



AL MAGNIFICO RETTORE  
DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

COD. ID: 5882

La sottoscritta chiede di essere ammessa a partecipare alla selezione pubblica, per titoli ed esami, per il conferimento di un assegno di ricerca presso il **Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari**

Responsabile scientifico: Prof.ssa **Monica Di Luca**

Maria Italia

## CURRICULUM VITAE

### INFORMAZIONI PERSONALI

Cognome	Italia
Nome	Maria

### OCCUPAZIONE ATTUALE

Incarico	Struttura
<b>Dottoranda</b> (Corso di dottorato: <i>Scienze farmacologiche biomolecolari, sperimentali e cliniche</i> , UNIMI)	Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DISFEB), Università degli Studi di Milano, Via Balzaretti, 9, 20133, Milano

### ISTRUZIONE E FORMAZIONE

Titolo	Corso di studi	Università	anno conseguimento titolo
Laurea Triennale	Laurea triennale in <i>Biotechnologie Mediche</i> (L-2, D47)	Università degli studi di Milano (UNIMI)	Luglio 2017
Laurea Magistrale o equivalente	Laurea Magistrale in <i>Medical Biotechnology and Molecular Medicine</i> (LM-9, D57)	Università degli studi di Milano (UNIMI)	Febbraio 2020
Specializzazione	-		
Dottorato di Ricerca	Corso di dottorato in <i>Scienze farmacologiche biomolecolari, sperimentali e cliniche</i> , XXXVI ciclo (codice:	Università degli studi di Milano (UNIMI)	Conclusione del corso di dottorato il 31/10/2023 e discussione della relativa tesi entro 01/2024



	R49)		
Master	-		
Diploma Di Specializzazione Medica	-		
Diploma Di Specializzazione Europea	-		
Altro	<i>Module 1, Introductory online Course in Laboratory Animal Science (mouse and rat)</i>	RESAL, Lausanne, Switzerland	Maggio-Giugno 2023
	<i>Small Animals (rodents-zebrafish-xenopus): Specific Training For Personnel Involved In Animal Experimentation For Scientific Purposes</i>	Università degli Studi di Milano (UNIMI), Milano, Italy	Novembre-Dicembre 2022
	<i>Statistics with R</i>	Coursera online specialization, Duke University	Luglio-Novembre 2020
	<i>Medical Neuroscience</i>	Coursera online course, Duke University	Marzo-Giugno 2020

## ISCRIZIONE AD ORDINI PROFESSIONALI

Data iscrizione	Ordine	Città
-		



## LINGUE STRANIERE CONOSCIUTE

lingue	livello di conoscenza
Inglese	C1  (SLAM English certificate, 24/10/2018)

## PREMI, RICONOSCIMENTI E BORSE DI STUDIO

anno	Descrizione premio
2023	Travel grant per partecipare al 20 <sup>th</sup> congresso nazionale della Società Italiana di Neuroscienze (SINS) a Torino in settembre 2023
2023	“Borsa di ricerca SIF per brevi periodi all'estero” - borsa di ricerca da parte della Società Italiana di Farmacologia (SIF) per supportare un periodo di ricerca di sei mesi nel laboratorio della professoressa Camilla Bellone presso il Dipartimento di <i>Basic Neuroscience</i> dell'Università di Ginevra
2023	“EMBO Scientific Exchange Grant” - borsa di ricerca da parte di EMBO per supportare un periodo di ricerca di sei mesi nel laboratorio della professoressa Camilla Bellone presso il Dipartimento di <i>Basic Neuroscience</i> dell'Università di Ginevra
2022	Travel grant per partecipare all' <i>International Society for Frontotemporal Dementias (ISFTD) meeting</i> a Lille in novembre 2022
2022	Travel grant per partecipare al <i>VIII European Synapse Meeting (ESM)</i> a Coimbra in ottobre 2022

## ATTIVITÀ DI FORMAZIONE O DI RICERCA

### 1. Attività di formazione o di ricerca *post-lauream* (nell'ambito del corso di dottorato)

Durante il mio dottorato, ho svolto attività di ricerca all'interno di diversi progetti sia del laboratorio a cui afferisco (*Laboratorio di Farmacologia della Neurodegenerazione* presso il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell'Università degli Studi di Milano, i cui responsabili sono la professoressa Monica Di Luca e il Professor Fabrizio Gardoni), che in collaborazione con ricercatori esterni. Tutti i progetti a cui ho partecipato si collocano nel campo delle **neuroscienze** e, nello specifico, nell'ambito dello studio della **sinapsi glutammatergica** e di come modificazioni della stessa possano portare alla comparsa di fenotipi patologici associati a malattie del sistema nervoso centrale (SNC). Con questa finalità, ho impiegato sia approcci *in vitro* che *ex-vivo* ed *in-vivo*. Riporto di seguito una descrizione dettagliata dei progetti principali su cui ho lavorato e le relative competenze acquisite e messe in pratica per rispondere a specifiche domande di carattere biologico.

