

# For Women in Science



FONDATION  
L'ORÉAL

FÜR FRAUEN IN DER WISSENSCHAFT  
IN ZUSAMMENARBEIT MIT

L'ORÉAL  
DEUTSCHLAND



Deutsche  
UNESCO-Kommission e.V.

CHRISTIANE NÜSSLEIN-VOLHARD-STIFTUNG

**Dr. Agnese Loda**

CV und Forschungsabriss

## Dr. Agnese Loda

---



### Persönliche Angaben

Geburtsort Savona, Italien  
Familienstand eine Tochter (2018)

### Studium

2015 Dr. rer. nat. in Molekularbiologie, Medizinisches Zentrum der Universität Erasmus, Rotterdam, Niederlande  
2010 Master of Science in Experimenteller und angewandter Biologie, Universität Pavia, Italien  
2008 Bachelor in Biowissenschaften, Universität Pavia, Italien

### Beruflicher Werdegang

Seit 2019 Postdotorandin am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL), Heidelberg  
2016-2018 Postdotorandin am Curie-Institut, Paris, Frankreich  
2011-2016 Doktorandin in der Abteilung für Entwicklungsbiologie, Medizinisches Zentrum der Universität Erasmus, Rotterdam, Niederlande  
2009-2010 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Klinische Genetik, Medizinisches Zentrum der Universität Erasmus, Rotterdam, Niederlande  
2009-2010 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung für Genetik und Mikrobiologie, Universität Pavia, Italien

## **Dr. Agnese Loda**

---

### **Stipendien und Auszeichnungen**

2019	Maria Skłodowska-Curie Einzelstipendium (MSCA)
2019	“For Women in Science“ Förderung der deutschen UNESCO-Kommission, L’Oréal Deutschland und der Christiane Nüsslein-Volhard-Stiftung
2015	EMBO Kurzzeit-Stipendium
2013-2014	Erasmus Trustfonds Travel Grant
2013	Preis für die beste mündliche Präsentation am 20th MGC Workshop
2010	Europäisches Erasmus-Praktika-Stipendium

### **Öffentlichkeitsarbeit**

2017-heute	Projektleiter für die gemeinnützige Organisation "Native Scientist"
------------	---

## **Funktionelle Dissektion der X-chromosomalen regulatorischen DNA**

Dr. Loda konzentriert sich bei ihrer Forschung am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg auf das Zusammenspiel zwischen der dreidimensionalen Organisation des Genoms und der Transkriptionsregulation. Während der Embryogenese ist eine genaue raum-zeitliche Regulation der Genaktivität essentiell, um genetisch identische Zellen zur Expression verschiedener Gensätze anzuleiten. Man geht davon aus, dass die dreidimensionale Organisation des Genoms einen strukturellen Rahmen bietet, der an dieser Kontrolle der Genexpression teilnehmen kann, indem er die physischen Interaktionen zwischen regulatorischen Elementen, die über das nicht-kodierende Genom verstreut sind, steuert oder verhindert. Die molekularen Mechanismen, durch die diese Kontakte gebildet werden, und ihre dynamische Regulierung in Raum und Zeit, sind jedoch unbekannt. Dr. Loda will aufklären, wie diese Interaktionen die Genaktivität orchestrieren, indem sie sich auf eine Untergruppe von Genen konzentriert, die der X-Chromosom-Inaktivierung (XCI) entgehen, dem epigenetischen Mechanismus, der die Dosis-Kompensation von X-chromosomalen Genen zwischen Frauen (XX) und Männern (XY) gewährleistet.

### Die Forschungsarbeit im Detail

Säugetiergenome sind strukturell in subchromosomale, selbst-interagierende Domänen organisiert, die als topologisch assoziierende Domänen (TADs) bezeichnet werden. Funktionell gesehen scheinen die Gene, die in derselben TAD eingebettet sind, durch ihre gemeinsame Regulationslandschaft ko-reguliert zu werden, was eine Aufteilung des Genoms in diskrete Regulationsdomänen nahelegt. Obwohl die Störung der TAD-Grenzen nachweislich zu anomalen Genexpressionsmustern führt, ist es weitgehend unbekannt, ob die Organisation der TADs Ursache oder Folge der Transkriptionsaktivität ist, ebenso wie die regulatorischen Elemente, die die Bildung der TAD und die Interaktionen des Langstreckenchromatins innerhalb der TADs steuern. Dr. Lodas Forschung wird neue Einblicke in die Wechselwirkung zwischen der 3D-Organisation des Genoms und der transkriptionellen Regulation liefern, indem die nicht-kodierende Umgebung der X-chromosomalen Gene, die der X-Chromosom-Inaktivierung (XCI) entkommen, funktionell seziiert wird.

XCI ist ein epigenetischer Mechanismus, der die Dosis-Kompensation von Genen des Geschlechtschromosoms zwischen Weibchen (XX) und Männchen (XY) sicherstellt und es weiblichen Säugetieren ermöglicht, durch die Embryonalentwicklung zu überleben. So trägt jede Zelle eines weiblichen Säugetiers zwei X-Chromosomen, die sich funktionell als völlig unterschiedliche epigenetische Einheiten verhalten. Einige X-chromosomale Gene entkommen jedoch der XCI und bleiben sowohl von den aktiven (Xa) als auch den inaktiven (Xi) Chromosomen exprimiert. Dies betrifft 12-20% der X-gebundenen Gene beim Menschen und 3-7% bei der Maus. Gene, die XCI entkommen können, können eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Frauen spielen, aber auch zur Krankheitsanfälligkeit beitragen. Beispielsweise sind Frauen, die mit einem einzigen X (XO) geboren werden, vom Turner-Syndrom betroffen, aber die Mehrheit der menschlichen XO-Embryonen stirbt in der Gebärmutter. Andererseits sind XX Frauen anfälliger für Autoimmunkrankheiten als XY-Männer, und man nimmt an, dass dies auf eine übermäßige Dosis immunitätsbezogener X-gebundener Gene zurückzuführen ist, die dazu neigen, entlang des Xi reaktiviert zu werden.

Trotz ihrer funktionellen Bedeutung bleibt es ein Rätsel, wie diese Gene XCI entkommen können. Interessanterweise hat das Heard-Labor zuvor gezeigt, dass das inaktive X (Xi) im Gegensatz zu seinem aktiven Homologen (Xa) relativ wenig TADs enthält, aber auch, dass TAD-ähnliche Strukturen auf Xi an aktiv transkribierten Loci erhalten bleiben, was auf eine regulatorische Verbindung zwischen Flucht und Chromosomenarchitektur hindeutet. Ob die räumliche Organisation der entweichenden Loci Ursache oder Folge ihrer Aktivität ist, lässt sich jedoch nur schwer abschließen.

Durch die Kombination von epigenetischen Werkzeugen für die Manipulation komplexer regulatorischer Netzwerke mit der Transkriptomanalyse und Capture Hi-C, einer innovativen Methode zur Erfassung der Chromosomenkonformität (3C), die es erlaubt, die 3D-Struktur der Chromosomen mit sehr hoher Auflösung zu definieren, wird dieses Projekt die Kombination von regulatorischen Elementen identifizieren und charakterisieren, die es einer Untergruppe von X-gebundenen Genen ermöglichen, der transkriptionellen Ausschaltung eines ganzen X-Chromosoms in weiblichen Zellen zu widerstehen.