

## Marisa GARIGLIO

Nata a Poirino (TO), residente a Poirino (TO)  
Professore ordinario  
MED/07 Microbiologia e microbiologia clinica

Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Tel.: 0321 660 649 Fax: 0321 620 421  
E-mail: marisa.gariglio@med.unipmn.it

**CARRIERA ACCADEMICA:** 1998-2001: Professore associato non confermato; 2001-2002: Professore associato confermato; 2002-2005: Professore straordinario; dal 2005 Professore ordinario.

**INSEGNAMENTI.** Dal 1998 Microbiologia e microbiologia clinica.

**CURRICULUM.** Nel 1984 si laurea in Scienze Biologiche e nel 1990 in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Torino.

Nel 1991-92 trascorre un periodo di 2 anni presso il laboratorio diretto dal Dr. Z. Dembic nel Dipartimento di Biologia Molecolare della Hoffmann La Roche di Basilea.

Nel 1994 consegue il titolo di Dottore di Ricerca in Immunologia; nel 1995 viene nominata Ricercatore Universitario per il raggruppamento disciplinare MED/07 (Microbiologia e Microbiologia Clinica) e prende servizio presso il Dipartimento di Scienze Mediche, laboratorio di Virologia, dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale "A.Avogadro".

Nel 1998 è risultata inclusa fra i vincitori del concorso nazionale a posti di Professore Universitario II fascia

Nel 2000 è risultata idonea alla valutazione per un posto di Professore Universitario di ruolo di I fascia per il settore scientifico-disciplinare MED/07.

Dal 2005 è Coordinatore del Dottorato di ricerca in "Medicina clinica e sperimentale".

**CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA.** Ruolo del gene interferon-inducibile IFI16 nello sviluppo del processo infiammatorio e angiogenetico; analisi della presenza dell'infezione da papillomavirus e dell'espressione del gene interferon-inducibile IFI16 nello sviluppo delle neoplasie del distretto testa-collo; studio dei processi patogenetici associati allo sviluppo dell'Epidermodisplasia verruciforme; studio dei meccanismi patogenetici dei papillomavirus cutanei.

### **TEMI CORRENTI DI RICERCA.**

*Ruolo del gene interferon-inducibile IFI16 nello sviluppo del processo infiammatorio e angiogenetico.* Il gene IFI16 appartiene alla famiglia genica interferon-inducibile HIN200. L'attività antiproliferativa di questi geni mediata dall'interazione con le proteine oncosoppressorie pRb e p53 è stata ampiamente dimostrata. Analisi in immunistochemica condotte su sezioni di tessuti umani hanno evidenziato che la proteina IFI16 è espressa in maniera specifica nelle cellule endoteliali, nei linfociti e nelle cellule basali proliferanti degli epitelii. Soprattutto negli epitelii pavimentosi stratificati, come laringe, cervice e cute l'espressione di IFI16 è elevata nello strato basale proliferante, con una graduale riduzione che si accompagna al processo di differenziamento cellulare. Questi dati suggeriscono una stretta correlazione tra l'espressione di IFI16 ed il controllo dei processi di proliferazione e differenziamento in vivo. Per studiare la funzione di IFI16 nelle cellule endoteliali e nei cheratinociti, dove è naturalmente espresso, è stato messo a punto un sistema di infezione con herpesvirus ricombinanti difettivi per la replicazione in grado di trasdurre

con alta efficienza un gene esogeno in cellule primarie difficilmente trasfettabili. Questo modello sperimentale costituito da cellule endoteliali umane primarie ha permesso di dimostrare la capacità di IFI16 di inibire la proliferazione e la formazione di strutture simil-capillari. L'attività antiangiogenetica di IFI16 risultava significativamente inibita nelle cellule endoteliali esprimenti le oncoproteine E6/E7 di HPV16, in grado di inibire l'azione di p53 e pRb. La proteina IFI16 viene indotta nelle cellule endoteliali in seguito a stress ossidativo. L'aumento dei livelli di IFI16 è dovuto ad un accumulo della proteina e non ad una aumentata trascrizione del gene. In linea con i dati già presenti in letteratura, l'induzione di IFI16 da stress ossidativo determina un aumento dell'attività trascrizionale della p53. Questi risultati nel loro insieme dimostrano un nuovo ruolo di IFI16 nella modulazione del processo angiogenetico e della risposta infiammatoria.

