

Avviso pubblico di selezione comparativa per la nomina a Direttore del Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare (OMM)

## CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM

Nome: **Alessandra CARE'**

Data di nascita:

Luogo di nascita:

### Publicazioni scientifiche

(l'asterisco \* indica la condivisione del primo o dell'ultimo nome).

- 1) Marinucci M, Massa A, Care A, Cianetti L, Tentori L, auli S. Occurrence of Hb Riverdale-Bronx ( $\alpha_2$  23 Glu->Lys  $\beta_2$ ) in an Italian carrier. **Hemoglobin** 6: 423-425, 1982.
- 2) Carè A, Marinucci M, Massa A, Maffi D, Sposi NM, Improta T and tentori L. Hb F Siena ( $\alpha_2 \gamma^T_2$  121 Glu-> Lys: a new fetal hemoglobin variant. **Hemoglobin** 7:79-83, 1983.
- 3) Mavilio F, Giampaolo A, **Carè A**, Sposi NM, Marinucci M. The  $\delta\beta$  crossover region in Lepore Boston ( $\delta\beta$  87 Gln  $\delta\beta$  116 His) hemoglobinopathy is restricted to a 59 base pairs region around 5' splice junction of the large globin gene intervening sequence **Blood** 62: 230-233, 1983.
- 4) Mavilio F, Giampaolo A, **Carè A**, Migliaccio G, Calandrini M, Russo G, Pagliardi GL, Mastroberardino G, Marinucci M and Peschle C. Molecular mechanisms of human hemoglobin switching: selective undermethylation and expression of globin genes in embryonic fetal and adult erythroblasts. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 80: 6907-6911, 1983.
- 5) Cianetti L, **Carè A**, Sposi NM, Giampaolo A, Calandrini M, Petrini M, Massa A, Marinucci M, Mavilio F, Ceccanti M and Sasso GF. Association of heterocellular HPFH,  $\beta$ -thalassemia and  $\beta^0$ -thalassemia: haematological and molecular aspects. **J. Med. Genet.** 21: 263-267, 1984.
- 6) **Carè A**, Sposi NM, Giampaolo A, Improta T, Calandrini M, Petrini M, Marinucci M, Tagarelli A and Brancati C.  $\delta\beta$ -thalassemia in Southern Italy:evidence for a single mutational event. **J. Med. Genet.** 21: 117-120, 1984.
- 7) Giampaolo A, Mavilio F, Massa A, Gabbianelli M, Guerriero R, Sposi NM, **Carè A**, Cianciulli P, Tentori L and Marinucci M. Molecular heterogeneity of  $\beta$ -thalassemia in the Italian population. **Brit. J. Haemat.** 56: 79-85, 1984.

- 8) Peschle C, Migliaccio G, Lazzaro D, Petti S, Mancini G, **Carè A**, Russo G, Mastroberardino G, Migliaccio AR and Testa U. Hemopoietic development in human embryos. **Blood Cells** 10: 427-441, 1984.
- 9) Peschle C, Mavilio F, Sposi NM, Giampaolo A, **Carè A**, Bottero L, Bruno M, Mastroberardino G, Gastaldi R, Testa MG, Alimena G, Amadori S and Mandelli F. Translocation and rearrangement of c-myc into immunoglobulin  $\alpha$  heavy chain locus in primary cells from acute lymphocytic leukemia. **Proc. Natl. Acad. Sci., USA** 81: 5514-5518, 1984.
- 10) Peschle C, Mavilio F, **Carè A**, Migliaccio G, Migliaccio AR, Salvo G, Samoggia P, Petti S, Guerriero R, Marinucci M, Lazzaro D, Russo G and Mastroberardino G. Hemoglobin switching in human embryos: asynchrony of  $\alpha$  and  $\beta$  globin switches in primitive and definitive erythropoietic lineage. **Nature**, 313: 235-238, 1985.
- 11) **Carè A**, Cianetti L, Giampaolo A, Sposi NM, Zappavigna V, Mavilio F, Alimena G, Amadori S, Mandelli F and Peschle C. Translocation of c-myc into the immunoglobulin heavy-chain locus in human acute B-cell leukemia: a molecular analysis. **EMBO J**, 5: 905-911, 1986.
- 12) Turco E, **Carè A**, Compagnone-Post P, Robinson C, Cascino I and Trucco M. Allelic forms of the alpha and beta chain genes encoding DQw1 positive heterodimers. **Immunogenetics**, 26:282-290, 1987.
- 13) Johnson KR, Nauseef WM, **Carè A**, Wheelock MJ, Shane S, Hudson S, Koeffler HP, Selsted M, Miller C and Rovera G. Characterization of cDNA clones for human myeloperoxidase: predicted aminoacid sequence and evidence for multiple mRNA species. **Nucleic Acids Res.**, 15: 2013-2028, 1987.
- 14) Mavilio F, **Carè A**, Peschle C. I geni delle immunoglobuline e il c-myc nelle neoplasie linfoidi a cellule B. **Haematologica** 72: 79-82, 1987.
- 15) Peschle C, **Carè A**, Lazzaro D, Rosati S, Testa U. Oncogeni e leucemogenesi. **Haematologica** 72:259-274, 1987.
- 16) Giampaolo A, Acampora D, Zappavigna V, Pannese M, D'Esposito M, **Carè A**, Faiella A, Stornaiuolo A, Russo G, Simeone A, Boncinelli E and Peschle C. Differential expression of human HOX-2 genes along the anterior-posterior axis in embryonic central nervous system. **Differentiation**, 40: 191-197, 1989.
- 17) Testa U, **Carè A**, Montesoro E, Fossati C, Giannella G, Masciulli R, Fagioli M, Bulgarini D, Habetswallner D, Isacchi G, Pelicci PG and Peschle C. Interleukin-2 dependent long-term cultures of low density lymphocytes allow the proliferation of lymphokine-activated killer cells with natural killer,  $T_i \gamma/\delta$  or TNK phenotype. **Cancer Immunol. Immunother.**, 31: 11-18, 1990.
- 18) **Carè A**, Pelicci PG, Meccia E, Fagioli M, Testa U, Ciccone E, Moretta A, Moretta L and Peschle C. Natural killer cells carry the germ-line configuration of the T cell receptor

