



PROF. CARLO LAUDANNA

Università degli Studi di Verona
Dipartimento di Medicina
Sezione di Patologia Generale
&
Centro di Biomedicina Computazionale
(CBMC)

Curriculum vitae

DATI PERSONALI

Data di nascita : 12 Ottobre 1962

Luogo di nascita : Milano

Cittadinanza : Italiana

Residenza : Via Don Fantoni 28, San Floriano (VR) 37020

Codice Fiscale: LDNCRL62R12F205Y

Telefono: 045-8027689

email: carlo.laudanna@univr.it

TITOLI DI STUDIO E ATTIVITÀ PROFESSIONALE

- Diploma di maturità classica ottenuto nel 1981, dopo 5 anni di Liceo presso il Liceo Classico Statale “Scipione Maffei” di Verona.
- Nel Settembre 1984 entra come allievo interno nell’Istituto di Patologia Generale, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Verona, diretto dal Prof. Filippo Rossi e inizia attività di ricerca sotto la supervisione del prof. Giorgio Berton.
- Laurea in Medicina e Chirurgia ottenuta il 18 luglio 1988 presso l’Università degli studi di Verona, con una tesi dal titolo: “Produzione di anticorpi monoclonali contro l’enzima NADPH-ossidasi di granulociti polimorfonucleati”
- Ha svolto attività di ricerca presso l’Istituto di Patologia Generale, della Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Verona, nel periodo compreso fra Luglio 1988 e Agosto 1989 come titolare di una borsa di studio del “Consorzio per lo Sviluppo degli Studi Universitari”.
- Servizio militare in qualità di ufficiale medico di complemento, col grado di sottotenente, preso il “comando F.T.A.S.E.” (NATO) in Verona, Italia, dall’Ottobre 1989 al Dicembre 1990.
- Ha svolto attività di ricerca presso l’Istituto di Patologia Generale, della Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Verona, nel periodo compreso fra Gennaio 1990 e Ottobre 1991 come titolare di una borsa di studio assegnata dall’Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC).
- Consegue il Dottorato di ricerca in “Biologia e Patologia Molecolare e Cellulare” presso l’Università di Verona, iniziato il Novembre 1991 e concluso nel Ottobre 1995.
- Dal Settembre 1997 a Marzo 1999 ha svolto attività di ricerca presso l’Istituto di Patologia Generale, della Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Verona, come titolare di una borsa di studio post-dottorato.
- Dal Marzo 1999 all’Maggio 2001 svolge attività di ricerca con contratto di ricerca universitario presso la Sezione di Patologia Generale, Dipartimento di Patologia, Università di Verona.
- Nel Maggio 2000 il dott. Laudanna è stato nominato consulente per i “sistemi di traduzione del segnale e reclutamento leucocitario” presso la company di System Biology statunitense “Bio-

Seek”, Burlingame, CA, USA (www.bioseek.com).

- Da Giugno 2001 è ricercatore universitario presso la Sezione di Patologia Generale, Dipartimento di Patologia, Università di Verona.
- Da Ottobre 2003 è idoneo per Professore Associato di Patologia Generale
- Dal 2004 il prof. Laudanna è consulente per “infiammazione, sistemi di trasduzione del segnale e reclutamento leucocitario” presso la ditta Nikem di Milano (ora Brane discovery)
- Dal 1° Gennaio 2005 e’ Professore Associato di Patologia Generale presso il Dipartimento di Patologia dell’Università’ degli studi di Verona
- Dall’Ottobre 2006 il prof. Laudanna ricopre la carica di *Presidente* del Centro di Biomedicina Computazionale (CBMC) presso l’Università’ degli Studi di Verona
- Da Ottobre 2010 è idoneo per Professore Ordinario di Patologia Generale
- Da Ottobre 2011 è Professore Ordinario di Patologia Generale

SOGGIORNI ALL'ESTERO

Dal 1 Luglio 1993 al 12 Agosto 1997, ha svolto attività di ricerca in campo immunologico come Postdoctoral Fellow, presso il laboratorio del prof. Eugene C. Butcher, Dipartimento di Patologia, all’Università di Stanford, CA, USA. In questa sede ha condotto studi sui sistemi di secondi messaggeri coinvolti nella regolazione della attivazione integrinica e della chemiotassi leucocitaria indotte da chemochine. Ha inoltre studiato i meccanismi molecolari dell’”homing” linfocitario *in vivo*.

PARTECIPAZIONE A CORSI DI AGGIORNAMENTO E SIMPOSI

“Corso di tecniche di ingegneria genetica” svoltosi presso l’Università di Trieste nel Novembre 1988
“Corso sui meccanismi molecolari dell’infiammazione” svoltosi nel Maggio 1994 presso Asilomar, CA, USA

"Signal transduction pathways in chronic inflammation" presso la Royal Society of Medicine in Londra, Lunedì 11 Dicembre 2000

“Computational Methods in System Biology” , 24-26 Febbraio 2003, Rovereto, Italy

ATTIVITÀ DIDATTICA

- In qualità di borsista del “Consorzio per lo Sviluppo degli Studi Universitari”, presso l’Istituto di Patologia Generale dell’Università di Verona, ha tenuto lezioni monografiche sulle funzioni proinfiammatorie del TNF α e sulla patogenesi dell’Aterosclerosi. Inoltre ha coordinato gruppi di studio per la realizzazione di dispense per gli studenti. Ha svolto inoltre le esercita-

zioni di istopatologia per gli studenti del terzo anno del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia e ha preso parte alle attività di insegnamento pratico e teorico ai fini della stesura di tesi di dottorato.

- Presso l'Università di Stanford ha coordinato studenti dei corsi di PhD nella realizzazione delle tesi di laurea. Inoltre ha tenuto due cicli di lezioni sui meccanismi di controllo della adesione e migrazione leucocitaria nel contesto dell'insegnamento dei "meccanismi molecolari dell'infiammazione" nel corso di Biologia e Patologia molecolare della scuola di medicina dell'Università di Stanford, CA, USA. Durante il medesimo periodo presso l'Università di Stanford sono state tenute lezioni a studenti PhD presso la Hofmann-LaRoche Foundation sull'argomento "Sistemi di secondi messaggeri e migrazione cellulare".
- Come contrattista universitario (dal 1999) ha tenuto lezioni nell'ambito dell'insegnamento della Patologia Generale, durante il Corso di Medicina e Chirurgia e il Corso dei Diplomi Universitari, riguardanti i meccanismi molecolari che regolano la migrazione leucocitaria durante l'immuno sorveglianza e in corso di infiammazione.
- Nel contesto del "Corso sulle tecniche di studio per la migrazione leucocitaria" tenutosi presso l'Istituto di Ricerche Farmacologie "Mario Negri" di Milano (18-22 ottobre 1999) ha insegnato tecniche di utilizzo della microscopia intravitale nell'analisi dei meccanismi che regolano la migrazione leucocitaria in organi linfoidi secondari.
- Dal Settembre 2000 è docente di Patologia Generale presso la Laurea Triennale di "Tecnico dell'Educazione e della Riabilitazione Psichiatrica e Psicosociale", Polo didattico di Rovereto, sede di Ala, sede staccata dell'Università di Verona (10 ore).
- Dal Febbraio 2001 è docente di Patologia Generale presso la Laurea Triennale in Scienze Infermieristiche, Polo didattico di Legnago sede staccata dell'Università di Verona (30 ore).
- Il 24 Gennaio 2003 è stato incaricato esaminatore di tesi di dottorato di ricerca in Immunologia dall'Università di Lund (Malmö, Svezia).
- Dal Febbraio 2004 è docente di Patologia Generale presso la Laurea Triennale in Radiologia (20 ore), Audioprotesia (20 ore) e Logopedia (20 ore), Polo didattico di Verona.
- Tiene inoltre lezioni presso il corso di Patologia Generale, Facoltà di Medicina, Università degli Studi di Verona, su argomenti riguardanti i mediatori solubili dell'infiammazione e il reclutamento leucocitario.
- Si occupa di didattica nel campo della Biologia computazionale e dei Sistemi, come titolare dell'insegnamento Systems Biology, presso la Laurea Magistrale interfacoltà LM-9: "Bioinformatica e Biotecnologie Mediche" (48 ore, 6 CFU).