*Analisi della presenza dell'infezione da papillomavirus e dell'espressione del gene interferon-inducibile IFI16 nello sviluppo delle neoplasie del distretto testa-collo.* In collaborazione con la Clinica Otorinolaringoiatrica e la Sezione di Anatomia Patologica del nostro Dipartimento, abbiamo analizzato la presenza dell'infezione da papillomavirus umani (HPV) in una serie di carcinomi squamosi del distretto testa-collo. La presenza di HPV è stata correlata con l'espressione del gene interferon-inducibile IFI16 e della proteina di Retinoblastoma pRb, con il grado di proliferazione ed il follow-up dei pazienti. I risultati ottenuti hanno evidenziato che esiste una correlazione significativa tra espressione di IFI16 e basso indice di proliferazione del tumore. Inoltre, i tumori con elevata espressione di IFI16 erano positivi per la presenza del genoma di HPV nel 90% dei casi con una prognosi mediamente più favorevole. Nell'insieme i risultati ottenuti indicano che, come già dimostrato per il carcinoma prostatico e mammario, l'inibizione dell'espressione del gene interferon-inducibile IFI16 è associata alla perdita del controllo della proliferazione ed alla progressione in senso neoplastico. A conferma di questi dati, sono state eseguite delle indagini in vitro su una serie di linee cellulari derivate da HNSCC, denominate HNO. L'espressione di IFI16 in una linea tumorale null, denominata HNO136, determina una significativa inibizione della crescita tumorale e della tumoreigenicità in vitro.

*Studio dei processi patogenetici associati allo sviluppo dell'Epidermodisplasia verruciforme.* Studio dei processi patogenetici associati allo sviluppo dell'Epidermodisplasia verruciforme. In collaborazione con la Clinica Dermatologica del Dipartimento di Scienze Mediche e con l'Istituto Pasteur di Parigi, è stato studiato un paziente affetto da Epidermodisplasia verruciforme (EV), una rara malattia su base genetica caratterizzata da elevata suscettibilità verso gli HPV cutanei e presenza di lesioni cutanee multiple di tipo benigno con frequente degenerazione maligna. Sono state eseguite indagini immunologiche, virologiche e genetiche che hanno permesso la caratterizzazione di questo paziente che è risultato tipico dal punto di vista dell'infezione con HPV cutanei, ma atipico dal punto di vista immunologico e genetico. Il paziente presenta infatti un deficit cronico di linfociti CD8+, contrariamente a quanto riportato in letteratura che associa questa malattia ad un deficit di linfociti CD4+. L'analisi genetica per la ricerca delle mutazioni nei geni EVER1 e EVER2, recentemente associata a questa malattia, eseguita in collaborazione con l'Istituto Pasteur di Parigi non ha evidenziato mutazioni rilevanti nella sequenza genica. Nell'insieme i risultati ottenuti hanno evidenziato, per la prima volta, una variante della forma classica di Epidermodisplasia verruciforme. Da questo paziente sono state ottenute delle linee primarie di cheratinociti, fibroblasti e cellule linfoidi, che verranno utilizzate per una serie di indagini indirizzate a chiarire i meccanismi molecolari responsabili dell'aumentata sensibilità verso HPV, soprattutto in associazione alle radiazioni ultraviolette UV-B, secondo principale fattore di rischio nei processi patogenetici associati ad EV.

*Studio dei meccanismi patogenetici dei papillomavirus cutanei.* L'attività delle oncoproteine virali E6/E7 dei papillomavirus umani (HPV) sulla modulazione dell'espressione di proteine cellulari coinvolte nel processo infiammatorio e angiogenetico è scarsamente nota, soprattutto per quanto riguarda i genotipi a tropismo cutaneo. A questo proposito è stato allestito un modello sperimentale in vitro costituito da cheratinociti umani primari sovraesprimenti, mediante infezione con retrovirus

ricombinanti, le oncoproteine E6/E7 di vari genotipi di HPV cutanei e di HPV16 come prototipo dei genotipi mucosali "high risk". E' stata quindi valutata l'espressione e produzione di una serie di linfocine e/o chemochine infiammatorie, e l'attivazione di enzimi quali la cicloossigenasi-2 (COX-2) e l'enzima iNOS produttore di ossido nitrico. I risultati ottenuti evidenziano che il genotipo cutaneo HPV 5 induce l'espressione di IL-8, MCP-1, ICAM-1, COX-2 e iNOS; al contrario il genotipo mucosale HPV16 inibisce la produzione di IL-8 e MCP-1 e non altera in modo significativo l'espressione di ICAM-1, COX-2 e iNOS.

