

ANDREA GRAZIANI

Nato a Livorno residente a Torino
Professore ordinario di Biochimica (BIO/10)

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Tel.: 0321 660 619 Fax: 0321 620 420
E-mail: andrea.graziani@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 1996-200: Ricercatore Universitario di Biochimica, presso Dip. Genetica, Biologia e Biochimica, Univ. di Torino; 2000-2006: Professore associato presso Dip. Scienze Mediche, Univ. del Piemonte Orientale A. Avogadro; dal 2006: Professore Ordinario

INSEGNAMENTI:

Cdl Medicina e Chirurgia: Biologia Molecolare (dal 2006); Meccanismi biochimici dell'azione ormonale (2005-2007); Biochimica cellulare e dei tessuti (2004-2008);
cdl Biotecnologie: Biochimica (dal 2003), Laboratorio di Tecnologie Biochimiche (dal 2003), Biologia Molecolare (2009)
cdl Biotecnologie Specialistiche/Magistrali: Biologia molecolare nei Corsi Integrati di Genomica Funzionale e di Medicina Rigenerativa (dal 2009); Metodologie biochimiche ed Elementi di analisi proteomica (2006-2008); Biochimica Clinica (2006-2008)
cdl Tecnico Laboratorio Biomedico: Biochimica, Biochimica e biologia molecolare clinica (1999-2006)

CURRICULUM:

1982: Laurea in Scienze Biologiche presso l'Università di Pisa (Tesi presso Dip. di Biochimica, Biofisica e Genetica). Voto di laurea: 110/110 con lode.
1983-1986: Borsista nel programma di Specialista in Ricerca Farmacologica, presso il laboratorio di Enzimologia (Dir.: Dr. Mario Salmona) dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan
1986-1990: "Post-doctoral Fellow", rispettivamente dell' *Unione Europea* (1986-87), *American Heart Association* (1987-1989) e della *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (1989-1990) nel laboratorio del Prof. Lewis C. Cantley presso il Physiology Department, Tufts University Medical School, Boston (USA).
1991-1995: "Senior scientist" a contratto, nel laboratorio del Prof. Paolo Comoglio, presso il Dip. di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, sez. Istologia, dell' Università di Torino.
1996-2000: Ricercatore universitario di Biochimica presso il Dipartimento di Genetica, Biologia e Biochimica dell'Università di Torino.
2000- 2005: Professore Associato di Biochimica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia e Dip. Scienze Mediche dell'Università del Piemonte Orientale Amedeo Avogadro, Novara
dal 2006: ibidem Professore Ordinario di Biochimica
dal 2000: Responsabile del laboratorio di "Trasduzione del segnale"

Socio ordinario della *Royal Biochemical Society (UK)*, della *Endocrine Society (USA)*, della *Società Italiana di Biochimica (SIB)* della *Associazione Biologia Cellulare e Differenziamento (ABCD)* .

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Ruolo di lipide chinasi (diacilglicerolo chinasi, fosfatidilinositolo 3-chinasi) nella trasduzione del segnale oncogenico e infiammatorio; meccanismi di trasduzione del segnale oncogenico/pro-invasivo; meccanismi di trasduzione del segnale di recettori per chemochine; ruolo di ghrelina e des-acil ghrelina nel differenziamento e nella protezione anti-atrofica del muscolo scheletrico; ghrelina e des-acil ghrelina come fattori cardioprotettivi.

TEMI CORRENTI DI RICERCA.

