

Fabiola SINIGAGLIA

Nata a Venezia, residente a Novara

BIO/10 Biochimica

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Università del Piemonte Orientale

E-mail: fabiola.sinigaglia@uniupo.it

CARRIERA ACCADEMICA: Dal 1976 al 1980 è Professore Incaricato di Biochimica Industriale presso l'Università di Pavia; presso lo stesso ateneo, dal 1980 al 1983 è Professore Incaricato stabilizzato di Enzimologia, quindi dal 1983 al 1990 Professore Associato confermato di Enzimologia. Dal 1990 è a Genova dove rimane fino al 1993 come Professore Straordinario di Biochimica e dove nel 1993 diventa Professore Ordinario di Biochimica.

Dal 2000 ricopre la Cattedra di Biochimica nella Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro".

INSEGNAMENTI. 1998-2006: Biochimica clinica, Chimica e biochimica; 2000-2006: Biochimica; 2003-2006: Laboratorio di diagnostica clinica; 2005-2006: Principi di diagnostica clinica, Meccanismi biochimici dell'azione ormonale, Analisi di proteine; 2002-2004: Laboratorio di biotecnologie cellulari; 2002-2003: Propedeutica biochimica; 1998-2000: Chimica.

CURRICULUM. Dal 1972 al 1980 vincitrice di Borse di studio e Contratti di ricerca presso la Facoltà di Scienze dell'Università di Pavia, dal 1980 entra in ruolo vincendo in sequenza rapida un posto da ricercatore e divenendo Professore Associato stabilizzato per la disciplina: Biochimica nella medesima Facoltà. Consegue nel 1975 il Diploma di perfezionamento in Biochimica e nel 1985 la specializzazione in Patologia Generale. Nel 1990 risulta vincitrice di un posto per professore di prima Fascia per la Disciplina Biochimica e viene chiamata dalla Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Genova Dal 2000 ricopre la Cattedra di Biochimica nella Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università del Piemonte Orientale "A. Avogadro".

Fa parte della Commissione didattica per il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia per l'Anno accademico 2004-05.

È Presidente del Consiglio di corso di Laurea magistrale in Biotecnologie Mediche e Farmaceutiche dal 2004 con mandato sino ad Ottobre 2010.

Dal 2005 è rappresentante di Ateneo nel Consorzio Interuniversitario Biotecnologie (CIB).

È stata nominata dal Magnifico Rettore Delegata per le Relazioni Internazionali dell'Ateneo del Piemonte Orientale per il triennio 2009-2011.

È membro del Consiglio Direttivo della Società Italiana di Biochimica, con delega alla didattica, per il quadriennio 2009-2012.

Sin dal 1980 le ricerche della professoressa Sinigaglia sono regolarmente finanziate da diversi enti: Ministero Pubblica Istruzione, CNR, Ministero Sanità, Consorzio Interuniversitario Biotecnologie, Regione Piemonte, Enti locali.

Svolge attività di referee per numerose riviste internazionali di carattere biochimico ed ematologico. Svolge inoltre con regolarità attività di valutazione di progetti di ricerca presentati al Ministero dell'Istruzione e dell'Università ed alla Regione Piemonte.

CAMPI DI INDAGINE NELLA RICERCA. Meccanismi biochimici dell'attivazione piastrinica; patologie cardiovascolari; mediatori biochimici dell'infiammazione; meccanismi di traduzione del segnale.

TEMI CORRENTI DI RICERCA.

Fattori di rischio trombotico: indagini sul meccanismo d'azione di estrogeni, progestinici, colesterolo. Studio dei meccanismi di interazione tra differenti fattori di rischio. Questa ricerca si propone di investigare un aspetto che si sta rivelando cruciale nella valutazione dei cosiddetti fattori di rischio di sviluppo di patologie cardiovascolari: l'interazione tra fattori di rischio. Abbiamo intrapreso questo studio analizzando l'organizzazione dei lipidi di membrana in piastrine allo stato quiescente e dopo trattamento con estrogeni. Risultati preliminari hanno dimostrato uno spostamento ormonale dipendente del recettore degli estrogeni in aree di membrana definite RAFT, ricche di colesterolo. Si sta ora indagando sull'impatto di ambienti differenzialmente ricchi in colesterolo sulla funzione piastrinica ed in particolare sul effetto proaggregante degli estrogeni.

Indagini sul ruolo degli estrogeni nella modulazione della risposta piastrinica agli agonisti fisiologici. Un nuovo approccio all'analisi degli effetti degli estrogeni sul sistema cardiovascolare ed un modello in vivo per lo studio degli effetti non genomici degli estrogeni. I nostri risultati mettono in

luce un effetto potenziante degli estrogeni sulla risposta piastrinica a basse dosi di agonisti fisiologici misurata come esposizione del recettore per il fibrinogeno, aggregazione secrezione di ATP. Abbiamo dimostrato che gli estrogeni (E2) si legano al recettore ER-beta situato sulla membrana piastrinica, al quale si va ad associare la tirosina chinasi Src a sua volta attivata con meccanismo E2-dipendente, PI3-K e Pyk-2. Abbiamo inoltre dimostrato che il complesso di segnalazione è rapidamente reversibile e che l'azione di E2 e trombina su Src è sinergica.

