



Curriculum Vitae Europass

Informazioni personali

Nome e Cognome

Claudia Scotti

Indirizzo

Via Vecchia Cremonese, 14 - 26900 – Lodi – Italia

Telefono

0382 986335 – 0371 36060

Cellulare: 348 6708959

Fax

0382 303673 – 0371 36060

E-mail

claudia.scotti@unipv.it

Cittadinanza

Italiana

Data di nascita

14 Gennaio 1970

Sesso

Femminile

Occupazione/Settore professionale

Ricercatore biomedico

Ambiti di ricerca

Meccanismi patogenetici in patologie associate a *Helicobacter pylori*
Basi strutturali della maturazione dell'affinità anticorpale

Principali tecniche e metodi

Cristallografia macromolecolare
Produzione di anticorpi monoclonali
Produzione e purificazione di proteine ricombinanti
Mutagenesi sito-specifica e random
Biologia cellulare

Brevetti

PCT/EP N. 2008/006469, 6 Agosto 2008 (Allegato 5)

Esperienza professionale

Date	14 Aprile 2009 – oggi
Lavoro o posizione ricoperti	Ricercatore in ruolo - Settore Scientifico Disciplinare MED/04
Principali attività e responsabilità	Ricerca di laboratorio e insegnamento
Nome e indirizzo del datore di lavoro	Università di Pavia Dipartimento di Medicina Sperimentale Sezione di Patologia Generale Via Ferrata, 1 27100-Pavia Italia
Tipo di attività o settore	Ricerca biomedica in Patologia Generale
Date	2003-2009
Lavoro o posizione ricoperti	Medico specializzando –Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica
Principali attività e responsabilità	Routine, ricerca di laboratorio e insegnamento
Nome e indirizzo del datore di lavoro	Università di Pavia Dipartimento di Medicina Sperimentale Sezione di Patologia Generale Piazza Botta, 10 27100-Pavia Italia
Tipo di attività o settore	Ricerca biomedica in Patologia Generale
Date	1999-2003
Lavoro o posizione ricoperti	Assegnista di ricerca
Principali attività e responsabilità	Ricerca di laboratorio e insegnamento
Nome e indirizzo del datore di lavoro	Università di Pavia Dipartimento di Medicina Sperimentale Sezione di Patologia Generale Piazza Botta, 10 27100-Pavia Italia
Tipo di attività o settore	Ricerca biomedica in Patologia Generale
Date	1999-2000
Lavoro o posizione ricoperti	Visiting scientist
Principali attività e responsabilità	Ricerca di laboratorio
Nome e indirizzo del datore di lavoro	Medical Research Council – Laboratory of Molecular Biology Hills Road CB2 2QH Cambridge United Kingdom
Tipo di attività o settore	Ricerca biomedica
Date	1995-1999
Lavoro o posizione ricoperti	Medico specializzando – Scuola di Specializzazione in Oncologia
Principali attività e responsabilità	Attività clinica e ricerca di laboratorio
Nome e indirizzo del datore di lavoro	Università di Pavia Dipartimento di Medicina Sperimentale Sezione di Patologia Generale Piazza Botta, 10 27100-Pavia Italia
Tipo di attività o settore	Attività clinica in diversi ospedali e ricerca di laboratorio

Istruzione e formazione

Date	2009
Titolo della qualifica rilasciata	Specialista in Patologia Clinica
Principali tematiche/competenze professionali possedute	Medico laboratorista
Nome e tipo d'organizzazione erogatrice dell'istruzione e formazione	Titolo della tesi: <i>Applicazioni diagnostiche della L-asparaginasi di Helicobacter pylori</i>
Livello nella classificazione nazionale o internazionale	Università di Pavia Pavia – Italia Scuola di specializzazione post-laurea
Date	2008
Titolo della qualifica rilasciata	Doctor of Philosophy (PhD)
Principali tematiche/competenze professionali possedute	Macromolecular crystallography
Nome e tipo d'organizzazione erogatrice dell'istruzione e formazione	Titolo della tesi: <i>Structural basis of affinity maturation in the anti-phenyloxazolone antibodies system</i>
Livello nella classificazione nazionale o internazionale	Department of Crystallography Birkbeck College University of London (UK) Dottorato di ricerca
Date	1999
Titolo della qualifica rilasciata	Specialista in Oncologia
Principali tematiche/competenze professionali possedute	Medico oncologo
Nome e tipo d'organizzazione erogatrice dell'istruzione e formazione	Titolo della tesi: <i>Anticorpi monoclonali e terapia del cancro: strategie di protein engineering</i>
Livello nella classificazione nazionale o internazionale	Votazione finale: 50/50 e lode Università di Pavia Pavia – Italia Scuola di specializzazione post-laurea
Date	1997-1998
Titolo della qualifica rilasciata	Attestato di frequenza con esame finale
Principali tematiche/competenze professionali possedute	Titolo del corso: <i>Principles of Protein Structure using the Internet '97-'98</i>
Nome e tipo d'organizzazione erogatrice dell'istruzione e formazione	Titolo della tesi: <i>Steroid hormone receptors</i>
Livello nella classificazione nazionale o internazionale	Department of Crystallography Birkbeck College University of London (UK) Scuola di specializzazione post-laurea
Date	1996
Titolo della qualifica rilasciata	Abilitazione all'esercizio della professione medica
Nome e tipo d'organizzazione erogatrice dell'istruzione e formazione	Università di Pavia
Livello nella classificazione nazionale o internazionale	Pavia – Italia Esame di abilitazione
Date	1995
Titolo della qualifica rilasciata	Laurea in Medicina e Chirurgia
Principali tematiche/competenze professionali possedute	Medico chirurgo
Nome e tipo d'organizzazione erogatrice dell'istruzione e formazione	Titolo della tesi: <i>Perossidazione lipidica e danno al DNA mitocondriale: un nuovo sistema sperimentale</i>
Livello nella classificazione nazionale o internazionale	Votazione finale: 110/110 e lode Università di Pavia Pavia – Italia Laurea

Date	1989
Titolo della qualifica rilasciata	Maturità scientifica
Principali tematiche/competenze professionali possedute	Votazione finale: 60/60 e lode
Nome e tipo d'organizzazione erogatrice dell'istruzione e formazione	Liceo Scientifico Giovanni Gandini Lodi – Italia
Livello nella classificazione nazionale o internazionale	Scuola secondaria superiore

