

ALESSANDRA MONTECUCCO

Nata a Broni (Pavia) Italia, il 18 febbraio 1960

Istruzione e Formazione

- Dottorato di Ricerca in Genetica e Biologia Molecolare, Università di Pavia (1992)
- Scuola di Perfezionamento in Scienze Genetiche, Facoltà di MMFFNN, Università di Pavia (1988)
- Specializzazione con lode in Tossicologia, Facoltà di Farmacia, Università Statale di Milano (1987)
- Laurea con lode in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Università di Pavia (05/07/1984)

Posizione attuale ed Esperienze lavorative

- Primo Ricercatore CNR presso l'Istituto di Genetica Molecolare (IGM) del CNR, Pavia (dal 20/08/2001)
- Ricercatore CNR presso l'Istituto di Genetica Biochimica ed Evoluzionistica (IGBE) CNR, Pavia (1992-2001)
- Visiting Researcher nel laboratorio del Prof. Tomas Lindahl presso l'Imperial Cancer Research Fund, Clare Hall Laboratory, South Mimms, (UK) (1995)
- Visiting Researcher presso l'Institut de Recherches Scientifiques sur le Cancer (IRSC) CNRS, Villejuif (F) nell'ambito del programma di scambio di ricercatori tra CNR e CNRS, nel gruppo di ricerca del Prof. Alain Sarasin (1994)
- Contratto di consulenza con la Farmitalia Carlo Erba nell'ambito del Tema 8 "Metaboliti microbiologicamente attivi" del P.N.R. – Biotecnologie Avanzate, per la caratterizzazione di inibitori della DNA topoisomerasi II umana presenti nei terreni di coltura di diversi ceppi di *Streptomyces* (1992)

Premi/Riconoscimenti

- CNR: idoneità dirigente di ricerca per la Macro Area Dipartimentale: Scienze Biomediche (27/07/2016).
- Abilitazione Scientifica Nazionale alle funzioni di Professore Universitario di prima fascia per il Settore Concorsuale 05/F1 (Biologia Applicata) (07/06/2012)
- CNR: Premio di Incentivazione ai responsabili di contratti di ricerca attivi (08/09/2006)
- Short Term EMBO Fellow presso il laboratorio del Prof. J-M Rossignol IRSC-CNRS, Villejuif (F) per la caratterizzazione delle DNA ligasi I e III di ratto mediante l'uso di inibitori specifici (1990)
- AIRC: borsa di studio per lo studio della DNA ligasi come nuovo bersaglio di farmaci antitumorali, presso il laboratorio del Dr. Giovanni Ciarrocchi, IGBE, CNR, Pavia (1988-1990).
- Borsista Fondazione Adriano Buzzati Traverso: borsa di studio per lo studio dell'alterazione della struttura terziaria del DNA da parte di composti a struttura antraciclinica, presso il laboratorio del Dr. Giovanni Ciarrocchi, IGBE CNR, Pavia. (1986-1987).

- Nutrition Foundation of Italy: borsa di studio per lo studio del ruolo degli ormoni steroidei nel sistema nervoso centrale di mammifero presso il laboratorio della Prof. Adriana Maggi, Istituto di Scienze Farmacologiche, Facoltà di Farmacia, Università di Milano (1985).

