

Nome Posizione Titolo Data di nascita

Laudanna Carlo, MD, PhD Professore ordinario di patologia 10/12/1962

#### ISTRUZIONE/FORMAZIONE

- Liceo classico, Scipione Maffei, Verona, Italia Baccalaureato 1976-1981 Umanistico
- Università di Verona, Italia Laurea 1982-1988 Medicina e chirurgia (MD)
- Università di Verona, Italia Master 1989-1992 Biologia molecolare
- Università di Verona, Italia Dottorato di ricerca 1992-1996 Biologia e patologia molecolare e cellulare
- Stanford University School of Medicine, Stanford, USA Postdoc 1993-1997 Immunologia molecolare

#### POSIZIONI:

2001-2005: Professore associato presso la Sezione di Patologia generale, Dipartimento di Patologia, Università di Verona. 2005-2010: Professore associato di Patologia generale presso il Dipartimento di Patologia, Università di Verona.

2010-oggi: Professore ordinario di Patologia generale presso il Dipartimento di Medicina, Università di Verona

2001-oggi: Direttore del "Laboratorio di traffico cellulare e trasduzione del segnale", dipartimento di Medicina, Università di Verona

2006-2012: Direttore del "Center for Biomedical Computing" (CBMC), Università di Verona

La principale attività di ricerca è nel campo della trasduzione del segnale, della regolazione del sistema immunitario, dell'infiammazione, del cancro, della bioinformatica e della biologia dei sistemi. I principali contributi del Prof. Laudanna riguardano l'identificazione dei meccanismi di segnalazione chiave che controllano il traffico dei leucociti in condizioni fisio-patologiche, nonché lo sviluppo delle cellule leucemiche e il traffico verso gli organi linfoidi secondari. Come Presidente del Center for Biomedical Computing ([www.cbmc.it](http://www.cbmc.it)), un centro di ricerca dedicato alla ricerca nel campo della biologia dei sistemi, e in seguito come PI principale del CBMC, ha coordinato diversi progetti riguardanti l'analisi computazionale della rete di segnalazione, con particolare attenzione alla fosfoproteomica. Ha inoltre sviluppato e brevettato molti strumenti peptidici penetranti nelle cellule (CPP) che consentono la modulazione di molte proteine di segnalazione nelle cellule umane primarie.

Il Prof. Laudanna è co-fondatore delle seguenti start-up:

2010: Co-fondatore dello spin-off universitario Veneto Pharma, focalizzato sullo sviluppo di nuovi piccoli farmaci inibitori dell'integrina VLA-4 da applicare alla terapia nelle malattie autoimmuni (SM) e nell'epilessia.

2014: Co-fondatore della start-up statunitense Leuvas, DW, USA, focalizzata sullo sviluppo di trattamenti per malattie infiammatorie e autoimmuni, con particolare attenzione ai composti modulanti PTPRG.

Il Prof. Laudanna è inventore dei seguenti brevetti internazionali:

(1) Inibitori peptidici della segnalazione RHOA. C. Laudanna, E.C. Butcher. Brevetto internazionale PCT/US2005/001251 – STAN-346WO - 2004.

(2) Inibitori della V-ATPASI per il trattamento di malattie infiammatorie e autoimmuni. C. Farina, G. Constantin, C. Laudanna, P. Misiano. Domanda di brevetto internazionale 2005, 05110149.1.

(3) Inibitori della V-ATPASI per il trattamento dello shock settico. C. Farina, G. Constantin, C. Laudanna, P. Misiano. Domanda di brevetto internazionale 2005, 05110163.2.

(4) Modulatore del fosfato di tirosina proteica e relativi usi. (Leuvas) Domanda n. 62/109.555, 2015.

Il Prof. Laudanna è stato consulente per i sistemi di trasduzione del segnale della seguente biotecnologia:

Nel 2000 è stato consulente per i "sistemi di trasduzione del segnale intracellulare" della società di biologia dei sistemi "BioSeek", Burlingame, CA, USA ([www.bioseek.com](http://www.bioseek.com)).

Dal 2004 è stato consulente per la società di chemitecnologia Nikem (Milano) per lo studio di farmaci anti-adesivi nelle malattie infiammatorie ([www.nikemresearch.com](http://www.nikemresearch.com)).

Dal 2006 è stato consulente per la biotecnologia KAI, per lo sviluppo di Trojan nanovectros (CPP) per modulare l'attività delle isoforme PKC.

