

**FORMATO EUROPEO
PER IL CURRICULUM
VITAE**



INFORMAZIONI PERSONALI

Nome
Indirizzo

Telefono
Fax
E-mail

Marialuisa LAVITRANO

Nazionalità

Data e Luogo di nascita

ESPERIENZA LAVORATIVA

- Presente
- Nome e indirizzo del datore di lavoro
- Tipo di azienda o settore

Professore Ordinario in Patologia Generale e Immunologia, SSD MED/04
Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, via Cadore 48
Monza
Università

- 2001 – Presente
- Nome e indirizzo del datore di lavoro
- Tipo di azienda o settore

Professore in Patologia Generale e Immunologia, SSD MED/04
Laboratorio di Medicina Molecolare, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi
di Milano-Bicocca, via Cadore 48 Monza
Università

- 1991 – 2001
- Nome e indirizzo del datore di lavoro
- Tipo di azienda o settore

Ricercatore, confermato dal 1994, Patologia generale, SSD F04A
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, Università di Roma "La Sapienza", Piazzale
Aldo Moro 5, 00185 Roma
Università

- 1988 – 1990
- Nome e indirizzo del datore di lavoro
- Tipo di azienda o settore

Borsista C.N.R.
Istituto di Tecnologie Biomediche del C.N.R., distaccata presso il Dipartimento di Medicina
Sperimentale e Patologia, Università di Roma "La Sapienza"
Università

INCARICHI ACCADEMICI

- 2014 – Presente
- 2011 – 2014
- 2006 – 2013
- 2012 – 2013

Direttore Scuola d Specializzazione in Oncologia Medica

Presidente del Centro di Produzione Multimediale dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca

Pro Rettore per gli Affari Internazionali

Direttore del Centro di Ricerca e Alta Formazione dell'outpost dell'Università Milano – Bicocca
presso la Repubblica delle Maldive

- 2006 – 2013 Delegato del Rettore per gli Affari Internazionali di Ateneo, per la mobilità dei docenti e degli studenti nell'ambito delle azioni comunitarie e di quelle extracomunitarie, per l'internazionalizzazione dei Corsi di Studio e delle Scuole di Dottorato dell'Università di Milano-Bicocca
- 2006 – 2013 Coordinatore istituzionale delle attività di ricerca e formazione internazionale dei Dottorati UNIMIB
- 2006 – 2013 Vicedirettore del Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università di Milano-Bicocca

INCARICHI ISTITUZIONALI

- 2010 – Presente Componente del Tavolo dei Referenti della Ricerca della Regione Lombardia
- 2012 – 2015 Componente del Consiglio Scientifico di EXPO 2015
- 2012 – 2015 Curatore Cluster Riso -EXPO 2015
- 2006 – 2013 Componente delle giunta del Dipartimento di Scienze Chirurgiche UNIMIB
- 2006 – 2013 Componente del Consiglio Scientifico di Uni-Italia, Centro di promozione accademica per l'orientamento allo studio in Italia presso il Ministero degli Esteri
- 2006 – 2013 Componente del Tavolo dei Referenti della Ricerca e dell'Internazionalizzazione di Assolombarda

INCARICHI MIUR E MINISTERO DELLA SALUTE

- 2013 – Presente Coordinatore Nazionale del Nodo italiano dell'Infrastruttura di Ricerca Europea BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure)
- 2010 – Presente Componente del Tavolo di Concertazione Miur-Ministero Salute
- 2010 – 2013 Membro del Governing Board delle Infrastrutture Europee di ricerca BBMRI, ECRIN, EATRIS e INFRAFRONTIERS
- 2008 – 2011 Componente del Tavolo interministeriale istituito dal Miur per la ricerca internazionale – Joint Programming Initiatives, roadmap dell' European Strategy Forum on Research Infrastructures (ESFRI), Eranet, Innovative Medicine Initiatives
- 2008 – 2011 Componente del Tavolo interministeriale istituito dal Miur per la valutazione delle Grandi Infrastrutture di Ricerca di interesse paneuropeo - roadmap ESFRI
- 2008 – 2011 Coordinatore del gruppo di valutazione delle proposte progettuali di Infrastrutture di Ricerca del gruppo BioMedical Sciences del Miur - BMS-ESFRI
- 2008 – 2011 Consigliere ed esperto del Ministro della Salute per le Attività di Internazionalizzazione e Ricerca Biomedica
- 2008 – 2011 Componente del Tavolo di Programmazione del Ministero della Salute

INCARICHI NEI COMITATI DI BIOETICA NAZIONALI E INTERNAZIONALI:

- 2015 – Presente Co-Direttore del Common Service Ethical, Legal, Society Issues dell'Infrastruttura di Ricerca Europea delle Biobanche <http://bbmri-eric.eu/common-services>

• 2006 – Presente

Membro del Comitato Etico di Ateneo

• 2000 – 2004

Membro del Working Group su "Ethical Problems" della Pontificia Accademia per la Vita del Vaticano

• 1999 – 2004

Membro rappresentante l'Italia nel Working Party della Bioethics Commission del Consiglio d'Europa