Incarichi scientifici

- Valutatore dei progetti del Programma per Giovani Ricercatori "Rita Levi Montalcini" Bando 2017 (Incarico del 17/08/2018)
- Membro della Commissione di Esperti di Valutazione ANVUR per valutare borse di dottorato aggiuntive nell'ambito del Programma Operativo Nazionale Ricerca e Innovazione (PON) 2014-2020 (2017)
- Valutatore tecnico-scientifico negli ambiti identificati dal programma quadro comunitario Horizon 2020 – PON 2014-2020, bandi MISE – Fondo per la Crescita Sostenibile (2017-21)
- Membro del Comitato di Selezione incaricato della valutazione dei progetti PRIN 2015 per il settore ERC Life Sciences LS1 (2016)
- Componente del gruppo di esperti della valutazione, settore Biologia (GEV 05) per l'ANVUR nell'ambito della valutazione della qualità della ricerca VQR 2011-2014 (2015-2016)
- FWF: Valutatore di progetti di ricerca per Austrian Science Fund (FWF), Wien, Austria. Incarico 10/07/2013.
- KWF: Valutare di progetti di ricerca per Dutch Cancer Society (KWF Kankerbestrijding), Amsterdam, The Netherland. Incarico 15/07/2013.
- Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali: Programma per la Ricerca AIDS biennio 2009-2010. Valutatore di progetti di ricerca. Incarico 11/02/2010.
- The Wellcome Trust, UK: External Referee for Grant Applications. Incarico 19/09/2000.
- IGM-CNR: Responsabile del progetto DSB.AD006.101 Sviluppo di competenze su stabilità del genoma e proliferazione cellulare (dal 2016)
- IGM-CNR: Responsabile Commessa ME.P05.006 - Cromosomi artificiali per terapia genica. Studi sulla replicazione del DNA in cellule umane; controllo del ciclo cellulare e della proliferazione (2011-2015)
- Università degli Studi di Milano: Componente della commissione giudicatrice per la valutazione dei titoli, del curriculum scientifico professionale e dei progetti di ricerca presentati dai candidati per Assegni di Ricerca, per la linea di ricerca: Nuovi approcci di ricerca in biologia cellulare, per il Dipartimento di Bioscienze (2016).
- CNR: Membro di commissioni giudicatrici i) per l'assegnazione di 40 Assegni di Ricerca e 35 Borse di Studio da fruirsi presso l'IGBE e l'IGM di Pavia; ii) per la selezione pubblica di n. 1 unità di personale con profilo professionale di Primo Ricercatore (livello II) presso l'IGM CNR di Pavia, bando IGM TD0012011PV

Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, IV serie Speciale – concorsi, n.n. 47 del 14/06/2011; iii) per l’assunzione con contratto a tempo indeterminato di 6 unità di personale con profilo di collaboratore tecnico di enti di ricerca. Bando 364.105 Gazzetta ufficiale della Repubblica Italian IV serie speciale n. 41 del 25/05/2010

Progetti di ricerca di base

AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro)

- DNA ligase I-deficient cell lines as a model for studying the cellular response to endogenous DNA damages (2006/2009). Responsabile del Progetto.
- Modulation of DNA replication/repair protein complexes during the cell cycle and in response to DNA damage (2001/2002). Responsabile del Progetto.
- Relevant interactions in the assembly of DNA replication/repair complexes: hints for anticancer drugs (1998/2000). Responsabile del Progetto.
- Role of splicing factors in the generation of cancer stem cells: an in vitro model based on cell density. IG 2011 11492. (2011/2013). Partecipazione al progetto.
- Nuclear long non-coding RNAs encoded by the gene for splicing factor SRSF1: links with the nutrient stress response. IG 2014 (2014/2016). Partecipazione al progetto.

Fondazione CARIPLO

- Grant n. 2003.1663/108441 Oncogenetica e Proteomica della replicazione del DNA (2003-2005). Responsabile del Progetto.
- N.O.B.E.L Platform: Genetic and Epigenetic Control of Genome Stability (2007/2010). Componente della Unità di Ricerca IGM.

MIUR-CNR

- INTEROMICS - Progetto Bandiera “Comparative analyses of γ H2AX and gene expression profiles in response to replicative stress” (2015-2018). Componente della Unità di Ricerca IGM.
- Invecchiamento - Progetto di Interesse Strategico “Molecular Mechanisms of Neurodegeneration and aging” (2013/2015). Componente della Unità di Ricerca IGM
- EPIGEN - Progetto Bandiera “Global analysis of epigenetics modifications influencing genome integrity and stability” (2013-2016). Componente della Unità di Ricerca IGM.

REGIONE LOMBARDIA-CNR

- HUB RICERCA e INNOVAZIONE: Innovazione, nuovi modelli tecnologici e reti per curare la SLA (INTERSLA). Componente della Unità di Ricerca IGM. (2020-2022)
- AMANDA: Alterazioni metaboliche, stress cellulare e processi neurodegenerativi (2016-2017). Componente della Unità di Ricerca IGM
- MbMM: Metodologie di base per la terapia e la diagnosi di Malattie Multifattoriali (2013-2015). Componente della Unità di Ricerca IGM.