I risultati ottenuti evidenziano chiaramente che le oncoproteine E6 ed E7 di HPV5, ma non di HPV16, aumentano l'espressione di geni proinfiammatori. Nell'insieme questi dati mettono in luce una netta differenza nel comportamento biologico in vitro dei genotipi cutanei (HPV5) rispetto ai mucosali (HPV16) che concorda con la scarsa attività cancerogena dei cutanei rispetto ai mucosali in vivo. Inoltre, la notevole attività pro-infiammatoria dei genotipi cutanei conferma, a livello molecolare, i dati epidemiologici esistenti che coinvolgono questi virus nello sviluppo di malattie infiammatorie cutanee come la psoriasi.

#### **PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI.**

- No indications for HPV involvement in the hypertrophic skin lesions of a Darier disease case without ATP2A2 gene mutations. Borgogna C, Zavattaro E, Dell'Oste V, Mondini M, Valente G, Colombo E, Weissenborn S, Leigheb G, Landolfo S, Gariglio M. *J Cutan Pathol.* 2009 Sep;36(9):1005-9.
- Expression of the interferon-inducible proteins MxA and IFI16 in liver allografts. Borgogna C, Toniutto P, Smirne C, Azzimonti B, Rittà M, Avellini C, Fabris C, Landolfo S, Gariglio M, Pirisi M. *Histopathology.* 2009 Jun;54(7):837-46.
- In vivo growth inhibition of head and neck squamous cell carcinoma by the Interferon-inducible gene IFI16. Mazibrada J, Andrea MD, Rittà M, Borgogna C, Dell'eva R, Pfeffer U, Chiusa L, Gariglio M, Landolfo S. *Cancer Lett.* 2009 Jun 22. [Epub ahead of print]
- The epithelial-mesenchymal transition induced by keratinocyte growth conditions is overcome by E6 and E7 from HPV16, but not HPV8 and HPV38: characterization of global transcription profiles. Azzimonti B, Dell'oste V, Borgogna C, Mondini M, Gugliesi F, De Andrea M, Chiorino G, Scatolini M, Ghimenti C, Landolfo S, Gariglio M. *Virology.* 2009 Jun 5;388(2):260-9. Epub 2009 Apr 26.
- Role of the interferon-inducible IFI16 gene in the induction of ICAM-1 by TNF-alpha. Sponza S, De Andrea M, Mondini M, Gugliesi F, Gariglio M, Landolfo S. *Cell Immunol.* 2009;257(1-2):55-60. Epub 2009 Mar 31.
- High beta-HPV DNA loads and strong seroreactivity are present in epidermodysplasia verruciformis. Dell'Oste V, Azzimonti B, De Andrea M, Mondini M, Zavattaro E, Leigheb G, Weissenborn SJ, Pfister H, Michael KM, Waterboer T, Pawlita M, Amantea A, Landolfo S, Gariglio M. *J Invest Dermatol.* 2009 Apr;129(4):1026-34. Epub 2008 Oct 16.
- Altered expression of UVB-induced cytokines in human papillomavirus-immortalized epithelial cells. Dell'oste V, Azzimonti B, Mondini M, De Andrea M, Borgogna C, Mesturini R, Accardi R, Tommasino M, Landolfo S, Dianzani U, Gariglio M. *J Gen Virol.* 2008 Oct;89(Pt 10):2461-6.

- Identification of defective Fas function and variation of perforin gene in an epidermodysplasia verruciformis patient lacking EVER1 and EVER2 mutations. Zavattaro E, Azzimonti B, Mondini M, De Andrea M, Borgogna C, Dell'Oste V, Ferretti M, Nicola S, Cappellano G, Carando A, Leigh G, Landolfo S, Dianzani U, Gariglio M. J Invest Dermatol. 2008 Mar;128(3):732-5. Epub 2007 Oct 25.
- Interaction between inflammation and angiogenesis during different stages of cervical carcinogenesis. Mazibrada J, Rittà M, Mondini M, De Andrea M, Azzimonti B, Borgogna C, Ciotti M, Orlando A, Surico N, Chiusa L, Landolfo S, Gariglio M. Gynecol Oncol. 2008 Jan;108(1):112-20. Epub 2007 Oct 23.
- Role of the interferon-inducible gene IFI16 in the etiopathogenesis of systemic autoimmune disorders. Mondini M, Vidali M, Airò P, De Andrea M, Riboldi P, Meroni PL, Gariglio M, Landolfo S. Ann N Y Acad Sci. 2007 Sep;1110:47-56.

*Orario di Ricevimento*

*(quando – dove – modalità)*

*Martedì 13-14 tramite appuntamento via e-mail*