Borse di Studio e Premi

Data	2012
Premio/Borsa	Primo premio Sartcup Lombardia, Settore Life science per lo spin-off Ardis S.r.L.,
Data	2010
Premio/Borsa	Premio Ricerca.tissimi per la ricerca e l'innovazione – Regione Lombardia
Data	2008
Premio/Borsa	Bando Dote Ricerca – Regione Lombardia
Data	2003-2009
Premio/Borsa	Borsa di Studio della Comunità Europea. Scuola di Specializzazione in Patologia Clinica.
Data	2003
Premio/Borsa	Borsa di studio per perfezionamento all'estero "Fondazione Polizzotto"
Data	2002
Premio/Borsa	Borsa di studio per perfezionamento all'estero "Adriano Buzzati Traverso"
Data	2002
Premio/Borsa	Finanziamento per giovani ricercatori – Università degli Studi di Pavia.
Data	2000-2003
Premio/Borsa	Assegno di ricerca - Università di Pavia
Data	1995-1999
Premio/Borsa	Borsa di Studio della Comunità Europea. Scuola di Specializzazione in Oncologia.
Data	1989-1995
Premio/Borsa	Riduzione annuale delle tasse d'iscrizione all'Università per merito
Data	1988
Premio/Borsa	Premio "Richard" per merito scolastico (Banca Popolare di Lodi).
Data	1988
Premio/Borsa	Premio "G. Gandini" - Città di Lodi. Borsa di Studio "Avv. Cesaris" (Banca Popolare di Lodi).
Data	1987
Premio/Borsa	Premio "Torti" per merito scolastico (Banca Popolare di Lodi)

Capacità e competenze personali

Madrelingua

Altra lingua

Autovalutazione

Livello europeo (*)

Inglese

Italiana

Comprensione				Parlato				Scritto	
Ascolto		Lettura		Interazione orale		Produzione orale			
C2	Livello avanzato	C2	Livello avanzato	C2	Livello avanzato	C2	Livello avanzato	C2	Livello avanzato

(*) Quadro comune europeo di riferimento per le lingue

1996: **TOEFL** (Test of English as a foreign language). Punteggio: 607.

Capacità e competenze sociali

Predisposta al team-work, non si sottrae alla funzione di leader se richiesto dalle situazioni. Capacità e piacere nell'adeguarsi ad ambienti multiculturali e buone capacità di comunicazione.

Capacità e competenze organizzative

Capacità di lavorare in situazioni stressanti.
Gestione di progetti e di un gruppo.
Verifica del progresso mediante aggiornamenti periodici. Capacità di problem-solving.
Senso dell'organizzazione (con esperienza logistica nella gestione di ordini, scorte e magazzino).

Capacità e competenze tecniche

Buona manualità al bancone. Capacità di smontaggio e riassettaggio di apparecchi elettrici, di dispositivi idraulici e computer per definire il problema in caso di mancato funzionamento.

Capacità e competenze informatiche

Piattaforme: PC e Apple Macintosh.
Sistemi operativi: DOS; Microsoft Windows XP, Linux RedHat, Linux Ubuntu, OS2.
Applicativi: Elaborazione testi: MS Word, InDesign.
Elaborazione HTML: Netscape composer, eXe, SeaMonkey.
Elaborazione statistica: Excel, SPSS, R.
Elaborazione grafica: Adobe Illustrator e Photoshop, NIH image, Melanie.
Presentazione: Microsoft Power Point.
Database: File Maker pro.
Bioinformatica: BioEdit, Staden Package, SeqEd, ClustalW, Primer 3, software per analisi di mutazioni.
Browsers: Netscape Navigator, Microsoft Explorer, Chrome.
Data processing per cristallografia: CCP4, MOSflm, O, Phenix, CNS, Swiss PDB viewer, Weblab, Pymol.
Modelling: Raptor, Tasser, Pcons, Modeller

Altre capacità e competenze

Passione per lo studio della matematica e delle lingue.

Ulteriori informazioni

Coniugata con Fabio Marangoni, libero professionista, è mamma di Letizia Augusta Maria, nata il 14 Agosto 2008.
Referenze disponibili su richiesta.

Allegati

Allegato 1 **Publicazioni, Partecipazioni a congressi e presentazioni su invito.**
Deposizioni presso database pubblici.
Allegato 2 **Borse di studio e premi - Corsi e workshop**
Allegato 3 **Attività di ricerca scientifica**
Allegato 4 **Finanziamenti di ricerca**
Allegato 5 **Attività didattica**
Allegato 6 **Certificato di domanda di deposito di brevetto**

**Firma
Data**

Claudia Scotti
Pavia, 18 Gennaio 2011

Autorizzo il trattamento dei miei dati personali ai sensi del Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali".