FIRB (MIUR)

- Ref. RBNE01RNN7 Functional analysis of the disease genes involved in the maintenance of genome integrity (2002/2004). Componente della Unità di Ricerca IGM.

Ricerca traslazionale

- Collaboratore Accademico, Swedish Human Protein Atlas (HPA) Program per la caratterizzazione di anticorpi monoclonali anti-Human DNA ligase I (2009/2010)
- Collaborazione con EMD Millipore USA, per la commercializzazione dell'anticorpo monoclonale anti-DNA ligasi I 5H5 (Catalogo NF-MABE 1905) (dal 2019).
- Collaborazione con GENESPIN Srl (Milano) per la produzione e commercializzazione dell'enzima ricombinante His-tagged T4 DNA ligasi prodotto e pubblicato dal mio laboratorio. Il plasmide pHis-T4-DNA Ligase è stato inoltre oggetto di "Materials transfer agreement and use licence for Universities and non-profit institutions" con le seguenti istituzioni:
 - Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, University of Queensland, Brisbane, Australia
 - Dept. of Pharmacology and Toxicology, Wright State University Ohio, USA
 - Genetics and Agricultural Biotechnology Institute of Taberestan (GABIT) Iran
 - Cornell University, Ithaca, NY, USA
 - National Institute of Biological Sciences, Beijing, China
 - Wolfson Centre for Applied Structural Biology, The Hebrew University of Jerusalem, Israel
 - Department of Biology, University of Novi Sad, Serbia
 - Embrapa-Cenergen, Genetic Resources & Biotechnology, Brasilia, Brasile
 - Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing China
- Collaborazione con ARETA International Srl (Gerenzano) per la produzione e commercializzazione dell'anticorpo monoclonale 5H5 diretto contro la DNA ligasi I umana (2004/2014).

- Attività editoriale

- Academic Editor per Peer Journal (ISSN:2167-8359) San Francisco, USA (dal 2014)
- Academic editor per World Journal of Biological Chemistry (ISSN: 1949-8454) Baishideng Publishing Group Co. Hong Kong, China (dal 2013)
- Associate Editor per il Research Topic "DNA and RNA metabolism meet at chromatin to control genome stability" (Front. Genet. and Front. Oncol.) (2014/2015)
- Review Editor per Frontiers in Genetics (eISSN:1664-8021) e per Frontiers in Oncology (eISSN: 2234-943X) Lausanne, Switzerland (dal 2012)
- Author-in-Chief, Springer Reference Live: Cancer: A Springer Wiki (dal 2010)
- Autore, The Encyclopaedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine, Ed. M. Gossen, Springer
- Autore, The Encyclopaedia of Cancer, 2nd, 3rd, 4th edition, Ed. M. Schwab, Springer.

- Peer Reviewer per numerose riviste scientifiche internazionali tra cui: Molecular Cell, J. Cell Biology, Nucleic Acids Research, Cell Cycle, Molecular and Cellular Biology, Cancer Research, PloSOne, Cancer Letters, Oncogene, Current Opinion in Drug discovery & Development, DNA Repair, BBA, Human and Experimental Toxicology, Toxicology in vitro.

Didattica e Formazione

Corsi Universitari

- Professore a Contratto per l'insegnamento di Biologia Molecolare della Cellula, Corso di Laurea Magistrale in Biologia Sperimentale e Applicata, Università di Pavia (dal 2009)
- Professore a Contratto per l'insegnamento di Biologia Molecolare Corso di laurea in Biologia, Università di Pavia (2007-2010)
- Professore a Contratto per l'insegnamento di Biologia Molecolare Avanzata, Laurea Specialistica in Biologia Sperimentale e Applicata (2004-2008)
- Relatore di Relatore/correlatore di 40 tesi di Laurea per corsi di Laurea in Scienze Biologiche e in Scienze Biotecnologiche, Università di Pavia