• 1998 – 2003

Esperto del Comitato Nazionale di Bioetica della Presidenza del Consiglio dei Ministri

ATTIVITÀ DI REVISORE E DI VALUTAZIONE DEI RISULTATI DELLA RICERCA NAZIONALE E INTERNAZIONALE

La Prof. Lavitrano ha un'ampia esperienza nella valutazione dei risultati della ricerca nazionale e internazionale: fa parte del nucleo di valutazione dell'Università di Catanzaro dal 2011; ha partecipato al gruppo di lavoro dell'Università Milano-Bicocca istituito per la valutazione della ricerca e ha redatto il documento di autovalutazione dell'Università Milano – Bicocca per l'ANVUR. E' stata componente della Commissione Ricerca della Facoltà di Medicina dell'Università di Roma "La Sapienza" (1996-2000) e dell'Università di Milano-Bicocca (2001-2013).

La prof. Lavitrano inoltre è componente del Tavolo di Concertazione Miur-Ministero Salute dal 2010, è stata componente del Tavolo interministeriale istituito dal Miur per la ricerca internazionale – Joint Programming Initiatives, Eranet, Innovative Medicine Initiatives - dal 2008 al 2011, componente del Tavolo interministeriale istituito dal Miur per la valutazione delle Grandi Infrastrutture di Ricerca di interesse paneuropeo - roadmap dell' European Strategy Forum on Research Infrastructures (ESFRI) dal 2008-2011 e coordinatore del gruppo di valutazione delle proposte progettuali di Infrastrutture di Ricerca del gruppo BioMedical Sciences del Miur - BMS-ESFRI.

Per il CNR è stata componente della commissione di valutazione degli Istituti di Ricerca Life Science.

La prof. Lavitrano è Reviewer di Grant Proposal del National Institutes of Health, USA; Reviewer di Grant Proposal dell'Unione Europea FP6, FP7 e Innovative Medicine Initiatives; Reviewer di Grant Proposal del MIUR, nonché effettua con regolarità l'attività di Reviewer di riviste scientifiche internazionali quali PNAS, FASEB Journal, PLoS ONE, British Journal of Cancer, Cardiovascular Research, Cell Death and Diseases, Hepatology, American Journal of Transplantation, Transgenic Research, Experimental Cell Research, Cell Death and Diseases, Reproduction Fertility and Development, Molecular Reproduction and Development, Xenotransplantation, The Journal of Genetics and Development, Theriogenology.

ATTIVITÀ DIDATTICA

La professoressa Lavitrano ha svolto con continuità un'ampia attività didattica a partire dall'aa 1995-1996 presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma "La Sapienza" (1995-2001) e dell'Università Milano - Bicocca (2001 ad oggi) nell'ambito del SSD MED/04 (Patologia generale):

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

1995-2001 - Docente ufficiale, ex L. 341/1990, dell'insegnamento di Patologia Generale nel corso integrato di Patologia e Fisiopatologia Generale del corso di laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma "La Sapienza".

2001 ad oggi - Docente titolare dell'insegnamento di Patologia Generale e Immunologia e Coordinatore del corso integrato di Patologia Generale e Immunologia, nel corso di laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano-Bicocca. Compito principale, docente incaricato.

ATTIVITÀ DIDATTICA

Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche

2003-2005 - Docente del corso di Modelli in vivo nel corso integrato di Ingegneria Genetica in Modelli Sperimentali

2004 ad oggi - Docente del corso integrato di Medicina Molecolare

2004-2011 - Docente e Coordinatore del corso integrato di Modelli Sperimentali di Patologia

Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Industriali

2008-2013 - Docente e Coordinatore del corso di Medicina Molecolare

Corsi di Laurea Triennale

2002-2009 - Docente di Patologia Generale e coordinatore del Corso integrato di Semeiologia Riabilitativa 1 nel CdL Fisioterapista

2002-2009 - Docente di Patologia e Riabilitazione Funzionale Cardior. Viscerali nel CdL Fisioterapista

2002-2003 - Docente di Patologia Generale e Immunologia nel corso di Scienze neuropsichiatriche infantili, CdL in Terapista per la Neuro e psicomotricità dell'età evolutiva

2002-2011 - Docente del Modulo Ricerca Applicata nel Corso di Laboratori di Diagnostica, CdL in Biotecnologie indirizzo Sanitario

2002-2003 - Docente di Patologia Molecolare e Cellulare, CdL in Biotecnologie indirizzo Sanitario

2003-2013 - Docente di Patologia generale, CdL in Biotecnologie indirizzo Sanitario

Corsi di formazione post lauream

Scuole di Specializzazione

1992-1997 - Docente presso la II Scuola di Specializzazione in Nefrologia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Roma "La Sapienza".