Indagini sui meccanismi di attivazione delle proteine Rap1B e Rap2B in piastrine umane stimolate con differenti agonisti. Definizione del ruolo svolto da tali proteine nei processi molecolari responsabili dell'attivazione piastrinica da parte degli agonisti fisiologici. La proteina Rap2B piastrinica risulta attivata da agonisti che utilizzano sia vie di segnalazione G-protein-dipendenti (trombina), sia vie di segnalazione basate su cascate di fosforilazioni in tirosina (proteine adesive). L'attivazione di Rap2B inoltre non dipende dalla produzione di trombina, è regolata dal calcio e, in piastrine stimolate con trombina, è totalmente dipendente da fosfatidilinositolo 3-kinasi. I tre recettori piastrinici noti (PAR-1, PAR-4 e GP Ib-IX-V) contribuiscono in misura differente all'attivazione di Rap1B in piastrine stimolate con trombina. In particolare, sebbene Rap1B possa essere stimolata sia da segnale PAR-1 che PAR-4 mediato, in assenza di ADP secreto è necessaria la co-stimolazione di entrambi i recettori associati a G proteins e della GP Ib-IX-V

Indagini sui meccanismi di trasduzione del segnale in piastrine stimolate con Fattore di von Willebrand. Con questa linea di ricerca, recentemente attivata, verranno indagati aspetti rilevanti della fisiopatologia dell'emostasi e della trombosi attraverso lo studio dell'impatto di molecole definite endocannabinoidi sulla funzionalità piastrinica e sul differenziamento megacariocitario. Sono state individuate linee cellulari idonee alla sperimentazione, sono stati definiti sperimentalmente i criteri di differenziamento, sono state esaminate differenti molecole, (endocannabinoidi derivatizzati), al fine di definire un pannello di molecole con caratteristiche di agonisti ed antagonisti recettoriali da utilizzare nelle fasi successive della sperimentazione

Ruolo degli endocannabinoidi nella attivazione piastrinica indotta da collagene, ADP, vWf, PAF, e nella megacariocitopoiesi indotta da fattori di crescita in linee cellulari megacariocitiche umane. Con questa linea di ricerca, recentemente attivata, verranno indagati aspetti rilevanti della fisiopatologia dell'emostasi e della trombosi attraverso lo studio dell'impatto di molecole definite endocannabinoidi sulla funzionalità piastrinica e sul differenziamento megacariocitario. Sono state individuate linee cellulari idonee alla sperimentazione, sono stati definiti sperimentalmente i criteri di differenziamento, sono state esaminate differenti molecole, (endocannabinoidi derivatizzati), al fine di definire un pannello di molecole con caratteristiche di agonisti ed antagonisti recettoriali da utilizzare nelle fasi successive della sperimentazione.

Ruolo dei fattori di crescita nella modulazione della funzionalità piastrinica. Questi studi sono stati recentemente intrapresi in collaborazione con il laboratorio di Istologia (Prof Pat), ed hanno condotto alla dimostrazione che le piastrine sono dotate del recettore specifico per il fattore di crescita HGF (Hepatocyte growth Factor). Il recettore è funzionalmente attivo: le cellule, stimolate con trombina in presenza di HGF risultano essere fortemente inibite.

E' ora allo studio il meccanismo attraverso il quale le piastrine ricevono ed elaborano il messaggio trasmesso da HGF. Questi primi risultati sono estremamente promettenti, in quanto lasciano intravedere nuove possibili strategie nel controllo di patologie cardiovascolari.

PUBBLICAZIONI PIÙ RECENTI.

CATANI MV, FEZZA F, BALDASSARRI S, GASPERI V, BERTONI A, PASQUARIELLO N, FINAZZI-AGRÒ A, SINIGAGLIA F, AVIGLIANO L, MACCARRONE M. *Expression of the endocannabinoid system in the bi-potential HEL cell line: commitment to the megakaryoblastic lineage by 2-arachidonoylglycerol.* J Mol Med. 2009; 87:65-74.

BALDASSARRI S, BERTONI A, BAGAROTTI A, SARASSO C, ZANFA M, CATANI MV, AVIGLIANO L, MACCARRONE M, TORTI M, SINIGAGLIA F. *The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol activates human platelets through non-CB1/CB2 receptors.* J Thromb Haemost. 2008 6:1772-9.

CHIANALE F, CUTRUPI S, RAINERO E, BALDANZI G, PORPORATO PE, TRAINI S, FILIGHEDDU N, GNOCCHI VF, SANTORO MM, PAROLINI O, VAN BLITTERSWIJK WJ, SINIGAGLIA F, GRAZIANI A. *Diacylglycerol kinase-alpha mediates hepatocyte growth factor-induced epithelial cell scatter by regulating Rac activation and membrane ruffling.* Mol Biol Cell. 2007 18:4859-71.

