

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Procedura di selezione per la chiamata a professore di II fascia da ricoprire ai sensi dell'art. 18, commi 1 e 4, della Legge n. 240/2010 per il settore concorsuale _____05/E2- Biologia Molecolare_____,
(settore scientifico-disciplinare _____BIO/11- Biologia Molecolare_____)
presso il Dipartimento di _____Dipartimento di Biotecnologie mediche e Medicina Traslazionale_____,
Codice concorso __5432__

Daniela Cesana

CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI

NAME: DANIELA CESANA

DATA DI NASCITA: 04/05/1979

NATIONALITY: ITALIANA

UNIQUE IDENTIFIER(S): [HTTPS://ORCID.ORG/0000-0001-6366-4224](https://orcid.org/0000-0001-6366-4224),

SCOPUS AUTHOR ID: 14013948200

RESEARCHERID: AAN-4788-2020

URL FOR WEB SITE: [HTTPS://RESEARCH.HSR.IT/EN/INSTITUTES/SAN-RAFFAELE-TELETHON-INSTITUTE-FOR-GENE-THERAPY/SAFETY-OF-GENE-THERAPY-AND-INSERTIONAL-MUTAGENESIS/DANIELA-CESANA.HTML](https://research.hsr.it/en/institutes/san-raffaele-telethon-institute-for-gene-therapy/safety-of-gene-therapy-and-insertional-mutagenesis/daniela-cesana.html)

POSIZIONE ATTUALE

03/2023 - oggi: Program Leader presso San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano, Italy.

Nome del Programma: "Tissue dynamics and biomarker signature discovery in human acquired and inherited disorders by cfDNA-based technologies"

POSIZIONI PRECEDENTI

- 2019-2023: Project Leader presso San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), Safety of Gene Therapy and Insertional Mutagenesis Unit, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italy, Supervisore: Dr. Eugenio Montini
- 2016- 2019: Senior Postdoctoral fellow presso SR-Tiget, Safety of Gene Therapy and Insertional Mutagenesis Unit, IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano, Italy
Supervisor: Dr. Eugenio Montini,
- 2010- 2016: Postdoctoral fellow at SR-Tiget, Safety of Gene Therapy and Insertional Mutagenesis Unit, IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano, Italy
Supervisor: Dr. Eugenio Montini,
- 2006-2010: Ph.D. student in Cellular and Molecular Biology presso SR-Tiget, Vita-Salute San Raffaele University, IRCCS, Ospedale San Raffaele, Milano, Italy,
Supervisor: Prof. Luigi Naldini

TITOLI

TITOLO DI STUDIO

(indicare la Laurea conseguita inserendo titolo, Ateneo, data di conseguimento, ecc.)

Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche, 16/07/2003

Ateneo: Università di Milano, Italia,

Supervisor: Prof. Paola Comi and Dr. Raffaella Chiaramonte, internship di tesi presso il Dipartimento di Tecnologie Avanzate (LITA, Laboratorio Interdisciplinare Tecnologie Avanzate), Università di Milano, Italy) Laboratorio di Patologia Generale

Titolo della tesi: Valutazione del ruolo della protein chinasi B in linee T-ALL e ricerca delle interazioni con il pathway di Notch1

Votazione: 110/110 e lode

TITOLO DI DOTTORE DI RICERCA O EQUIVALENTI, OVVERO, PER I SETTORI INTERESSATI, DEL DIPLOMA DI SPECIALIZZAZIONE MEDICA O EQUIVALENTE, CONSEGUITO IN ITALIA O ALL'ESTERO
(inserire titolo, ente, data di conseguimento, ecc.)

Dottorato di Ricerca in Biologia Cellulare e Molecolare, 21/10/2010,
Ateneo: Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italia
Dottorato svolto presso: San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Ospedale San Raffaele, (SR-Tiget, Milan, Italia), sotto la supervisione del Prof. Luigi Naldini
Titolo: Gene Therapy Vectors: towards a safe design for clinical application

ALTRI TITOLI CONSEGUITI

(inserire titolo, ente, data di conseguimento, ecc.)