2002 ad oggi - Docente di Patologia generale e Immunologia presso la Scuola di Specializzazione in Ortopedia, Università di Milano-Bicocca

2002 ad oggi - Docente di Patologia generale e Immunologia presso la Scuola di Specializzazione in Ematologia, Università di Milano-Bicocca

2003 ad oggi - Docente di Patologia generale e Immunologia presso la Scuola di Specializzazione in Neurologia, Università di Milano-Bicocca

2003 ad oggi - Docente di Patologia generale e Immunologia presso la Scuola di Specializzazione in Chirurgia Vascolare, Università di Milano-Bicocca

2005 ad oggi - Docente di Patologia generale e Immunologia presso la Scuola di Specializzazione in Radiodiagnostica, Università di Milano-Bicocca

2006 ad oggi - Docente di Patologia generale e Immunologia presso la Scuola di Specializzazione in Radioterapia, Università di Milano-Bicocca

2006 ad oggi - Docente di Patologia generale e Immunologia presso la Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare, Università di Milano-Bicocca

2014 ad oggi - Docente di Patologia generale e Immunologia presso la Scuola di Specializzazione in Oncologia Medica .

Dottorato

2003 ad oggi - Docente nel Corso di Dottorato in Medicina Molecolare e Traslazionale, Università di Milano-Bicocca

Master

2003 - Titolare del Corso di Patologia Molecolare presso il Master I Livello in Immunopatologia Molecolare, Università di Milano-Bicocca

ATTIVITÀ DIDATTICA

Corsi di Diploma Universitario

1993-94 - Docente ufficiale, ex L. 341/1990, dell'insegnamento di Metodologia Diagnosi Molecolare in Patologia Molecolare nel corso integrato di Patologia Molecolare Diagnostica nel corso di D.U. in Tecnico di Laboratorio Biomedico della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma "La Sapienza".

1994-2001 - Docente ufficiale, ex L. 341/1990, dell'insegnamento di Patologia Generale nel corso integrato di Patologia e Fisiopatologia Generale nel corso di D.U. Terapia della Riabilitazione della Neuro e Psicomotricità dell'età evolutiva della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma "La Sapienza".

1995-96 - Docente ufficiale, ex L. 341/1990, dell'insegnamento di Patologia Generale nel corso integrato di Patologia e Fisiopatologia Generale nel corso di D.U. di Scienze Infermieristiche della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma "La Sapienza" sede di Latina.

1995-96 - Docente ufficiale, ex L. 341/1990, dell'insegnamento di Patologia Generale nel corso integrato di Patologia e Fisiopatologia Generale nel corso di D.U. di Scienze Infermieristiche della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma "La Sapienza" sede di Viterbo.

1996-2001 - Docente ufficiale, ex L. 341/1990, dell'insegnamento di Patologia Generale nel corso integrato di Patologia e Fisiopatologia Generale nel corso di D.U. in Infermiere della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma "La Sapienza" sede Ospedale S. Pietro-Fatebenefratelli.

1996-99 - Docente ufficiale, ex L. 341/1990, dell'insegnamento di Patologia Generale nel corso integrato di Patologia e Fisiopatologia Generale nel corso di D.U. in Infermiere della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma "La Sapienza" sede ASL RMA Ospedale S. Giacomo.

1996-97 - Docente ufficiale, ex L. 341/1990, dell'insegnamento di Patologia Generale nel corso integrato di Patologia e Fisiopatologia Generale nel corso di D.U. in Infermiere della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma "La Sapienza" sede ASL RME Ospedale S. Spirito.

ATTIVITÀ DI RICERCA

L'attività di ricerca della Prof.ssa Lavitrano è principalmente rivolta a studi di Medicina Molecolare in differenti campi, come l'oncologia, le malattie cardiovascolari, le malattie neurodegenerative e il rigetto nel trapianto d'organi, con diversi modelli sperimentali in vitro, in vivo ed ex vivo. Ulteriori aspetti riguardano le biotecnologie e la ricerca traslazionale che prevede il trasferimento dei dati nella pratica clinica anche attraverso numerose collaborazioni internazionali.

Oltre alle problematiche scientifiche, la Prof.ssa Lavitrano si interessa delle problematiche etiche connesse ed è stata chiamata a rappresentare l'Italia in qualità di esperto in uno dei Comitati di Bioetica al Consiglio d'Europa e presso la commissione bioetica della Accademia Pontificia per la Vita del Vaticano.

PUBBLICAZIONI E BREVETTI

La professoressa Lavitrano ha pubblicato prevalentemente come primo Autore / responsabile sulle principali riviste del settore: Cell, Nature, PNAS, Oncogene, Oncotarget, FASEB Journal, Circulation, Clinical Cancer Research, Biotechnol Adv., Circulation Research, Cardiovascular Research, Endocrinology, Atherosclerosis, American Journal of Transplantation, Gene Therapy, Plos One, Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, Journal of Endovascular Therapy, Shock, Clinical Genetics, Neuron Glia Biology, Experimental Cell Research, Biochimica and Biophysica Acta, Pharmacological Report, Clinical Genetics, Animal Biotechnology, Reproduction Fertility and Development, Molecular Reproduction and Development, Biochimie, Transplant International, Annals of the New York Academy of Sciences, Xenotransplantation, Transplantation Proceedings, Journal of Biomolecular Techniques, Current Vascular Pharmacology, Molecular and Cellular Biochemistry, Journal of Neurooncology.