Dottorati di Ricerca

- Membro del Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in Genetica, Biologia Molecolare e Cellulare, Università di Pavia (2011-2017)
- Membro della commissione giudicatrice per il conseguimento del titolo di Dottore di Ricerca in Genetica, Biologia Molecolare e Cellulare, Università di Pavia, 16/12/2016. Decreto rettorale n. 2254 del 02/12/2016.
- Membro della commissione giudicatrice per il conferimento del diploma di dottorato di ricerca in Biologia Molecolare, Università di Pisa Normale (Palazzo della Carovana, Pisa, 03/02/2015).
- Membro della commissione giudicatrice del concorso di ammissione al Dottorato di Ricerca in Genetica, Biologia Molecolare e Cellulare – XIX, XXI, XXXI ciclo, Università di Pavia.
- Tutor dell'attività di 6 dottorandi in Genetica e Biologia Molecolare: Rossella Rossi (XI ciclo); Giovanni Ferrari (XVI), Maria Rosa Lidonnici (XVII), Samuela Soza (XXI), Valentina Leva (XXIII), Antonina Di Maio (XXX)
- Co-Tutor per la tesi di dottorato di Roberta Carriero, Dottorato in Scienze Biomolecolari e Biotecnologie (XXIX ciclo) IUSS (Istituto Universitario di Studi Superiori) Pavia.

Altra attività di Formazione

- Supervisore scientifico di numerosi Borsisti presso IGBE e IGM di Pavia e Assegnisti post-dottorato presso IGM CNR Pavia.

Società Scientifiche

- Membro della Società di Biofisica e Biologia Molecolare (SIBBM) dal 1994
- Membro dell'American Society for Biochemistry and Molecular Biology (ASBMB) dal 2004

- Membro della Associazione di Biologia Cellulare e del Differenziamento (ABCD) dal 2011

Descrizione sintetica dell'attività di ricerca

Alessandra Montecucco è responsabile di uno dei laboratori della unità di Biologia Molecolare e Cellulare del Nucleo nell'Istituto di Genetica Molecolare (IGM) del CNR a Pavia. Gran parte della sua attività di ricerca ha riguardato la caratterizzazione delle DNA ligasi, enzimi cruciali sia per gli aspetti biotecnologici che per la rilevanza nei processi di mantenimento della stabilità del genoma. Il suo laboratorio ha caratterizzato alcuni aspetti del meccanismo d'azione della DNA ligasi di *E. coli* e del batteriofago T4, particolarmente utilizzata nei processi biotecnologici e ha clonato e depositato la sequenza della DNA ligasi I di topo (GenBank accession U04674). Inoltre ha descritto il motivo proteico responsabile del reclutamento degli enzimi replicativi nei siti nucleari di sintesi del DNA (replication factories) e la loro regolazione durante il ciclo cellulare individuando così nuovi bersagli per inibitori della proliferazione cellulare. Ha dimostrato che mutazioni ipomorfiche nel gene *LIG1* umano causano stress replicativo, attivazione della protein chinasi del checkpoint ATM, e fosforilazione della variante istonica H2AX, caratterizzando le vie di segnalazione coinvolte nella trasduzione del segnale di danno che causano instabilità genomica in questi pazienti. Ha applicato le scienze OMICHE per studiare l'impatto dello stress replicativo sulla organizzazione della cromatina e sull'espressione genica.

Più di recente si è interessata allo studio del danno al DNA in cellule terminalmente differenziate, studiando, in cellule neuronali, la risposta al danno endogeno da stress ossidativo indotto da disfunzione mitocondriale e assunzione di dieta ipercalorica.

Alcuni reagenti messi a punto per l'attività di ricerca di base sono stati inoltre prodotti e commercializzati in collaborazione con le industrie biotecnologiche italiane GENESPIN e ARETA Int., e con EMD Millipore, USA. In particolare la His-tagged T4 DNA ligasi usata per applicazioni biotecnologiche e l'anticorpo monoclonale 5H5 che è un marcatore di proliferazione cellulare.

Inoltre in collaborazione con il Dipartimento di Elettronica dell'Università di Pavia e di Ingegneria Informatica dell'Università di Pisa ha partecipato a un progetto interdisciplinare per valutare la potenzialità di utilizzo di microstrutture in silicio come incubatori cellulari per screening farmacologici.