**Studio del ruolo svolto da autoanticorpi diretti contro la sub-unità GluA3 del recettore del glutammato AMPA (anti-GluA3 hlgGs) nella patogenesi della Demenza Frontotemporale (FTD).** Il progetto nasce dall'identificazione di anti-GluA3 hlgGs in circa il 20-25% di pazienti affetti da FTD di una coorte italiana e dalla conseguente esigenza di rispondere ad una fondamentale domanda: *la presenza di questi autoanticorpi definisce una diversa sub-popolazione di pazienti all'interno della quale gli autoanticorpi contribuiscono ad uno specifico fenotipo patologico?*

Per rispondere a questa domanda ho sviluppato diversi modelli preclinici che permettessero di valutare l'effetto svolto da anti-GluA3 hlgGs nella patogenesi di FTD. Rifacendomi alla letteratura di riferimento, ho scelto di utilizzare modelli murini di *immunizzazione passiva* verso GluA3 ottenuti per amministrazione diretta nel ventricolo cerebrale laterale del topo di anti-GluA3 hlgGs isolate da pazienti FTD. Nello



specifico, ho utilizzato sia un modello di amministrazione acuta (ottenuto tramite singola iniezione intracerebroventricolare di anti-GluA3 hlgGs) sia un modello di amministrazione cronica (ottenuto tramite posizionamento di una cannula intracerebroventricolare e successive amministrazioni settimanali di anti-GluA3 hlgGs). Sviluppando questi modelli di auto-immunità in FTD, ho potuto imparare a svolgere **chirurgie stereotassiche** su topi, funzionali non solo all'iniezione acuta di sostanze nel SNC ma anche al posizionamento di impianti sul cranio degli animali.

Ho poi utilizzati questi modelli per svolgere una serie di analisi *ex-vivo* e *in-vivo*. Per quanto riguarda le valutazioni *ex-vivo*, principale oggetto di studio è stata la *sinapsi glutammatergica* in corteccia prefrontale (PFC). Con lo scopo di valutare come anti-GluA3 hlgGs potessero influenzare negativamente la sua corretta funzionalità, mi sono avvalsa di numerose tecniche. Per valutare la distribuzione di proteine rilevanti per la sinapsi, ho utilizzato **saggi biochimici** (*i.e.*, **estrazione di proteine** da omogenati totali di cervello o purificazione di frazioni arricchite in proteine sinaptiche (Triton insoluble fraction, TIF) o proteine di membrana (BS3) e successiva analisi tramite **western blot**) e analisi in **immunoistochimica** (con conseguente valutazione del risultato tramite **microscopia confocale**). Ho utilizzato questi stessi approcci per poi valutare markers di neurodegenerazione propri della patologia FTD (*i.e.*, distribuzione e livelli di pTau, Tau e pTDP43) ed eventuali marcatori di neuro-infiammazione (*i.e.*, Iba1, CD68, CD11). In aggiunta, grazie ad una specifica metodica che utilizza un colorante lipofilico (*Dil*), ho analizzato, sempre tramite microscopia confocale, il **numero e la morfologia delle spine dendritiche** neuronali. L'insieme di questi approcci, mi ha permesso di dimostrare come la presenza di anti-GluA3 hlgGs porti ad una riduzione della quantità di GluA3 in superficie e ad una variazione nel numero e nella morfologia delle spine dendritiche. Inoltre, se presenti in cronico, anti-GluA3 hlgGs mediano un accumulo di pTau nel compartimento post-sinaptico. Grazie ad una serie di task *in-vivo*, ho potuto successivamente valutare gli effetti mediati da anti-GluA3 hlgGs in termini di **attività sociale, cognitiva e motoria**. A questo proposito, mi sono servita di tasks quali: *rotarod task*, *elevated plus maze (EPM) task*, *recognition memory task* come *novel object recognition task (NORT)*, *fear conditioning*, *affective discrimination task (ADT)*, *sociability e social memory tasks* e *sucrose preference task (SPT)*. Ho anche utilizzato una serie di *task operanti* volti a valutare la motivazione nella ricerca di ricompense naturali quali cibo. Queste analisi mi hanno permesso di dimostrare come la presenza di anti-GluA3 hlgGs impatti su una serie di aspetti comportamentali, portando alla comparsa di un fenotipo simile a quello dei pazienti positivi per gli autoanticorpi. Data l'*alta face validity* del modello cronico rispetto alla patologia umana, l'ho utilizzato per testare un possibile approccio farmacologico. L'amministrazione cronica di un modulatore allosterico positivo dei recettori AMPA (PAM, S 47445) ha portato ad un recupero di molte alterazioni comportamentali e di tutte le alterazioni molecolari e morfologiche indotte dalla presenza di anti-GluA3 hlgGs, indicando come il potenziamento della trasmissione glutammatergica tramite questa molecola potrebbe rappresentare un possibile approccio di medicina personalizzata per i pazienti FTD positivi agli autoanticorpi. La caratterizzazione del modello acuto ha portato ad una pubblicazione su una rivista scientifica (<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.001>) mentre i dati del modello cronico sono parte di un articolo attualmente in revisione di cui sono il primo autore.