- $\delta$  chain gene and heterogeneously express six distinct  $\delta$  transcripts. **Eur. J. Imm.** 20: 939-942, 1990.
- 19) Fagioli M, **Carè A**, Ciccone E, Moretta L, Moretta A, Testa U, Falini B, Grignani F, Peschle C and Pelicci PG. Molecular studies on LAK cells. **Ann. Ist. Super Sanità**, 26: 357-368, 1990.
  - 20) Montesoro E, Bulgarini D, **Carè A**, Masciulli R, Giannella G, Mariani G, Samoggia P, Salvo G, Habetswallern D, Testa U, Isacchi G, Mastroberardino G and Peschle C. Long-term culture growth of CD4 CD8 lymphocytes exhibiting elevated non-MHC-restricted cytotoxic activity. **J. Biol. Regulators and Homeostatic agents**, 5: 10-18, 1991.
  - 21) Fagioli M, **Carè A**, Ciccone E, Moretta A, Moretta L, Meccia E, Testa U, Falini B, Grignani F, Peschle C and Pelicci PG. Molecular heterogeneity of the 1.0 Kb T $\beta$  transcript in natural killer and  $\gamma/\delta$  lymphocytes. **Eur. J. Imm.** 21: 1529-1534, 1991.
  - 22) Valtieri M, Venturelli D, **Carè A**, Fossati C, Pelosi E, Mattia G, Gewirtz AM, Calabretta B and Peschle C. Antisense myb inhibition of purified erythroid progenitors in development and differentiation is linked to cycling activity and expression of DNA polymerase  $\alpha$ . **Blood** ,77: 1181-1190, 1991.
  - 23) Testa U, Valteri M, **Carè A**, Pelosi E, Gabbianelli M, Montesoro E, Sposi NM, Bulgarini D, Camagna A, Isacchi G and Peschle C. Cellular and molecular mechanisms in early hematopoietic differentiation. **Leukemia**, 6: 146s, 1992.
  - 24) Petrini M, Quaranta MT, Testa U, Samoggia P, Tritarelli E, **Carè A**, Cianetti L, Valtieri M, Barletta C and Peschle C. Expression of selected human HOX-2 genes in B/T acute lymphoid leukemia and IL-2/IL-1 $\beta$ -stimulated NK lymphocytes. **Blood**, 80: 185-193, 1992.
  - 25) Sposi NM, Zon LI, **Carè A**, Valtieri M, Testa U, Gabbianelli M, Mariani G Bottero L, Mather C, Orkin SH and Peschle C. Cycle-dependent initiation and lineage-dependent abrogation of GATA-1 expression in pure differentiated hematopoietic progenitors. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 89: 6353-6357, 1992.
  - 26) Aloisi F, **Carè A**, Borsellino G, Gallo P, Rosa S, Bassani A, Cabibbo A, Testa U, Levi G and Peschle C. Production of hemolymphopoietic cytokines (IL-6, 1L-8, CSFs) by normal human astrocytes in response to IL-1  $\beta$  and TNF  $\alpha$ . **J. Immunology**, 149: 2358-2366, 1992.
  - 27) Albitar M, **Carè A** ,Peschle C and Liebhaber SA. Developmental switching of mRNA expression from the human  $\alpha$ -globin cluster: fetal/adult pattern of  $\theta$ -globin gene expression. **Blood** ,80: 1586-1591, 1992.
  - 28) Peschle C, Testa U, Valtieri M, Gabbianelli M, Pelosi E, Montesoro E, Sposi NM, Fossati C, Camagna A and **Carè A**. Stringently purified human hematopoietic progenitors/stem cells:analysis of cellular/molecular mechanisms underlying early hematopoiesis. **Stem Cells**, 11:356-370, 1993.