Education and Career

- Senior Researcher at Institute of Molecular Genetics, National Research Council (IGM-CNR) Pavia, Italy (since 2001).
- Contract Professor of Molecular Biology of the Cell, Department of Biology and Biotechnology, University of Pavia, Italy (since 2009)
- Junior Researcher at the Istituto di Genetica Biochimica ed Evoluzionistica, CNR, Pavia, Italy (1992-2001)
- Visiting Researcher at the Imperial Cancer Research Fund, London (UK). Lab. Prof. Tomas Lindahl in the frame of the European Community Concerted Action on DNA repair and Cancer (1995)

- Visiting Researcher at the Institut de Recherches Scientifiques sur le Cancer (IRSC) CNRS, Villejuif, France. In the frame of the Researcher Exchange Program between CNR and CNRS (1994)
- PhD in Genetics and Molecular Biology, University of Pavia, Italy (1988/1992)
- Short term EMBO Fellow at the IRSC-CNRS, Villejuif, France. Lab. Prof. J-M Rossignol. Characterization of inhibitors of mammalian DNA ligases (1990)
- Specialization School in Toxicology *cum laude*, University of Milano, Italy (1984/1987)
- Degree *cum laude* in Chemistry and Pharmaceutical Technology, University of Pavia, Italy (1979/1984)

Other Experience and Professional Membership

- Faculty member of the PhD Program in Genetics, Molecular and Cellular Biology, University of Pavia, Italy (2010-2018).
- Reviewer of Research Grants applications for the Italian Ministry of Education, University and Research (2015-2018); Italian Ministry of Economic Development (2017-present); Dutch Cancer Society, Amsterdam, The Nederland (2013); Austrian Science Fund FWF, Wien, Austria (2013-present); Italian Ministry of Health (2010); The Wellcome Trust, UK (2000)
- Member of the Group of Evaluation Experts for Biological Science for the Italian National Agency for the evaluation of Universities and Research Institutes (VQR 2011-2014)
- Member of the Editorial Board of Peer Journal (ISSN: 2167-8359), San Francisco, USA (2014-present)
- Associate Editor for the Topic “DNA and RNA metabolism meet at chromatin to control genome stability” (Front. Genet. eISSN: 1664-8021 and Front. Oncol. (ISSN: 2234-943X) Lausanne Switzerland (2014/2015)
- Review Editor of Frontiers in Genetics (eISSN: 1664-8021) Lausanne, Switzerland (2012-present)
- Author-in-Chief for the Springer Reference Live: Cancer, Springer-Verlag Germany (2010-present)
- Contributor for the Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine, Ed. M. Gossen, Springer, Germany (2005)
- Member of the Italian Society of Biophysics and Molecular Biology (SIBBM) (since 1994); American Society for Biochemistry and Molecular Biology (ASBMB) (since 2004); Associazione di Biologia Cellulare e del Differenziamento (ABCD) (since 2011).

Recipient of research grants from

- AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro)
- CARIPLO Foundation
- Italian Ministry of University and Research
- Italian National Research Council (CNR)
- Lombardy Region. Italy

Research activity

Alessandra Montecucco heads one of the labs of the “Molecular and Cellular Biology of the Nucleus” Unit at the Institute of Molecular Genetics (IGM-CNR). Most of her work has led to the characterization of human DNA ligase I and of the signalling pathways affected by *LIG1* hypomorphic mutations. She described the motif responsible for the recruitment of replicative enzymes to replication factories, the nuclear domains where DNA replication takes place, and its regulation during cell cycle. She also showed that DNA ligase I-deficiency leads to replication stress, elicits the activation of ATM checkpoint pathway and triggers phosphorylation of histone variant H2AX. Her group applied OMICS approaches to investigate the impact of replication stress on chromatin organization and gene expression.

She is currently studying the events activating the DNA damage response in terminally differentiated cells, evaluating the response of neurons to endogenous sources of DNA damage caused by mitochondrial dysfunction and fatty acids that mimic hypercaloric diet.

Side products of her research activity (His-tagged T4 DNA ligase; Monoclonal antibody 5H5) were produced and commercialized with the partnership of the biotech companies GENESPIN Italy, ARETA Int. Italy and EMD Millipore USA.