Ho deciso poi di continuare la ricerca con la valutazione dell'effetto mediato dall'amministrazione cronica di anti-GluA3 hlgGs su specifici circuiti neuronali. Nello specifico, avendo identificato alterazioni molecolari e morfologiche in PFC congiuntamente ad un fenotipo di alterata ricerca di ricompense naturali, ho deciso di soffermarmi sulla valutazione dell'attività dei neuroni glutammatergici che proiettano dalla *corteccia prefrontale mediale* (mPFC) al *Nucleus Accumbens* (NAc), regione cerebrale nota per il suo ruolo nel circuito della ricompensa. Per svolgere queste analisi è necessario servirsi di un approccio di *in vivo* imaging quale **fiber photometry**: per questa ragione, sto trascorrendo gli ultimi sei mesi del mio percorso di dottorato nel laboratorio della professoressa Camilla Bellone a Ginevra. In questo laboratorio, ho imparato a svolgere sia **chirurgie stereotassiche** funzionali agli esperimenti di fiber photometry (*i.e.*, iniezione di virus contenenti sensori al calcio fluorescenti (GCaMP) ed impianto di fibra ottica nel cervello del topo), quanto esperimenti di fiber photometry stessi durante diversi task comportamentali. Sto inoltre imparando a svolgere l'analisi dei dati derivanti da questi esperimenti utilizzando software specifici basati su programmazione **Python**. Il lavoro svolto nel laboratorio della professoressa Camilla Bellone mi ha inoltre permesso di consolidare la mia conoscenza in termini di task comportamentali.

Sempre nell'ambito di questo progetto, ho utilizzato un modello *in vitro* di amministrazione cronica di anti-GluA3 hlgGs a neuroni ippocampali primari di ratto. L'idea alla base di questa scelta è la possibilità di poter valutare gli effetti mediati da anti-GluA3 hlgGs in un modello semplificato e più facilmente manipolabile. L'utilizzo di questo modello mi ha permesso di imparare non solo a realizzare **culture**



**primarie ippocampali** a partire da embrioni di ratto, ma di mettere in pratica una serie di altre tecniche quali **trasfezioni di plasmidi**, **immunocitochimica** o **live imaging** utilizzando sensori fluorescenti per il calcio o il glutammato. Inoltre, ho potuto sviluppare competenze in termini di analisi di immagini acquisite con microscopia confocale, quali valutazione di **co-localizzazione** di proteine o di **arborizzazione neuronale** (*Sholl analysis*).

**Studio degli effetti mediati da una mutazione missenso all'interno del dominio intracellulare della sub-unità GRIN2C del recettore NMDA.** Durante il mio dottorato, ho svolto alcuni esperimenti nell'ambito di un progetto in collaborazione con medici genetisti dell'Università di Torino. Questo progetto è nato dall'identificazione di una mutazione missenso all'interno del dominio citoplasmatico della sub-unità GRIN2C del recettore del glutammato NMDA che correla, in una famiglia italiana, con morbo di Alzheimer ad esordio tardivo. Scopo degli esperimenti da me svolti è stato quello di valutare *come* e *se* questa mutazione potesse impattare negativamente sulla funzionalità della proteina stessa (e, di conseguenza, sulla trasmissione glutammatergica NMDAR-mediata). Con questo obiettivo, ho over-espresso in neuroni primari ippocampali di ratto la proteina mutata e sono andata a valutare la sua espressione in superficie (tramite saggi di **immunocitochimica** e successiva valutazione del segnale fluorescente in superficie) e la sua capacità di legare le proteine *scaffolding* della famiglia 14-3-3 (tramite saggi di **co-localizzazione**). Gli esperimenti svolti all'interno di questo progetto mi hanno permesso di affinare le mie competenze in termini di gestione di **culture neuronali primarie** e di acquisizione di immagini tramite **microscopia confocale**.

## 2. Attività di formazione e di ricerca durante i tirocini svolti nell'ambito della tesi triennale in *Biotechnologie Mediche* e magistrale in *Medical Biotechnology and Molecular Medicine*

Ho svolto i due tirocini di tesi triennale e magistrale come studentessa nel laboratorio della professoressa Elena Battaglioli presso il dipartimento di *Biotechnologie Mediche e Medicina Traslazionale* (BIOMETRA) dell'Università di Milano. Questi due momenti (durati, rispettivamente, 4 e 12 mesi) sono stati estremamente formativi sia per le competenze tecnico-scientifiche acquisite in ambito di **neuro-epigenetica** e **biologia molecolare** sia perché mi hanno permesso di entrare in contatto, per la prima volta, con il mondo della ricerca scientifica. Durante entrambi i tirocini mi sono occupata dello studio di differenti aspetti riguardanti l'enzima *Lysine Specific Demethylase 1* (LSD1). LSD1 è un enzima epigenetico la cui attività catalitica consiste nella rimozione di gruppi metilici dalla lisina 4 all'interno dell'istone H3. Dal momento che questi gruppi rappresentano modificazione istoniche permissive, l'attività di LSD1 è principalmente correlata alla repressione della trascrizione dei geni target. Nello specifico, LSD1, reclutato sul DNA da fattori di trascrizione (tra cui SRF), è coinvolto nella regolazione dell'espressione di una serie di geni, tra cui gli *Immediate Early Genes* (IEGs) e la sua attività ha un ruolo fondamentale nella risposta allo stress. Riporto di seguito una descrizione dettagliata di quanto svolto durante questi tirocini.