- 29) Colombo MP and Carè A. The role of cytokines in antitumor immune response: from detection to gene therapy. **Immunomethods**, 3: 34-42, 1993.
- 30) Melani C, Mattia G, Silvani A, Carè A, Rivoltini L, Parmiani G and Colombo MP. IL-6 expression in human neutrophil and eosinophil peripheral blood granulocytes. **Blood**, 81: 2744-2749, 1993.
- 31) Carè A, Mattia G, Montesoro E, Parolini I, Russo G, Colombo MP and Peschle C. c-fes differentiation in ontogenetic development and hematopoietic differentiation. **Oncogene**, 9:739-747, 1994.
- 32) Carè A, Testa U, Bassani A, Tritarelli E, Samoggia P, Cianetti L and Peschle C. Coordinate expression and proliferative role of HOX B genes in activated adult lymphocytes. **Mol.Cell.Biol.**, 14:4872-4877, 1994.
- 33) Aloisi F, Borsellino G, Carè A, Testa U, Gallo P, Russo G, Peschle C and Levi G. Cytokine regulation of astrocyte function: in vitro studies using cells from the human brain. **Int. J. Dev. Neurosci.**, 13: 265, 1995.
- 34) Carè A, Silvani A, Meccia E, Mattia G, Stoppacciaro A, Parmiani G, Peschle C and Colombo MP. HOXB7 constitutively activates basic fibroblast growth factor in melanomas. **Mol.Cell.Biol.**, 16: 4842-4851, 1996.
- 35) Quaranta MT, Petrini M, Tritarelli E, Samoggia P, Carè A, Bottero L, Testa U and Peschle C. HOXB cluster genes in activated NK lymphocytes: expression from 3'--5' cluster side and proliferative function. **J. Immunol.**, 15: 2462-2469, 1996.
- 36) Care' A, Silvani A, Meccia E, Mattia G, Stoppacciaro A, Peschle C and Colombo MP. Transduction of the SkBr3 breast carcinoma cell line with the HOXB7 gene induces bFGF expression, increases cell proliferation and reduces growth factor dependence. **Oncogene**, 16 3285-3289, 1998.
- 37) Accornero P, Radrizzani M, Care' A, Mattia G, Chiodoni C, Kurrle R and Colombo M.P. HIV/gp120 and PMA/ionomycin induced apoptosis but not activation induced cell death require PKC for Fas-L upregulation. **FEBS Lett.**, 436: 461-465, 1998.
- 38) Care' A, Valtieri M, Mattia G, Meccia E, Masella B, Luchetti L, Felicetti F, Colombo MP. and Peschle C. Enforced expression of HOXB7 promotes hematopoietic stem cell proliferation and myeloid-restricted progenitor differentiation. **Oncogene**, 18: 1993-2001, 1999.
- 39) Camagna A., Cedrone L., Care' A., Samoggia P., DeMarco C., Del Duca P., DeMartinis C. and Testa U. Polyclonal expansion of CD3+/CD4+/CD56+ large granular lymphocytes and autoimmunity associated with dysregulation of Fas/FasL apoptotic pathway. **Brit. J. Haemat.**, 112:204-207, 2001.

- 40) **Care' A**, Felicetti F, Meccia E, Bottero L, Stoppacciaro A, Parenza M., Peschle C and Colombo MP. HOXB7: a key factor for tumor-associated angiogenic switch. **Cancer Res.**, 61: 6532-6539, 2001.
- 41) Meccia E., Bottero L., Felicetti F., Peschle C., Colombo M.P. and **Carè A**. HOXB7 expression is regulated by the transcription factor NF-Y, YY1, Sp1 and USF-1. **Biochem. Biophys. Acta** , 1626:1-9, 2003.
- 42) Melani C., Stoppacciaro A., Foroni C., Felicetti F., **Carè A**. and Colombo M.P. Seeding tumor cells secreting angiopoietin decoy results in impaired vasculature and local inflammation on the soil. **Cancer Immunol. Immunother.**, 53: 600-608, 2004.
- 43) Felicetti F., Bottero L., Felli N., Mattia G., Labbaye C., Alvino E., Peschle C., Colombo M.P. and **Carè A**. The role of PLZF in melanoma progression. **Oncogene**, 23: 4567-4576, 2004.
- 44) Montesoro E, Castelli G, Morsilli O, Nisini R, Stafsnes MH, **Care' A**, Peschle C, Chelucci C. Unilineage monocytopenesis in hematopoietic progenitor culture: switching cytokine treatment at all Mo developmental stages induces differentiation into dendritic cells. **Cell Death Differ.** 13:250-259, 2006.
- 45) \***Carè A**, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Ruiz-Lozano P, Gallo P, Segnalini P, Bang M-L, Croce CM, Peschle C, Condorelli G. MicroRNA-133 controls cardiac myocyte hypertrophy. **Nature Med** 13, 613, 2007.
- 46) Felicetti F, Errico MC, Bottero L, Segnalini P, Stoppacciaro A, Biffoni, M, Felli N, Mattia G, Petrini M, Colombo MP, Peschle C and **Carè A**. The promyelocytic leukemia zinc finger-microRNA-221/-222 pathway controls melanoma progression through multiple oncogenic mechanisms. **Cancer Res** 68, 2745-2754, 2008.
- 47) Felicetti F, Maria Cristina Errico, Patrizia Segnalini, Gianfranco Mattia and Alessandra **Carè**. MicroRNA-221/-222 pathway controls melanoma progression. **Expert Rev. Anticancer Ther.** 8, 1759-1765, 2008.
- 48) Fernandez LC, Errico MC, Bottero L, Penkov D, Resnati M, Blasi F, **Caré A**. Oncogenic HoxB7 requires TALE cofactors and is inactivated by a dominant-negative Pbx1 mutant in a cell-specific manner. **Cancer Lett.** 266:144-155, 2008.
- 49) Felicetti F, Parolini I, Bottero L, Fecchi K, Errico MC, Raggi C, Biffoni M, Spadaro F, Lisanti MP, Sargiacomo M and **Carè A**. Caveolin-1 tumor-promoting role in human melanoma. **Int J Cancer.** 125:1514-22, 2009.
- 50) Piconese S, Pittoni P, Burocchi A, Gorzanelli A, **Carè A**, Tripodo C, Colombo MP. A non-redundant role for OX40 in the competitive fitness of Treg in response to IL-2. **Eur J Immunol.** 40: 2902-13, 2010.