#### PRINCIPALI CONTRIBUTI ALLA SCIENZA:

1) Meccanismi di segnalazione che controllano il traffico dei leucociti. Il traffico dei leucociti è controllato da eventi di segnalazione complessi innescati da molti segnali ambientali, tra cui ligandi dell'integrina (segnalazione outside-in) e fattori chemiotattici (segnalazione inside-out). In questo contesto, il prof. Laudanna ha scoperto il ruolo regolatore critico delle proteine leganti rho small GTP e della zeta PKC nella regolazione dell'attivazione dell'integrina da parte di chemioattrattivi classici e chemiochine. Queste scoperte hanno innescato molti altri studi correlati al ruolo delle piccole GTPasi nel traffico dei leucociti e all'applicazione di composti inibitori alla terapia delle malattie autoimmuni e del cancro. (Laudanna, C., J.J. Campbell, e E.C. Butcher, Ruolo di Rho nell'adesione leucocitaria attivata da chemioattrattivi attraverso le integrine. *Science*, 1996. 271(5251): p. 981-3. Laudanna, C., J.J. Campbell, e E.C. Butcher, L'aumento di cAMP intracellulare inibisce l'attivazione di RhoA e l'adesione leucocitaria dipendente dall'integrina indotta da chemioattrattivi. *J Biol Chem*, 1997. 272(39): p. 24141-4. Laudanna, C., et al., Evidenza del coinvolgimento della proteina chinasi C zeta nell'adesione e nella chemiotassi dei neutrofilii polimorfonucleati dipendenti dall'integrina. *J Biol Chem*, 1998. 273(46): p. 30306-15. Giagulli, C., et al., RhoA e zeta PKC controllano distinte modalità di attivazione di LFA-1 da parte di chemiochine: ruolo critico dell'innescamento dell'affinità di LFA-1 nell'homing dei linfociti in vivo. *Immunity*, 2004. 20(1): p. 25-35.). Toffali L, et al. SOS1, ARHGEF1 e DOCK2 rho-GEF mediano l'attivazione di LFA-1 dipendente da JAK da parte di chemiochine. *J Immunol*. 2017 15 gennaio;198(2):708-717. Più di recente, il gruppo del prof. Laudanna ha scoperto il ruolo critico delle isoforme specifiche dei leucociti della proteina gigante Titina (TTN) nella regolazione del reclutamento dei linfociti T e della resilienza allo stress meccanico e alla deformazione che si verificano nella microcircolazione (Toffali L, D'Ulivo B, Giagulli C, Montresor A, Zenaro E, Delledonne M, Rossato M, Iadarola B, Sbarbati A, Bernardi P, Angelini G, Rossi B, Lopez N, Linke WA, Unger A, Di Silvestre D, Benazzi L, De Palma A, Motta S, Constantin G, Mauri P, Laudanna C. Un'isoforma della proteina gigante Titina è un regolatore principale del traffico dei linfociti T umani. *Cell Rep*. 2023 30 maggio;42(5):112516.)

2) Ruolo dell'affinità dell'integrina nel traffico dei leucociti. Le integrine sono regolatori fondamentali dell'adesione delle cellule immunitarie, tra cui il traffico cellulare e la generazione e la funzione delle sinapsi immunologiche. Una questione a lungo dibattuta nel campo è stata il ruolo differenziale e prevalente dei cambiamenti conformazionali dell'integrina (affinità) rispetto al clustering (valenza) nella regolazione complessiva del reclutamento cellulare. Il Prof. Laudanna ha dimostrato in un articolo di un seminario sull'immunità che le chemochine controllano entrambi gli aspetti dell'attivazione dell'integrina, diversamente coinvolti a seconda della natura della superficie adesiva. Inoltre, in un secondo contributo fondamentale, il Prof. Laudanna ha dimostrato che l'attivazione dell'affinità dell'integrina è controllata in modo diverso da distinti eventi di segnalazione controllati da RhoA, piccole GTPasi Rac1 e da PLD1 e PIP5Kgamma. Questi risultati hanno definitivamente dimostrato il ruolo critico dello stato di alta affinità nell'arresto immediato sotto flusso dei leucociti circolanti. (Constantin, G., et al., Le chemochine innescano cambiamenti immediati di affinità e mobilità dell'integrina beta2: regolazione differenziale e ruoli nell'arresto dei linfociti sotto flusso. *Immunity*, 2000. 13(6): p. 759-69. Giagulli, C., et al., RhoA e zeta PKC controllano modalità distinte di attivazione di LFA-1 da parte delle chemochine: ruolo critico dell'innescamento dell'affinità di LFA-1 nell'homing in vivo dei linfociti. *Immunity*, 2004. 20(1): p. 25-35. Bolomini-Vittori, M., et al., Regolazione dell'attivazione specifica del conformatore dell'integrina LFA-1 da parte di un modulo di segnalazione Rho attivato da chemochine. *Nat Immunol*, 2009. 10(2): p. 185-94. Montresor, A., et al., Chemochine e i moduli di segnalazione che regolano l'affinità dell'integrina. *Front Immunol*, 2012. 3: p. 127).