- 1) Abilitazione Scientifica Nazionale (ASN) 2021/2023 - Conseguimento dell'Abilitazione Scientifica Nazionale alle funzioni di professore universitario di Seconda Fascia nel Settore Concorsuale 05/E2 - BIOLOGIA MOLECOLARE in data 09/06/2023
- 2) Abilitazione Scientifica Nazionale (ASN) 2021/2023 - Conseguimento dell'Abilitazione Scientifica Nazionale alle funzioni di professore universitario di Seconda Fascia nel Settore Concorsuale 05/I1 - GENETICA in data 09/06/2023

ATTIVITÀ DIDATTICA

INSEGNAMENTI E MODULI

(inserire periodo [gg/mm/aa inizio e fine], anno accademico, corso laurea, numero di ore frontali, eventuale CFU)

Attualmente Nessuno

ATTIVITÀ DI DIDATTICA INTEGRATIVA E DI SERVIZIO AGLI STUDENTI

ATTIVITÀ DI RELATORE DI ELABORATI DI LAUREA, DI TESI DI LAUREA MAGISTRALE, DI TESI DI DOTTORATO E DI TESI DI SPECIALIZZAZIONE

(inserire numero, anno accademico, ateneo, corso laurea, ecc.)

- 1) 08/11/2022, Correlatore con Silvia Nozza e Prof.ssa Antonella Castagna della Tesi di specialità di Elena Bruzzesi (Matricola 013972), Titolo: "HIV-1 persistence during antiretroviral therapy: insight into molecular mechanisms", Scuola di Specializzazione in Malattie Infettive e Tropicali, Università Vita-Salute San Raffaele, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Anno Accademico 2020/2021,
- 2) 12/07/2017, Supervisore con Prof.ssa Antonella Castagna della Tesi di Laurea di Elena Bruzzesi (Matricola 006523), Titolo: "HIV-1 persistence during antiretroviral therapy: establishment of a viral reservoir in regulatory T cells by insertional mutagenesis", Università Vita-Salute San Raffaele, Facoltà di Medicina e Chirurgia, International MD program, Anno Accademico 2016/2017
- 3) 2022-oggi: correlatore con Silvia Nozza della studentessa di Dottorato Elena Bruzzesi, studente di Ph.S (Physician Scientist) in Molecular Medicine at Università Vita-Salute San Raffaele, Milan
- 4) 01/11/2022-oggi: correlatore con Marco Masseroli di Carlo Cipriani, frequentante il Dottorato di Ricerca in "INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE, 38th cycle", presso Politecnico di Milano, P.zza Leonardo da Vinci, 32, Milano, dal 01-11-2022
- 5) 01/11/2022-oggi correlatore con Marco Masseroli di Francesco Gazzo, frequentante il Dottorato di Ricerca in "INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE, 38th cycle", presso Politecnico di Milano, P.zza Leonardo da Vinci, 32, Milano

ATTIVITÀ DI TUTORATO DEGLI STUDENTI DI CORSI DI LAUREA E DI LAUREA MAGISTRALE E DI TUTORATO DI DOTTORANDI DI RICERCA

(inserire anno accademico, corso laurea, ecc.)

- 01/2024: Organizzatore, Lecturer e Tutor per studenti di Dottorato del corso "European Society of Gene and Cell Therapy Academy on Lentiviral Vector" organizzato dall'European Society of Gene and Cell Therapy, (ESGCT), 13/15 partecipanti iscritti ad un Dottorato internazionale e interessati al campo della Terapia Genica, Milano, Italia. Il corso è previsto dal 30 Jan - 1 Feb 2024, presso Ospedale San Raffaele, Milano, Italy

SEMINARI

(inserire titolo del seminario, luogo, data, ecc.)

- 1) 25-Ottobre-2023 - Invited Speaker at the 30th Annual Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy, Titolo Presentazione: "AAV Integration in preclinical models of gene therapy", 24-27-10-2023, Brussels, Belgium,
- 2) 23-Ottobre-2023- Invited Speaker at the 13th Stem Cell Clonality and Genome Stability Retreat- Titolo Presentazione: "First Case Of Leukemia In Retroviral Gene Therapy for ADA-SCID", 23-10-2023, Brussels, Belgium.
- 3) 18-Giugno-2020- Invited Speaker at Ospedale San Raffaele Scientific Retreat- Titolo Presentazione: "Liquid Biopsy Integration Site Sequencing (LiBIS-Seq) enables clonal tracking of genetically modified cells residing in solid tissues and early detection of aberrant clonal expansions", 18-06-2020, Virtual, Milan, Italy
- 4) 21-Maggio-2019- Invited Speaker at the 4th Italian network Acute Infection - Titolo Presentazione: "HIV-1 mediated insertional activation of STAT5B and BACH2 promotes the formation of a viral reservoir in T regulatory cells", 21-05-2019, Rome, Italy

ATTIVITÀ DI RICERCA SCIENTIFICA

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

(per ciascuna pubblicazione indicare: nomi degli autori, titolo completo, casa editrice, data e luogo di pubblicazione, codice ISBN, ISSN, DOI o altro equivalente)

Nel corso di questi anni ho prodotto 30 peer-reviewed articles, 7 articoli come autore principale (first/last, co-corresponding) e 6 come collaboratore principale (second authorship), 2 articoli sono attualmente in revisione. Ho contribuito anche alla stesura di 2 capitoli di libro, elencati di seguito.