ATTIVITÀ ORGANIZZATIVA DI GRUPPI DI RICERCA

Presso la Sezione di Patologia Generale, dipartimento di Patologia, Università di Verona, il dott. Laudanna dirige un gruppo di ricerca che studia svariati aspetti dei meccanismi di regolazione del reclutamento leucocitario in condizioni sia fisiologiche che patologiche. Il gruppo è specializzato in particolar modo sullo studio dei sistemi di trasduzione del segnale e sui meccanismi di attivazione integrinica e della chemiotassi nei leucociti e la sua attività è riconosciuta a livello internazionale. Il gruppo del dott. Laudanna ha in corso svariate collaborazioni in Italia e all'estero (vedi sezione seguente). Il dott. Laudanna coordina il dottorato di ricerca della dott. Alessio Montresor (sistemi di secondi messaggeri, rafts e attivazione integrinica e cellule leucemiche). Inoltre, il dott. Laudanna segue la tesi di laurea di uno studente in informatica su un progetto comune col prof. Vincenzo Manca (Dipartimento di Informatica, Facoltà di Scienze) e concernente l'analisi topologica e dinamica delle reti di trasduzione del segnale attivate da chemochine e che controllano il reclutamento dei leucociti. Quest'ultima attività si svolge nel contesto del CBMC diretto dal prof. Laudanna dal 2006.

Il dott. Laudanna è attualmente finanziato dalle seguenti agenzie: Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC); MIUR-FIRB; PRIN; Fondazione Cariverona; ex-fondo 60% Università di Verona; Joint project; progetto Cariverona nanomedicina.

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

La risposta immunitaria, sia essa innata o adattativa, si basa sulla capacità dei leucociti di trovarsi “al posto giusto al momento giusto”. Per poter svolgere la loro funzione di controllo e difesa i leucociti circolanti devono essere in grado di avvertire i cambiamenti tissutali locali, di fuoriuscire dal circolo sanguigno e linfatico e di accumularsi in modo specifico nelle aree ove siano presenti stimoli infiammatori. I leucociti di fatto costituiscono una barriera difensiva efficiente solo dopo la diapedesi. L’attitudine migratoria dei leucociti è nota da almeno un secolo (Virchow, Cohnheim, Metchnikoff). Tuttavia solo negli ultimi 15 anni sono state caratterizzate le basi molecolari del fenomeno migratorio leucocitario.

Da quando è entrato come studente interno all’Istituto di Patologia Generale nell’1984 e successivamente al conseguimento della Laurea, il dottor Carlo Laudanna si è sempre interessato a problemi inerenti l’attività pro infiammatoria dei leucociti con particolare riferimento alle funzioni adesive e chemiotattiche dei leucociti e ai sistemi di secondi messaggeri che le regolano.

Le principali direzioni di lavoro sono state le seguenti:

- **Funzione delle citochine pro-infiammatorie nei fagociti professionali**

Le funzioni difensive dei fagociti professionali sono modulate da fattori (citochine, chemochine) rilasciate nei focolai infiammatori. Varie funzioni come l’espressione genica, il rilascio di fattori immuno modulatori, di enzimi e di radicali liberi dell’ossigeno, l’adesione e la chemiotassi sono regolate da citochine come il Tumor Necrosis Factor- α (TNF α) e il α -interferone.

Durante questo primo periodo, il dott. Laudanna si è dedicato primariamente allo studio dei secondi messaggeri generati dal TNF α e coinvolti nel rilascio di radicali liberi dell’ossigeno da parte di polimorfonucleati neutrofili. Da questi studi è risultato che il TNF α attiva un via di transduzione peculiare che conduce al rilascio di radicali liberi dell’ossigeno (derivati dalla attivazione della NADPH-ossidasi) senza la partecipazione di classiche vie di transduzione come fosolipasi C e A2 (pubblicazione 1). Nello stesso periodo il dott. Laudanna ha partecipato, in collaborazione con il prof. G. Berton, alla caratterizzazione di sistemi di secondi messaggeri coinvolti nella attivazione macrofagica da parte dal α -interferone nonché, in collaborazione con il prof. M. Cassatella, a studi inerenti l’espressione e il rilascio di citochine da parte dei fagociti. Questi studi hanno portato alla definizione del coinvolgimento di una attività poli-ADP ribosilante nella attivazione dei macrofagi (pubblicazione 2), alla scoperta che in corso di fagocitosi i polimorfonucleati neutrofili esprimono e rilasciano TNF α (pubblicazione 3) e alla caratterizzazione del rilascio di chemochine pro infiammatorie da parte dei neutrofili umani (pubblicazione 16). Sempre sulla stessa linea di studi, il dott. Laudanna ha collaborato con il dott. A. Cope (Londra) e H. McDevitt (Università di Stanford) definendo l’attenuazione delle vie di secondi messaggeri generate dal TNF α in linfociti derivati da topi trattati cronicamente con TNF α (pubblicazione 13).

- **Ruolo delle β 2 e β 1 integrine leucocitarie nella attivazione della NADPH-ossidasi dei leucociti polimorfonucleati**

Le integrine sono recettori eterodimerici di membrana che mediano adesione stabile dei leucociti agli endoteli vascolari e alle matrici extracellulari. Oltre ad avere un ruolo centrale nel supportare l'adesione e la migrazione dei leucociti, le integrine generano vie di trasduzione complesse che controllano varie attività pro infiammatorie leucocitarie come espressione genica e rilascio di citochine, degranolazione e rilascio di radicali liberi dell'ossigeno e motilità cellulare.

I primi studi sulla capacità del TNF α di stimolare l'attivazione della NADPH-ossidasi in polimorfonucleati neutrofilici adesi (pubblicazione 1) suggerivano che tale fenomeno dipendesse dalla capacità segnalante delle integrine leucocitarie. In collaborazione col prof. G. Berton, il dott. Laudanna ha sviluppato una nuova metodologia sperimentale che ha permesso di dimostrare per la prima volta che due delle tre β 2 integrine leucocitarie (LFA-1 e CD11c/CD18) generano vie di trasduzione che attivano il rilascio di radicali liberi dell'ossigeno in polimorfonucleati neutrofilici ed eosinofili umani (pubblicazione 4). La stessa capacità è poi stata dimostrata per la β 1 integrina VLA-4 nei polimorfonucleati eosinofili (pubblicazione 5).

- **Caratterizzazione dei sistemi di secondi messaggeri generati dalle β 2 integrine in leucociti polimorfonucleati**

La capacità segnalante delle integrine è, a tutt'oggi, argomento di intensa investigazione sia per il ruolo pro infiammatorio che esse hanno sia per la loro riconosciuta capacità di mediare motilità e metastasi in cellule tumorali.

In collaborazione col prof. G. Berton, il dott. Laudanna ha quindi esteso gli studi precedenti caratterizzando le vie di trasduzione del segnale generate dalle β 2 integrine leucocitarie e che controllano l'attivazione della NADPH-ossidasi. Questi studi hanno permesso di definire il ruolo della fosfatidilinositolo 3-OH chinasi e di tirosin chinasi nelle vie di trasduzione generate da LFA-1 (pubblicazione 6). La tirosin chinasi coinvolta nel segnale generato dalle β 2 integrine è stata successivamente identificata con la isoforma fgr della famiglia src di tirosin chinasi (pubblicazione 7).

- **Caratterizzazione dei sistemi di secondi messaggeri generati dalla L-Selectina in leucociti polimorfonucleati**

La migrazione dei leucociti dipende in primo luogo dalla loro capacità di interagire con e di riconoscere la superficie dell'endotelio vascolare. Tale riconoscimento avviene inizialmente sotto rapidissimo flusso (se rapportata alle dimensioni di un essere umano la velocità è di circa 500 Km/h!). L'interazione iniziale, che si manifesta con il "rotolamento" del leucocita lungo l'endotelio, rallenta enormemente la corsa del leucocita circolante (se proporzionata ad un essere umano il rallentamento è a circa 15 Km/h in una frazione di secondo!). Tale brusco rallentamento è essenziale per dare il tempo al leucocita rotolante di operare un "campionamento" della superficie endoteliale e valutare la presenza o meno di fattori attivanti in grado di attivare le integrine e di favorire la diapedesi. Questo straordinario fenomeno, identificato più di un secolo fa da Cohnheim e Metchnikoff, viene controllato primariamente da recettori adesivi appartenenti alla superfamiglia genica delle Selectine.

La L-selectin, selectina leucocitaria, partecipa ad interazioni di tipo carboidratico e possiede una coda citoplasmatica di 17 aa che supporta la sua capacità segnalante.

La capacità della L-selectin di generare vie di secondi messaggeri intracellulari è stata esplorata e dimostrata per la prima volta dal dott. Laudanna. È stato dimostrato che la L-selectin stimola nei polimorfonucleati neutrofilici l'aumento del calcio intracellulare mobilizzando Ca⁺⁺ sia dall'esterno della cellula (apertura di canali) che da depositi intracellulari (misura di una via di trasduzione complessa basata su fosfolipasi C e inositolo 3-fosfato) (pubblicazione 8). Sempre nei neutrofilici la L-selectin si è dimostrata in grado di indurre i geni per la chemochina IL-8 e la citochina TNF α

(pubblicazione 8). Analoghi risultati sono stato ottenuti in monociti umani (pubblicazione 9).