**Caratterizzazione di una nuova isoforma di splicing dell'enzima LSD1.** Durante il mio tirocinio di 12 mesi all'interno del corso di laurea in *Medical Biotechnology and Molecular Medicine*, ho contribuito alla scoperta e alla caratterizzazione di un nuovo meccanismo di regolazione dell'enzima LSD1. Questo meccanismo di regolazione consiste nell'inclusione, all'interno del trascritto di LSD1, di un esone alternativo (E9-long) contenente un codone di stop prematuro: di conseguenza, ogni qualvolta che l'esone E9-long viene incluso nel trascritto, si ha la degradazione del trascritto stesso tramite un meccanismo noto come *nonsense-mediated decay* (NMD). Più nel dettaglio, l'inclusione di E9-long è un fenomeno primate-superiore specifico risultante da una sostituzione di base, comparsa unicamente nei primati superiori, che porta alla creazione di un sito di splicing. L'inclusione di E9-long è mediata dal fattore di splicing RbFOX1, il cui locus genico è stato associato ad una serie di disordini psichiatrici, tra cui la depressione maggiore (MDD). Durante il tirocinio, per poter trarre le conclusioni sopra riportate, ho svolto una serie di esperimenti che mi hanno permesso di acquisire competenze in ambito di **biologia molecolare**. Nello specifico, ho imparato a lavorare con **cellule immortalizzate** e **trasfettarle** (in maniera transiente o stabile), **estrarre DNA** ed analizzarlo tramite **PCR** e **corsa su gel d'agarosio** o **sequenziamento**, **estrarre RNA**, **retro-trascriverlo** tramite **Reverse Transcription PCR** (RT-PCR) e analizzarlo tramite **Relative Quantity Fluorescent PCR** (rqf-PCR) e **Quantitative Real Time PCR** (qRT-PCR) ed **estrarre proteine** ed analizzarle tramite **western blot**. I risultati di questo lavoro sono stati pubblicati su una nota rivista scientifica (<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1782-21.2022>).

**Caratterizzazione degli interattori molecolari di SRF e della sua isoforma di splicing SRFΔ5.** Durante il mio breve tirocinio di tesi triennale, ho partecipato alla caratterizzazione degli interattori molecolari





dell'isoforma di splicing mancante dell'esone 5 del fattore di trascrizione *Serum Response Factor* (SRF); tale isoforma è nota come SRF $\Delta$ 5. SRF è infatti un noto fattore di trascrizione responsabile del reclutamento del complesso di co-repressione di LSD1 (LSD1, HDAC2 e CoREST) a livello del promotore degli IEGs. Nello specifico, ho valutato, tramite saggi di **co-immunoprecipitazione** su estratti proteici di cellule immortalizzate over-esprimenti SRF e SRF $\Delta$ 5, se l'esclusione dell'esone 5 comportasse un'eventuale variazione dell'interazione di SRF con i membri del complesso di repressione di LSD1 (LSD1, HDAC2 e CoREST). Ho inoltre verificato l'esistenza di co-dimeri di SRF e SRF $\Delta$ 5.

## ATTIVITÀ PROGETTUALE

Anno	Progetto
2020 - 2023	<p><b>Titolo:</b> <i>“Study of anti-GluA3 antibodies contribution to Frontotemporal Dementia pathogenesis”</i></p> <p><b>Descrizione:</b> La Demenza Frontotemporale (FTD) è una forma comune di demenza, con caratteristiche cliniche e neuropatologiche eterogenee. Così come per altre malattie neurodegenerative, nonostante lo sforzo della comunità scientifica nel settore, i meccanismi patogenetici di questa forma di demenza rimangono ad oggi in gran parte sconosciuti e non sono disponibili farmaci in grado di bloccare o rallentare la progressione della malattia. Negli ultimi anni, numerose evidenze sperimentali hanno suggerito come alterazioni del sistema immunitario possano svolgere un ruolo patogenetico rilevante. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato il coinvolgimento di vari sistemi neurotrasmettitoriali, primo tra questi il glutammato. Recentemente, <b>autoanticorpi diretti contro la subunità 3 del recettore per il glutammato AMPA (GluA3)</b> sono stati identificati in circa il 20- 25% di pazienti affetti da FTD di una coorte italiana. Dato il già dimostrato coinvolgimento tanto del sistema immunitario quanto del sistema glutammatergico nella patogenesi della demenza frontotemporale, la presenza di autoanticorpi diretti contro GluA3 in una percentuale così alta di pazienti affetti da FTD ha suscitato interesse e attenzione, suggerendo come gli autoanticorpi stessi possano rappresentare un trigger o un fattore peggiorativo per la patologia.</p> <p>Date queste premesse, la ricerca condotta durante il mio dottorato, si pone come primo obiettivo lo studio del potenziale ruolo svolto da questi autoanticorpi nel decorso della malattia e, come secondo obiettivo, l'identificazione di una possibile strategia terapeutica specifica per i pazienti positivi per gli autoanticorpi contro GluA3 (GluA3-Ab+). Con questa finalità, il progetto si serve sia di modelli murini di somministrazione acuta o cronica di auto-anticorpi diretti GluA3 (anti-GluA3 hlgGs) isolati da pazienti, sia di neuroni primari ippocampali di ratto trattati in cronico con questi stessi anticorpi.</p> <p>Questo progetto è attualmente finanziato da: Fondazione Cariplo #2021-1516; PRIN-2022YY85P5</p> <p><b>Ruolo:</b> Partecipante, come Dottoranda presso il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DISFEB), Università degli Studi di Milano</p>
2023 (maggio-ottobre)	<p><b>Titolo:</b> <i>“Dissecting the neuronal correlates of impaired reward-seeking behaviour induced by anti-GluA3 hlgGs administration”</i></p> <p><b>Descrizione:</b> Questo progetto si pone come diretta continuazione del progetto sopra descritto e ha come obiettivo l'identificazione di possibili alterazioni in circuiti neuronali che sottendano il difetto nella ricerca di ricompense naturali identificato tanto nel modello preclinico di amministrazione cronica di anti-GluA3 hlgGs quanto nei pazienti anti-GluA3-Ab+. Avendo identificato nel modello preclinico alterazioni molecolari e morfologiche a livello della corteccia prefrontale (PFC), oggetto di studio è l'attività dei neuroni glutammatergici che dalla corteccia prefrontale mediale (mPFC) proiettano al Nucleus Accumbens (NAc). Questa specifica proiezione, parte del circuito della ricompensa, è stata inoltre già studiata per il suo ruolo nel controllare il comportamento di ricerca del cibo. Per svolgere le valutazioni sopra descritte, il progetto si basa sull'impiego di Fiber Photometry per monitorare la fluorescenza di specifici sensori sensibili alle concentrazioni</p>