Studio del ruolo e del meccanismo di attivazione di Diacilglicerolo chinasi (DGKa) nella trasduzione del segnale di fattori di crescita, dell'adesione e nella trasformazione tumorale indotta da oncogeni con attività tirosina chinasi. Nel nostro laboratorio abbiamo dimostrato che: DGKa è stimolata in seguito a attivazione di fattori di crescita quali HGF-R, VEGF-R, EGF-R e Alk fornendo la prima dimostrazione di una regolazione extracellulare di questo enzima che genera acido fosfatidico, un potenziale "secondo messaggero"; l'inibizione specifica di DGKa, sia farmacologia che mediante espressione di un mutante dominante negativo o RNA interferenti, è necessaria nella trasduzione del segnale dei fattori di crescita e oncogeni; Linee attualmente in corso: caratterizzazione delle vie di segnalazione regolate da DGKa, con particolare attenzione alla regolazione della migrazione cellulare e della progressione metastatica delle cellule tumorali. Generazione di reagenti molecolari e cellulari (RNA-interferenti in plasmidi lentivirali, mutanti di DGKa costitutivamente attiva in vettori virali di espressione) per la dimostrazione del ruolo di DGKa nei meccanismi di trasformazione tumorale e acquisizione del fenotipo metastatico *in vivo* e per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche anti-tumorali; sviluppo di anticorpi monoclonali contro DGKa; sviluppo di saggi enzimatici in fase solida per lo screening in high-throughput di librerie molecolari per l'identificazione di nuovi inibitori di DGKa. Queste ricerche sono previste nell'ambito di finanziamenti da parte del Ministero della Istruzione, Università e Ricerca (FIRB bando "negoziale" 2001 e PRIN bandi 2000, 2002, 2003, 2005, 2007; PNR 2005), dell'AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) nel 2003 e 2007-2010, dell'AICR (International Agency for Cancer Research, Glasgow) 2004, della Fondazione CARIPLO (2005-2006 e 2007-2008) e della Regione Piemonte-CIPE (2002-2004) e Regione Piemonte-Ricerca Sanitaria (2000-2009)

Studio dell'attività di grelina/grelina deacilata nel cuore e nel muscolo scheletrico. Nel nostro laboratorio abbiamo dimostrato che ghrelina e ghrelina deacilata inibiscono la morte cellulare *in vitro* di cardiomiociti e cellule endoteliali mediante attivazione di un nuovo recettore non ancora identificato. Linee di ricerca attualmente in corso: sulla base di queste osservazioni: a) Caratterizzazione dell'attività differenziativa di grelina deacilata e grelina in cellule di mioblasto scheletrico *in vitro*; b) Identificazione e clonaggio del nuovo recettore cardiaco e muscolo-scheletrico di grelina/grelina deacilata mediante strategie bioinformatiche, screening di enoteche di espressione cardiache e muscolo scheletrico, e screening funzionali in linee cellulari esprimenti recettori orfani; c) Studio della funzione di ghrelina nel differenziamento e nella fisiopatologia del muscolo cardiaco e scheletrico, mediante l'analisi di topi knock out per il gene della ghrelina (in collaborazione con il Prof. Roy Smith, Dept. of Cell Biology, Baylor College of Medicine, Houston, USA), mediante l'analisi dell'espressione di ghrelina e dei suoi recettori durante lo sviluppo, in modelli di rigenerazione muscolo-scheletrica (in collaborazione con il Prof. Giulio Cossu, Centro per lo studio delle cellule staminali, IRCS S. Raffaele, Milano), in modelli di cardiomiopatie ischemiche e ipertrofiche (in collaborazione con il Prof. Molinari, laboratorio di Fisiologia del Dip. di Scienze Mediche, Novara) e mediante generazione di topi transgenici sovraesprimenti grelina nel muscolo scheletrico o cardiaco (in collaborazione con il laboratorio dei Proff. Tarone e Silengo, Dip. di Genetica, Biologia e Biochimica dell'Università di Torino).

Queste ricerche sono previste nell'ambito di finanziamenti da parte della MIUR (Cofin 2003/2004), Regione Piemonte, Fondazione CARIPLO e Telethon.

SELECTED PUBLICATIONS

HIRSCH FACTOR COMPLESSIVO (N° ARTICOLI CITATI ALMENO N° VOLTE): 21

TOT CITAZIONI RICEVUTE: 4.800 CITAZIONI/ARTICOLO: 102

Chianale F., Rainero E., Cianflone C., Bettio V., Pighini A., Porporato P., Filigheddu N., Serini G., Sinigaglia F., Baldanzi G., **Graziani A. Diacylglycerol Kinase α mediates HGF-induced Rac Activation and membrane Ruffling by regulating atypical PKC and RhoGDI**
Proc.Natl.Acad.Sci. USA, 2010, in press

Baldanzi G., Alchera E., Imarisio C., Gaggianesi M., Dal Ponte C., Nitti P., Domenicotti C., Van Blitterswijk W. J., Albano E., **Graziani A.***, and Carini R.* * *shared last-authorship* **Negative Regulation of diacylglycerol kinase theta mediates adenosine-dependent hepatocyte preconditioning**
Cell Death and Differentiation, 2010 in press