Publicazioni

1. **Scotti, C.**, Paschetto, M. V., Covini, D., Chiarelli, L. R., Valentini, G., Letter to the Editor regarding Shibayama *et al.*: "Biochemical and pathophysiological characterization of *Helicobacter pylori* asparaginase", *Microbiol Immunol.*, in press.
2. **Scotti, C.**, Olivieri, C., Boeri, L., Canzonieri, C., Ornati, F., Buscarini, E., Pagella, F., Danesino, C., Bioinformatic Analysis of Pathogenic Missense Mutations of Activin Receptor Like Kinase 1 Ectodomain. *PLoS ONE* 6(10): e26431. doi:10.1371/journal.pone.0026431, 2011.
3. Paschetto, M.V., Vecchia, L., Covini, D., Digilio, R., **Scotti C.**, *Targeted drug delivery using immunoconjugates: principles and applications*, *J. Immunotherapy*, 34, 611-628, 2011.
4. Covini, D., Tardito, S., Bussolati, O., Chiarelli, L.R., Paschetto, M.V., Digilio, R., Valentini, G., **Scotti, C.**, *Expanding Targets for a Metabolic Therapy of Cancer: L-Asparaginase*, *Recent Patents in Anti-Cancer Drug Discovery*, 2011. [Epub ahead of print]
5. **Scotti, C.**, Sommi, P., Paschetto, M. V., Cappelletti, D., Stivala S., Mignosi, P., Savio, M., Chiarelli, L. R., Valentini, G., Bolanos-Garcia, V. M., Merrell, D.S., Franchini, S., Verona, M.L., Bolis, C., Solcia, E., Manca, R., Franciotta, D., Casasco, A., Filipazzi, P., Zardini, E., Vannini, V. *Cell-Cycle Inhibition by Helicobacter pylori L-Asparaginase*, *PLoS ONE*, 5(11): e13892, 2010.
6. **Scotti, C.**, Mignosi, P., Filipazzi, P., Lazzè, M. C., Savio, M., Cappelletti, D., Paschetto, M. V., Solcia, E., Vannini, V., Sommi, P. *Molecular alterations in fibroblasts exposed to Helicobacter pylori broth culture filtrate: a potential trigger of autoimmunity?*, *Helicobacter*, 15, 76-77, 2010.
7. Cappelletti, D., Chiarelli, L.R., Paschetto, M.V., Stivala, S., Valentini, G., **Scotti, C.** *Helicobacter pylori L-asparaginase: a promising chemotherapeutic agent*, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 377, 1222-1226, 2008.
8. Gnemmi, I., **Scotti, C.**, Cappelletti, D., Canonico, P. L., Condorelli, F., Rosano, C. *Expression, purification and preliminary crystallographic studies on the catalytic region of the nonreceptor tyrosine kinase Fes*, *Acta Cryst.* F63, 18–20, 2007.
9. **Scotti, C.**, Gherardi, E. *Structural Basis of Affinity Maturation of the TEPC15/VK45.1 Anti-2-phenyl-5-oxazolone Antibodies*, *J. Mol. Biol.*, 359, 1161–1169, 2006.
10. **Scotti C.**, Iamele L., Alessandrini A., Vannini V., Cazzalini O., Lazzè M. C., Melli R., Savio M., Pizzala R., Stivala L.A., Biglieri S., Tomasi A., Bianchi L., *Lack of molecular relationships between lipid peroxidation and mitochondrial DNA single strand breaks in isolated rat hepatocytes and mitochondria*, *Mitochondrion*, 2, 361-373, 2003.
11. Sommi P., Savio M., Stivala LA., **Scotti C.**, Mignosi P., Prosperi E., Vannini V., Solcia E., *Helicobacter pylori releases a factor(s) inhibiting cell cycle progression of human gastric cell lines by affecting cyclin E/cdk2 kinase activity and Rb protein phosphorylation through enhanced p27(KIP1) protein expression*, *Exp. Cell. Res.*, 281, 128-39, 2002.
12. Stivala LA., Savio M., Quarta S., **Scotti C.**, Cazzalini O., Rossi L., Scovassi, I.A., Pizzala R., Melli R., Bianchi L., Vannini V., Prosperi E., *The antiproliferative effect of β -carotene requires p21^{waf1/cip1} in normal human fibroblasts*, *Eur. J. Biochem.*, 267, 2290-2296, 2000.

13. Masini A., **Scotti C.**, Calligaro A., Cazzalini O., Stivala L.A., Bianchi L., Giovannini F., Ceccarelli D., Muscatello U., Tomasi A. and Vannini V., *Zidovudine-induced experimental myopathy: dual mechanism of mitochondrial damage*, J. Neurol. Sci., 166, 131-140, 1999.
14. **Scotti C.**, Bianchi L., Cazzalini O., Pizzala R., Quarta S., Rehak L., Savio M., Stivala L.A. and Vannini V., *MtDNA damage induced by lipid peroxidation*, Medicine Biologie Environnement, 24, 123-127, 1996.

Depositi presso database pubblici

Protein Structure Database (PDB)

2cju

2uud

Due nuove strutture in corso di deposizione.

Genbank

CAR57922, GI:213510619, L-asparaginase [*Helicobacter pylori*], **Scotti C.**, Submitted 07-AUG-2008.

Protein Model DataBase (PMDB)

PM0077425, ALK1EC model

PM0077426A, Docking of ALK1EC model (PM0077425) onto BMP9 dimer (1ZKZ) by ClusPro

PM0077426B, Docking of ALK1EC model (PM0077425) onto BMP9 dimer (1ZKZ) by ClusPro

PM0077426C, Docking of ALK1EC model (PM0077425) onto BMP9 dimer (1ZKZ) by ClusPro

Partecipazioni a congressi e presentazioni su invito

1. **Scotti C.**, Pasquetto M.V., Gherardi E. *Structural Basis of Affinity Maturation of Antibodies in the 2-Phenyl-5-Oxazolone System*, XXX Congresso della Società Italiana di Patologia Generale, Rende, 17 Settembre 2010. **Invito alla presentazione orale.**
2. **Scotti C.** *Protein engineering and biological activity of natural substances at the University of Pavia*, Bioforum, Milano, 1 Ottobre 2008. **Invito alla presentazione orale.**
3. Cappelletti, D., Pasquetto, M. V., Stivala, S., Valentini, G., Chiarelli, L., **Scotti C.** *Molecular Cloning and Characterisation of Helicobacter Pylori L-Asparaginase: A Cytotoxic Factor with Potential Biomedical Applications*, XXIX Congresso della Società Italiana di Patologia Generale, Cosenza, 11 Settembre 2008, Am. J. Pathol., 173, 7, 2008.. **Invito alla presentazione orale.**
4. **Scotti C.**, Gherardi E. *Structural Basis of Affinity Maturation of Antibodies in the 2-Phenyl-5-Oxazolone System*, XXIX Congresso della Società Italiana di Patologia Generale, Cosenza, 11 Settembre 2008. Am. J. Pathol., 173, 10, 2008. **Invito alla presentazione orale.**
5. Cappelletti, D., Pasquetto, M. V., Stivala, S., Valentini, G., Chiarelli, L., **Scotti C.** *Molecular Cloning and Characterisation of Helicobacter Pylori L-Asparaginase: A Cytotoxic Factor with Potential Biomedical Applications*, Congresso della Federazione Italiana Scienze della Vita, Riva del Garda, 24-27 Settembre 2008.
6. **Scotti C.**, Gherardi E. *Maturazione dell'affinità anticorpale nel sistema del 2-fenil-5-ossazolone*, XXVIII Congresso della Società Italiana di Patologia Generale, Pavia, 19-22 Settembre 2006. **Invito alla presentazione orale.**
7. Cappelletti, D., **Scotti C.**, Savio, M., Lazzè M.C., Sommi P., Mignosi P., Filipazzi P., Franchini S., Garcia V. B., Solcia, E., Vannini V., Bianchi L. *La L-asparaginasi di Helicobacter pylori*, XXVIII Congresso della Società Italiana di Patologia Generale, Pavia, 19-22 Settembre 2006.
8. **Scotti C.**, Gherardi E. *Maturazione dell'affinità anticorpale*, XXVII Congresso della Società Italiana di Patologia Generale, Modena, 20-23 Febbraio 2005. **Invito alla presentazione orale.**
9. **Scotti C.**, Gherardi E. *Structural Basis of Affinity Maturation of Antibodies in the 2-Phenyl-5-Oxazolone System*, XXVI Congresso della Società Italiana di Patologia Generale, Cosenza, 11 Settembre 2004. **Invito alla presentazione orale.**
10. Gherardi E., **Scotti C.**, Iamele L., *Ingegneria degli anticorpi*, 26° Congresso Nazionale della Società Italiana Patologia, Catania, 83, 2002. **Invito alla presentazione orale.**
11. Iamele L., **Scotti C.**, Cazzalini O., Quarta S., Lazzè C., Savio M., Melli R., Pizzala R., Prosperi E., Stivala LA., Vannini V., and Bianchi L. *Inhibition of DNA oxidative damage by antioxidants and desferal*. XXIX Annual Meeting of the European Environmental Mutagen Society, Copenhagen, 9, 1999.
12. Iamele L., **Scotti C.**, Savio M., Cazzalini O., Lazzè C., Quarta S., Pizzala R., Melli R., Stivala L.A., Vannini V., and Bianchi L. *Danno a DNA mitocondriale indotto da tert-butil-idroperossido in mitocondri ed epatociti isolati di ratto*. XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Patologia, Siena, 72, 1998.
13. Savio M., Stivala LA., Quarta S., Cazzalini O., Rossi L., Scovassi I., **Scotti C.**, Bianchi L., Prosperi E. and Vannini V. *Beta-carotene e ciclo cellulare: inibizione della CDK2 e CDK4 e riduzione della fosforilazione della proteina del retinoblastoma*. XXIV Congresso Nazionale della Società Italiana di Patologia, Siena, 20, 1998.
14. Cazzalini O., **Scotti C.**, Iamele L., Savio M., Pizzala R., Quarta S., Stivala LA., Prosperi E., Vannini