BALDANZI G, CUTRUPI S, CHIANALE F, GNOCCHI V, RAINERO E, PORPORATO P, FILIGHEDDU N, VAN BLITTERSWIJK WJ, PAROLINI O, BUSSOLINO F, SINIGAGLIA F, GRAZIANI A. *Diacylglycerol kinase-alpha phosphorylation by Src on Y335 is required for activation, membrane recruitment and Hgf-induced cell motility.* Oncogene. 2008;27:942-56.

REINERI S, BERTONI A, SANNA E, BALDASSARRI S, SARASSO C, ZANFA M, CANOBBIO I, TORTI M, SINIGAGLIA F. *Membrane lipid rafts coordinate estrogen-dependent signaling in human platelets.* Biochim Biophys Acta. 2007;1773:273-8.

FILIGHEDDU N, GNOCCHI VF, COSCIA M, CAPPELLI M, PORPORATO PE, TAULLI R, TRAINI S, BALDANZI G, CHIANALE F, CUTRUPI S, ARNOLETTI E, GHÈ C, FUBINI A, SURICO N, SINIGAGLIA F, PONZETTO C, MUCCIOLI G, CREPALDI T, GRAZIANI A. *Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells.* Mol Biol Cell. 2007;18:986-94.

D. PIETRAPIANA, M. SALA, M. PRAT, F. SINIGAGLIA, *Met Identification on Human Platelets: Role of Hepatocyte Growth Factor in the Modulation of Platelet Activation*, in "FEBS Lett." 579:20 (2005), pp. 4550-4554

L. MORO, S. REINERI, D. PIRANDA, D. PIETRAPIANA, P. LOVA, A. BERTONI, A. GRAZIANI, P. DEFILIPPI, I. CANOBBIO, M. TORTI, F. SINIGAGLIA, *Nongenomic Effects of 17Beta-estradiol in Human Platelets: Potentiation of Thrombin-induced Aggregation through Estrogen Receptor Beta and Src Kinase*, in "Blood." 105:1 (2005), pp. 115-121

F. CAMPUS, P. LOVA, A. BERTONI, F. SINIGAGLIA, C. BALDUINI, M. TORTI, *Thrombopoietin Complements G(i)- but not G(q)-dependent Pathways for Integrin{alpha}{IIb}{beta}{3} Activation and Platelet Aggregation*, in "J Biol Chem." 280:26 (2005), pp. 24386-24395

F. GRECO, F. SINIGAGLIA, C. BALDUINI, M. TORTI, *Activation of the Small GTPase Rap2B in Agonist-stimulated Human Platelets*, in "J Thromb Haemost." 2:12 (2004), pp. 2223-2230

P. LOVA, F. CAMPUS, R. LOMBARDI, M. CATTANEO, F. SINIGAGLIA, C. BALDUINI, M. TORTI, *Contribution of Protease-activated Receptors 1 and 4 and Glycoprotein Ib-IX-V in the G(i)-independent Activation of Platelet Rap1B by Thrombin*, in "J Biol Chem." 279:24 (2004), pp. 25299-25306

I. CANOBBIO, S. REINERI, F. SINIGAGLIA, C. BALDUINI, M. TORTI, *A Role for p38 MAP Kinase in Platelet Activation by von Willebrand Factor*, in "Thromb Haemost." 91:1 (2004), pp. 102-110

P. LOVA, S. PAGANINI, E. HIRSCH, L. BARBERIS, M. WYMAN, F. SINIGAGLIA, C. BALDUINI, M. TORTI, *A Selective Role for Phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate in the Gi-dependent Activation of Platelet Rap1B*, in "J Biol Chem." 278:1 (2003), pp. 131-138

I. CANOBBIO, P. LOVA, F. SINIGAGLIA, C. BALDUINI, M. TORTI, *Proline-rich Tyrosine Kinase 2 and Focal Adhesion Kinase are Involved in Different*

Phases of Platelet Activation by vWF, in "Thromb Haemost." 87:3 (2002), pp. 509-517

P. LOVA, S. PAGANINI, F. SINIGAGLIA, C. BALDUINI, M. TORTI, *A Gi-dependent Pathway is Required for Activation of the Small GTPase Rap1B in Human Platelets*, in "J Biol Chem." 277:14 (2002), pp. 12009-12015

I. CANOBBIO, A. BERTONI, P. LOVA, S. PAGANINI, E. HIRSCH, F. SINIGAGLIA, C. BALDUINI, M. TORTI, *Platelet Activation by von Willebrand Factor Requires Coordinated Signaling through Thromboxane A2 and Fc gamma IIA Receptor*, in "J Biol Chem." 276:28 (2001), pp. 26022-26029