	<p>di calcio (GCaMP) all'interno dei neuroni.</p> <p>Per poter svolgere questo progetto nel laboratorio della professoressa Camilla Bellone a Ginevra, ho ricevuto un <i>EMBO scientific exchange grant</i> e una <i>Borsa di ricerca SIF per brevi periodi all'estero</i>.</p> <p><b>Ruolo:</b> <i>Visiting PhD student</i> presso Department of Basic Neurosciences, Università di Ginevra</p>
2021-2023	<p><b>Titolo:</b> <i>“RNF10: a synaptonuclear messenger linking NMDA receptor synaptic activity at CA1 synapses to cognitive flexibility”</i></p> <p><b>Descrizione:</b> Negli ultimi anni sono state scoperte diverse proteine che svolgono attività di messaggeri sinapto-nucleari. Queste proteine si muovono, in risposta a specifici stimoli, dalla sinapsi al nucleo; a livello del nucleo mediano poi la decodifica di questi specifici stimoli sinaptici nell'espressione di altrettanto specifici geni. Tra queste proteine vi è RNF10. Precedenti studi hanno dimostrato come RNF10 sia arricchito a livello delle sinapsi e legghi in maniera specifica i recettori del glutammato NMDA contenenti la sub-unità GluN2A. Inoltre, la traslocazione al nucleo di RNF10 in seguito ad attivazione di NMDAR comporta l'attivazione di una cascata del segnale culminante nell'espressione di geni necessari all'espressione di forme di plasticità a lungo termine. Come, tuttavia, l'attività di RNF10 influenzi l'espressione di comportamenti complessi e, nello specifico, alcune funzioni cognitive, non è ancora noto. Questo progetto si pone l'obiettivo di investigare questo specifico aspetto, servendosi sia di un modello murino di KO del gene di RNF10 sia di un modello murino di silenziamento spazio-temporale specifico di RNF10.</p> <p>Questo progetto è attualmente finanziato da: Fondazione Cariplo (2019-1747).</p> <p><b>Ruolo:</b> Partecipante, come dottoranda presso il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DISFEB), Università degli Studi di Milano</p>
2021 - 2022	<p><b>Titolo:</b> <i>“Reciprocal cortico-amygdala connections regulate prosocial and selfish choices in mice”</i></p> <p><b>Descrizione:</b> Questo progetto si pone come obiettivo lo studio dei circuiti neuronali che sottendono l'espressione di comportamenti egoisti o altruisti verso altri individui. Con questa finalità, è stato sviluppato un task che permette di monitorare, in topi, il comportamento (e la simultanea attività di circuiti neuronali) in un contesto di scelta tra un'azione altruista o una egoista verso un conspecifico. Nello specifico, all'interno del task, il topo “attore” può scegliere se condividere una ricompensa (sotto forma di cibo) con il conspecifico (scelta altruista) o meno (scelta egoista). Lo studio ha dimostrato come la preferenza verso un'azione altruista sia modulata da molti fattori, quali la familiarità con il conspecifico, il sesso o lo stato gerarchico. Inoltre, è stato dimostrato come le connessioni reciproche tra amigdala basolaterale (BLA) e corteccia prefrontale (PFC) siano essenziali per l'espressione di scelte altruistiche.</p> <p>Questo progetto è stato finanziato da: Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia, Ministero della Salute (project: GR-2016-02362413) e Fondazione Telethon Italia (project: GGP19103).</p> <p><b>Ruolo:</b> Partecipante, come dottoranda presso il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DISFEB), Università degli Studi di Milano</p>
2020 - 2022	<p><b>Titolo:</b> <i>“Association of a GRIN2C gene mutation with familial late-onset Alzheimer’s disease”</i></p> <p><b>Descrizione:</b> Questo progetto nasce dall'osservazione di una perfetta co-segregazione, all'interno di una famiglia italiana, di una mutazione autosomica dominante nel gene codificante per la sub-unità GluN2C del recettore per il glutammato NMDA e la comparsa di morbo di Alzheimer tardivo. Nello specifico, la mutazione identificata è una mutazione missenso a livello della porzione citoplasmatica della sub-unità del recettore. Dal momento che molti geni causativi di forme ereditarie di Alzheimer non sono ad oggi noti, è di interesse studiare <i>come</i> e <i>se</i> questa mutazione possa avere un ruolo nella patogenesi della malattia. Il progetto ha quindi lo scopo di valutare gli effetti della mutazione in termini di</p>