- V., and Bianchi L. *Action of tert-Butyl hydroperoxide on mitochondrial and nuclear DNA in rat hepatocytes and antioxidant effect of beta-carotene at different oxygen pressure*. VI Congresso annuale della Società Italiana di Mutagenesi Ambientale, Cortona, 22, 1998.
15. Savio M., Quarta S., Cazzalini O., **Scotti C.**, Rossi L., Scovassi I., Bianchi L., Vannini V., Prosperi E. and Stivala LA. *β -carotene inhibits CDK4 activity and reduces the hyperphosphorylated forms of Rb protein by increasing P21 WAF1/CIP1 levels in normal human fibroblasts*. VI Congresso annuale della Società Italiana di Mutagenesi Ambientale, Cortona, 38, 1998.
 16. Bianchi L., Stivala LA, Prosperi E., Savio M., Quarta S., Badulli C., Iamele L., Scotti C., Melli R., and Vannini V. *Involvement of proliferation cell nuclear antigen (PCNA) in DNA repair of oxidant damage induced by lipid peroxidation*. SFRR Europe Summer Meeting, Abano Terme, 104-5, 1997.
 17. **Scotti C.**, Iamele L., Cazzalini O., Savio M., Stivala LA, Badulli C., Quarta S., Melli R., Pizzala R., Rehak L., Vannini V. and Bianchi L. *Valutazione del danno indotto da AZT sul DNA mitocondriale di ratto*. Atti Convegno Congiunto Associazione Genetica Italiana - Società Italiana di Mutagenesi Ambientale, Orvieto, 44, 1997.
 18. **Scotti C.**, Iamele L., Cazzalini O., Savio M., Stivala LA, Badulli C., Quarta S., Melli R., Pizzala R., Rehak L., Vannini V. and Bianchi L. *Mitochondrial DNA damage induced by AZT in rats*. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 379 (Supplement I), S84, 1997
 19. Stivala LA, Savio M., Quarta S., **Scotti C.**, Pizzala R., Bianchi L., Rossi L., Scovassi I., Prosperi E., and Vannini V. *Effect of β -carotene on cyclin expression and cyclin-dependent kinases activity on human fibroblasts*. SFRR Europe Summer Meeting, Abano Terme, 117, 1997.
 20. Bianchi L., Savio M., Quarta S., Cazzalini O., **Scotti C.**, Rehak L., Vannini V. and Stivala LA. *Effect of β -carotene on cyclin expression and cyclin-dependent kinases activity on human fibroblasts*. 11th European Cell Cycle Conference, Gardone Riviera, 18, 1997.
 21. Stivala LA., Savio M., Cazzalini O., **Scotti C.**, Rehak L., Vannini V., Prosperi E., and Bianchi L. *Effect of β -carotene on cell cycle progression of human fibroblasts*. 26th EEMS Annual Meeting, Workshop on Chromosome instability and cell cycle control, Roma, 78, 1996.
 22. Cazzalini O., **Scotti C.**, Stivala LA., Rehak L., Savio M., Scovassi A.I., Melli R., Pizzala R., Vannini V. and Bianchi L. *Effetto della Zidovudina (AZT) sul DNA mitocondriale di muscolo di fegato e di mitotubi di ratto in coltura*. XXIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Patologia, Milano, 119, 1996.
 23. **Scotti C.**, Stivala LA., Rehak L., Cazzalini O., Savio M., Melli R., Pizzala R., Vannini V. and Bianchi L. *Perossidazione lipidica e danno al DNA mitocondriale in mitocondri ed in epatociti isolati di ratto*. XXIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Patologia, Milano, 47, 1996.
 24. Bianchi L., Stivala LA., Rehak L., **Scotti C.**, Melli R., Pizzala R., Cazzalini O. and Vannini V. *Lipid peroxidation and mitochondrial DNA damage*. IV Congresso Nazionale della Società Italiana di Mutagenesi Ambientale, San Miniato, 88, 1995.
 25. Bianchi L., Stivala LA., Rehak L., **Scotti C.**, Savio M., Pizzala R., Cazzalini O. and Vannini V. *Role of lipid peroxidation in mitochondrial DNA damage*. Journal of Molecular Medicine 73, B34, 1995.