- **Studio dei sistemi di trasduzione del segnale che regolano l'adesione integrina-dipendente e la chemiotassi leucocitaria indotta da chemochine**

Da quanto esposto in precedenza risulta evidente che la risposta immunitaria dipende dalla capacità dei leucociti di aderire e migrare oltre l'endotelio vascolare e che tale capacità viene regolata da molecole adesive espresse sulla superficie dei leucociti (Selectine e Integrine). Dagli studi descritti risulta inoltre che sia le Integrine che le Selectine generano vie di secondi messaggeri che a loro volta controllano funzioni pro infiammatorie dei leucociti come il rilascio di radicali dell'ossigeno e di citochine pro infiammatorie. Va sottolineato che mentre le Selectine mediano adesione transiente e instabile senza bisogno tuttavia di attivazione, le Integrine, per mediare adesione stabile e resistente al forte stress emodinamico operato dal flusso sanguigno, devono essere attivate. Questo corrisponde alla generazione di cambiamenti biochimici intracellulari che si generano durante la fase iniziale di "rotolamento" del leucocita lungo l'endotelio vascolare. Le vie di trasduzione che controllano tali eventi biochimici devono essere generate in maniera estremamente rapida ed efficiente in quanto la transizione da rotolamento ad adesione stabile integrina-dipendente si verifica *in vivo* in frazioni di secondo (circa 50-100 msec.). La migrazione leucocitaria viene quindi controllata non solo da recettori di adesione ma anche da fattori attivanti specifici espressi dall'endotelio vascolare e che hanno lo scopo di modificare la biochimica del leucocita rotolante. Le chemochine, una grande famiglia di peptidi immune modulatori, si sono dimostrate in grado di attivare adesione rapida integrina-dipendente. Esse sono espresse in grandi quantità dagli endoteli vascolari normali (organi linfoidei secondari) o infiammati e sono ritenuti attivatori "fisilogici" della ricircolazione linfocitaria durante l'immuno sorveglianza.

Durante i quattro anni trascorsi nel laboratorio del prof. E. C. Butcher, presso l'Università di Stanford, CA, USA, e, in seguito al suo ritorno, in Italia, il dott. Laudanna ha iniziato una nuova linea di ricerca tesa alla caratterizzazione delle vie di secondi messaggeri generate da fattori chemiotattici e da chemochine e coinvolte nell'attivazione integrinica e la chemiotassi dei leucociti *in vitro* e *in vivo*. I risultati ottenuti possono essere così riassunti:

1) la small GTP binding protein RhoA media l'attivazione integrinica indotta da fMLP e IL-8 in linfociti e polimorfonucleati neutrofilo e viene dimostrata per la prima volta l'attivazione della RhoA (scambio GDP-GTP) da parte di fattori chemiotattici (pubblicazione 10);

2) la protein chinasi A blocca l'attivazione della RhoA e ha così un ruolo negativo sulla attivazione della adesione integrina-dipendente indotta da chemochine; questo dato spiega la ben nota attività anti-adesiva e anti-infiammatoria dei farmaci che elevano il cAMP intracellulare (teofillina e derivati) (pubblicazione 12);

3) L'isoforma α della protein chinasi C è un effettore "a valle" della RhoA e controlla l'adesione, la chemiotassi e la polimerizzazione citoscheletrica indotta da chemochine; altre isoforme di protein chinasi C (classiche e nuove) non sono coinvolte; viene per la prima volta stabilita la sequenza PKC α /RhoA/ α PKC, correlando così PKC classiche (Ca⁺⁺/DAG-dipendenti) a PKC atipiche (Ca⁺⁺/DAG-indipendenti) (pubblicazione 14).

4) E' stato messo a punto un nuovo metodo che permette la verifica *in vivo* delle osservazioni sperimentali effettuate *in vitro* (pubblicazione 11).

5) E' stato definita la modalità fisiologica dell'attivazione integrinica indotta dalle chemochine e in grado di mediare adesione rapida sotto flusso e *in vivo* dei linfociti circolanti. E inoltre stata dimostrata per la prima volta l'attivazione dell'alto stato di affinità integrinico in condizione fisiologiche. E' stato definito il ruolo centrale della fosfatidilinositolo 3-OH chinasi nel controllo della complessa modalità di attivazione integrinica da parte delle chemochine (pubblicazione 20).

Questi studi sono stati sintetizzati e globalmente inquadrati nella pubblicazione 24.

- **Studio dei meccanismi molecolari che regolano l'adesione linfocitaria in corso di malattia autoimmune**

Le malattie autoimmuni sono una conseguenza del fallimento del sistema immunitario di distinguere il "self" dal "non-self". Stimolati a reagire contro il proprio stesso organismo, i leucociti sviluppano risposte infiammatorie stereotipate, basate sugli stessi meccanismi presenti in una risposta immunitaria normale (non auto immune). Così i meccanismi secretori, adesivi e attivatori che controllano la migrazione leucocitaria "normale" si applicano anche alla migrazione di linfociti auto reattivi. L'encefalomielite sperimentale allergica (EAE), modello animale della Sclerosi Multipla, è una conseguenza del danno provocato dalla migrazione nel cervello di linfociti T precedentemente sensibilizzati ad antigeni derivati dalla mielina. Un volta oltrepassata la barriera ematoencefalica, i linfociti proliferano e secernono fattori pro infiammatori; l'infiammazione che ne deriva danneggia la guaina mielinica assonale dei motoneuroni e ne altera la funzionalità. Lo studio dei meccanismi di base che controllano la migrazione leucocitaria può aiutare a sviluppare terapie migliori per le malattie autoimmuni.

In collaborazione con la dott.ssa G. Constantin, il dott. Laudanna ha partecipato alla identificazione di sistemi di secondi messaggeri che controllano la migrazione di linfociti attivati nel cervello. Un inibitore della tirosin chinasi Jak2 (tirfostina AG490) si è dimostrato particolarmente efficace nel prevenire la migrazione nel cervello di linfociti attivati bloccando la fase di adesione integrina-dipendente all'endotelio vascolare; l'insorgenza della sintomatologia clinica nei topi (paralisi) è inoltre stata prevenuta sia nel modello di EAE attivo che passivo (pubblicazioni 15, 17).

Inoltre, è stato definito il ruolo centrale della glicoproteina PSGL-1 nel reclutamento dei linfociti autoreattivi nel cervello infiammato utilizzando una nuova tecnica di microscopia intravitale (pubblicazioni 22-25-28).

Attuali linee di ricerca

Attualmente il gruppo del dott. Laudanna è impegnato nella ulteriore identificazione di elementi delle vie di secondi messaggeri attivate da chemochine e che mediano attivazione integrinica e motilità direzionale (chemiotassi). In particolar modo ha intrapreso linee di ricerca tese alla identificazione di meccanismi differenziali di attivazione della affinità e del "clustering" integrinico, nonché meccanismi differenziali di attivazione della chemiotassi e adesione integrina-dipendente. In tale contesto, La fosfatidilinositolo 3-OH chinasi, la Jak2, la RhoA, la ζ PKC e le MAP chinasi p38 e MEK sembrano avere un ruolo altamente selettivo, regolando in modo differenziale la motilità cellulare, l'avidità e l'affinità integrinica. Studi di microscopia intravitale suggeriscono la rilevanza fisiologica di tali osservazioni. Il gruppo diretto dal prof. Laudanna ha inoltre recentemente sviluppato una nuova tecnologia basata su peptidi trojani (derivati sia dalla Antennapedia che dal TAT), che permettono lo studio di vie di secondi messaggeri in condizioni fisiologiche e l'identificazione di domini molecolari critici in proteine appartenenti a vie di secondi messaggeri.

In collaborazione con il dott. Daniele D'Ambrosio (BioXell, MI) e con i prof. Roberto Giacobazzi e Vincenzo Manca (Dipartimento di Informatica, Università di Verona) il dott. Laudanna ha intrapreso un progetto interdisciplinare di analisi quantitativa dei parametri molecolari che regolano il reclutamento linfocitario in condizioni fiso-patologiche con lo scopo di identificare potenziali astrazioni matematico-infomatiche che permettano la simulazione predittiva al computer del fenomeno della migrazione selettiva dei leucociti. In tale contesto, il prof. Laudanna si è fatto promotore della costituzione di un Centro di Biologia Computazionale e dei Sistemi presso l'Ateneo veronese

sotto il patrocinio della Fondazione Cariverona. Il Centro istituito nel 2006 e attualmente diretto dal Prof. Laudanna e opera nel campo della Biologia dei Sistemi.