- 51) Felli N, Cianetti L, Pelosi E, **Carè A**, Liu CG, Calin GA, Rossi S, Peschle C, Marziali G, Giuliani A. Hematopoietic differentiation: a coordinated dynamical process towards attractor stable states. **BMC Syst Biol.** 2010 Jun 16;4:85.
- 52) Mattia G, Errico MC, Felicetti F, Petrini M, Bottero L, Tomasello L, Romania P, Boe A, Segnalini P, Di Virgilio A, Colombo MP, **Carè A**. Constitutive activation of the ETS-1-miR-222 circuitry in metastatic melanoma. **Pigment Cell Melanoma Res.** 24:953-65, 2011.
- 53) Fecchi K, Travaglione S, Spadaro F, Quattrini A, Parolini I, Piccaro G, Raggi C, Fabbri A, Felicetti F, \***Carè A**, \*Fiorentini C, \*Sargiacomo M. Human melanoma cells express FGFR/Src/Rho signaling that entails an adhesion-independent caveolin-1 membrane association. **Int J Cancer.** 130:1273-83, 2012.
- 54) Tripodo C, Sangaletti S, Guarnotta C, Piccaluga PP, Cacciatore M, Giuliano M, Franco G, Chiodoni C, Sciandra M, Miotti S, Calvaruso G, **Carè A**, Florena AM, Scotlandi K, Orazi A, Pileri SA, Colombo MP. Stromal SPARC contributes to the detrimental fibrotic changes associated with myeloproliferation whereas its deficiency favors myeloid cell expansion. **Blood.** 2012 Oct 25;120(17):3541-54. doi: 10.1182/blood-2011-12-398537. Epub 2012 Sep 5.
- 55) Garofalo C, Mancarella C, Grilli A, Manara MC, Astolfi A, Marino MT, Conte A, Sigismund S, **Carè A**, Belfiore A, Picci P, Scotlandi K. Identification of common and distinctive mechanisms of resistance to different anti-IGF-IR agents in Ewing's sarcoma. **Mol Endocrinol.** 2012 Sep;26(9):1603-16. doi: 10.1210/me.2012-1142. Epub 2012 Jul 13.
- 56) Felli N, Felicetti F, Lustri AM, Errico MC, Bottero L, Cannistraci A, De Feo A, Petrini M, Pedini F, Biffoni M, Alvino E, Negrini M, Ferracin M, Mattia G, **Carè A**. miR-126&126\* Restored Expressions Play a Tumor Suppressor Role by Directly Regulating ADAM9 and MMP7 in Melanoma. **PLoS One.** 2013;8(2):e56824. doi: 10.1371/journal.pone.0056824. Epub 2013 Feb 21.
- 57) Errico MC, Felicetti F, Bottero L, Mattia G, Boe A, Felli N, Petrini M, Bellenghi M, Pandha HS, Calvaruso M, Tripodo C, Colombo MP, Morgan R, **Carè A**. The abrogation of the HOXB7/PBX2 complex induces apoptosis in melanoma through the miR-221&222-c-FOS pathway. **Int J Cancer.** 2013 Feb 7. doi: 10.1002/ijc.28097.
- 58) Petrini M, Felicetti F, Bottero L, Errico MC, Morsilli O, Boe A, De Feo A, **Carè A**. HOXB1 restored expression promotes apoptosis and differentiation in the HL60 leukemic cell line. **Cancer Cell Int.** 2013 Oct 22;13(1):101.
- 59) Flex E, Jaiswal M, Pantaleoni F, Martinelli S, Strullu M, Fansa EK, Caye A, DeLuca A, Lepri F, Dvorsky R, Pannone L, Paolacci S, Zhang SC, Fodale V, Bocchinfuso G, Rossi C, Burkitt-Wright EM, Farrotti A, Stellacci E, Cecchetti S, Ferese R, Bottero L, Castro S, Fenneteau O, Brethon B, Sanchez M, Roberts AE, Yntema HG, Van Der Burgt I, Cianci P, Bondeson ML, Cristina Digilio M, Zampino G, Kerr B, Aoki Y, Loh ML, Palleschi A, Di Schiavi E, **Carè A**, Selicorni A, Dallapiccola B, Cirstea IC, Stella L, Zenker M, Gelb BD, Cavé H, Ahmadian MR, Tartaglia M. Activating mutations in RRAS

underlie a phenotype within the RASopathy spectrum and contribute to leukaemogenesis. *Hum Mol Genet.* 2014 Aug 15;23(16):4315-27.