Corsi e workshops

- 2012 Real time-PCR – Applications and news, 11 Giugno 2012, Pavia
- 2011 Biacore and microcal User Meeting, 21-22 Settembre 2011, Centro Congressi Milanofiori, Milano.
- 2009 Corso Magister – Mnemotecniche, Pavia.
- 2009 Minisimposio sulle Nanotecnologie, Dipartimento di Chimica Farmaceutica, Università di Pavia.
- 2008 Summer School on Mathematical Crystallography, Gargnano (Brescia).
- 2005 37th course – Evolving Methods in Macromolecular Crystallography, Ettore Majorana Foundation and Centre od Scientific Culture – International School of Crystallography, Virtual Course, Erice.
- 2005 *Rischio chimico, mutageno e cancerogeno* organizzato dall'Università degli Studi di Pavia.
- 2005 *Master universitario internazionale in medicina molecolare*, organizzato dall'Istituto Universitario di Studi Superiori dell'Università degli Studi di Pavia, 3 Novembre 2005.
- 1998 3rd Siena 2D Electrophoresis Meeting, *From genome to proteome*, Siena, organizzato dall'Università degli Studi di Siena.
- 1998 *Primary Chemotherapy in the Treatment of Breast Cancer*, Cremona, Simposio Internazionale.
- 1998 *Aspetti innovativi per l'analisi di campioni fluorescenti, chemifluorescenti e chemiluminescenti in biologia*, seminario organizzato dalla BioRad.
- 1998 *Pavia Meeting on Nutrition and Cancer*, congresso di tre giorni organizzato a Pavia dalla Lega Italiana Contri i Tumori.
- 1998 *XII Congresso Nazionale “ Associazione Italiana di Immunofarmacologia”*, organizzato dal Policlinico San Matteo e dall'Università degli Studi di Pavia.
- 1998 *CEQ-2000 European Launch Tour*, seminario organizzato da Beckman analytical, Milano.
- 1997-1998 *Principles of Protein Structure using the Internet '97-'98*, corso annuale tenuto dal Departement of Crystallography, Birkbeck College, University of London, con esame finale scritto in lingua inglese e produzione di un progetto in linguaggio HTML dal titolo: *Steroid Hormones Receptors*.
- 1997 *Associazione Italiana Colture Cellulari*, workshop di un giorno.
- 1997 *Evoluzione Molecolare*, corso di quattro giorni, organizzato dalla Associazione Italiana di Genetica.
- 1997 *New Perspectives in Mitochondrial Research*, workshop di quattro giorni organizzato dall'Università di Padova, dall'International Union of Biochemistry and Molecular Biology e dalla Global Network for Molecular and Cell Biology.
- 1997 *European 2-D Electrophoresis Seminar Tour 1997*, Milano, DIBIT, corso di un giorno organizzato dalla Pharmacia-Biotech.
- 1996 *PCR Afternoon*, corso di un giorno organizzato dalla Perkin Elmer.
- 1996 *La Biologia Molecolare-Corso avanzato*, corso di quattro giorni organizzato dalla BioRad.
- 1996 *Geni e Cancro*, corso di tre giorni organizzato dalla Società Genetica Italiana.
- 1996 *Gene localization*, corso di due giorni organizzato dalla Perkin Elmer.
- 1996 *Chromosome instability and cell cycle control*, 26th European Environmental Mutagen Society Annual Meeting Workshop.

Attività di ricerca scientifica

I miei progetti di ricerca principali sono attualmente i seguenti:

1. **Basi strutturali della maturazione dell'affinità anticorpale**
2. **L-asparaginasi di *Helicobacter pylori***
3. **Sviluppo e ingegnerizzazione di anticorpi monoclonali verso la Lp(a)**
4. **Tecniche bioinformatiche per l'analisi di mutazioni puntiformi**

1. Basi strutturali della maturazione dell'affinità anticorpale

Il progetto di ricerca, supervisionato dal Prof. Gherardi, è incentrato sullo studio della maturazione dell'affinità anticorpale e rappresenta la continuazione naturale del lavoro della tesi di dottorato in cristallografia macromolecolare.

Le immunoglobuline (o anticorpi) sono molecole centrali della risposta immunitaria ed è noto che i più potenti anticorpi sono quelli caratterizzati da un incremento dell'affinità per l'antigene, che si producono dopo una ripetuta stimolazione del sistema immunitario. Questo aspetto della risposta immunitaria solleva un enorme interesse a causa dei suoi possibili risvolti terapeutici, dato che la possibilità di modulare a piacimento l'affinità anticorpale potrebbe migliorare radicalmente la performance clinica dei farmaci basati su anticorpi e dei farmaci proteici in generale.

L'incremento dell'affinità anticorpale è un fenomeno prima di tutto genetico. In primo luogo, la ricombinazione genetica che avviene in diverse cellule B fornisce una preliminare libreria di complementarity determining regions (CDR), le regioni delle immunoglobuline deputate al legame con l'antigene e con sequenza aminoacidica altamente variabile. Esse, per quanto a deboli e quindi imperfette per affinità, sono tuttavia in grado di legare antigeni anche molto diversi tra loro. L'efficacia di questa prima linea di difesa è implementata da un dispositivo di tipo evolutivo, definito "maturazione", che esita nella maturazione dell'affinità anticorpale e che consiste in due stadi: l'ipermutazione somatica, in cui la comparsa di mutazioni puntiformi nel DNA determina la sostituzione dei corrispondenti residui aminoacidici a livello dei CDR, e la selezione, in cui, sotto stimolazione antigenica, tra queste diverse soluzioni vengono prescelte solo quelle che hanno l'effetto di migliorare l'affinità dell'anticorpo verso l'antigene, mentre le cellule che portano immunoglobuline con mutazioni deleterie o inutili vengono eliminate. Diversi anni fa, César Milstein e Jefferson Foote hanno indagato le modificazioni che avvengono in topi sottoposti a tre immunizzazioni successive con l'aptene detto 2-fenil-ossazolone coniugato ad un carrier e hanno evidenziato che la maturazione dell'affinità anticorpale si verifica in modo ancora più complesso e raffinato di quanto sopra esposto, coinvolgendo una modulazione della velocità di legame dell'antigene. Infatti, il 2-fenil-ossazolone induce la comparsa di almeno tre diverse classi di anticorpi (I, II, III), ciascuno dei quali formato da una diversa combinazione di catene leggere e pesanti (L e H).

Tutte e tre le classi di anticorpi vanno incontro a maturazione mediante i meccanismi citati di ipermutazione somatica e selezione, ma con modalità diverse. Il principale cambiamento che si verifica durante la maturazione delle Classi I e II, e che determina un aumento della stabilità del legame tra antigene e anticorpo, è un riduzione della velocità di distacco dall'antigene (indicata con koff). Grazie a questa modificazione, l'affinità (il rapporto kon/koff tra la velocità di legame, kon, e quella di dissociazione, koff, delle due molecole) incrementa di circa 100-1000 volte. Non è chiaro tuttavia il motivo dell'esistenza di due diversi tipi di anticorpi (Classi I e II) che vanno incontro allo stesso tipo di maturazione conseguendo apparentemente lo stesso tipo di risultato, ovvero lo stesso livello di affinità. Non è chiaro inoltre perché, a parità di proprietà cinetiche, nella risposta tardiva la Classe II prevalga nettamente sulla prima. Al contrario, la maturazione della Classe III consiste soprattutto in un aumento della velocità con cui l'antigene viene catturato (kon), ma dato che la velocità di distacco non si riduce in modo significativo, l'affinità di legame risulta paragonabile, o lievemente inferiore, a quella delle prime due classi.