Il prof. Laudanna ha attualmente in corso collaborazioni e progetti con:

- il dott. L. Fontana, Patologia Medica, Università di Verona (attualmente alla Washington University) (studio delle capacità proadesive e chemiotattiche degli isoprostani e delle LDL ossidate) (pubblicazioni 19-26);
- il prof. E.C. Butcher, Dipartimento di Patologia, Università di Stanford, (chemochine, sistemi di secondi messaggeri e attivazione integrinica in modelli *in vivo*);
- la dott.ssa Anna Mondino (DIBIT) ruolo di uPAR nella attivazione integrinica da fattori chemiotattici;
- il dott. Elio Liboi (Università di Verona), ruolo dell FGF nella regolazione dei raft di membrana in condrociti;
- il prof. Roberto Giacobazzi e il prof. Vincenzo Manca (dip. Di Informatica, Facoltà di Scienze, Università di Verona), identificazione di procedure matematico-informatiche per la analisi topologica, statica e dinamica, di reti di trasduzione del segnale che controllano il reclutamento leucocitario e loro simulazione al computer.
- La company di Systems Biology, Bioseek (Burlingame, CA, USA) della quale e' consulente.
- La company Nikem (Milano, Italia)
- La dott.ssa G. Constantin, (Università di Verona) per studi sui sistemi di trasduzione del segnale che regolano la migrazione leucocitaria in corso di malattie autoimmuni);
- Il prof. A. Scarpa, (Università di Verona) per studi sui meccanismi molecolari di controllo della motilità di cellule tumorali di pancreas umano) (pubblicazione 29);
- Il prof. G. Berton, (Università di Verona), per l'analisi della adesione e della motilità di leucociti derivati da topi knock-out per tirosin chinasi della famiglia src);
- Il prof. Emilio Hirsh, (Università di Torino), per l'analisi della adesione e della motilità di leucociti derivati da topi knock-out per la isoforma gamma della PI(3)K);
- Il dott. Pierluigi Mauri (CNR, Milano), analisi proteomica dei raft e loro regolazione da parte delle chemochine proadesive.
- Il Dr. Ronen Alon, (Weizman Institute, Reovoot, Israel), per studi sui sistemi di trasduzione el segnale che regolano il traffico leucocitario
- Il Dr. Augusto Marcelli, (INFN, Frascati), per studi sulla applicazione di FTIR all'analisi delle fosforilazioni
- Il Dr. Alexander Zarbock (EMBL) per lo studio di sistemi di trasduzione del segnale che attivano l'adesione leucocitaria
- Il prof. Dietmar Westveber, (EMBL) per studi sul reclutamento dei leucociti
- Il dott. Claudio Sorio, (Università di Verona), per studi sulle fosfatasi nella regolazione del reclutamento leucocitario e per studi sulla Fibrosi cistica nella funzione adesiva dei monociti
- La Prof.ssa Alla Karnosky, (University of Michigan), per studi metabolomici e bioinformatici
- Il Prof. Fabrizio Vinante, (Università di Verona), per studi sulle leucemie linfatiche croniche
- Il prof. Corrado Priami, Università di Trento, per studi bioinformatici di medicina personalizzata
- La prof.ssa Lucia de Franceschi, (Università di Verona), per studi fosfoproteomici sulle malattie del globulo rosso
- Il dott. Mauro Krampera (Università di Verona), per studi proteomici sulle cellule staminali
- Il dott. Massimo Alfano, (San Raffaele, Milano), per studi sui meccanismi di adesione in monociti stimolati da uPar
- Il prof. Guido Poli, (San Raffaele, Milano), per studi sui meccanismi di adesione in monociti stimolati da uPar

- Il prof. Giuseppe Faggian, (Universita' di Verona) per l'applicazione di nanovettori trojani in corso di riperfusione

ATTIVITÀ IMPRENDITORIALE E BREVETTI

Il prof. Laudanna è titolare di tre brevetti internazionali inerenti la regolazione della adesione leucocitaria in infiammazione.

"Peptide Inhibitors of RHOA Signaling"

C. Laudanna, E.C. Butcher

International Patent PCT/US2005/001251 - STAN-346WO

"V-ATPase Inhibitors for the treatment of inflammatory and autoimmune diseases"

C. Farina, G. Constantin, C. Laudanna, P. Misiano International Patent Application 2005, 05110149.1

"V-ATPase Inhibitors for the treatment of septic shock"

C. Farina, G. Constantin, C. Laudanna, P. Misiano International Patent Application 2005, 05110163.2

“Modulators of Protein Tyrosine Phosphate and Uses Thereof” (*U.S. Application No. 62/109,555*)-2015

Il prof. Laudanna è cofondatore della spin-off “VENETO PHARMA” e della start-up californiana LEUVAS (DW-USA).

COMUNICAZIONI A CONGRESSI

“Generation of signals activating neutrophil functions by leukocyte integrins: LFA-1 and gp150/95, but not CR3, are able to stimulate the respiratory burst of human neutrophils”.

C. Laudanna, G. Berton.

Congresso Italiano di Cooperazione in Immunologia, 1992, Siena (Italy)

“Monocyte signaling pathway for integrin activation induced by Bordetella Pertussis”.

SV Claus, **C. Laudanna**, DA Relman.

Clinical Research Meeting in Investigative Medicine, 1995, S.Diego-CA (USA)

“cAMP gating of rho-mediated lymphocyte adhesion induced by chemotactic factors”

C. Laudanna, J.J. Campbell, E.C. Butcher

Advances in Inflammation and Autoimmune Research-Roche-Stanford Seminar in Pharmaceutical Research 1996, Palo Alto, CA, (USA)

“Chemoattractant activation of leukocyte integrins mediated by rho and modulated by protein kinase A”

C. Laudanna and E.C. Butcher

Keystone Symposia, 1997, Keystone, Colorado, (USA)

“Chemoattractant activation of leukocyte integrins: a role for rho and β protein kinase C”

C. Laudanna

The Scripps Seminars, 1997, La Jolla, San Diego, CA, (USA)

“Intracellular signals controlling leukocyte adhesion and chemotaxis”

C. Laudanna

Stanford University Seminars, 1997, Stanford, CA, (USA)

“Involvement of β isozyme of protein kinase C in neutrophil adhesion and chemotaxis”

C. Laudanna

Third International Colloquium on “Cellular signal recognition and transduction”

Berlin, October , 1997

“Involvement of β isozyme of protein kinase C in neutrophil adhesion and chemotaxis”

C. Laudanna

Integrins in the regulation of leukocyte function and leukocyte-dependent tissue

Injury, Garda, Garda lake, Verona, May 7-11 1998

“Chronic tumor necrosis factor alters T cell responses by attenuating T cell receptor signaling”

A. Cope, R. Liblau, **C. Laudanna**, X-D. Yang, R. Schreiber, L. Probert, G. Kollias and H. O. McDevitt

7th International Tumor Necrosis Factor Congress

Hyannis, Massachusetts, USA, May 17-21 1998

"Gene expression and production of MIP-3 β chemokine by human neutrophils"

P. Scapini, **C. Laudanna**, J. Lapinet-Vera and M. A. Cassatella

Joint symposium SI-SIIC-BGG-EAACI , June 7-10 2000 Ferrara, Italy

"Signal transduction controlling rapid leukocyte adhesion: a fundamental dichotomy in integrin activation by chemokines"

C. Laudanna

Signal transduction pathways in chronic inflammation presso la Royal Society of Medicine in Londra, Lunedì 11 Dicembre 2000

"Chemokines trigger immediate β 2 integrin affinity and mobility changes: differential regulation and roles in lymphocyte arrest under flow”.

G. Constantin, M. Majeed, C. Giagulli, L. Piccio, J. Y. Kim, E. C. Butcher and **C. Laudanna**

National Conference Italian Society of Immunology

Abano Terme, Giugno 7-9 2001

“Distinct effector regions of the small GTPase RhoA regulate β 2 integrin affinity and clustering induced by chemokines”.

C. Giagulli, G. Constantin and **C. Laudanna**

National Conference Italian Society of Immunology (SIICA-2002)

“Chemotactic soluble uPAR (D2D3) inhibits chemokine-mediated monocytes migration by preventing integrin-mediated cell adhesion”.

Furlan F, Orlando S, **Laudanna C**, Resnati M, Basso V, Blasi F and Mondino .

EMBO 2003

“Chemokine Signaling to Integrin Activation: Requirements for Lymphocyte/HEV Interactions in vivo”. **C. Laudanna** “Keystone Symposia 2005” sezione su Leukocyte recruitment, Taos, New Mexico, USA – Invited speaker con un talk dal titolo:

“Signal Transduction in leukocyte integrin activation” **C. Laudanna** “ECI 2006 symposium - First *Joint Meeting of European National Societies of Immunology* sezione su Adaptive Immunity, Costimulation and Intracellular Signaling. Talk dal titolo:

“The rho-module of LFA-1 affinity triggering”. **C. Laudanna** Berlin 2006 - Program – BFB-Biotechnology Symposium: Cell Adhesion in the Immune System:

“Modularity of signaling networks controlling integrin activation: the rho module of LFA-1 affinity triggering”. **C. Laudanna** “Keystone Symposia 2008” sezione su Leukocyte recruitment, Taos, New Mexico, USA – Invited speaker

“The rho-module of LFA-1 affinity triggering in leukemia cells”. **C. Laudanna**, Kobe, Japan 2010”

PUBBLICAZIONI

1: Cavallini C, Chignola R, Dando I, Perbellini O, Mimiola E, Lovato O, Laudanna C, Pizzolo G, Donadelli M, Scupoli MT. Low catalase expression confers redox hypersensitivity and identifies an indolent clinical behavior in CLL. *Blood*. 2018 Feb 21. pii: blood-2017-08-800466. doi: 10.1182/blood-2017-08-800466. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29467184.