La professoressa Lavitrano negli ultimi 10 anni (2005-2015) ha pubblicato 45 articoli (fonte Pubmed) su riviste internazionali con peer review ed è co-autore di 12 brevetti internazionali e 1 brevetto italiano nel campo delle Biotecnologie applicate alla medicina. La professoressa Lavitrano ha H index 24 (fonte ISI WOS)

I lavori pubblicati hanno ottenuto 2590 citazioni (fonte ISI WOS)

1. Lavitrano et al. "Gene Transfer Composition and Method" Europe Patent Application No. 02766976.1 (concesso) ceduto alla Revivicor Inc Blacksburg, VA USA nel 2004.
2. Lavitrano M, Grassilli E, Helin K (2007). Composti modulatori della resistenza farmacologica in cellule epiteliali tumorali. Brevetto italiano 0001378871
3. Lavitrano M, Grassilli E, Helin K. siRNA-mediated silencing of genes for treating chemotherapeutic drug-resistant epithelial tumors. Patent application WO/2008/110,624
4. Lavitrano M, Grassilli E, Helin K (2012). NEW ISOFORM OF BRUTON'S TYROSINE KINASE (BTK) PROTEIN. Patent application US 13/532,669
5. Lavitrano M, Grassilli E, Helin K (2012). MODULATOR COMPOUNDS OF THE DRUG RESISTANCE IN EPITHELIAL TUMOUR CELLS. Patent application EP 12179806.0
6. Lavitrano M, Grassilli E, Helin K (2012). MODULATOR COMPOUNDS OF THE DRUG RESISTANCE IN EPITHELIAL TUMOUR CELLS. Patent application EP 12179801.1
7. Lavitrano M, Grassilli E, Helin K (2012). Isoform of Bruton's tyrosine kinase (BTK) protein. US

Patent no 8,232,085

8. Lavitrano M, Grassilli E, Helin K (2014). Isoform of Bruton's tyrosine kinase (BTK) protein. US Patent no 8,889,643

9. Cerrito MG, Giovannoni R, Grassilli E, Lavitrano M, Masiero L, Pisano F, Romano G (2013). Pharmaceutical kit for use in the treatment of colon and colorectal cancer. Patent application EP 2013179049.5

10. Cerrito MG, Giovannoni R, Grassilli E, Lavitrano M, Masiero L, Pisano F, Romano G (2014). Methods of treating cancers. Patent application PCT/EP2014/066724

11. Lavitrano M, Grassilli E, Helin K. (2014). BTK inhibitors for use in treating chemotherapeutic drug-resistant epithelial tumours. EP no 2134374.

12. Conconi D, Dalprà L, Grassilli E, Lavitrano M (2014). Methods for determining the sensitivity or resistance of cancer cells to at least one anticancer drug and/or therapeutically active molecule. Patent application PCT/IB2014/062303

TRASFERIMENTO TECNOLOGICO E SPIN OFF

Nel 2010 la professoressa Lavitrano ha partecipato alla creazione di Bionsil s.r.l. una nuova impresa nata come Spin off dell'Università Milano Bicocca di cui è stata Presidente e Direttore Scientifico. La società Bionsil s.r.l. ha come obiettivo lo sviluppo di una piattaforma per la diagnosi dell'espressione di molecole associate alla farmaco-resistenza ai chemioterapici nei tumori e l'erogazione di servizi di consulenza e di diagnosi a soggetti terzi in ambito oncologico. La professoressa Lavitrano è stata uno dei soci fondatori di Bionsil s.r.l. avendo avuto la maggioranza relativa, 40%, delle quote dello Spin off. Successivamente all'ingresso di Soci Finanziari (TTVenture, Aura Holding e ComoVenture) e all'aumento del capitale sociale, la professoressa Lavitrano detiene oggi il 10% delle quote e ha svolto anche dal 2011 al 2013 le funzioni di Amministratore Delegato.

ACHIEVEMENTS E AWARDS PER L'ATTIVITÀ DI RICERCA

L'attività di ricerca della Prof.ssa Lavitrano ha avuto un alto impatto nella comunità scientifica.

La prof. Lavitrano è stata selezionata come una testimonial delle donne scienziate europee nel progetto europeo TWIST (Towards Women in Sciences and Technology, <http://www.the-twist-project.eu>).

Il lavoro pubblicato su Cell nel 1989 di cui è primo autore e corresponding author è stato definito come un "milestone in science" nell'editoriale di Birnstiel M and Busslinger M, Cell 1989 2;57(5):701-2, ha meritato la copertina della rivista Cell ed è stato l'inizio di un nuovo filone di ricerca e tecnologico oggi citato anche nei manuali di laboratorio. Un'ulteriore sviluppo della tecnologia dello Sperm Mediated Gene Transfer è stato riportato in Nature nella sezione News & Views del 2003 (Nosengo, Nature 424: 604).