Filigheddu F., Gregnanin I., Porporato E.P., Surico D., Perego B., Galli L., Patrignani C., Graziani A. and Surico N.
Differential expression of microRNAs between eutopic and ectopic endometrium in ovarian endometriosis
Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010 in press

Erriquez J, Bernascone S, Ciarletta M, Filigheddu N, **Graziani A**, Distasi C. **Calcium signals activated by ghrelin and D-Lys(3)-GHRP-6 ghrelin antagonist in developing dorsal root ganglion glial cells.**
Cell Calcium. 2009, 46:197-208

Yang JS, Gad H, Lee S, Mironov A, Zhang L, Beznoussenko GV, Valente C, Turacchio G, Bonsra AN, Du G, Baldanzi G, **Graziani A**, Bourgoin S., Frohman MA, Luini A and Hsu VW. **COPI vesicle fission: a role for phosphatidic acid and insight into Golgi maintenance**
Nature Cell Biol (2008) 10:1146-53

Baldanzi G, Cutrupi S, Chianale F, Rainero E, Porporato P, Gnocchi V, Filigheddu N, Blitterswijk WJ, Parolini O, Bussolino F, Sinigaglia F, **Graziani A. Diacylglycerol kinase- β phosphorylation by Src on Tyr 335 is required for activation, membrane recruitment and HGF induced cell motility**
Oncogene (2008) **27**, 942-956

Guidetti GF, Lova P, Bernardi B, Campus F, Baldanzi G, **Graziani A**, Balduini C, Torti M. **The Gi-coupled P2Y12 receptor regulates diacylglycerol-mediated signaling in human platelets.**
J Biol Chem. (2008) **283**:28795-805

Chianale F., Cutrupi S., Rainero E., Baldanzi GL., Porporato P.E., Traini S., Filigheddu N., Gnocchi V., Santoro M., Parolini O., Sinigaglia F., **Graziani A. Diacylglycerol kinase- β mediates HGF-induced epithelial cell scatter by regulating Rac activation and membrane ruffling.**
Molecular Biology of the Cell (2007) **18**, 4859-4871

Filigheddu N, Gnocchi V, Coscia, Cappelli, Porporato P, Taulli R, Traini S, Baldanzi G, Chianale F, Cutrupi S, Arnoletti, Ghè C, Fubini A, Surico N, Sinigaglia F, Ponzetto P, Muccioli GP, Crepaldi T, **Graziani A Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of c2c12 skeletal muscle cells**
Molecular Biology of the Cell (2007) **18**:986-94

Carini R. Alchera E., Baldanzi GL, Piranda D., Splendore D, Cesaris G., Saraceni, **Graziani A.**, Albano E. **Role of p38 MAPK in Glycine-induced hepatocyte resistance to hypoxic injury**
Journal of Hepatology (2007) 6(4):692-9.

Filigheddu N, Cutrupi S., Porporato P.E., Riboni F., Baldanzi G., Chianale F., Fortina E., Piantanida P., De Bortoli M., Vacca G., **Graziani A.**, Surico N. **Diacylglycerol Kinase alpha is Required for HGF-induced Invasiveness and Anchorage-independent Growth of MDA-MB-231 Breast Cancer Cells.**
Anticancer Res. (2007) 27:1489-92.