2: Giagulli C, D'Ursi P, He W, Zorzan S, Caccuri F, Varney K, Orro A, Marsico S, Otjacques B, Laudanna C, Milanesi L, Dolcetti R, Fiorentini S, Lu W, Caruso A. A single amino acid substitution confers B-cell clonogenic activity to the HIV-1 matrix protein p17. *Sci Rep*. 2017 Jul 26;7(1):6555. doi: 10.1038/s41598-017-06848-y. PubMed PMID: 28747658; PubMed Central PMCID: PMC5529431.

3: Del Prete A, Martínez-Muñoz L, Mazzon C, Toffali L, Sozio F, Za L, Bosisio D, Gazzarelli L, Salvi V, Tiberio L, Liberati C, Scanziani E, Vecchi A, Laudanna C, Mellado M, Mantovani A, Sozzani S. The atypical receptor CCRL2 is required for CXCR2-dependent neutrophil recruitment and tissue damage. *Blood*. 2017 Sep 7;130(10):1223-1234. doi: 10.1182/blood-2017-04-777680. Epub 2017 Jul 25. PubMed PMID: 28743719.

5: Di Silvestre D, Brambilla F, Scardoni G, Brunetti P, Motta S, Matteucci M, Laudanna C, Recchia FA, Lionetti V, Mauri P. Proteomics-based network analysis characterizes biological processes and pathways activated by preconditioned mesenchymal stem cells in cardiac repair mechanisms. *Biochim Biophys Acta*. 2017 May;1861(5 Pt A):1190-1199. doi: 10.1016/j.bbagen.2017.02.006. Epub 2017 Mar 7. PubMed PMID: 28286014.

- 6: Toffali L, Montresor A, Miranda M, Scita G, Laudanna C. SOS1, ARHGEF1, and DOCK2 rho-GEFs Mediate JAK-Dependent LFA-1 Activation by Chemokines. *J Immunol*. 2017 Jan 15;198(2):708-717. doi: 10.4049/jimmunol.1600933. Epub 2016 Dec 16. PubMed PMID: 27986909.
- 9: Tosadori G, Bestvina I, Spoto F, Laudanna C, Scardoni G. Creating, generating and comparing random network models with NetworkRandomizer. Version 3. *F1000Res*. 2016 Oct 17 [revised 2017 Jan 1];5:2524. doi: 10.12688/f1000research.9203.3. eCollection 2016. PubMed PMID: 29188012; PubMed Central PMCID: PMC5686481.
- 13: Sorio C, Montresor A, Bolomini-Vittori M, Caldrelli S, Rossi B, Dusi S, Angiari S, Johansson JE, Vezzalini M, Leal T, Calcaterra E, Assael BM, Melotti P, Laudanna C. Mutations of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Gene Cause a Monocyte-Selective Adhesion Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 May 15;193(10):1123-33. doi: 10.1164/rccm.201510-1922OC. PubMed PMID: 26694899.
- 14: Montresor A, Toffali L, Miranda M, Rigo A, Vinante F, Laudanna C. JAK2 tyrosine kinase mediates integrin activation induced by CXCL12 in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*. 2015 Oct 27;6(33):34245-57. doi: 10.18632/oncotarget.5196. PubMed PMID: 26413812; PubMed Central PMCID: PMC4741449.
- 15: Scardoni G, Tosadori G, Pratap S, Spoto F, Laudanna C. Finding the shortest path with PesCa: a tool for network reconstruction. Version 2. *F1000Res*. 2015 Aug 5 [revised 2016 Jan 1];4:484. eCollection 2015. PubMed PMID: 27781081; PubMed Central PMCID: PMC5054806.
- 16: Bellisola G, Bolomini Vittori M, Cinque G, Dumas P, Fiorini Z, Laudanna C, Miranda M, Sandt C, Silvestri G, Tomasello L, Vezzalini M, Wehbe K, Sorio C. Unsupervised explorative data analysis of normal human leukocytes and BCR/ABL positive leukemic cells mid-infrared spectra. *Analyst*. 2015 Jul 7;140(13):4407-22. doi: 10.1039/c5an00148j. PubMed PMID: 25988195.
- 17: Miranda M, Toffali L, Montresor A, Scardoni G, Sorio C, Laudanna C. Protein tyrosine phosphatase receptor type γ is a JAK phosphatase and negatively regulates leukocyte integrin activation. *J Immunol*. 2015 Mar 1;194(5):2168-79. doi: 10.4049/jimmunol.1401841. Epub 2015 Jan 26. PubMed PMID: 25624455.
- 18: Angiari S, Donnarumma T, Rossi B, Dusi S, Pietronigro E, Zenaro E, Della Bianca V, Toffali L, Piacentino G, Budui S, Rennert P, Xiao S, Laudanna C, Casasnovas JM, Kuchroo VK, Constantin G. TIM-1 glycoprotein binds the adhesion receptor P-selectin and mediates T cell trafficking during inflammation and autoimmunity. *Immunity*. 2014 Apr 17;40(4):542-53. doi: 10.1016/j.immuni.2014.03.004. Epub 2014 Apr 3. PubMed PMID: 24703780; PubMed Central PMCID: PMC4066214.
- 19: Scardoni G, Montresor A, Tosadori G, Laudanna C. Node interference and robustness: performing virtual knock-out experiments on biological networks: the

case of leukocyte integrin activation network. *PLoS One*. 2014 Feb 20;9(2):e88938. doi: 10.1371/journal.pone.0088938. eCollection 2014. PubMed PMID: 24586448; PubMed Central PMCID: PMC3930642.

20: Scardoni G, Tosadori G, Faizan M, Spoto F, Fabbri F, Laudanna C. Biological network analysis with CentiScaPe: centralities and experimental dataset integration. Version 2. *F1000Res*. 2014 Jul 1 [revised 2015 Jan 1];3:139. doi: 10.12688/f1000research.4477.2. eCollection 2014. PubMed PMID: 26594322; PubMed Central PMCID: PMC4647866.

21: Montresor A, Bolomini-Vittori M, Toffali L, Rossi B, Constantin G, Laudanna C. JAK tyrosine kinases promote hierarchical activation of Rho and Rap modules of integrin activation. *J Cell Biol*. 2013 Dec 23;203(6):1003-19. doi: 10.1083/jcb.201303067. PubMed PMID: 24368807; PubMed Central PMCID: PMC3871442.

22: Pancione M, Remo A, Zanella C, Sabatino L, Di Blasi A, Laudanna C, Astatì L, Rocco M, Bifano D, Piacentini P, Pavan L, Purgato A, Greco F, Talamini A, Bonetti A, Ceccarelli M, Vendraminelli R, Manfrin E, Colantuoni V. The chromatin remodelling component SMARCB1/INI1 influences the metastatic behavior of colorectal cancer through a gene signature mapping to chromosome 22. *J Transl Med*. 2013 Nov 28;11:297. doi: 10.1186/1479-5876-11-297. PubMed PMID: 24286138; PubMed Central PMCID: PMC4220786.

23: Angiari S, Rossi B, Piccio L, Zinselmeyer BH, Budui S, Zenaro E, Della Bianca V, Bach SD, Scarpini E, Bolomini-Vittori M, Piacentino G, Dusi S, Laudanna C, Cross AH, Miller MJ, Constantin G. Regulatory T cells suppress the late phase of the immune response in lymph nodes through P-selectin glycoprotein ligand-1. *J Immunol*. 2013 Dec 1;191(11):5489-500. doi: 10.4049/jimmunol.1301235. Epub 2013 Oct 30. PubMed PMID: 24174617; PubMed Central PMCID: PMC4627945.

24: Pagnotta SM, Laudanna C, Pancione M, Sabatino L, Votino C, Remo A, Cerulo L, Zoppoli P, Manfrin E, Colantuoni V, Ceccarelli M. Ensemble of gene signatures identifies novel biomarkers in colorectal cancer activated through PPAR γ and TNF α signaling. *PLoS One*. 2013 Aug 19;8(8):e72638. doi: 10.1371/journal.pone.0072638. eCollection 2013. PubMed PMID: 24133572; PubMed Central PMCID: PMC3795784.