- 60) Bellenghi M, Puglisi R, Pedini F, De Feo A, Felicetti F, Bottero L, Sangaletti S, Errico MC, Petrini M, Gesumundo C, Denaro M, Felli N, Pasquini L, Tripodo C, Colombo MP, \*Carè A, \*Mattia G. SCD5-induced oleic acid production reduces melanoma malignancy by intracellular retention of SPARC and cathepsin B. *J Pathol.* 2015 Jul;236(3):315-25. Doi: 10.1002/path.4535. Epub 2015 Apr 20. PubMed PMID: 25802234.
- 61) Felli N, Errico MC, Pedini F, Petrini M, Puglisi R, Bellenghi M, Boe A, Felicetti F, Mattia G, De Feo A, Bottero L, Tripodo C, Carè A. AP2 $\alpha$  controls the dynamic balance between miR-126&126\* and miR-221&222 during melanoma progression. *Oncogene.* 2016 Jun 9;35(23):3016-26. doi: 10.1038/onc.2015.357. Epub 2015 Oct 5. PubMed PMID: 26434590; PubMed Central PMCID: PMC4908437.
- 62) Ventura S, Aryee DN, Felicetti F, De Feo A, Mancarella C, Manara MC, Picci P, Colombo MP, Kovar H, \*Carè A, \*Scotlandi K. CD99 regulates neural differentiation of Ewing sarcoma cells through miR-34a-Notch-mediated control of NF- $\kappa$ B signaling. *Oncogene.* 2015 Nov 30. doi: 10.1038/onc.2015.463. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26616853.
- 63) Felicetti F, De Feo A, Coscia C, Puglisi R, Pedini F, Pasquini L, Bellenghi M, Errico MC, Pagani E, Carè A. Exosome-mediated transfer of miR-222 is sufficient to increase tumor malignancy in melanoma. *J Transl Med.* 2016 Feb 24;14:56. doi: 10.1186/s12967-016-0811-2. PubMed PMID: 26912358; PubMed Central PMCID: PMC4765208.
- 64) Gabriele L, Buoncervello M, Ascione B, Bellenghi M, Matarrese P and Carè A. The gender perspective in cancer research and therapy: novel insights and on-going hypotheses. *Ann Ist Super Sanita* 2016 | Vol. 52, No. 2: 213-222. DOI: 10.4415/ANN\_16\_02\_13.
- 65) Errico MC, Jin K, Sukumar S, Carè A. The Widening Sphere of Influence of HOXB7 in Solid Tumors. *Cancer Res.* 2016 May 15;76(10):2857-62. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-3444. Epub 2016 Apr 20. PubMed PMID: 27197229; PubMed Central PMCID: PMC4874556.

- Autrice di 8 capitoli su libri italiani ed internazionali.
- Partecipazione a molti congressi nazionali e internazionali, incluse "invited lectures".

## **2) ATTIVITA' ISTITUZIONALE**

- **1994-2007** Pareri sull'autorizzazione in deroga agli art. 8-9 D.L.vo 116 del 27.1.1992 nell'ambito della sperimentazione animale: **rilascio di circa 70 pareri** relativi alla valutazione del razionale alla base dei protocolli per un corretto uso degli animali.
- **2000-2016** Rilascio di pareri sull'ammissibilità alla sperimentazione clinica ai sensi del DPR 439/2001, del D.lvo 211/2003 e D.lvo 200/2007. In particolare sono stati valutati

circa **50 dossier** più numerosi emendamenti relativi a studi di fase I/II con farmaci oncologici. (Cfr elenco sotto riportato).

- **2000-2016** Responsabile per il rilascio di risposte ad Interrogazioni Parlamentari.
- Partecipazione in qualità di esperto alla stesura della " Documentazione richiesta per l'avvio degli studi clinici con prodotti per terapia genica: proposta di linee guida. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanita', Vol. 9,n. 10, ottobre 1996.
- Partecipazione in qualità di esperto alla stesura delle " Linee guida per l'avvio degli studi clinici di faseI/II con cellule umane viventi per la terapia cellulare somatica. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanita', Vol. 10, n. 5, maggio 1997.
- Partecipazione in qualità di esperto alla riunione G7- Oncologia. Milano, 23-24 giugno 1997.
- Partecipazione in qualità di esperto dell' Istituto Superiore di Sanita' al Gruppo di Lavoro, presieduto dal Prof. Leonardo Santi, impegnato nell'elaborazione del documento"Aspetti regolatori della Terapia Genica: Guida ai produttori e agli utilizzatori". Comitato presso la Presidenza del Consiglio dei Ministri, Roma, 1998.
- Partecipazione in qualità di esperto alla revisione delle " Linee guida sulla sperimentazione clinica di fase I con prodotti per la terapia genica ".
- Partecipazione in qualità di esperto al gruppo di lavoro istituito per stabilire le modalità di presentazione e la tipologia dei dati da inserire nella "Banca dati per il monitoraggio della sperimentazione clinica di terapia genica", (Decreto 2 marzo 2004).
- Partecipazione alla Commissione parlamentare di inchiesta sui casi di morte e gravi malattie che hanno colpito il personale militare italiano impiegato nelle missioni internazionali di pace (Doc XXII-bis, n.4- marzo 2006).
- Partecipazione al II° corso formativo per Esperti per la valutazione dei Dossier di Sperimentazioni Cliniche di Fase I. ISS, 22-28 giugno 2012.
- Nomina come esperto per la valutazione in ambito oncologico dei dossier presentati alla Commissione di Comma C. Istituzione della lista degli esperti (DM del 22/11/2011).
- Membro della Sottocommissione Ministeriale di Valutazione per il riconoscimento dell'Istituto Tumori "Giovanni Paolo II" di Bari quale Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico: partecipazione alla Site –visit (marzo 2013).

#### **Pareri sull'ammissibilità alla sperimentazione clinica rilasciati nel periodo 2009-2015**

1. **Eudract N. 2009-017818-67.** Studio pilota di fase I e II di NGR-HTNF in combinazione con vaccino peptidico nella terapia del melanoma metastatico.