Scopus: h-index, 20; citazioni 2038 (Dicembre 2023)

Google scholar: h-index, 21; citazioni 3652 (Dicembre 2023)

Articoli pubblicati:

1. Merelli I., Beretta S., **Cesana D.**, Gennari A., Benedicenti F., Spinozzi G., Cesini D., Montini E., Daniele D'Agostino D., Calabria A.
"InCliniGene enables high-throughput and comprehensive in vivo clonal tracking toward clinical genomics data integration"
2023, Database (Oxford), Nov 2:2023: baad069, doi: 10.1093/database/baad069.
2. Calabria A., Cipriani C., Spinozzi G., Pouzolles M., Esposito S., Benedicenti F., Taylor N., Zimmermann V.S., Montini E., **Cesana D.**
"Intrathymic AAV delivery results in therapeutic site-specific integration at TCR loci"
2023, Blood, 141(19), pp. 2316–2329, doi: 10.1182/blood.2022017378
Commentary by Weijie Li in Blood
3. Pais G., Spinozzi G*, **Cesana D***, Benedicenti F., Albertini A., Bernardo ME, Gentner B, Montini E, Calabria A. *equal contribution
"ISAnalytics enables longitudinal and high-throughput clonal tracking studies in Hematopoietic Stem Cell Gene Therapy applications".
Briefings in Bioinformatics, 2023, 24(1), doi:10.1093/bib/bbac551
4. Ferrari S*, Jacob A*, **Cesana D***, Laugel M, Beretta S., Varesi A, Canarutto D, Albano L, Conti A., Calabria A., Vavassori V, Cipriani C., Castiello M.C., Unali G., Esposito S., Brombin C, Cugnata F., Adjali O., Ayuso E., Merelli I., Villa A., Di Micco R., Kajaste-Rudnitski A, Montini E, Penaud-Budloo M., Luigi Naldini. *equal contribution
"Choice of Template Delivery Mitigates the Genotoxic Risk and Adverse Impact of Editing in Human Hematopoietic Stem Cells".
2022, Cell Stem Cells, Oct 6;29(10):1428-1444.e9. doi: 10.1016/j.stem.2022.09.001
5. Wagner S., Baldow C., Calabria A, Rudilosso L., Gallina P., Montini E., **Cesana D.**, Glauche I.
"Clonal reconstruction from co-occurrence of vector integration sites allows accurate quantification of expanding clones in vivo"
2022, Nature Communications, 13(1), 3712, doi: 10.1038/s41467-022-31292-6.