25: Colangelo T, Fucci A, Votino C, Sabatino L, Pancione M, Laudanna C, Binaschi M, Bigioni M, Maggi CA, Parente D, Forte N, Colantuoni V. MicroRNA-130b promotes tumor development and is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Neoplasia*. 2013 Sep;15(9):1086-99. PubMed PMID: 24027433; PubMed Central PMCID: PMC3769887.

26: Lorenzetto E, Ettore M, Pontelli V, Bolomini-Vittori M, Bolognin S, Zorzan S, Laudanna C, Buffelli M. Rac1 selective activation improves retina ganglion cell survival and regeneration. *PLoS One*. 2013 May 29;8(5):e64350. doi: 10.1371/journal.pone.0064350. Print 2013. PubMed PMID: 23734197; PubMed Central PMCID: PMC3667179.

27: Zorzan S, Lorenzetto E, Ettore M, Pontelli V, Laudanna C, Buffelli M.

- HOMECAAT: consensus homologs mapping for interspecific knowledge transfer and functional genomic data integration. *Bioinformatics*. 2013 Jun 15;29(12):1574-6. doi: 10.1093/bioinformatics/btt189. Epub 2013 Apr 24. PubMed PMID: 23620364.
- 28: Fabene PF, Laudanna C, Constantin G. Leukocyte trafficking mechanisms in epilepsy. *Mol Immunol*. 2013 Aug;55(1):100-4. doi: 10.1016/j.molimm.2012.12.009. Epub 2013 Jan 23. PubMed PMID: 23351392.
- 29: Rougerie P, Largeteau Q, Megrelis L, Carrette F, Lejeune T, Toffali L, Rossi B, Zeghouf M, Cherfils J, Constantin G, Laudanna C, Bismuth G, Mangeney M, Delon J. Fam65b is a new transcriptional target of FOXO1 that regulates RhoA signaling for T lymphocyte migration. *J Immunol*. 2013 Jan 15;190(2):748-55. doi: 10.4049/jimmunol.1201174. Epub 2012 Dec 14. PubMed PMID: 23241886.
- 30: Montresor A, Toffali L, Constantin G, Laudanna C. Chemokines and the signaling modules regulating integrin affinity. *Front Immunol*. 2012 May 25;3:127. doi: 10.3389/fimmu.2012.00127. eCollection 2012. PubMed PMID: 22654882; PubMed Central PMCID: PMC3360201.
- 31: De Franceschi L, Scardoni G, Tomelleri C, Danek A, Walker RH, Jung HH, Bader B, Mazzucco S, Dotti MT, Siciliano A, Pantaleo A, Laudanna C. Computational identification of phospho-tyrosine sub-networks related to acanthocyte generation in neuroacanthocytosis. *PLoS One*. 2012;7(2):e31015. doi: 10.1371/journal.pone.0031015. Epub 2012 Feb 15. PubMed PMID: 22355334; PubMed Central PMCID: PMC3280254.
- 32: Sabatino L, Fucci A, Pancione M, Carafa V, Nebbioso A, Pistore C, Babbio F, Votino C, Laudanna C, Ceccarelli M, Altucci L, Bonapace IM, Colantuoni V. UHRF1 coordinates peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPARG) epigenetic silencing and mediates colorectal cancer progression. *Oncogene*. 2012 Dec 6;31(49):5061-72. doi: 10.1038/onc.2012.3. Epub 2012 Jan 30. PubMed PMID: 22286757.
- 33: Constantin G, Laudanna C. Transmigration of effector T lymphocytes: changing the rules. *Nat Immunol*. 2011 Dec 16;13(1):15-6. doi: 10.1038/ni.2188. PubMed PMID: 22179273.
- 34: Karnovsky A, Weymouth T, Hull T, Tarcea VG, Scardoni G, Laudanna C, Sartor MA, Stringer KA, Jagadish HV, Burant C, Athey B, Omenn GS. Metscape 2 bioinformatics tool for the analysis and visualization of metabolomics and gene expression data. *Bioinformatics*. 2012 Feb 1;28(3):373-80. doi: 10.1093/bioinformatics/btr661. Epub 2011 Nov 30. PubMed PMID: 22135418; PubMed Central PMCID: PMC3268237.
- 35: Graziano F, Elia C, Laudanna C, Poli G, Alfano M. Urokinase plasminogen activator inhibits HIV virion release from macrophage-differentiated chronically infected cells via activation of RhoA and PKCε. *PLoS One*. 2011;6(8):e23674. doi: 10.1371/journal.pone.0023674. Epub 2011 Aug 17. PubMed PMID: 21858203; PubMed Central PMCID: PMC3157461.

- 36: Mancini R, Giarnieri E, De Vitis C, Malanga D, Roscilli G, Noto A, Marra E, Laudanna C, Zoppoli P, De Luca P, Affuso A, Ruco L, Di Napoli A, Mesiti G, Aurisicchio L, Ricci A, Mariotta S, Pisani L, Andreotti C, Viglietto G, Rendina EA, Giovagnoli MR, Ciliberto G. Spheres derived from lung adenocarcinoma pleural effusions: molecular characterization and tumor engraftment. *PLoS One*. 2011;6(7):e21320. doi: 10.1371/journal.pone.0021320. Epub 2011 Jul 18. PubMed PMID: 21789168; PubMed Central PMCID: PMC3138755.
- 37: Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtmann A, Rossaint J, Bolomini-Vittori M, Korf-Klingebiel M, Napp LC, Hansen B, Kanwischer A, Bavendiek U, Beutel G, Hapke M, Sauer MG, Laudanna C, Hogg N, Vestweber D, Wollert KC. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nat Med*. 2011 May;17(5):581-8. doi: 10.1038/nm.2354. Epub 2011 Apr 24. PubMed PMID: 21516086.
- 38: Stadtmann A, Brinkhaus L, Mueller H, Rossaint J, Bolomini-Vittori M, Bergmeier W, Van Aken H, Wagner DD, Laudanna C, Ley K, Zarbock A. Rap1a activation by CalDAG-GEFI and p38 MAPK is involved in E-selectin-dependent slow leukocyte rolling. *Eur J Immunol*. 2011 Jul;41(7):2074-85. doi: 10.1002/eji.201041196. Epub 2011 Jun 7. PubMed PMID: 21480213; PubMed Central PMCID: PMC3124568.
- 39: Feigelson SW, Pasvolosky R, Cemerski S, Shulman Z, Grabovsky V, Ilani T, Sagiv A, Lemaitre F, Laudanna C, Shaw AS, Alon R. Occupancy of lymphocyte LFA-1 by surface-immobilized ICAM-1 is critical for TCR- but not for chemokine-triggered LFA-1 conversion to an open headpiece high-affinity state. *J Immunol*. 2010 Dec 15;185(12):7394-404. doi: 10.4049/jimmunol.1002246. Epub 2010 Nov 15. PubMed PMID: 21078912.
- 40: Constantin G, Laudanna C. Leukocyte chemotaxis: from lysosomes to motility. *Nat Immunol*. 2010 Jun;11(6):463-4. doi: 10.1038/ni0610-463. PubMed PMID: 20485271.
- 41: Della Peruta M, Giagulli C, Laudanna C, Scarpa A, Sorio C. RHOA and PRKCZ control different aspects of cell motility in pancreatic cancer metastatic clones. *Mol Cancer*. 2010 Mar 17;9:61. doi: 10.1186/1476-4598-9-61. PubMed PMID: 20236512; PubMed Central PMCID: PMC2846889.
- 42: Deban L, Russo RC, Sironi M, Moalli F, Scanziani M, Zambelli V, Cuccovillo I, Bastone A, Gobbi M, Valentino S, Doni A, Garlanda C, Danese S, Salvatori G, Sassano M, Evangelista V, Rossi B, Zenaro E, Constantin G, Laudanna C, Bottazzi B, Mantovani A. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3. *Nat Immunol*. 2010 Apr;11(4):328-34. doi: 10.1038/ni.1854. Epub 2010 Mar 7. PubMed PMID: 20208538.
- 43: Constantin G, Laudanna C. A deadly migration. *Immunity*. 2010 Feb 26;32(2):147-9. doi: 10.1016/j.immuni.2010.02.003. PubMed PMID: 20189478.
- 44: Montresor A, Bolomini-Vittori M, Simon SI, Rigo A, Vinante F, Laudanna C. Comparative analysis of normal versus CLL B-lymphocytes reveals patient-specific

variability in signaling mechanisms controlling LFA-1 activation by chemokines. *Cancer Res.* 2009 Dec 15;69(24):9281-90. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2009. PubMed PMID: 19934331.

45: Scardoni G, Petterlini M, Laudanna C. Analyzing biological network parameters with CentiScaPe. *Bioinformatics.* 2009 Nov 1;25(21):2857-9. doi: 10.1093/bioinformatics/btp517. Epub 2009 Sep 2. PubMed PMID: 19729372; PubMed Central PMCID: PMC2781755.

