are under tension and, thus, are structural elements which can provide mechanical stability to the elongating bile canaliculi lumen under inner pressure. We do not know yet the mechanisms underlying apical bulkheads formation, except that they require the small GTPase Rab35, contain tight and adherens junctions and are enriched in actin-myosin. We found a striking accumulation of apical bulkheads in livers from patients affected by primary sclerosing cholangitis (PSC) and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), as response to impaired bile flow and, therefore, elevated luminal pressure. Persistent elevation of luminal pressure causes the loss of the apical bulkheads and formation of hepatocyte rosettes, with changes in gene expression. These observations suggest the existence of a mechanosensing and -transduction mechanism whereby mechanical alterations of bile canaliculi are sensed and regulate hepatocyte fate.



### **Marino Zerial**

(<http://zerial.mpi-cbg.de/>)

Marino Zerial si è laureato in biologia all'Università di Trieste nel 1982 con una tesi sulle malattie da accumulo lisosomiale. Ha svolto esperienze di post-dottorato presso l'Institut Jacques Monod (Parigi, Francia) e presso l'European Molecular Biology Laboratory, EMBL (Heidelberg, Germania). È diventato capogruppo di ricerca all'EMBL nel 1989, Direttore e cofondatore dell'Istituto Max Planck di biologia cellulare e genetica molecolare, MPI-CBG, (Dresda, Germania) nel 1998. Inoltre, è professore onorario presso la Facoltà di Medicina della Technische Universität Dresden (Germania).

Marino Zerial ha dato contributi fondamentali per la comprensione dei meccanismi molecolari del traffico intracellulare, in particolare dei processi che permettono alle cellule di internalizzare molecole, quali sostanze nutritive e di segnalazione, conosciute col nome di endocitosi. Il suo lavoro sulle Rab GTPasi come regolatori principali della biogenesi degli organelli e della fusione delle membrane ha stabilito principi chiave citati nei libri di testo. Ha lavorato a diversi progetti traslazionali, tra cui il ruolo dell'endocitosi nell'infezione batterica, lo sviluppo di screening ad alto contenuto di immagini, la somministrazione di macromolecole terapeutiche e lo studio delle malattie del fegato umano.

Marino Zerial è stato insignito di numerosi premi di ricerca internazionali, come il FEBS Anniversary Prize del 1994, il Chiara D'Onofrio Prize (1999), il Gottfried Wilhelm Leibniz Prize (2006) e il Fritz Lipmann Honorary Lecture, premio della Società tedesca di biochimica e biologia molecolare (2019). È stato eletto Membro EMBO nel 1996 e Membro dell'Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti nel 2019. Inoltre, è stato recentemente eletto membro onorario internazionale dell'American Academy of Arts and Sciences (2021).

Marino Zerial graduated in biology at the University of Trieste (Italy) in 1982 with a thesis on lysosomal storage disorders. He conducted post-doctoral experiences at the Institut Jacques Monod (Paris, France) and at the European Molecular Biology Laboratory, EMBL (Heidelberg, Germany). He became group leader at the EMBL in 1989 and Max Planck Director as well as co-founder of the Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and

Genetics, MPI-CBG, (Dresden, Germany) in 1998. In addition, he is Honorary Professor at the Medical Faculty, Technische Universität Dresden (Germany).

Marino Zerial has made key contributions towards the understanding of the molecular mechanisms of endocytosis. His work on Rab GTPases as master regulators of organelle biogenesis and membrane fusion has established key principles which are textbook knowledge. He has been working on various translational projects, including the role of endocytosis in bacterial infection, development of image-based high content screenings, delivery of macromolecule therapeutics and studies of human liver diseases.

Marino Zerial was awarded several international research prizes, such as the 1994 FEBS Anniversary Prize, the Chiara D'Onofrio Prize (1999), the Gottfried Wilhelm Leibniz Prize (2006), and the Fritz Lipmann Honorary Lecture, Award of the German Society for Biochemistry and Molecular Biology (2019). He was elected EMBO Member in 1996 and Member of the Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti in 2019. Furthermore, he has recently been elected International Honorary Member of the American Academy of Arts and Sciences (2021).