	<p>attività del recettore tramite studi di elettrofisiologia e microscopia confocale su neuroni ippocampali di ratto over-esprimenti la sub-unità GluN2C mutata.</p> <p><b>Ruolo:</b> Partecipante, come dottoranda presso il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DISFEB), Università degli Studi di Milano</p>
2019-2020 (gennaio- febbraio)	<p><b>Titolo:</b> <i>“Evolution increases LSD1 tuneability: characterization of a new alternative splicing isoform”</i></p> <p><b>Descrizione:</b> Questo progetto, conclusosi con la pubblicazione di un articolo su un noto giornale scientifico, ha avuto come obiettivo la caratterizzazione di una nuova isoforma di splicing del repressore epigenetico <i>Lysine Specific Demethylase 1</i> (LSD1). Questa nuova isoforma di splicing è il risultato dell'inclusione dell'esone E9-long all'interno del trascritto di LSD1. Tale esone contiene un codone di stop prematuro: come conseguenza, una volta incluso nel trascritto di LSD1, esso porta alla degradazione del trascritto stesso rappresentando quindi un nuovo meccanismo di regolazione dell'attività dell'enzima. Di grande rilevanza, l'inclusione dell'esone E9-long è un fenomeno ristretto ai primati superiori ed è mediata dall'attività del fattore di splicing RbFOX1. RbFOX1, unicamente nei primati superiori, è quindi regolatore dell'attività di LSD1 e, indirettamente, dai processi da esso controllati, inclusa la regolazione di una corretta risposta allo stress tramite espressione degli Immediate Early Genes (IEGs). RbFOX1 rappresenta inoltre uno dei pochi geni correlati alla depressione maggiore: è quindi possibile speculare che l'asse RbFOX1-LSD1-IEGs sia un da un lato un nuovo (evoluzionisticamente parlando) meccanismo di fine regolazione di funzioni neuronali ma dall'altro possa rappresentare un altrettanto recente punto di vulnerabilità per l'insorgenza di malattie psichiatriche.</p> <p><b>Ruolo:</b> Partecipante, come studentessa in tesi magistrale presso il Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale (BIOMETRA), Università degli Studi di Milano</p>
2017 (aprile-luglio)	<p><b>Titolo:</b> <i>“Characterization of the molecular interactors of SRF and its alternative splicing isoform SRFΔ5”</i></p> <p><b>Descrizione:</b> Il fattore responsive al siero (Serum response factor, SRF) è un importante fattore di trascrizione descritto per il suo ruolo di trasduttore dello stress. Esso controlla infatti la trascrizione degli Immediate Early Genes (IEGs) nei neuroni e, nello specifico, è in grado sia di promuoverne sia di inibirne la trascrizione. SRF è in grado di mediare questi due effetti opposti grazie il reclutamento, a livello del DNA, di differenti complessi enzimatici con attività di attivazione o di repressione. Questo progetto, a cui ho preso parte durante il mio tirocinio di tesi triennale, ha permesso di elucidare il ruolo svolto da un'isoforma di splicing alternativa del trascritto di SRF. Tale isoforma, nota come SRFΔ5, è il risultato della mancata inclusione dell'esone 5 nel trascritto di SRF e, con esso, gran parte del dominio di trans-attivazione di SRF. Lo studio ha permesso di dimostrare come SRFΔ5 mantenga la capacità di SRF di reclutare, a livello del DNA, il complesso di repressione LSD1/CoREST/HDAC2 ma perda la capacità di reclutare fattori che supportano l'attivazione della trascrizione (quali ELK1). Pertanto, SRFΔ5 può essere considerato come un'isoforma dominante negativa di SRF. All'interno dello studio, è stato inoltre dimostrato come lo stress influisca sui livelli relativi delle due isoforme ed una corretta modulazione della loro quantità in risposta a stress cronici influisca sulla risposta allo stress stesso in termini di resilienza o vulnerabilità individuale.</p> <p><b>Ruolo:</b> Partecipante, come studentessa in tesi triennale presso il Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale (BIOMETRA), Università degli Studi di Milano</p>