Prof.ssa Lavitrano si è anche impegnata attivamente nell'attività di divulgazione verso il grande pubblico partecipando a dibattiti e conferenze sulla scienza (Festival della Scienza di Genova e di Bergamo) e sul ruolo delle donne nella scienza. L'attività di ricerca della prof.ssa Lavitrano ha avuto un alto impatto nella comunità scientifica e sul pubblico generale - le ricerche sono state oggetto di continua attenzione da parte dei media negli ultimi 25 anni - numerose interviste pubblicate su quotidiani nazionali (Repubblica, Corriere della Sera, Il Sole 24 Ore, Il Mattino, Il Resto del Carlino ed altre) ed internazionali (New York Times - in prima pagina, Washington Post, Herald Tribune, Times, Die Zeitung, Le Monde, ed altri) nonché interviste in programmi TV nazionali (TG1, TG2, TG3, TG5, TGLa7, Porta a Porta, Maurizio Costanzo Show, TG1Mattina, TG Leonardo, Explora, Tappeto Volante) ed internazionali (CNN e ABC in USA, BBC in UK, ARTE' in Francia e Svizzera).

IDEAZIONE, SVILUPPO E COORDINAMENTO DI PROGETTI INTERNAZIONALI MINISTERIALI

La prof. Lavitrano ha partecipato alla definizione delle strategie di internazionalizzazione del Ministero della Salute, in particolare ha sviluppato il progetto della Rete dei Ricercatori Italiani all'estero, i sei progetti internazionali a coordinamento italiano in ambito EUROMED salute, coordina la partecipazione italiana ai progetti di Infrastrutture di Ricerca nella roadmap ESFRI, ai progetti Eranet, JPI e Joint Actions nel settore BioMedical Sciences. La prof. Lavitrano è stata nominata, con decreto congiunto dei Ministeri Salute e MIUR, Coordinatore Nazionale del Nodo italiano dell'Infrastruttura di Ricerca Europea BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure).

COORDINAMENTO DI PROGETTI INTERNAZIONALI DI FORMAZIONE DI ATENEO

La Prof. Lavitrano ha definito le strategie di internazionalizzazione dell'Ateneo Milano - Bicocca, ha coordinato e gestito la partecipazione dell'Università di Milano - Bicocca a programmi europei e internazionali (LLP-Erasmus, Tempus IV, EACEA, Atlantis, Marco Polo e altri), a Fiere

e Meetings per potenziare la cooperazione e gli scambi internazionali. La Prof. Lavitrano ha inoltre coordinato le attività internazionali istituzionali dei 6 Corsi di Laurea e 22 PhD con doppio titolo e joint degrees con Università partner, Summer e Winter Schools, borse e premi di studio per studenti e docenti per periodi di formazione all'estero. La Prof. Lavitrano ha ideato e coordinato i progetti Extra, Exchange e BIS cofinanziati dalla Fondazione Cariplo per la mobilità internazionale degli studenti dell'ateneo Milano-Bicocca.

**PROGETTI DI RICERCA FINANZIATI:
PROGETTI EU**

- FP6-2005-LIFESCIHEALTH-6: Engineering of the porcine genome for xenotransplantation studies in primates: a step towards clinical application. (60 mesi) Responsabile Scientifico Unità Operativa
- FP7 NFRAStructures; INFRA 20121.1.9. Proposal acronym: Large scale prospective cohort studies. Responsabile Scientifico Unità Operativa.
- H2020 2014-2 Topic: INFRASUPP-3-2014 Type of action: CSA Proposal number: 654156: Research Infrastructures Training Programme (RITRAIN) (48 mesi) Responsabile Scientifico Unità Operativa.
- Horizon 2020 Call: H2020-INFRADEV-1-2015-1 Topic: INFRADEV-3-2015 Type of action: RIA Proposal number: 676550 Proposal acronym: ADOPT BBMRI-ERIC (36 mesi) Responsabile Scientifico Unità Operativa.
- Horizon 2020 Call: PHC-2-2015: Proposal acronym: HERCULES Comprehensive characterisation and effective combinatorial targeting of high-grade serous ovarian cancer via single-cell analysis (HERCULES). Partecipante.

**PROGETTI DI RICERCA FINANZIATI:
PROGETTI MINISTERO UNIVERSITÀ
E RICERCA**

- MURST 5%. 1999-2004. Fondo Speciale per la Ricerca Applicata: "Sviluppo di modalità alternative di transgenesi animale". Responsabile di Unità Operativa. DD 21.09.99, n462 ric. (60 mesi) Coordinatore Progetto
- PRIN 2002: Studio anatomo-funzionale e metabolico in vivo e morfo-molecolare ex vivo in due malattie neurodegenerative: la sclerosi laterale amiotrofica e l'atassia spino-cerebellare tipo 1. (24 mesi) Responsabile Unità Operativa
- PRIN 2004: Ruolo dei geni protettivi endogeni nella prevenzione del danno vascolare: studio in un modello preclinico e studio clinico in una popolazione a rischio. (24 mesi) Coordinatore
- FIRB 2003: "GENOPOLIS". Protocollo RBAP065hea. Unità Operativa Università di Milano-Bicocca.
- FIRB Accordi di Programma 2006 e 2012: Medicina Molecolare e Biotecnologie Animali per il Successo del Trapianto d'Organo: Studio del Rigetto Acuto e Cronico nell'Allo- e Xeno-Trapianto e Possibili Approcci Terapeutici. (36 mesi) Coordinatore Progetto.
- MIUR Programma Operativo Nazionale Ricerca e Competitività 2007-2013; PON01_02782 "Nuove strategie nanotecnologiche per la messa a punto di farmaci e presidi diagnostici diretti verso le cellule cancerose circolanti." (36 mesi) Responsabile Unità Operativa