2. **Eudract N. 2009-010591-20.** Studio di fase I, multicentrico, in aperto con l'agente singolo R7112 somministrato per via orale a pazienti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA), leucemia linfatica acuta (LLA), leucemia mieloide cronica (LMC) in fase blastica o pazienti affetti da leucemia linfatica cronica/linfoma a piccoli linfociti (LLC/SCLL) refrattari.
3. **Eudract N. 2009-012465-66.** Studio di Fase I su tollerabilità e farmacocinetica dopo somministrazione orale di dosi multiple (7 giorni) e scalari di un oligonucleotide antisense (GED-0301) in pazienti con morbo di Crohn (ileo-colite) in fase attiva.
4. **Eudract N. 2009-011285-29.** Studio di Fase I per valutare sicurezza, farmacocinetica e farmacodinamica di PF-04449913, un inibitore orale di Hedgehog, somministrato in monoterapia in tumori ematologici maligni selezionati o in combinazione con Dasatinib nella leucemia mieloide cronica.
5. **Eudract N. 2009-017196-14.** Studio di Fase I, in aperto, multicentrico, dose-crescente con estensione volto a valutare la sicurezza, la farmacocinetica e l'attività di CH5132799, un inibitore di PI3K somministrato per via orale come monoterapia a pazienti con tumori solidi in fase avanzata.
6. **Eudract N. 2010-019827-70** Studio multicentrico, in aperto, di Fase I, di incremento della dose di LDK378, somministrato per via orale in pazienti adulti con tumori caratterizzati da alterazioni genetiche della chinasi del linfoma anaplastico (ALK) e relativi emendamenti (1-15).
7. **Eudract N. 2010-019348-37.** Studio di Fase I in pazienti pediatriche con medulloblastoma ricorrente o refrattario o altri tumori potenzialmente dipendenti dalla via di segnalazione di Hedgehog.
8. **Eudract N. 2011-000494-32.** Studio multicentrico, in aperto, di Fase I, con LFA102 somministrato per via endovenosa in pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario positivo per il recettore della prolattina o carcinoma mammario positivo per il recettore della prolattina.
9. **Eudract N. 2011-002569-39.** Studio di Fase IB/II, in aperto, multicentrico con INC280 somministrato per via orale in associazione a gefitinib in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione di EGFR, amplificazione di c-MET che ha manifestato progressione dopo trattamento con inibitore di EGFR e relativi emendamenti (1-10).
10. **Eudract N. 2011-001425-24.** Studio in aperto multicentrico di fase I di valutazione della dose di RAD001 (everolimus, Afinitor) in associazione a BEZ235 in pazienti con tumori solidi in stadio avanzato e relativi emendamenti (1-10).
11. **Eudract N. 2011-006252-36** Studio di fase IB, multicentrico, in aperto, su dosi in aumento di RO5045337 somministrato per via orale, con citarabina somministrata A) per via sottocutanea o B) per via endovenosa, in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA).
12. **Eudract N. 2012-004551-36** Studio di Fase Ib/II, multicentrico, con LEE011 in associazione a LGX818 in pazienti adulti con melanoma con mutazione di BRAF.
13. **Eudract N. 2012-002074-31.** Studio di Fase I, in aperto, di incremento della dose di LDK378, in pazienti pediatriche con tumori caratterizzati da alterazioni genetiche della chinasi del linfoma anaplastico (ALK) e relativi emendamenti (1-9).
14. **Eudract N. 2012-003380-22.** Studio di fase I, di individuazione del dosaggio di OTX015 un inibitore dei bromodomini, somministrato per via orale e in monoterapia a pazienti con emopatie maligne e relativi emendamenti (1-7).

15. **Eudract N. 2012-001027-12.** Studio di fase I a/b, in aperto, multicentrico, con aumento progressivo della dose, con RO5429083 somministrato per infusione endovenosa in monoterapia o in associazione con citarabina in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta (LMA).
16. **Eudract N. 2012-004632-29.** Studio di Fase Ib, in aperto, di incremento della dose di LDK378 e AUY922, in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con riarrangiamento del gene ALK.
17. **Eudract N. 2013-004491-36.** Studio di Fase I, multicentrico, in aperto, con ABL001 somministrato per via orale in pazienti con leucemia mieloide cronica o leucemia linfoblastica acuta cromosoma Philadelphia positiva.
18. **Eudract N. 2014-000726-37.** Studio di Fase Ib/II, multicentrico, in aperto, con EGF816 in associazione a INC280 in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione di EGFR.
19. **Eudract N. 2011-000184-26.** Studio pilota di fase I di combinazione di vaccinazione, terapia anti-vascolare con NGR-hTNF, e immunoterapia adottiva per la terapia del melanoma metastatico.
20. **Eudract N. 2013-005534-38.** Studio di Fase 1/2 di lenvatinib in bambini e adolescenti affetti da tumori solidi maligni recidivanti o remittenti.
21. **Eudract N. 2012-004882-41.** STUDIO MULTICENTRICO IN APERTO, DI FASE 1/1B SULL'USO DI DOSI INCREMENTALI DI RO5503781 SOMMINISTRATO ORALMENTE IN MONOTERAPIA, IN ASSOCIAZIONE CON CITARABINA, O CON CITARABINA E ANTRACICLINE IN PAZIENTI CON LEUCEMIA MIELOIDE ACUTA (LMA).
22. **Eudract N. 2014-002929-35.** Studio di Fase I multicentrico, in aperto, con FGF401 somministrato per via orale in pazienti adulti con carcinoma epatocellulare o tumori solidi caratterizzati da FGFR4 positivo e espressione di KLB.
23. **Eudract N. 2014-000726-37.** Studio di Fase Ib/II, multicentrico, in aperto, con EGF816 in associazione a INC280 in pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule con mutazione di EGFR.
24. **Eudract N. 2015-003704-23.** Studio multinazionale di fase 1 su MCLA-117 nel trattamento della leucemia mieloide acuta.