6. Asselta R, Paraboschi EM, Stravalaci M, Invernizzi P, Bonfanti P, Biondi A, Pagani I, Pedotti M, Doni A, Scavello F, Mapelli SN, Sironi M, Perucchini C, Varani L, Matkovic M, Cavalli A, **Cesana D**, Gallina P, Pedemonte N, Capurro V, Clementi N, Mancini N, Bayarri-Olmos R, Garred P, Rappuoli R, Duga S, Bottazzi B, Uguccioni M, Vicenzi E, Mantovani A, Garlanda C.
Reply to: "Hultström et al., Genetic determinants of mannose-binding lectin activity predispose to thromboembolic complications in critical COVID-19. Mannose-binding lectin genetics in COVID-19."
2022, Nat Immunol., Jun;23(6):865-867. doi: 10.1038/s41590-022-01228-9.
7. Stravalaci M., Pagani I., Paraboschi E.M, Pedotti M., Doni A., Scavello F., Mapelli S.N., Sironi M., Varani L., Matkovic M., Cavalli A., **Cesana D.**, Gallina P., Pedemonte N., Capurro V., Clementi N., Mancini N., Invernizzi P., Bayarri-Olmos R., Garred P., Rappuoli R., Duga S., Bottazzi B., Uguccioni M., Asselta R., Vicenzi E., Mantovani A., Garlanda C.
"Recognition and inhibition of SARS-CoV-2 by humoral innate immunity pattern recognition molecules"
2022, Nat Immunol. 2022 Feb;23(2):275-286. doi: 10.1038/s41590-021-01114-w. PMID: 35102342
8. Del Core L., **Cesana D.**, Gallina P., Secanechia Y. N., Rudilosso L., Montini E., Wit E. J. C., Calabria A., and Grzegorzczak M. A.
"Normalization of clonal diversity in Gene Therapy studies using shape constrained splines"
2022, Scientific Reports 12(1),3836. doi: 10.1038/s41598-022-05837-0. PMID: 35264585
9. Gentner B, Tucci F, Galimberti S, Fumagalli F, De Pellegrin M, Silvani P, Camesasca C, Pontesilli S, Darin S, Ciotti F, Sarzana M, Consiglieri G, Filisetti C, Forni G, Passerini L, Tomasoni D, **Cesana D**, Calabria A, Spinozzi G, Cicalese M, Calbi V, Migliavacca M, Barzaghi F, Ferrua F, Gallo V, Miglietta S, Zonari E, Cheruku P, Forni C, Facchini M, Corti A, Gabaldo M, Zancan S, Gasperini S, Rovelli A, Boelens JJ, Jones SA, Wynn R, Baldoli C, Montini E, Gregori S, Ciceri F, Valsecchi MG, la Marca G, Parini R, Naldini L, Aiuti A, Bernardo ME.
"Hematopoietic Stem- and Progenitor-Cell Gene Therapy for Hurler Syndrome"
2021, N Engl J Med, Nov;18;385(21):1929-1940. doi: 10.1056/NEJMoa2106596. PMID: 34788506
10. **Cesana D**, Calabria A, Rudilosso L, Gallina P, Benedicenti F, Spinozzi G, Schirotti G, Magnani A, Acquati S, Fumagalli F, Calbi V, Witzel M, Bushman FD, Cantore A, Genovese P, Klein C, Fischer A, Cavazzana M, Six E, Aiuti A, Naldini L, Montini E.
"Retrieval of vector integration sites from cell-free DNA"
2021, Nat Med, Aug;27(8):1458-1470. doi: 10.1038/s41591-021-01389-4. PMID: 34140705
11. Biavasco R, Molteni R, Stefanoni D, Nemkov T, Domínguez-Andrés J, Arts RJ, Merelli I, Mazza D, Zambrano S, Panigada M, Cantoni E, Tengesda IW, Maksud P, Piras F, **Cesana D**, Cassina L, Distefano G, Loffreda G, Gnani D, De Luca G, Tomelleri A, Campochiaro C, Joosten LAB, Dinarello CA, Kajaste-Rudnitski A, Haroche J, Cardaci S, Cenci S, Dagna L, Doglioni C, Ferrarini M, Ferrero E, Boletta A, D'Alessandro A, Montini E, Netea MG, Cavalli G.
"Oncogene-induced maladaptive activation of trained immunity in the pathogenesis and treatment of Erdheim-Chester disease"
2021, Blood, Jun 2;blood.2020009594. doi: 10.1182/blood.2020009594. PMID: 34077954
12. Biavasco R, Lettera E, Giannetti K, Gilioli D, Beretta S, Conti A, Scala S, **Cesana D**, Gallina P, Norelli M, Basso-Ricci L, Bondanza A, Cavalli G, Ponzoni M, Dagna L, Doglioni C, Aiuti A, Merelli I, Di Micco R, Montini E.
"Oncogene-induced senescence in hematopoietic progenitors features myeloid restricted hematopoiesis, chronic inflammation and histiocytosis"
2021, Nat Commun. Jul 27;12(1):4559. doi: 10.1038/s41467-021-24876-1. PMID: 34315896
13. Pouzolles M, Machado A, Guilbaud M, Irla M, Gailhac S, Barennes P, **Cesana D**, Calabria A, Benedicenti F, Sergé A, Raman I, Li QZ, Montini E, Klatzmann D, Adjali O, Taylor N, Zimmermann VS.
"Intrathymic adeno-associated virus gene transfer rapidly restores thymic function and long-term persistence of gene-corrected T cells."
2020, J Allergy Clin Immunol Feb; 145(2):679-697, doi:10.1016/j.jaci.2019.08.029.
14. Milani M, Annoni A, Moalli F, Liu T, **Cesana D**, Calabria A, Bartolaccini S, Biffi M, Russo F, Visigalli I, Raimondi A, Patarroyo-White S, Dräger D, Cristofori P, Ayuso E, Montini E, Peters R, Iannaccone M, Cantore A, Naldini L.
"Phagocytosis-shielded lentiviral vectors improve liver gene therapy in nonhuman primates".