**PROGETTI DI RICERCA FINANZIATI:
CNR**

- CNR 1996. Progetto Coordinato. "Studio della morte cellulare programmata (apoptosi) indotta dai farmaci antitumorali nel neuroblastoma. (24 mesi) Responsabile Unità Operativa
- CNR 1999-2001. Progetto Finalizzato Biotecnologie "Studio pilota sulla possibilità di ottenere maiali transgenici da utilizzarsi come donatori di organi per lo xenotrapianto utilizzando gli spermatozoi come vettori di grandi frammenti genomici e cromosomi artificiali. (24 mesi) Responsabile Unità Operativa

**PROGETTI DI RICERCA FINANZIATI:
PROGETTI MINISTERO
AGRICOLTURA**

- Ministero Agricoltura 1991-1993; Progetto Speciale "Nuove Biotecnologie Riproduttive". "Spermatozoi come vettori di DNA esogeno per la produzione di animali transgenici". D.M. 15262. (24 mesi) Coordinatore Progetto
- Ministero Agricoltura 1994-1996; Progetto Finalizzato R.A.I.Z., "Spermatozoi come vettori di DNA esogeno per la produzione di animali transgenici". D.M.583/7240 del 25/11/1993. (36 mesi) Responsabile Unità Operativa
- Ministero Agricoltura 1996; Progetto Speciale: "Biotecnologie in animali in produzione

**PROGETTI DI RICERCA FINANZIATI:
PROGETTI MINISTERO DELLA
SALUTE**

- zootecnica. Applicazioni cliniche di animali transgenici". DM 581/7240/96. (12 mesi)
Coordinatore Progetto
- Ministero Agricoltura 1997; Progetto Speciale: "Biotecnologie in animali in produzione zootecnica. Applicazioni cliniche di animali transgenici". DM 564/7240/97 (24 mesi)
Coordinatore Progetto
- Ministero Agricoltura 1999; Progetto Speciale: "Biotecnologie in animali in produzione zootecnica. Applicazioni cliniche di animali transgenici". DM 404/7240/99. (36 mesi)
Coordinatore Progetto
- Ministero Agricoltura 2002; Progetto Speciale: "Biotecnologie in animali in produzione zootecnica. Applicazioni cliniche di animali transgenici". DM 38/7303/02. (36 mesi)
Coordinatore Progetto

- Ministero della Salute 1993-1994; Progetto A.I.D.S.. "Spermatozoi quali potenziali vettori del virus HIV-1: meccanismo dell'interazione Spermatozoi/HIV-1". Programma Speciale ex art 12 Dlgs 502/92. (24 mesi) Responsabile Unità Operativa
- Ministero della Salute Ricerca Finalizzata 2002-2004: "Ruolo dei meccanismi eccitotossici nelle patologie neurodegenerative: studio in modelli cellulari umani e in animali transgenici". (24 mesi) Responsabile Unità Operativa
- Ministero della Salute Ricerca Finalizzata 2002-2004: "Ruolo di agenti anti-infiammatori ed anti-trombotici sulla prevenzione del rigetto acuto vascolare nello xenotrapianto". (24 anni) Responsabile Unità Operativa

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

L'attività di ricerca della Prof.ssa Lavitrano è principalmente rivolta a studi di Medicina Molecolare in differenti campi di ricerca, come le malattie cardiovascolari, le malattie neurodegenerative, l'oncologia e il rigetto nel trapianto d'organi, con diversi modelli sperimentali in vitro e in vivo. Ulteriori aspetti riguardano le biotecnologie e la ricerca traslazionale che prevede il trasferimento dei dati nella pratica clinica.

In particolare la Prof.ssa Lavitrano si è occupata di studiare la patogenesi di malattie su base infiammatoria analizzandone il meccanismo molecolare anche al fine di individuare nuovi approcci terapeutici. In pazienti con patologia aterosclerotica coronarica e periferica è stato indagato il meccanismo di azione delle HMG-CoA reduttasi sulla risposta pro-infiammatoria (PLoS One 2013, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007), il gene-expression profiling a livello di sangue periferico nei pazienti con stenosi carotidea e aneurismi dell'aorta addominale (Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010, Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009), e la composizione cellulare della placca in relazione alla sua morfologia, visualizzata con esame eco-color-doppler, dando un contributo alla predizione del rischio di embolizzazione e all'indicazione terapeutica (J Endovasc Ther, 2006a; J Endovasc Ther, 2006b). In un modello di ratto ha studiato la compromissione della funzione baroriflessa in seguito ad infusione di LPS (Shock 2013). In modelli cellulari in vitro e in modelli animali preclinici è stato studiato il ruolo dei geni protettivi endogeni e dei geni che regolano il ciclo cellulare per la prevenzione e la terapia di patologie correlate all'aterosclerosi (Biol Pharm Bull. 2011, Circ Res 1999) al diabete (Endocrinology 2003), all'ipertrofia cardiaca (Ann N Y Acad Sci 2004), al danno da ischemia/riperfusion (PLoS One 2013, FASEB J, 2004) e allo shock endotossico (FASEB J, 2005). È stata studiata la patogenesi molecolare dell'astrogliosi reattiva (Biotechnol Adv. 2012, Neuron Glia Biol. 2007) e le manifestazioni cliniche precoci di malattie neurodegenerative ereditarie causate da espansione di triplette ripetute come la Corea di Huntington, in uno studio clinico-genetico (Clin Genet 2000) e l'Atassia Spinocerebellare I, in modello transgenico condizionale (Neuron Glia Biol 2007).