### **3) ESPERIENZA MANAGERIALE**

**Direttore del Reparto di Oncologia Molecolare dal 1989 ad oggi** (interruzione al momento del riordino dell'ISS nel 2004). Al Reparto hanno sempre afferito circa 15 unita' tra personale tecnico e di ricerca.

**La gestione del personale all'interno del reparto** ha incluso la supervisione didattica delle tesi magistrali, di specializzazione o di dottorato di seguito elencate.

#### **ATTIVITA' DIDATTICA:**

**1987-1989** Supervisore della tesi di laurea in Scienze Biologiche: Struttura ed espressione del locus HOX-2 umano (Relatore Prof. C. Peschle).

**1990-1992** Relatore della tesi di laurea in Scienze Biologiche: "Studio dell'espressione dell'oncogene c-fes nello sviluppo ontogenetico umano e murino".

**1991-1992** Relatore della tesi di specializzazione in Applicazioni Biotecnologiche: "Studio dell'espressione del proto-oncogene c-fes nell'embriogenesi umana e murina e suo ruolo funzionale nell'ematopoiesi".

**1998-2000** Relatore della tesi di specializzazione in Genetica Applicata : "Ruolo di HOXB7 nella tumorigenicità e nell'invasività tumorale".

**1999-2001** Relatore della tesi di laurea in Scienze Biologiche: "Analisi del ruolo funzionale di PLZF in cellule di melanoma umano".

**2002-2003** Relatore della tesi di laurea in Scienze Biologiche: "Studio del profilo di espressione genica in cellule di melanoma umano trasdotte con il gene PLZF".

**2008-2010** Relatore della tesi di laurea specialistica in Genetica e Biologia Molecolare: " Il ruolo antitumorale del miR-126".

**2009-2011** Relatore della tesi di laurea specialistica in Genetica e Biologia Molecolare: "Analisi del circuito funzionale ETS1-miR-222 nel melanoma".

**2010-2012** Relatore della tesi di laurea specialistica in Biotecnologie Mediche "Studio del ruolo oncosoppressivo dei miR-126&126\* nel melanoma".

**Gestione di fondi relativi a finanziamenti come da elenco. Tali fondi in alcuni casi hanno consentito di coprire i costi di personale precario.**

#### **PRINCIPALI PROGETTI DI RICERCA FINANZIATI:**

**1986-1990** Responsabile nell'ambito del Progetto Finalizzato "Patologia non Infettiva" della linea di ricerca : "Le basi molecolari dello sviluppo: oncogeni cellulari ed omeogeni".

**1988-1992** Responsabile nell'ambito del Programma Italia-USA "Terapia dei Tumori" della linea di ricerca : "Struttura ed espressione dei geni del recettore dell'antigene dei linfociti T in cellule TIL e LAK".

**1990-1995** Responsabile nell'ambito del Progetto Finalizzato "Patologia non Infettiva" della linea di ricerca: "Ruolo dei proto-oncogeni nell'ematopoiesi e nello sviluppo ontogenetico umano".

**1998-2000** Responsabile del progetto di ricerca: " HOXB7: a link between development and cancer throughout neoangiogenesis and cell proliferation" finanziato dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro.

**1999-2002** Co-responsabile nell'ambito del Programma Ricerca Finalizzata del Ministero della Sanita'dell' Unita' operativa: "Meccanismi oncogenetici della progressione neoplastica (invasivita' tumorale, neoangiogenesi): prospettive di sviluppo bioterapeutico".

- 2001-2003** Co-responsabile nell'ambito del Programma Cooperativo Italia- USA per la Terapia dei Tumori del Progetto di Ricerca: "Transcription factors as molecular targets in normal and neoplastic cells"
- 2002-2004** Responsabile nell'ambito del Programma Ricerca Finalizzata 2002 del Ministero della Sanita' dell' Unita' operativa: " I geni omeotici come bersagli terapeutici nelle leucemie acute".
- 2002-2004** Responsabile nell'ambito del Programma Ricerca Finalizzata 2002 del Ministero della Sanita' dell'Unita' operativa: " Studio del ruolo di HOXB7 nella risposta immunitaria".
- 2003-2004** Co-responsabile nell'ambito del Programma Nazionale Cellule Staminali del Progetto di Ricerca: "Analysis of genomic stability in embryonic and adult stem cells".
- 2006-2008** Responsabile nell'ambito del Programma Straordinario di ricerca Oncologica dell'Unità Operativa "Recettori per chemochine come marcatori biologici e molecolari per risposta clinica e target diagnostico terapeutico".
- 2006-2008** Responsabile nell'ambito Programma Oncologia 2006 dell'Unità Operativa "Identification and therapeutical targeting of new oncogenetic molecules in human tumors: basic, preclinical and clinical studies".
- 2006-2008** Responsabile nell'ambito del Progetto Cardio ex art.56 dell'Unità Operativa "Innovative therapies in heart failure. MicroRNAs: biology and therapeutic applications in myocardial hypertrophy, coronary artery diseases and heart failure".
- 2008-2010** Responsabile del Progetto "MicroRNA-221/-222 pathway controls melanoma progression through multiple oncogenic mechanisms" finanziato dall' Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro.
- 2009-2012** Responsabile nell'ambito del Programma Oncologico ITALIA-USA del Progetto "Terapia del GIST mediante miR-221&222 e miR-130:modelli preclinici in vitro e in vivo".
- 2010-2012** Responsabile nell'ambito del Programma di Collaborazione ITALIA-USA del Progetto "Prognostic, diagnostic and potential therapeutic values of microRNA-126: processing, expression and tumor suppressive function in melanoma".
- 2009-2013** Responsabile di Unità Operativa nell'ambito del Progetto "Molecular therapy in pediatric sarcomas and leukemias against IGF-IR system: new drugs, best drug-drug interactions, mechanisms of resistance and indicators of efficacy"- Ricerca Finalizzata 2008.
- 2013-2015** Responsabile del Progetto "MiR-221&222 pleiotropic activities in melanoma: SPARC secretion and miR-126&126\* abrogation". finanziato dall' Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro.