## TITOLARITÀ DI BREVETTI

<b>Brevetto</b>
-----------------





-

## CONGRESSI, CONVEGNI E SEMINARI

Data	Titolo	Sede
14-17 settembre 2023	<i>“Anti-GluA3 autoantibodies define a new sub-population of Frontotemporal dementia patients with distinct neuropathological features”</i> <b>(poster presentation)</b>	20 <sup>th</sup> congresso nazionale della Società Italiana di Neuroscienze (SINS), Torino (Italia)
20-21 luglio, 2023	<i>“Anti-GluA3 antibodies recapitulate frontotemporal dementia with synaptic loss and tau accumulation: from animal model to rescue strategy”</i> <b>(oral presentation)</b>	Annual PhD Student School 2023, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano (Italia)
16-18 febbraio, 2023	<i>“Anti-GluA3 antibodies recapitulate frontotemporal dementia with synaptic loss and tau accumulation: from animal model to rescue strategy”</i> <b>(poster presentation)</b>	“TO EXCELLENCE AND BEYOND”, primo ritiro del Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Riccione (Italia)
4-6 dicembre 2022	<i>“Anti-GluA3 antibodies in Frontotemporal Dementia”</i> <b>(oral presentation)</b>	Simposio dell’Italian-Israeli Neuroscience Societies on Neurodegenerative Diseases all’interno del 30 <sup>th</sup> annual congress of Israel Society for Neuroscience (ISFN), Eilat (Israel)
2-5 novembre 2022	<i>“Anti-GluA3 antibodies in Frontotemporal Dementia: an in vivo approach”</i> <b>(poster presentation)</b>	International Society for Frontotemporal Dementias (ISFTD) Meeting, Lille (France)
20-21 ottobre 2022	<i>“Anti-GluA3 antibodies in Frontotemporal Dementia: an in vivo approach”</i> <b>(poster presentation)</b>	VIII European Synapse Meeting (ESM), Coimbra (Portugal)
9-13 luglio 2022	<i>“Anti-GluA3 antibodies in Frontotemporal Dementia: an in vivo approach”</i> <b>(poster presentation)</b>	Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum, Paris (France)
11 giugno 2022	<i>“Insights into Frontotemporal Dementia pathogenesis: the role of anti-GluA3 antibodies”</i> <b>(oral presentation)</b>	“New Perspectives in Neuroscience: Research Results of Young Italian Neuroscientists”, PhD meeting della Società Italiana delle Neuroscienze (SINS), Università degli Studi di Brescia, Brescia (Italia)
11-14 ottobre	<i>“Anti-GluA3 antibodies in Frontotemporal</i>	Annual PhD Student School 2021, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e



2021	<i>Dementia: an in vivo approach”</i>  (oral presentation)	Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Gargnano (Italia)
------	--	--

## PUBBLICAZIONI

<b>Libri</b>
-

<b>Articoli su riviste</b>
<b>Italia, M.</b> , Salvadè, M., La Greca, F., Zianni, E., Ferrari, E., Archetti, S., Alberici, A., Benussi, A., Solje, E., Haapasalo, A., Hoffmann, D., Katisko, K., Krüger, J., Facchinetti, F., Scuderi, C., Padovani, A., DiLuca, M., Scheggia, D., Borroni, B., & Gardoni, F. Anti-GluA3 autoantibodies define a new sub-population of Frontotemporal dementia patients with distinct neuropathological features. <i>Under revision to Brain Behaviour and Immunity</i>
Scheggia, D., La Greca, F., Maltese, F., Chiacchierini, G., <b>Italia, M.</b> , Molent, C., Bernardi, F., Coccia, G., Carrano, N., Zianni, E., Gardoni, F., Di Luca, M., & Papaleo, F. (2022). Reciprocal cortico-amygdala connections regulate prosocial and selfish choices in mice. In <i>Nature Neuroscience</i> (Vol. 25, Issue 11, pp. 1505-1518). Springer Science and Business Media LLC. <a href="https://doi.org/10.1038/s41593-022-01179-2">https://doi.org/10.1038/s41593-022-01179-2</a>
Ferrari, E., Scheggia, D., Zianni, E., <b>Italia, M.</b> , Brumana, M., Palazzolo, L., Parravicini, C., Pilotto, A., Padovani, A., Marcello, E., Eberini, I., Calabresi, P., Diluca, M., & Gardoni, F. (2022). Rabphilin-3A as a novel target to reverse $\alpha$ -synuclein-induced synaptic loss in Parkinson's disease. In <i>Pharmacological Research</i> (Vol. 183, p. 106375). Elsevier BV. <a href="https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106375">https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106375</a>
<b>Italia, M.</b> , Ferrari, E., Diluca, M., & Gardoni, F. (2022). NMDA and AMPA Receptors at Synapses: Novel Targets for Tau and $\alpha$ -Synuclein Proteinopathies. In <i>Biomedicines</i> (Vol. 10, Issue 7, p. 1550). MDPI AG. <a href="https://doi.org/10.3390/biomedicines10071550">https://doi.org/10.3390/biomedicines10071550</a>
Forastieri, C., <b>Italia, M.</b> , Toffolo, E., Romito, E., Bonasoni, M. P., Ranzani, V., Bodega, B., Rusconi, F., & Battaglioli, E. (2022). Evolution Increases Primates Brain Complexity Extending RbFOX1 Splicing Activity to LSD1 Modulation. In <i>The Journal of Neuroscience</i> (Vol. 42, Issue 18, pp. 3689-3703). Society for Neuroscience. <a href="https://doi.org/10.1523/jneurosci.1782-21.2022">https://doi.org/10.1523/jneurosci.1782-21.2022</a>
<b>Italia, M.</b> , Ferrari, E., Di Luca, M., & Gardoni, F. (2021). GluA3-containing AMPA receptors: From physiology to synaptic dysfunction in brain disorders. In <i>Neurobiology of Disease</i> (Vol. 161, p. 105539). Elsevier BV. <a href="https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105539">https://doi.org/10.1016/j.nbd.2021.105539</a>
Scheggia, D., Stanic, J., <b>Italia, M.</b> , La Greca, F., Zianni, E., Benussi, A., Borroni, B., Di Luca, M., & Gardoni, F. (2021). GluA3 autoantibodies induce alterations in dendritic spine and behavior in mice. In <i>Brain, Behavior, and Immunity</i> (Vol. 97, pp. 89-101). Elsevier BV. <a href="https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.001">https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.001</a>
<b>Italia, M.</b> , Forastieri, C., Longaretti, A., Battaglioli, E., & Rusconi, F. (2020). Rationale, Relevance, and Limits of Stress-Induced Psychopathology in Rodents as Models for Psychiatry Research: An Introductory Overview. In <i>International Journal of Molecular Sciences</i> (Vol. 21, Issue 20, p. 7455). MDPI AG. <a href="https://doi.org/10.3390/ijms21207455">https://doi.org/10.3390/ijms21207455</a>