In campo oncologico ha studiato la resistenza alla chemioterapia nel tumore del colon. Attualmente la limitazione maggiore nei trattamenti antitumorali è la scarsa sensibilità di molti tumori, in particolare quelli solidi, all'azione citotossica di vari chemioterapici, ovvero la rapida insorgenza della resistenza agli stessi. Con un high-throughput screening utilizzando una libreria di siRNA sono stati isolati un gruppo di geni la cui inibizione ri-sensibilizza cellule tumorali resistenti all'azione dei farmaci comunemente utilizzati nella terapia del cancro al colon e cioè 5FU ed Oxaliplatino identificando nuovi marcatori di resistenza presenti solo nelle cellule tumorali, o espressi in misura molto maggiore dal tumore rispetto alle cellule sane, in grado di predire se il tumore risponderà o meno al trattamento chemioterapico contribuendo alla identificazione e caratterizzazione di "bersagli specifici" verso cui indirizzare lo sviluppo di nuove molecole efficaci nell'indurre la morte delle cellule cancerose (Cancer Biol Ther. 2015, PLoS One. 2014, Clinical Cancer Research 2013 e Brevetto internazionale 2008

PCT/EP2008/053099. "Modulator compounds of the drug resistance in epithelial tumour cells"). L'individuazione di target molecolari (Exp Cell Res 1997) e di approcci di immunoterapia (Gene Ther 2000) sono stati anche oggetto di studi precedenti.

Nel campo della terapia genica e molecolare la prof. Lavitrano ha contribuito a sviluppare e testare in modello preclinico un nuovo vettore virale adeno-associato viral (AAV) per la terapia genica delle patologie della retina (Gene Therapy, 2011), un nuovo vettore lentivirale per la trasduzione di geni terapeutici in cardiomiociti (Gene Therapy, 2003) e un nuovo vettore adenovirale per il trasferimento genico in cellule muscolari lisce (Circulation Res, 1999).

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

Nel campo delle biotecnologie applicate al trapianto d'organo sono stati prodotti modelli animali per lo studio dello xenotrapianto (PNAS 2002). La possibilità di utilizzare animali quali fonti xenogeniche di organi per trapianti nell'uomo offre la speranza di risolvere il problema della scarsità di donatori. Il maiale è oggi considerato l'animale d'elezione come possibile fonte di organi. La costruzione di animali geneticamente modificati che esprimano molecole umane ad attività inibitrice della cascata complementare, in grado di proteggere l'organo donato di specie discordante dal rigetto iperacuto, può permettere di realizzare xenotrapianti temporanei in pazienti umani. Tramite l'approccio originale dello "Sperm-Mediated Gene Transfer" sono state prodotte linee di maiali transgenici per la molecola hDAF (Decay Accelerating Factor) i cui tessuti esprimono la proteina umana e risultano sensibilmente resistenti al danno da esposizione al plasma umano (PNAS 2002). Il numero dei maiali transgenici ottenuti, la qualità dell'espressione del transgene e la trasmissibilità del gene esogeno alla progenie rendono questi animali una reale opzione nel mondo dello xenotrapianto ed un modello sperimentale innovativo che consente lo studio dei meccanismi responsabili del rigetto (Progetto EU FP6: Xenome). La potenziale utilizzazione di questi suini quali donatori d'organi per trapianti è stata dimostrata ex vivo in esperimenti di perfusione con sangue umano fresco (Cardiovasc Res 2007). La disponibilità di linee endoteliali transgeniche o geneticamente modificate ha permesso di studiare ex vivo e in vitro l'interazione tra endotelio xenogenico e fattori solubili/cellule umane (PLoS One 2015, Plasmid 2015, Pharmacol Rep. 2006, Am J Transpl 2005). Sono state studiate inoltre altre molecole coinvolte nella regolazione del rigetto con meccanismi diversi da hDAF candidate alla generazione di nuovi transgenici (Biochim Biophys Acta 2005). E' noto che alcuni enzimi che modulano i livelli dei nucleotidi coinvolti nei processi flogistici, quali l'ecto-5'-nucleotidasi e l'ecto-ATPDasi, giocano un ruolo importante nel rigetto. Poiché tali geni sembrano essere ipoespressi nell'endotelio di maiale rispetto a quello di altri mammiferi e dell'uomo, ciò potrebbe contribuire alla velocità ed irreversibilità delle reazioni di rigetto (Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2014, Mol Cell Biochem. 2007, Pharmacol Rep 2006). E' attualmente allo studio la possibilità di forzare l'espressione di queste proteine in cellule endoteliali suine, quale approccio per prolungare la sopravvivenza di organi xenotrapiantati nell'uomo, anche in vista della realizzazione di suini transgenici per questi geni (Transplant Proc. 2010).