Da quanto sopra esposto si evince come la maturazione dell'affinità anticorpale sia in realtà un processo di modificazione strutturale adattativa che si verifica a livello molecolare. Non è ancora noto, tuttavia, quali siano i principi su cui si basano i cambiamenti di struttura che sfociano nelle variazioni cinetiche sopra riportate. Per chiarire questo punto, il progetto si propone di studiare le variazioni della struttura molecolare degli anticorpi

durante la loro maturazione nel sistema sperimentale del 2-fenil-ossazolone.

Allo scopo di evidenziare tratti comuni ai tre processi di maturazione, sono stati scelti dieci anticorpi che, dopo maturazione, presentano lo stesso livello di affinità durante la risposta immunitaria tardiva. In tal modo ci si propone di chiarire da quali fattori strutturali dipenda la variazione della velocità di associazione e di dissociazione del legame antigene-anticorpo.

In una prima fase del progetto, già ampiamente conclusa, tutti i geni codificanti per le regioni variabili della catena leggera (VL) e della catena pesante (VH) di ciascuno dei dieci anticorpi sono stati clonati a partire dagli ibridomi corrispondenti e inseriti in un vettore (pHENIX) dotato di due multiple cloning sites uniti da un linker. In tal modo è stato realizzato un costrutto tipo scFv per ciascun anticorpo. Dopo averne determinato accuratamente la sequenza, essi sono stati successivamente subclonati in pPIC9KE, un vettore di espressione specifico per il lievito *Pichia pastoris*.

Dei dieci costrutti scFv, NQ10/1.12 e NQ16/113.8 (classe III), che differiscono solo per nove mutazioni puntiformi, hanno dato immediatamente livelli di espressione sufficienti per permetterne la cristallizzazione in complesso con il 2-fenil-ossazolone. Sono seguiti studi di diffrazione ai raggi X ai sincrotroni di Daresbury e Grenoble e la determinazione delle corrispondenti strutture, pubblicati nel Journal of Molecular Biology e depositati presso il PDB database (PDB ID: 2cju, 2uud).

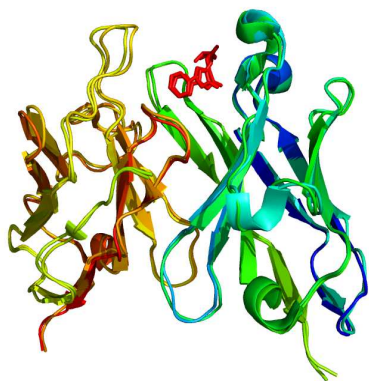


Fig. 1 Rappresentazione a nastro rainbow degli anticorpi NQ10/1.12 e NQ16/113.8 (sovrapposti). In rosso l'aptene.

Al momento, si sono messi a punto i sistemi di espressione per gli 8 scFvs rimanenti subclonando i geni in vettori per l'espressione in cellule di mammifero e in batteri. Sono stati ottenuti cristalli per due ulteriori proteine, e di due di queste (NQ2/16.2 e NQ11/7.12) è stata di recente ottenuta la struttura tridimensionale, in fase di deposizione presso il PDB database. In questo caso, i dati di diffrazione ai raggi X sono stati raccolti presso la European Synchrotron Research Facility di Grenoble (Francia).

2. L-asparaginasi di *Helicobacter pylori*

Una seconda linea di ricerca che si sta rivelando promettente è quella riguardante fattori patogenetici del patogeno umano *Helicobacter pylori*, che si è sviluppata a partire dalle osservazioni di Sommi *et al.* (2002) riguardanti l'inibizione del ciclo cellulare indotta dal filtrato di diversi ceppi di *Helicobacter pylori*. Esso ha portato all'isolamento del fattore responsabile dell'inibizione del ciclo cellulare, la L-asparaginasi. La successiva caratterizzazione biochimica dell'enzima, effettuata in collaborazione con la Prof. Giovanna Valentini, ci ha permesso di dedurre che le sue proprietà sono potenzialmente interessanti dal punto di vista biotecnologico-applicativo in diversi ambiti, da cui il deposito della domanda di brevetto internazionale (PCT/EP N. 2008/006469, Allegato 1).

Al momento sono allo studio mutanti sito-diretti e random allo scopo di isolare varianti interessanti dell'enzima.

3. Sviluppo e ingegnerizzazione di anticorpi monoclonali verso la Lp(a)

Le malattie cardiovascolari nella loro globalità, e la cardiopatia ischemica in particolare, rappresentano la

principale causa di mortalità in Italia. E' ormai assodato che le iperlipidemie sono tra i fattori di rischio maggiormente riscontrati in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, prevalentemente per il loro ruolo pro-aterosclerotico. Accanto ai marcatori lipidici tradizionali (colesterolo totale, colesterolo HDL ed LDL e trigliceridi) recentemente è emerso un nuovo marcatore che sembra contribuire significativamente all'identificazione del rischio, la lipoproteina (a) [Lp(a)]. Uno specifico fenotipo di Lp(a) identifica infatti, insieme ad un'alta concentrazione di Lp(a), il rischio familiare di malattia cardiovascolare Lp(a)-correlato. Questo progetto di ricerca, svolto in collaborazione con la Dott. ssa Livia Visai, è fortemente orientato all'applicazione finale e si propone di sviluppare anticorpi monoclonali anti-Lp(a) ad alta affinità che potranno essere impiegati sia a scopo diagnostico che terapeutico.

Gli elementi innovativi intrinseci al progetto sono diversi. Prima di tutto, esso si propone di sviluppare un farmaco "biologic", ovvero proteico, che rappresenta la categoria più evoluta di farmaci attualmente disponibile. Tra di essi, gli anticorpi monoclonali vengono già impiegati con successo in diverse patologie. Quello sviluppato con questo progetto darà una nuova prospettiva terapeutica nel trattamento dell'iperlipoproteinemia (a), per la quale oggi l'unica soluzione terapeutica è rappresentata dalla plasmaferesi.