<b>Atti di convegni</b>
[titolo, struttura, città, anno]

## ALTRE INFORMAZIONI

Attività di tutoraggio - insegnamento:
--



- 2020-2023: attività di tutoraggio ed insegnamento nell'ambito del corso "Recupero Obblighi Formativi Aggiuntivi (OFA) di Biologia" (Università degli Studi di Milano);
- 2021-2023: supervisione di studenti triennali e magistrali durante il loro tirocinio di tesi (Università degli Studi di Milano);
- Marzo 2021: tutor per il corso di *Genetic and molecular bases of diseases* (LM-9, Università degli Studi di Milano).

## Competenze specifiche:

- **Lavoro in vivo con animali (roditori):** manipolazione di piccoli animali da laboratorio; procedure di base per la cura degli animali (iniezioni, somministrazione di farmaci); interventi chirurgici stereotassici; perfusione cardiaca; dissezione di aree cerebrali ed espanto di organi; test comportamentali; imaging *in vivo* tramite *fiber photometry*.
- **Biologia molecolare:** estrazione di acidi nucleici da colture cellulari e da tessuti cerebrali umani di roditori; analisi di DNA tramite PCR e sequenziamento Sanger; analisi di RNA mediante retro-trascrizione (RT-PCR), Quantitative Real Time PCR (qRT-PCR) e Relative Quantity Fluorescent PCR (rqf-PCR); separazione elettroforetica di acidi nucleici su gel d'agarosio; generazione di linee cellulari stabili; coltivazione e trasformazione di batteri mediante elettroporazione e shock-termico; estrazione e purificazione del DNA plasmidico; clonazione.
- **Biologia cellulare:** preparazione e trasfezione di neuroni primari ippocampali di ratto; coltivazione e trasfezione di linee cellulari immortalizzate.
- **Biochimica:** estrazione di proteine da colture cellulari e da tessuti cerebrali umani e di roditori; dosaggio delle proteine; estrazione di frazioni proteiche arricchite in proteine sinaptiche (Triton insoluble fraction, TIF); estrazioni di frazioni proteiche arricchite in proteine presenti in membrana (BS3); analisi delle proteine mediante saggio di co-immunoprecipitazione e western blotting; immunocitochimica ed immunistoichimica fluorescenti.
- **Microscopia:** microscopia ottica, a fluorescenza e confocale; esperienza nell'acquisizione e nell'analisi di esperimenti di immunistoichimica e immunocitochimica e morfologia di spine dendritiche; live imaging di sensori del calcio e del glutammato *in vitro*.
- **Competenze informatiche;** utilizzo professionale del pacchetto Office (Word, PowerPoint, Excel); esperienza in LaTeX, GIMP, ImageJ, GraphPad Prism, ImageLab, ANY-maze, Doric neuroscience e Python.
- **Analisi di dati:** ricerca in database biologici; elaborazione e analisi dei dati con ImageJ, GraphPad Prism, Image Lab, Doric Neuroscience, ANY-maze.

Le dichiarazioni rese nel presente curriculum sono da ritenersi rilasciate ai sensi degli artt. 46 e 47 del DPR n. 445/2000.

Il presente curriculum, non contiene dati sensibili e dati giudiziari di cui all'art. 4, comma 1, lettere d) ed e) del D.Lgs. 30.6.2003 n. 196.

**RICORDIAMO** che i curricula **SARANNO RESI PUBBLICI sul sito di Ateneo** e pertanto si prega di non inserire dati sensibili e personali. Il presente modello è già pre-costruito per soddisfare la necessità di pubblicazione senza dati sensibili.

Luogo e data: Milano, 8/09/2023