Uno dei punti cardine dell'attività di ricerca della Prof. Lavitrano è lo "Sperm Mediated Gene Transfer" (Reprod Fertil Dev 2006). Questa linea di ricerca scaturisce dalla scoperta che gli spermatozoi possono trasferire materiale genetico esogeno nell'uovo al momento della fecondazione, generando eventualmente una progenie geneticamente modificata. Il lavoro pubblicato su Cell nel 1989 di cui la Prof. Lavitrano è primo autore e "corresponding author" è stato definito come un "mile stone in science" (Birnsteil M and Busslinger M, Cell 1989) ed ha meritato la copertina della rivista aprendo, dopo un periodo iniziale di scetticismo, un nuovo filone di ricerca che ha consentito la generazione di animali geneticamente modificati, infatti questa tecnologia di transgenesi già dal 1998 è stata inclusa in manuali di laboratorio (Lavitrano et al. In Microinjection and transgenesis. Strategies and Protocols Springer Lab Manual, ed Springer-Verlag; Methods Mol. Biol 2013).

Lo Sperm Mediated Gene Transfer è stato sperimentato inizialmente nel topo (Cell 1989, Mol Reprod Dev 1998) e successivamente nella specie suina e bovina utilizzando vettori integrativi (Anim Biotech 1996, PNAS 2002) o vettori episomali (PNAS 2006) e nella specie equina (Anim Reprod Sci. 2013). Sono stati anche sviluppati minicromosomi artificiali per trasferire gruppi complessi di geni unitamente alle loro sequenze regolative (Biochimie 2002). Un'ulteriore sviluppo della tecnologia (riportato nella sezione News & Views Nature 2003, Nosengo, Nature 424: 604) è stato il suo utilizzo per la produzione di animali multi-transgenici (Mol Reprod Dev 2005). Lo Sperm Mediated Gene Transfer è stato oggetto di tre brevetti internazionali

(International PCT 19050 A/89; International PCT n°PR8035 filed on 02/10/2002. "Gene Transfer composition and method" patent pending. International PCT IT2005000573. "Methodology for production of transgenic animals using non viral episomal vectors" patent pending).

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

Uno dei punti cardine dell'attività di ricerca della Prof. Lavitrano è lo "Sperm Mediated Gene Transfer" (Reprod Fertil Dev 2006). Questa linea di ricerca scaturisce dalla scoperta che gli spermatozoi possono trasferire materiale genetico esogeno nell'uovo al momento della fecondazione, generando eventualmente una progenie geneticamente modificata. Il lavoro pubblicato su Cell nel 1989 di cui la Prof. Lavitrano è primo autore e "corresponding author" è stato definito come un "mile stone in science" (Birnstiel M and Busslinger M, Cell 1989) ed ha meritato la copertina della rivista aprendo, dopo un periodo iniziale di scetticismo, un nuovo filone di ricerca che ha consentito la generazione di animali geneticamente modificati, infatti questa tecnologia di transgenesi già dal 1998 è stata inclusa in manuali di laboratorio (Lavitrano et al. In Microinjection and transgenesis. Strategies and Protocols Springer Lab Manual, ed Springer-Verlag; Methods Mol. Biol 2013).

Lo Sperm Mediated Gene Transfer è stato sperimentato inizialmente nel topo (Cell 1989, Mol Reprod Dev 1998) e successivamente nella specie suina e bovina utilizzando vettori integrativi (Anim Biotech 1996, PNAS 2002) o vettori episomali (PNAS 2006) e nella specie equina (Anim Reprod Sci. 2013). Sono stati anche sviluppati minicromosomi artificiali per trasferire gruppi complessi di geni unitamente alle loro sequenze regolative (Biochimie 2002). Un'ulteriore sviluppo della tecnologia (riportato nella sezione News & Views Nature 2003, Nosengo, Nature 424: 604) è stato il suo utilizzo per la produzione di animali multi-transgenici (Mol Reprod Dev 2005). Lo Sperm Mediated Gene Transfer è stato oggetto di tre brevetti internazionali (International PCT 19050 A/89; International PCT n°PR8035 filed on 02/10/2002. "Gene Transfer composition and method" patent pending. International PCT IT2005000573. "Methodology for production of transgenic animals using non viral episomal vectors" patent pending).

Lo studio degli eventi molecolari nello Sperm Mediated Gene Transfer ha portato alla delucidazione del meccanismo e della dinamica di legame, internalizzazione e integrazione del DNA esogeno negli spermatozoi (J Biomol Tech. 2010, Theriogenology. 2009, Mol Reprod Dev 1992, Mol Reprod Dev 1993, Exp Cell Res 1995, Exp Cell Res 1997) consentendo di ottimizzare la procedura (Mol Reprod Dev 2003).

La Prof. Lavitrano si è anche occupata di temi di bioetica inerenti le sue ricerche (Nature 2001, Transplant Int 2007) e ha partecipato a gruppi di lavoro internazionali per la produzione di linee guida.