Dal punto di vista metodologico, verranno impiegate le più avanzate tecniche di ricerca: phage display, bioluminescenza, modelli transgenici e, tra le ricadute applicative, si avrà la possibilità di sviluppare un nuovo metodo diagnostico. Imprese biotech ad alta tecnologia potrebbero essere interessate all'acquisizione dei brevetti derivati da questo progetto.

Finora sono stati messi a punto, in collaborazione con la Dott. ssa Valentina Pasquetto, i metodi necessari alla purificazione dell'antigene e degli anticorpi, oltre a metodi *in vitro* per la selezione di anticorpi monoclonali basati sulla loro capacità di incrementare l'internalizzazione della Lp(a) da parte di cellule macrofagiche in coltura e sono in corso test per valutare la loro capacità di interferire con l'attività anti-trombolitica della Lp(a) stessa.

4. Tecniche bioinformatiche per l'analisi di mutazioni puntiformi

In collaborazione con il Prof. Cesare Danesino, abbiamo iniziato ad applicare sistematicamente tecniche bioinformatiche per l'analisi dell'effetto di mutazioni puntiformi sul dominio extracellulare di ALK1, una proteina in cui esse possono portare allo sviluppo di una patologia chiamata morbo di Rendu-Osler-Weber o Teleangiectasia Emorragica Ereditaria (Type 2 Hereditary Haemorrhagic Teleangiectasia, HHT-2).

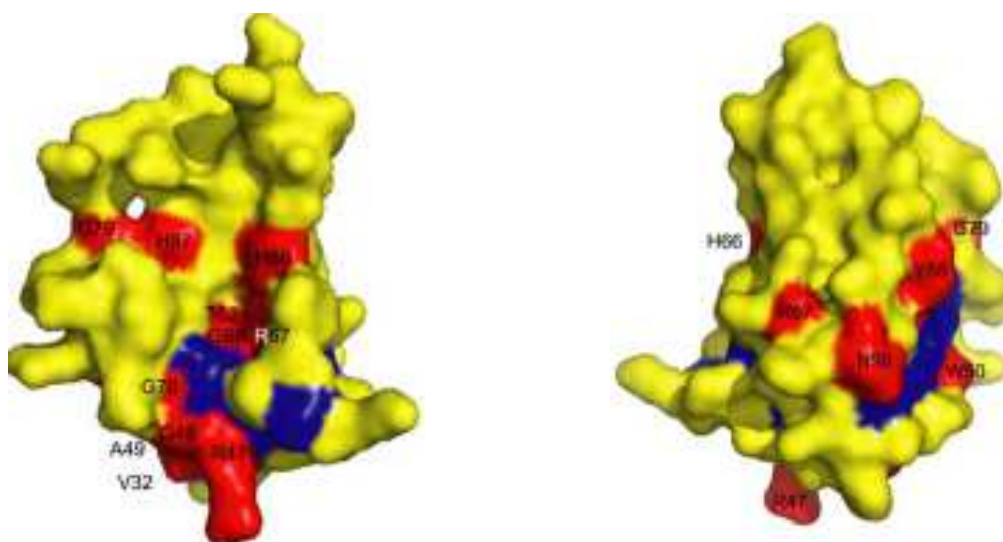


Fig 2. Rappresentazione di siti mutazionali correlati ad HHT-2 sulla superficie concava (a sinistra) e convessa (a destra) di un modello di ALK1 (in giallo). In rosso: siti non -Cys, numerati in base al numero di residuo. In blu: residui di Cys. I siti non-Cys sono raccolti principalmente nei due terzi inferiori della molecola.

Tali metodi, sia sequence-based che structure-based, permettono di analizzare il ruolo strutturale delle mutazioni, suggerendo il loro effetto sul folding, sulla struttura della proteina e sulla possibilità di interferire con il legame con un ligando, portando così ad avanzare ipotesi sulle specifiche alterazioni da esse indotte e aiutando nella pianificazione di esperimenti di verifica in vitro e in vivo. Al momento, il lavoro ha già portato a una pubblicazione congiunta e si stanno disegnando esperimenti che verranno svolti in stretta collaborazione tra i due laboratori.

Peer reviewing

E' stata invited reviewer per le seguenti riviste scientifiche:

- **Applied Biochemistry and Biotechnology**
- **Disease Markers**
- **Journal of Crystal Growth**
- **Current Medicinal Chemistry**
- **World Journal of Microbiology and Biotechnology**
- **Molecular and Cellular Biochemistry**
- **Journal of Basic Microbiology**
- **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**

E' stata invitata come peer-reviewer da:

- MIUR (2012)

E' stata peer-reviewer per:

- Romanian National Council for Scientific Research (2012).

Finanziamenti

2012	Primo Premio Start-cup Lombardia, settore Life Science per lo spin-off Ardis S.r.L..
2012	PRIN 2010-2011 Nanomed (team member), codice progetto 2010FPTBSH, coordinatore Prof. Giuseppe Vasapollo
2012	Contratto di ricerca con Novartis per ricerche di immunologia molecolare (in via di stesura)
2010	Bando MISE-ICE-CRUI 2010, Progetto n. 166, Anticorpi anti-Lp(a) a scopo diagnostico e terapeutico
2010	Bando Dote Ricerca – Regione Lombardia
2008	Premio Ricerca.tissimi per la ricerca e l'innovazione – Regione Lombardia
2004	Membro di unità PRIN 2004, codice 2004064334_005, responsabile Prof. Gianni Marone, coordinatore locale Prof Vanio Vannini

Collaborazioni nazionali

- Parco Tecnologico Padano, Lodi, John Williams, Laura Rossetti, Piera Galba
- Istituto Tumori di Genova, Camillo Rosano, Marco Ponassi
- Università di Genova, Andrea Spallarossa
- Università di Modena, Silvia Franchini
- Università di Firenze, Annarosa Arcangeli
- Università di Parma, Ovidio Bussolati, Saverio Tardito

Collaborazioni internazionali

- Università di Matanzas (Cuba) nell'ambito del programma CICOPS e del progetto di sviluppo di nuove forme mutate di L-asparaginasi, Madyu Matos Trojillo, Yanet Cazana Martines.
- Università di Cambridge, Growth Factor Group, Ermanno Gherardi, Luisa Iamele, Hugo DeJong
- Università di Cambridge, Department of Biochemistry, Victor Bolanos Garcia.
- TUM, Monaco, Mathias Heikenwaelder, Markus Gerhard
- Department of Biomedicine, University Hospital Basel, Basilea, Giandomenica Jezi, Giulio Spagnoli
- University Medical Center Goettingen, Georg-August University, Institute of Human Genetics, Ashraf U. Mannan