46: Laudanna C, Bolomini-Vittori M. Integrin activation in the immune system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2009 Jul-Aug;1(1):116-127. doi: 10.1002/wsbm.9. Review. PubMed PMID: 20835985.

47: Molteni R, Crespo CL, Feigelson S, Moser C, Fabbri M, Grabovsky V, Krombach F, Laudanna C, Alon R, Pardi R. Beta-arrestin 2 is required for the induction and strengthening of integrin-mediated leukocyte adhesion during CXCR2-driven extravasation. *Blood.* 2009 Jul 30;114(5):1073-82. doi: 10.1182/blood-2008-10-183699. Epub 2009 May 8. PubMed PMID: 19429870.

48: Shulman Z, Shinder V, Klein E, Grabovsky V, Yeger O, Geron E, Montresor A, Bolomini-Vittori M, Feigelson SW, Kirchhausen T, Laudanna C, Shakhar G, Alon R. Lymphocyte crawling and transendothelial migration require chemokine triggering of high-affinity LFA-1 integrin. *Immunity.* 2009 Mar 20;30(3):384-96. doi: 10.1016/j.immuni.2008.12.020. Epub 2009 Mar 5. PubMed PMID: 19268609; PubMed Central PMCID: PMC2803105.

49: Bolomini-Vittori M, Montresor A, Giagulli C, Staunton D, Rossi B, Martinello M, Constantin G, Laudanna C. Regulation of conformer-specific activation of the integrin LFA-1 by a chemokine-triggered Rho signaling module. *Nat Immunol.* 2009 Feb;10(2):185-94. doi: 10.1038/ni.1691. Epub 2009 Jan 11. PubMed PMID: 19136961.

50: De Franceschi L, Biondani A, Carta F, Turrini F, Laudanna C, Deana R, Brunati AM, Turreta L, Iolascon A, Perrotta S, Elson A, Bulato C, Brugnara C. PTPEpsilon has a critical role in signaling transduction pathways and phosphoprotein network topology in red cells. *Proteomics.* 2008 Nov;8(22):4695-708. doi: 10.1002/pmic.200700596. PubMed PMID: 18924107; PubMed Central PMCID: PMC3008556.

51: Pasvolsky R, Grabovsky V, Giagulli C, Shulman Z, Shamri R, Feigelson SW, Laudanna C, Alon R. RhoA is involved in LFA-1 extension triggered by CXCL12 but not in a novel outside-in LFA-1 activation facilitated by CXCL9. *J Immunol.* 2008 Mar 1;180(5):2815-23. PubMed PMID: 18292502.

52: Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh S. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol.* 2007 Sep;7(9):678-89. Review. PubMed PMID: 17717539.

53: Giagulli C, Ottoboni L, Cavegion E, Rossi B, Lowell C, Constantin G, Laudanna C, Berton G. The Src family kinases Hck and Fgr are dispensable for inside-out, chemoattractant-induced signaling regulating beta 2 integrin affinity and valency in neutrophils, but are required for beta 2 integrin-mediated

outside-in signaling involved in sustained adhesion. *J Immunol.* 2006 Jul 1;177(1):604-11. PubMed PMID: 16785558.

54: Laudanna C, Alon R. Right on the spot. Chemokine triggering of integrin-mediated arrest of rolling leukocytes. *Thromb Haemost.* 2006 Jan;95(1):5-11. Review. PubMed PMID: 16543955.

55: Laudanna C. Integrin activation under flow: a local affair. *Nat Immunol.* 2005 May;6(5):429-30. PubMed PMID: 15843795.

56: Piccio L, Rossi B, Colantonio L, Grenningloh R, Gho A, Ottoboni L, Homeister JW, Scarpini E, Martinello M, Laudanna C, D'Ambrosio D, Lowe JB, Constantin G. Efficient recruitment of lymphocytes in inflamed brain venules requires expression of cutaneous lymphocyte antigen and fucosyltransferase-VII. *J Immunol.* 2005 May 1;174(9):5805-13. PubMed PMID: 15843584.

57: D'Ambrosio D, Lecca P, Constantin G, Priami C, Laudanna C. Concurrency in leukocyte vascular recognition: developing the tools for a predictive computer model. *Trends Immunol.* 2004 Aug;25(8):411-6. Review. PubMed PMID: 15275639.

58: Furlan F, Orlando S, Laudanna C, Resnati M, Basso V, Blasi F, Mondino A. The soluble D2D3(88-274) fragment of the urokinase receptor inhibits monocyte chemotaxis and integrin-dependent cell adhesion. *J Cell Sci.* 2004 Jun 15;117(Pt 14):2909-16. Epub 2004 Jun 1. PubMed PMID: 15173320.

59: Lecca P, Priami C, Laudanna C, Constantin G. A BioSpi model of lymphocyte-endothelial interactions in inflamed brain venules. *Pac Symp Biocomput.* 2004:521-32. PubMed PMID: 14992530.

60: Giagulli C, Scarpini E, Ottoboni L, Narumiya S, Butcher EC, Constantin G, Laudanna C. RhoA and zeta PKC control distinct modalities of LFA-1 activation by chemokines: critical role of LFA-1 affinity triggering in lymphocyte in vivo homing. *Immunity.* 2004 Jan;20(1):25-35. PubMed PMID: 14738762.

61: Laudanna C. Analysis of integrin-dependent rapid adhesion under laminar-flow conditions. *Methods Mol Biol.* 2004;239:17-26. PubMed PMID: 14573906.

62: Laudanna C, Sorio C, Tecchio C, Butcher EC, Bonora A, Bassi C, Scarpa A. Motility analysis of pancreatic adenocarcinoma cells reveals a role for the atypical zeta isoform of protein kinase C in cancer cell movement. *Lab Invest.* 2003 Aug;83(8):1155-63. PubMed PMID: 12920244.

63: Battistini L, Piccio L, Rossi B, Bach S, Galgani S, Gasperini C, Ottoboni L, Ciabini D, Caramia MD, Bernardi G, Laudanna C, Scarpini E, McEver RP, Butcher EC, Borsellino G, Constantin G. CD8+ T cells from patients with acute multiple sclerosis display selective increase of adhesiveness in brain venules: a critical role for P-selectin glycoprotein ligand-1. *Blood.* 2003 Jun 15;101(12):4775-82. Epub 2003 Feb 20. PubMed PMID: 12595306.

- 64: Laudanna C, Constantin G. New models of intravital microscopy for analysis of chemokine receptor-mediated leukocyte vascular recognition. *J Immunol Methods*. 2003 Feb;273(1-2):115-23. Review. PubMed PMID: 12535802.
- 65: Ishibashi Y, Yoshimura K, Nishikawa A, Claus S, Laudanna C, Relman DA. Role of phosphatidylinositol 3-kinase in the binding of *Bordetella pertussis* to human monocytes. *Cell Microbiol*. 2002 Dec;4(12):825-33. PubMed PMID: 12464013.
- 66: Fontana L, Giagulli C, Cominacini L, Pasini AF, Minuz P, Lechi A, Sala A, Laudanna C. Beta2 integrin-dependent neutrophil adhesion induced by minimally modified low-density lipoproteins is mainly mediated by F2-isoprostanes. *Circulation*. 2002 Nov 5;106(19):2434-41. PubMed PMID: 12417539.
- 67: Laudanna C, Kim JY, Constantin G, Butcher E. Rapid leukocyte integrin activation by chemokines. *Immunol Rev*. 2002 Aug;186:37-46. Review. PubMed PMID: 12234360.
- 68: D'Ambrosio D, Albanesi C, Lang R, Girolomoni G, Sinigaglia F, Laudanna C. Quantitative differences in chemokine receptor engagement generate diversity in integrin-dependent lymphocyte adhesion. *J Immunol*. 2002 Sep 1;169(5):2303-12. PubMed PMID: 12193695.
- 69: Piccio L, Rossi B, Scarpini E, Laudanna C, Giagulli C, Issekutz AC, Vestweber D, Butcher EC, Constantin G. Molecular mechanisms involved in lymphocyte recruitment in inflamed brain microvessels: critical roles for P-selectin glycoprotein ligand-1 and heterotrimeric G(i)-linked receptors. *J Immunol*. 2002 Feb 15;168(4):1940-9. PubMed PMID: 11823530.
- 70: Scapini P, Laudanna C, Pinardi C, Allavena P, Mantovani A, Sozzani S, Cassatella MA. Neutrophils produce biologically active macrophage inflammatory protein-3alpha (MIP-3alpha)/CCL20 and MIP-3beta/CCL19. *Eur J Immunol*. 2001 Jul;31(7):1981-8. PubMed PMID: 11449350.
- 71: Constantin G, Majeed M, Giagulli C, Piccio L, Kim JY, Butcher EC, Laudanna C. Chemokines trigger immediate beta2 integrin affinity and mobility changes: differential regulation and roles in lymphocyte arrest under flow. *Immunity*. 2000 Dec;13(6):759-69. PubMed PMID: 11163192.
- 72: Fontana L, Giagulli C, Minuz P, Lechi A, Laudanna C. 8-Iso-PGF2 alpha induces beta 2-integrin-mediated rapid adhesion of human polymorphonuclear neutrophils: a link between oxidative stress and ischemia/reperfusion injury. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Jan;21(1):55-60. PubMed PMID: 11145933.
- 73: Satin B, Del Giudice G, Della Bianca V, Dusi S, Laudanna C, Tonello F, Kelleher D, Rappuoli R, Montecucco C, Rossi F. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. *J Exp Med*. 2000 May 1;191(9):1467-76. PubMed PMID: 10790422; PubMed Central PMCID: PMC2213429.
- 74: Gasperini S, Marchi M, Calzetti F, Laudanna C, Vicentini L, Olsen H, Murphy

