

Maria Giovanna PRAT

Nata a Torino, residente a Torino
Professore ordinario
BIO/17 Istologia

Facoltà di Medicina e Chirurgia
Dipartimento di Scienze Mediche
Tel.: 0321 660 662 Fax: 0321 620 421
E-mail: maria.prat@med.unipmn.it

CARRIERA ACCADEMICA: 1998-2001: Professore associato non confermato; 2001-2002: Professore associato confermato; 2002-2005: Professore straordinario; 2005-2006: Professore ordinario.

INSEGNAMENTI. 1998-2005: Istologia, Morfologia e Morfogenesi

CURRICULUM. Si è laureata in Scienze Biologiche nel 1973 presso l'Università di Torino; ha ottenuto nel 1982 la Specializzazione in Patologia Generale presso lo stesso ateneo.

Dal 1974 al 1980 è stata assegnista Ministeriale: MPI presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Trieste.

Nel biennio 1975/77 è stata Postdoctoral Research Fellow e nel 1979 Visiting Scientist al National Cancer Institute (N.I.H.) di Bethesda (USA).

È stata inoltre nel 1981 Senior Investigator presso il Centro Tedesco Ricerca sul Cancro (DKFZ) di Heidelberg.

Dal 1981 al 1983 è stata Ricercatore confermato presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Trieste, quindi dal 1983 al 1998 presso l'Università di Torino.

Dal 1988 al 2002 è stata Professore Associato di Istologia, presso la Facoltà Medicina dell'Università del Piemonte Orientale, sede di Novara. Presso lo stesso ateneo è professore ordinario dal 2002.

Ha detenuto gli insegnamenti di Istologia, per affidamento, dal 1990 al 1998, presso la sede di Novara dell'Università di Torino, dal 1994 al 1996 presso il Polo San Luigi dell'Università di Torino.

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Tirosine chinasi recettoriali: struttura e funzione nella fisiologia e nella patologia; effetti biologici dei fattori di crescita; cellule staminali adulte; cardioprotezione ed epatoprotezione; espressione di oncogeni e marcatori tumorali associati in tumori umani, ingegneria tissutale del miocardio, nanoparticelle.

TEMI CORRENTI DI RICERCA.

Analisi del potenziale oncogenico di forme tronche di Met prive dell'ectodominio. Si è dimostrato che in fibroblasti murini esprimenti la forma tronca di Met priva dell'ectodominio, a seguito di infezione con un vettore Lentivirale, la proteina Met e i trasduttori MAPK e Akt sono costitutivamente attivati. Queste cellule crescono in modo indipendente da ancoraggio, invadono una matrice extracellulare che riproduce la membrana basale e, se inoculate sottocute in topi nudi, provocano tumori palpabili. Si ipotizza quindi che in condizioni fisiologiche l'ectodominio di Met giochi il ruolo di regolatore negativo dell'attività del recettore.

Analisi delle vie di trasduzione attivate dall'HGF nel Sarcoma di Kaposi e della possibilità di interferire negli effetti biologici (proliferazione, invasività, adesione) mediati dal recettore Met mediante inibitori specifici di trasduttori. In una linea immortalizzata di Sarcoma di Kaposi (KS), in cui il recettore Met media risposte biologiche HGF-dipendenti (proliferazione, motilità e invasività) abbiamo dimostrato che è possibile correlare le diverse risposte biologiche al livello di attivazione di vie di traduzione specifiche. Inoltre abbiamo dimostrato il ruolo della diacilglicerolo chinasi (DGK) in questi fenomeni, utilizzando degli inibitori farmacologici o iperesprimendo la forma selvatica o la forma "dominant negative" di DGK. Si è dimostrato anche il ruolo di DGK nella cascata della trasduzione di segnali coinvolti nell'adesione cellulare.

Effetto biologico del fattore di crescita epatocitario (HGF) su piastrine. Si è dimostrato che le piastrine esprimono il recettore per l'HGF, che questo è attivabile da trattamento con il suo ligando HGF e trasduce un segnale, in cui partecipano trasduttori e adattatori quali Gab1, PI3-K e p38 MAPK, che vengono reclutati a formare un complesso con il recettore (esperimenti di coprecipitazione). L'HGF da solo non ha effetto sull'aggregazione piastrinica e non induce cambiamenti morfologici, ma è in grado di inibire transitoriamente l'aggregazione indotta da trombina o dall'analogo del trombossano U46619 in maniera dose-dipendente (ricerca effettuata in collaborazione con Prof.ssa Sinigaglia).

Effetto biologico del fattore di crescita epatocitario (HGF) su cellule mesenchimali adulte. L'HGF è un fattore pleiotropico che agisce su diversi tipi cellulari. In quest'ottica, si è dimostrato che l'HGF attiva il recettore Met e le vie del "signaling" (via di trasduzione MAPK ERK-1/2 e p38, PI3 K → Akt) in cellule staminali mesenchimali isolate da midollo osseo di topo, ne promuove la migrazione, ne blocca la proliferazione, arrestando il ciclo cellulare in fase G0/G1, e ne induce la differenziazione in senso cardiomiogenico (valutata con l'espressione di marcatori specifici, quali MEF2C, TEF1, alfa e beta MHC cardiaca e concomitante perdita dei marcatori staminali c-kit e CD105). Questi risultati suggeriscono che l'HGF sia un fattore di mobilitazione e differenziamento per le cellule staminali del midollo osseo verso il fenotipo cardiomiogenico.