Attività didattica

Corsi:

- **Illustrazione di alterazioni fisiopatologiche con l'ausilio del computer** per il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia (ADE, 1 CFU) dall'Anno Accademico 2000-2001 ad oggi (dal 2011-2012 senza CFU associato).
- **Biotecnologie immunologiche** per il Corso Integrato di Diagnostica di Laboratorio e Igiene del Corso di Laurea Specialistica in Biotecnologie (3 CFU) dall'anno accademico 2004-2005 ad oggi.
- **Fisiopatologia generale** per il Corso Integrato di Medicina dello Sport del Corso di Laurea in Scienze Motorie (2.5CFU) negli Anni Accademici 2008-2009 e 2009-2010.
- **Fisiopatologia generale** per il Corso Integrato di Patologia e Immunologia Generale II del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dall'Anno Accademico 2010-2011 (3CFU).
- **General Pathophysiology** per il Corso Integrato di Pathology and General Immunology del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia (Harvey) in lingua inglese dall'Anno Accademico 2011-2012.

Negli anni 2000-2004 mi sono dedicata a svolgere regolarmente esercitazioni di Immunologia molecolare per gli studenti del corso di Medicina e Chirurgia.

Nel 2003 ho vinto il concorso per un'attività di collaborazione a programmi di tutorato per Patologie di Funzioni Integrate (Fisiopatologia) per gli studenti del 3° anno del corso di Medicina e Chirurgia. Il programma procede tuttora con il nome di **Illustrazione di alterazioni fisiopatologiche con l'ausilio del computer** (vedi sopra).

Nel 2003 ho inoltre lavorato come docente al corso organizzato dal Consorzio Italiano per la Ricerca Medica (CIRM, Milano): *Le nuove professionalità per lo sviluppo di beni e servizi nel settore agroalimentare – Produzioni vegetali/animali, filiere di trasformazione –con l'uso di tecnologie biologiche: il biotecnologo agroalimentare* (19/12/2002 - 28/08/2003), occupandomi dell'insegnamento dei moduli: *Metodi per la produzione di proteine ricombinanti e Anticorpi monoclonali*.

Dal 2010 è membro del Collegio Docenti del corso di dottorato in Scienze della vita, corso in GENETICA, BIOLOGIA MOLECOLARE E CELLULARE, presso l'Università di Pavia.

Per l'A.A. 2012-2013 è coordinatore del secondo anno, secondo semestre del Corso di Laurea specialistica interfacoltà in Biotecnologie.

Tesi di laurea di cui è stata o è curatrice e/o correlatrice

Dott. ssa Luisa Iamele
 Dott. ssa Eleonora Uberti Foppa
 Dott. ssa Francesca Sterni
 Dott. Giuseppe Celesti
 Dott. ssa Maria Valentina Paschetto
 Dott. Ignazio Di Maida
 Dott. Daniele Covini
 Dott. Marco Rinaldi
 Dott. ssa Maria Granato
 Dott. ssa Erika Tarasco
 Dott. ssa Cindy Calero
 Dott. ssa Szandra Brambilla

Tesi IUSS di cui è stata correlatrice

Dott. Luca Vecchia

Tesi di dottorato di cui è stata o è curatrice

Dott. ssa Paola Mignosi

Dott. ssa Luisa Iamele

Dott. ssa Donata Cappelletti

Dott. ssa Maria Valentina Paschetto

Dott. Daniele Covini

Tesi di Specializzazione (in corso)

Dott. Luca Vecchia

Tesi di laurea di cui è stata controrelatrice

Dott. ssa Giorgia Giacomazzi

Dott. ssa Nakeva Zulieta

Altre sessioni di laurea di cui è stata componente di commissione

Laurea specialistica in biotecnologie mediche e farmaceutiche, 22 Giugno 2012

Laurea in biotecnologie, 22 Giugno 2012

Certificato di Domanda di Deposito di Brevetto



Empfangsbescheinigung
 Receipt for documents
 Récépissé de documents

Postal Address:
 60255 Munich
 DEUTSCHE
 PATENT-ANWÄLTE
 Tel. +49 (0)89 3369-0
 Fax +49 (0)89 3369-4465

12/VIII/2008

CRIPPA Paolo Ernesto

d/o JACOBACCI & PARTNERS S.p.A.
 Via Senato, 8
 I-20121 MILANO
 Italy

PCT/EP 2008/ 006465

International
 Application No.
 PCT/EP 2008/006465

06 AUG 2008

Day of Receipt
 Date de réception

E070004-VCR

Code of the receiving/submitting
 Applicant's representative's office
 Référence de l'intermédiaire ou du
 distributeur

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA

Applicant
 Applicant
 Demandeur

05.08.2008

Date
 Date

The European Patent Office hereby acknowledges the receipt of the following documents:
 L'Office européen des brevets reconnaît la réception des documents indiqués ci-dessous.

A. International Application/International application
 Demande internationale

- Form
Formulaire
- Description (with/without claims)
Description (avec/sans revendications)
- Priority documents
Documents de priorité
- Acknowledgement
Avis de dépôt
- Amendment
Demande de modification
- Sequence listing of the invention
Liste de séquences de l'invention
- Drawing
Dessin

B. Request Documents/Accompanying documents/
 Documents joints

- Description under cover of attorney
Description sous pli de l'avocat
- Copy of general power of attorney
Copie du pouvoir général
- Priority documents
Documents de priorité
- Fee for the description
Frais de dépôt de la description
- Acknowledgement
Avis de dépôt

Seal/signatures (if any) on the documents
 Cachet/signatures (s'il y a lieu) sur les documents

Statement as to the identity of the copy with
 the sequence listing at Box No. IX(a)

The physical documents and annexes received on the date indicated below. The acknowledgment is valid only if the date indicated below. No check was made or receipt that the number of sheets indicated in the check list does not exceed the PCT Request limit of 100 sheets. This application has been assigned the above-indicated application number.
 Les documents physiques et annexes reçus le jour indiqué ci-dessous. L'avis de dépôt n'est valable que si la date indiquée ci-dessous. Aucune vérification n'a été faite ou réception que le nombre de feuilles indiqué dans la liste de vérification ne dépasse pas la limite de 100 feuilles de la demande de brevet. Cette demande a été affectée au numéro de demande de brevet ci-dessus.

Director of the Office
 Directeur de l'Office

Europäische Patentamt
 European Patent Office
 Office européen des brevets
 60255 München
 A. Köhler