- M, Liao F, Farber J, Cassatella MA. Gene expression and production of the monokine induced by IFN-gamma (MIG), IFN-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC), and IFN-gamma-inducible protein-10 (IP-10) chemokines by human neutrophils. *J Immunol*. 1999 Apr 15;162(8):4928-37. PubMed PMID: 10202039.
- 75: Constantin G, Laudanna C, Brocke S, Butcher EC. Inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis by a tyrosine kinase inhibitor. *J Immunol*. 1999 Jan 15;162(2):1144-9. PubMed PMID: 9916745.
- 76: Constantin G, Brocke S, Izikson A, Laudanna C, Butcher EC. Tyrphostin AG490, a tyrosine kinase inhibitor, blocks actively induced experimental autoimmune encephalomyelitis. *Eur J Immunol*. 1998 Nov;28(11):3523-9. PubMed PMID: 9842895.
- 77: Laudanna C, Mochly-Rosen D, Liron T, Constantin G, Butcher EC. Evidence of zeta protein kinase C involvement in polymorphonuclear neutrophil integrin-dependent adhesion and chemotaxis. *J Biol Chem*. 1998 Nov 13;273(46):30306-15. PubMed PMID: 9804792.
- 78: Laudanna C, Campbell JJ, Butcher EC. Elevation of intracellular cAMP inhibits RhoA activation and integrin-dependent leukocyte adhesion induced by chemoattractants. *J Biol Chem*. 1997 Sep 26;272(39):24141-4. PubMed PMID: 9305861.
- 79: Cope AP, Liblau RS, Yang XD, Congia M, Laudanna C, Schreiber RD, Probert L, Kollias G, McDevitt HO. Chronic tumor necrosis factor alters T cell responses by attenuating T cell receptor signaling. *J Exp Med*. 1997 May 5;185(9):1573-84. PubMed PMID: 9151895; PubMed Central PMCID: PMC2196294.
- 80: Constantin G, Laudanna C, Butcher EC. Novel method for following lymphocyte traffic in mice using [³H]glycerol labeling. *J Immunol Methods*. 1997 Apr 11;203(1):35-44. PubMed PMID: 9134028.
- 81: Laudanna C, Campbell JJ, Butcher EC. Role of Rho in chemoattractant-activated leukocyte adhesion through integrins. *Science*. 1996 Feb 16;271(5251):981-3. PubMed PMID: 8584934.
- 82: Constantin G, Laudanna C, Baron P, Berton G. Sulfatides trigger cytokine gene expression and secretion in human monocytes. *FEBS Lett*. 1994 Aug 15;350(1):66-70. PubMed PMID: 8062926.
- 83: Berton G, Fumagalli L, Laudanna C, Sorio C. Beta 2 integrin-dependent protein tyrosine phosphorylation and activation of the FGR protein tyrosine kinase in human neutrophils. *J Cell Biol*. 1994 Aug;126(4):1111-21. PubMed PMID: 7519620; PubMed Central PMCID: PMC2120114.
- 84: Laudanna C, Constantin G, Baron P, Scarpini E, Scarlato G, Cabrini G, Dehecchi C, Rossi F, Cassatella MA, Berton G. Sulfatides trigger increase of cytosolic free calcium and enhanced expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-8 mRNA in human neutrophils. Evidence for a role of L-selectin as a signaling molecule. *J Biol Chem*. 1994 Feb 11;269(6):4021-6. PubMed PMID: 7508438.

- 85: Laudanna C, Melotti P, Bonizzato C, Piacentini G, Boner A, Serra MC, Berton G. Ligation of members of the beta 1 or the beta 2 subfamilies of integrins by antibodies triggers eosinophil respiratory burst and spreading. *Immunology*. 1993 Oct;80(2):273-80. PubMed PMID: 7903278; PubMed Central PMCID: PMC1422189.
- 86: Laudanna C, Rossi F, Berton G. Effect of inhibitors of distinct signalling pathways on neutrophil Q2- generation in response to tumor necrosis factor-alpha, and antibodies against CD18 and CD11a: evidence for a common and unique pattern of sensitivity to wortmannin and protein tyrosine kinase inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993 Feb 15;190(3):935-40. PubMed PMID: 8094958.
- 87: Berton G, Laudanna C, Sorio C, Rossi F. Generation of signals activating neutrophil functions by leukocyte integrins: LFA-1 and gp150/95, but not CR3, are able to stimulate the respiratory burst of human neutrophils. *J Cell Biol*. 1992 Feb;116(4):1007-17. PubMed PMID: 1346398; PubMed Central PMCID: PMC2289342.
- 88: Bazzoni F, Cassatella MA, Laudanna C, Rossi F. Phagocytosis of opsonized yeast induces tumor necrosis factor-alpha mRNA accumulation and protein release by human polymorphonuclear leukocytes. *J Leukoc Biol*. 1991 Sep;50(3):223-8. PubMed PMID: 1856593.
- 89: Berton G, Sorio C, Laudanna C, Menegazzi M, Carcereri De Prati A, Suzuki H. Activation of human monocyte-derived macrophages by interferon gamma is accompanied by increase of poly(ADP-ribose) polymerase activity. *Biochim Biophys Acta*. 1991 Jan 10;1091(1):101-9. PubMed PMID: 1899803.
- 90: Laudanna C, Miron S, Berton G, Rossi F. Tumor necrosis factor-alpha/cachectin activates the O2(-)-generating system of human neutrophils independently of the hydrolysis of phosphoinositides and the release of arachidonic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990 Jan 15;166(1):308-15. PubMed PMID: 2154202.

PUBBLICAZIONI SU ATTI DI CONGRESSI

- 1) G. Constantin, L.Piccio, **C. Laudanna**, F.Rossi, E.Scarpini, G. Scarlato, E. Butcher. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by a tyrosine kinase inhibitor. X^o National A.I.N.I. Congress, Florence, November 15-16 1999, *Journal of Neuroimmunology*, A33. supplement,
- 2) G. Constantin, L.Piccio, **C. Laudanna**, F.Rossi, E.Scarpini, G. Scarlato, E. Butcher. Molecular mechanisms in lymphocyte-endothelium interaction in brain microcirculation. 52th AAN meeting, San Diego, April 29-May 6 2000, *Neurology*, P02-094 supplement,
- 3) G. Constantin, L.Piccio, **C. Laudanna**, F.Rossi, E.Scarpini, E. Butcher., E. Scarpini Inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis by a tyrosine kinase inhibitor. European Charcot Foundation Symposium, Lausanne, March 23-25 2000, *Multiple Sclerosis*

CAPITOLI SU LIBRI

1. G. Berton e **C. Laudanna**. (1999)
“I recettori che mediano l’adesione cellulare”. In Farmacologia generale e Molecolare, pp. 124-137
A cura di F. Clementi e G. Fumagalli
Editori, UTET
2. Gabriela Constantin and **Carlo Laudanna** (2005)
“Mechanisms of leukocyte integrin activation”. In Book on: "Leukocyte trafficking"
Edited by A. Hamann and B. Engelhardt To appear 2005 at Wiley Publishers.
3. G. Berton e **C. Laudanna**. (2005)
“I recettori che mediano l’adesione cellulare”. In Farmacologia generale e Molecolare, seconda edizione.
A cura di F. Clementi e G. Fumagalli Editori, UTET
4. G. Berton e **C. Laudanna**. (2011)
“I recettori che mediano l’adesione cellulare”. In Farmacologia generale e Molecolare, Terza edizione”.
A cura di F. Clementi e G. Fumagalli Editori, UTET
5. G. Berton e **C. Laudanna**. (2012)
“I recettori che mediano l’adesione cellulare”. In Farmacologia generale e Molecolare, Quarta edizione”.
A cura di F. Clementi e G. Fumagalli Editori, UTET
6. Capitolo con Giovanni Scardoni interference (accettato)