**2013-2015** Responsabile del Progetto Finalizzato “miR-221&222/miR-126&126\* interconnected networks: novel molecular markers and potential therapeutic values in melanoma”. Ricerca Finalizzata 2010.

#### **4) TITOLI FORMATIVI e PROFESSIONALI**

##### **TITOLI DI STUDIO:**

- Maturità, conseguita nell'anno scolastico 1973-1974 con la votazione di 60/60 presso il liceo classico T. Tasso, Roma.
- Laurea in Scienze Biologiche, conseguita il 23/07/1980 con la votazione di 110/110 e lode presso l'Università di Roma “La Sapienza”
- Specializzazione in Genetica Medica, conseguita il 28/06/1983 con la votazione di 70/70 e lode presso l'Università di Roma “La Sapienza”

##### **PROFILO PROFESSIONALE:**

- Ospite del Laboratorio di Ematologia ed Oncologia dell'Istituto Superiore di Sanità dal Dicembre 1980
- Entrata in ruolo come Ricercatore nel Laboratorio di Ematologia ed Oncologia: 01/01/1985, Reparto di Ematologia Sperimentale.
- Entrata in ruolo come Primo Ricercatore: 01/7/1994
- Entrata in ruolo come Dirigente di Ricerca: 01/01/2003
- Direttore del Reparto di Oncologia Molecolare del Laboratorio di Ematologia ed Oncologia : 09/11/1989- marzo 2004
- Direttore del Reparto di Oncologia Molecolare del Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare: 21/09/2005 ad oggi.

##### **SOGGIORNI DI STUDIO:**

- **Agosto- Dicembre 1983** Visiting Scientist nel Laboratorio del Prof. C. Croce presso il Wistar Institute di Filadelfia
- **Ottobre 1985- Maggio 1986 e Novembre 1986-Gennaio 1987** Visiting Scientist nel Laboratorio del Prof. G. Rovera presso il Wistar Institute di Filadelfia.
- **Dicembre 1992- Settembre 1993** Visiting Scientist presso la Divisione di Oncologia Sperimentale D dell'Istituto per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano, diretta dal Dott. G Parmiani.

##### **ALTRI TITOLI:**

- **2000-present** Membro della Società Italiana per la Ricerca su Cancro
- **2012-present** Membro della Società Italiana Colture Cellulari

## Scientific Journals:

**Attività' di Reviewer** per numerose riviste internazionali, tra le quali:

Cancer Research, Carcinogenesis, Journal of Pathology, International Journal of Oncology, Oncotarget, PlosOne, Future medicine, Journal of Dermatological Science, European Journal of Cancer, Melanoma research

- **2013-2015** Membro dell'Editorial Board di Cancer Research.
- **2015- present** Membro dell'Editorial Board di Tumori Journal

## ATTIVITA' DI RICERCA:

- Studio delle proprietà strutturali e funzionali di varianti emoglobiniche, talassemie o persistenze ereditarie di emoglobina fetale (HPFH)-Genetica e patologia molecolare - Studio della correlazione tra attivazione genica e ipometilazione del DNA nel sistema dei geni globinici umani durante l'ontogenesi.
- Studio dei proto-oncogeni e della loro funzione nella fisiologia e nella patologia umana (c-myc, c-myb, c-fes). Identificazione di una nuova traslocazione cromosomica (t 8,14). Studio di geni ad espressione tessuto- o stadio-specifica nell'ontogenesi umana.
- Analisi strutturale e funzionale del "T cell receptor" in popolazioni linfocitarie NK
- Analisi di espressione e funzione di omeogeni del "cluster B" in popolazioni cellulari normali (T linfociti) e neoplastiche. Ruolo della famiglia degli omeogeni nell'insorgenza tumorale, in particolare HOXB7 nel melanoma. Ruolo di HOXB7 nell'angiogenesi e nella progressione tumorale.
- Studi funzionali mediante trasduzione genica in cellule neoplastiche e progenitori ematopoietici normali -
- Studio dei profili di espressione genica corrispondenti a diversi sistemi cellulari normali e patologici mediante la tecnica del "microarray" ed analisi comparativa mediante programmi informatici specifici: identificazione di potenziali bersagli nel contesto di approcci terapeutici innovativi.
- Studi di espressione sulla regolazione post-trascrizionale da parte dei miR (microRNA) nell'embriogenesi. Ruolo del miR-133 nell'ipertrofia cardiaca. Studio dei microRNA nel cancro, con particolare attenzione al melanoma. I miR-221&222: espressione, funzione e geni target (c-KIT, p27Kip1, ETS1). Studio del ruolo di "tumor suppressor" dei miR-126&126\* *in vitro* ed *in vivo*. Il miR-155 nelle cellule T regolatorie.
- Ruolo funzionale di pathway lipidici nel cancro: ruolo antimetastatico dell'enzima desaturasi SCD5 e del suo prodotto, acido oleico, nel melanoma.
- Importanza della medicina di genere nel cancro. Il melanoma come tumore di genere.