Analisi del potenziale anti-apoptotico di agonisti del recettore Met su cardiomiociti ed epatociti e del loro potenziale cardioprotettivo. Si è dimostrato che HGF e due anticorpi agonisti del recettore Met per l'HGF sono in grado di proteggere da apoptosi indotta da H2O2 e da privazione di siero linee di cardiomiociti di ratto e di topo. Gli agonisti non hanno attività mitogenica. Inoltre questi anticorpi proteggono epatociti primari di ratto da apoptosi indotta da ipossia, una linea di epatoblasti da apoptosi indotta da H2O2 e hanno effetto epatoprotettivo in vivo in animali trattati con tetracloruro di carbonio. Essi attivano il recettore Met e le vie di trasduzione del segnale ras-ERK1/2 MAPK e PI3-K/Akt.

Isolamento e caratterizzazione di cellule staminali adulte per utilizzo in ingegneria tissutale del miocardio. Queste vengono ottenute da tessuto adiposo di topo o da frammenti di atrio prelevati in cardiocirurgia, selezionate tramite biglie magnetiche per l'espressione di marcatori di staminalità, espanse e cocoltivate con cardiomioblasti neonatali di topo per indurne il differenziamento verso fenotipo cardiomiocita. Verranno coltivate poi in un bioreattore su "scaffolds" appositamente disegnati e selezionati per produrre dei prototessuti cardiaci, la cui atossicità e funzionalità verrà saggiata in vivo in animali singenici o immunocompromessi (ricerca effettuata in collaborazione con Politecnico di Milano).

Produzione di anticorpi monoclonali ricombinanti in formato scFv diretti contro il recettore Met. Si è prodotta una "library", espressa alla superficie di un fago, dei domini variabili delle catene leggere e pesanti dei geni delle immunoglobuline a partire dalla milza di topi immunizzati contro cellule esprimenti il recettore Met. Si procederà ora alla selezione degli anticorpi che legano la porzione extracellulare del recettore (ricerca effettuata in collaborazione con Prof. Sblattero).

PUBBLICAZIONI E BREVETTI PIÙ RECENTI.

Pietronave S., Iafisco M., Locarno D., Rimondini L., Prat M. Functionalized nanomaterials for diagnosis and therapy of cancer. *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics* 2009;7:77-89.

Merlin S, Pietronave S, Locarno D, Valente G, Follenzi A, Prat M. Deletion of the ectodomain unleashes the transforming, invasive, and tumorigenic potential of the MET oncogene. *Cancer Sci.* 2009;100:633-638.

Forte G, Minieri M, Cossa P, Antenucci D, Sala M, Gnocchi V, Fiaccavento R, Carotenuto F, De Vito P, Baldini PM, Prat M, Di Nardo P. Hepatocyte growth factor effects on mesenchymal stem cells: proliferation, migration, and differentiation. *Stem Cells.* 2006;24:23-33.

Pietrapiana D, Sala M, Prat M, Sinigaglia F. Met identification on human platelets: role of hepatocyte growth factor in the modulation of platelet activation. *FEBS Lett.* 2005;579:4550-4.

Bardelli C, Sala M, Cavallazzi U, Prat M. Agonist Met antibodies define the signalling threshold required for a full mitogenic and invasive program of Kaposi's Sarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;334:1172-9.

Fiaccavento R, Carotenuto F, Minieri M, Fantini C, Forte G, Carbone A, Carosella L, Bei R, Masuelli L, Palumbo C, Modesti A, Prat M, Di Nardo P. Stem cell activation sustains hereditary hypertrophy in hamster cardiomyopathy. *J Pathol.* 2005;205:397-407.

Scarpino S, D'Alena FC, Di Napoli A, Ballarini F, Prat M, Ruco LP. Papillary carcinoma of the thyroid: evidence for a role for hepatocyte growth factor (HGF) in promoting tumour angiogenesis. *J Pathol.* 2003;199:243-50.

- Brevetto internazionale: "Anti-HGF-R antibodies and their use" (PCT/EP2004/050976, depositato in data 1.06.2004; WO 2004/108766 A2 pubblicato in data 16.12.2004).

- Brevetto italiano: "Linea cellulare immortalizzata di cellule staminali mesenchimali murine, metodo per la sua preparazione e relativi usi" (brevetto no. RM2007A000372, depositato il 3 luglio 2007).

Orario di Ricevimento: martedì e giovedì, ore 13.00-14.00 e dietro appuntamento ottenuto tramite e-mail, presso il Dipartimento di Scienze Mediche, Palazzo Bellini, Via Solaroli 17, 29100 Novara

Telefono: 0321 660662