3) Regolazione della disseminazione dei linfociti B neoplastici della CLL. La leucemia linfatica cronica a cellule B (B-CLL) è una leucemia comune, piuttosto eterogenea, caratterizzata da un progressivo accumulo di linfociti B funzionalmente incompetenti nel midollo osseo, nel sangue e negli organi linfoidi. Le cellule B-CLL sono caratterizzate principalmente dalla perdita di apoptosi appropriata, sebbene questa caratteristica venga persa quando le cellule B-CLL vengono rimosse dall'ospite, suggerendo chiaramente un ruolo critico per i fattori microambientali e/o le interazioni stromali adesive. Le cellule B-CLL mostrano anche meccanismi alterati di attivazione dell'integrina e disseminazione del tessuto linfoide in risposta alle chemochine omeostatiche. In questo contesto, il prof. Laudanna ha dimostrato il ruolo specifico del paziente di un modulo di segnalazione basato sulla funzione delle piccole GTPasi rho nella regolazione dell'attivazione dell'integrina da parte di CXCL12 nelle cellule B-CLL isolate umane. Inoltre, il ruolo del PTK JAK2 è stato descritto molto di recente, evidenziando così la possibilità di nuove terapie basate sugli inibitori JAK nel trattamento della B-CLL. (Montresor, A., et al., Comparative analysis of normal versus CLL B-lymphocytes reveals patient-specific variability in signaling mechanisms checking LFA-1 activation by chemokines. *Cancer Res*, 2009. 69(24): p. 9281-90. Montresor A, Toffali L, Mirenda M, Rigo A, Vinante F, Laudanna C. JAK2 tyrosine kinase mediates integrin activation induced by CXCL12 in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2015; 6(33):34245-57).

4) Chinome e fosfatoma nella regolazione del traffico di leucociti. I regolatori a monte delle reti di segnalazione innescate da chemochine che portano all'innescamento dell'affinità dell'integrina sono sconosciuti da molti anni. Molto recentemente, il prof. Laudanna ha scoperto il ruolo critico delle PTK JAK2 e JAK3 nella regolazione complessiva del modulo rho della modulazione dell'affinità dell'integrina. Inoltre, nello stesso studio, il prof. Laudanna ha

fornito la prima dimostrazione formale che le GTPasi rho e rap-small appartengono a una cascata gerarchica di eventi di segnalazione, regolando contemporaneamente il traffico di leucociti. Più recentemente, il prof. Laudanna ha fornito la prima dimostrazione del ruolo regolatore negativo della proteina tirosina fosfatasi PTPRG nell'attivazione dell'integrina da parte di chemioattrattivi nei monociti primari umani (Montresor A, Bolomini-Vittori M, Toffali L, Rossi B, Constantin G, Laudanna C. Le tirosin-chinasi JAK promuovono l'attivazione gerarchica dei moduli Rho e Rap dell'attivazione dell'integrina. *J Cell Biol.* 2013 23 dicembre;203(6):1003-19. Mirenda M, Toffali L, Montresor A, Scardoni G, Sorio C, Laudanna C. Il recettore della proteina tirosina fosfatasi di tipo  $\gamma$  è una fosfatasi JAK e regola negativamente l'attivazione dell'integrina leucocitaria. *J Immunol.* 2015 1 marzo;194(5):2168-79.

5) Network science. La crescente complessità delle reti biologiche, come emerge dall'applicazione di tecnologie di imaging e 'omics a media-alta produttività, sollecita lo sviluppo e l'applicazione di nuovi metodi computazionali più efficienti per estrarre tutte le informazioni archiviate nella complessità della struttura della rete biologica. Il Prof. Laudanna ha coordinato diversi progetti che hanno portato allo sviluppo di strumenti computazionali che consentono l'inferenza automatizzata della rete topologica e l'analisi di una varietà di reti biologiche in contesti fisiopatologici, con un focus specifico sul calcolo dell'indice di centralità e sull'analisi di rete multidimensionale di set di dati proteomici. (Scardoni G, et al. Node Interference and Robustness: Performing Virtual Knock-Out Experiments on Biological Networks: The Case of Leukocyte Integrin Activation Network. (2014) *PLoS ONE* 9(2); Scardoni, G, et al. Analyzing biological network parameter with CentiScaPe. (2009) *Bioinformatics*, 25 (21), 2857-2859; Karnovsky A, et al., Metscape 2 bioinformatics tool for the analysis and visualization of metabolomics and gene expression data. (2012) *Bioinformatics* 28(3):373-380; De Franceschi L, et al. Computational identifying of phospho-tirosine sub-networks related to acanthocytes generation in neuroacantocytosis. (2015) *PLoS ONE* 7(2); Scardoni G and Laudanna C. Identificazione delle aree critiche della rete stradale con interferenza e robustezza delle centralità dei nodi. (2013) Springer Berlin Heidelberg, *Studies in Computational Intelligence*, 424, 245-255; Scardoni G e Laudanna C. Network centralities Interference and Robustness. (2011) *Int.J.Comp.Syst.Sci.*1(2), pp.164-168; Scardoni G e Laudanna C. "Graph Theory", capitolo del libro: *Analisi delle reti basata sulle centralità*. InTech, editore open access.

- h index = 38
- 9634 citazioni
- IF totale = 1007.774,
- IF medio = 11.58