- Coltella N, Rasola A, Nano E, Bardella C, Fassetta M, Filigheddu N, **Graziani A**, Comoglio PM, Di Renzo MF **p38 MAPK turns HGFhepatocyte growth factor to a death signal that commits ovarian cancer cells to chemotherapy-induced apoptosis.**
International Journal of Cancer. (2006)118,:2981-90
- Bacchiocchi R, Baldanzi G, Carbonari D, Capomagi C, Colombo E, van Blitterswijk WJ, **Graziani A**, Fazioli F.**Activation of Dgk α is critical for the mitogenic properties of anaplastic lymphoma kinase.**
Blood (2005) 106:2175-82
- Baldanzi G., Miiola S., Cutrupi S., Filigheddu N., van Blitterswijk, J.W., Sinigaglia F., Bussolino F., **Graziani A.** **Activation of Diacylglycerol kinase- α is required for VEGF-induced angiogenic signaling *in vitro*.**
Oncogene, (2004) **23**:4828-38
- Carini R, Grazia De Cesaris M, Splendore R, Baldanzi G, Nitti MP, Alchera E, Filigheddu N, Domenicotti C, Pronzato MA, **Graziani A**, Albano E. **Role of phosphatidylinositol 3-kinase in the development of hepatocyte preconditioning**
Gastroenterology , (2004) **127** :914-23
- G. Baldanzi, N. Filigheddu, S. Cutrupi, F. Catapano, S. Bonisconi, A. Fubini, D. Malan, G. Baj, R. Granata, F. Broglio, M. Papotti, N. Surico, F. Bussolino, J. Isgaard, R. Deghenghi, F. Sinigaglia, M. Prat, G. Muccioli, E. Ghigo, and **A. Graziani** **Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT.**
Journal of Cell Biology. (2002) **159**: 1029-1037
- Cassoni P, Papotti M, Ghè, Catapano, Sapino, Deghenghi, T. Reissmann, E. Ghigo, **A. Graziani**, G. Muccioli **Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues and analogues in human breast carcinomas and cell lines**
J Clin Endocrinol Metab (2001) **86**:1738-45
- Cassoni P, Sapino A, Munaron L, Deaglio S, Chini B, **Graziani A.**, Ahmed A., Bussolati G. **Activation of functional oxytocin receptors stimulates cell proliferation in human trophoblast and choriocarcinoma cell lines.**
Endocrinology (2001) **142**:1130-6
- Cutrupi S, Baldanzi G, Gramaglia, Maffè, Schaap D, van Blitterswijk W, Bussolino F, Comoglio PM and **Graziani A.** **Src-mediated activation of α Dgk is required for HGF-induced cell motility.**
EMBO Journal, (2000) **19**, 4614-4622
- Graziani, A.**, Galimi, F, Medico E, Cottone, E., Gramaglia, D., Boccaccio, C., Comoglio, P.
The HIV-1 Nef protein interferes with Phosphatidylinositol 3-kinase activation.
Journal of Biological Chemistry (1996), **271**, 6590-3
- Dong Qiang G, **Graziani A**, Garlanda C, De Calmanovici, Rosa W, Arese M, Soldi R, Vecchi A, Mantovani A, Bussolino F.
Anti-tumor activity of cytokines against mouse opportunistic vascular tumors.
International Journal of Cancer, (1996) **65**, 700-8
- Ponzetto C, Bardelli A, Zhen Z, Maina F, dalla Zonca P, Giordano S, **Graziani A**, Panayotou G, Comoglio P. **A multifunctional docking site mediates signalling and transformation by the Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor (HGF/SF) receptor family.**
Cell, (1994) **77**, 261-271
- Soldi, R., **Graziani, A.**, Benelli, R., Bosia, A., Aldini, A., Bussolino, F. **Oncostatin M activates Phosphatidylinositol 3-kinase in Kaposi Sarcoma cells.**
Oncogene (1994) **9**, 2253-60
- Graziani, A.**, Gramaglia, D., dalla Zonca, P., Comoglio, P. **Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor activates the Ras-Guanine Nucleotide Exchanger.**
Journal of Biological Chemistry (1993), **268**, 9165-8

Graziani A, Ling L, Endemann G, Carpenter C, Cantley LC Purification and characterization of Human Erythrocyte Phosphatidylinositol 4-kinase. Phosphatidylinositol 4-kinase and Phosphatidylinositol(3)-monophosphate 4-kinase are distinct enzymes.

Biochemical Journal (1992) **284**, 39-45

Cantley, L.C., Auger, K.R., Carpenter, C., Duckworth, B., **Graziani, A.**, Kapeller, R., Soltoff, S.
Oncogenes signal transduction

Cell (1991) **64**, 281-302

Graziani, A., Gramaglia, D., Cantley, L.C., Comoglio, P. The Tyrosine-phosphorylated Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Receptor Associates with Phosphatidylinositol 3-kinase.

Journal of Biological Chemistry (1991) **266**, 22087-22090

Endemann E, **Graziani A**, Cantley LC **A monoclonal antibody distinguishes two types of PI 4-kinase.**

Biochemical Journal (1991) **273**, 63-66

Yamamoto K, **Graziani A**, Carpenter C, Cantley LC, Lapetina E. **A novel pathway for the formation of Phosphatidylinositol(3,4)-bisphosphate: phosphorylation of Phosphatidylinositol(3)-monophosphate by Phosphatidylinositol (3)-monophosphate 4-kinase.**

Journal of Biological Chemistry (1990) **265**, 22086-9