2019, Science Translational Medicine. May 22; 11 (493), doi: 10.1126/scitranslmed.aav7325

15. Alfano M, Ferrarese R, Locatelli I, Ventimiglia E, Ippolito S, Gallina P, **Cesana D**, Canducci F, Pagliardini L, Viganò P, Clementi M, Nebuloni M, Montorsi F, Salonia A.

"Testicular microbiome in azoospermic men-first evidence of the impact of an altered microenvironment".
2018, Human Reproduction. Jul 1; 33 (7) 1212-1217, doi:10.1093/humrep/dey116.

16. **Cesana D**^{\$}, Santoni de Sio FR, Rudilosso L, Gallina P, Calabria A, Beretta S, Merelli I, Bruzzesi E, Passerini L, Nozza S, Vicenzi E, Poli G, Gregori S, Tambussi G, Montini E*. ^{\$}**co-corresponding Author**

"HIV-1-mediated insertional activation of STAT5B and BACH2 trigger viral reservoir in T regulatory cells".
2017, Nature Communications. Sep 8; 8(1):498, doi: 10.1038/s41467-017-00609-1.

17. Scholz SJ, Fronza R, Bartholomä CC, **Cesana D**, Montini E, von Kalle C, Gil-Farina I, Schmidt M.
"Lentiviral Vector Promoter is Decisive for Aberrant Transcript Formation".

2017, Human Gene Therapy. Oct; 28(10): 875-885, doi: 10.1089/hum.2017.162

18. Petrillo C, **Cesana D**, Piras F, Bartolaccini S, Naldini L, Montini E, Kajaste-Rudnitski A.

"Cyclosporine A and rapamycin relieve distinct lentiviral restriction blocks in hematopoietic stem and progenitor cells".

2015, Molecular Therapy. Feb; 23(2):352-62, doi:10.1038/mt.2014.193.

19. Calabria A, Leo S, Benedicenti F, **Cesana D**, Spinozzi G, Orsini M, Merella S, Stupka E, Zanetti G, Montini E.

"VISPA: a computational pipeline for the identification and analysis of genomic vector integration sites".

2014, Genome Medicine. 2014 Sep 3; 6(9):67, doi:10.1186/s13073-014-0067-5.

20. **Cesana D**, Ranzani M, Volpin M, Bartholomä C, Duros C, Artus A, Merella S, Benedicenti F, Sergi L, Sanvito F, Brombin C, Nonis A, Di Serio C, Doglioni C, von Kalle C, Schmidt M, Cohen-Haguenauer O, Naldini L and Montini E.

"Uncovering and dissecting the genotoxicity of self-inactivating lentiviral vectors in vivo".

2014, Molecular Therapy. Apr; 22(4): 774-785, doi:10.1038/mt.2014.3.

21. Catucci M, Zanoni I, Draghici E, Bosticardo M, Castiello MC, Venturini M, **Cesana D**, Montini E, Ponzoni M, Granucci F, Villa A.

"Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency in natural killer and dendritic cells affects antitumor immunity".

2014, European Journal of Immunology. Apr; 44(4):1039-45, doi: 10.1002/eji.201343935

22. Ranzani M, **Cesana D**, Bartholomä C, Sanvito F, Pala M, Benedicenti F, Gallina P, Sergi L, Merella S, Bulfone A, Doglioni C, von Kalle C, Kim Y J, Schmidt M, Tonon G, Naldini L, Montini E.

"Lentiviral vector-based insertional mutagenesis identifies genes associated with liver cancer".

2013, Nature Methods. Feb; 10(2):155-61, doi:10.1038/nmeth.2331.

23. **Cesana D**^{*}, Sgualdino J^{*}, Rudilosso L, Merella S, Naldini L, Montini E.

*"Whole transcriptome characterization of aberrant splicing events induced by lentiviral vector integrations". *equal contribution*

2012, The Journal of Clinical Investigation. May 1; 122(5):1667-76, doi.org/10.1172/JCI62189.

Commentary by Didier Trono in The Journal of Clinical Investigation

24. Lombardo A, **Cesana D**, Genovese P, Di Stefano B, Provasi E, Colombo DF, Neri M, Magnani Z, Cantore A, Lo Riso P, Damo M, Pello OM, Holmes MC, Gregory PD, Gritti A, Broccoli V, Bonini C, Naldini L.

"Site-specific integration and tailoring of cassette design for sustainable gene transfer".

2011, Nature Methods. Aug 21; 8(10):861-9, doi:10.1038/nmeth.1674.

25. Biffi A, Bartholomä CC, **Cesana D**, Cartier N, Aubourg P, Ranzani M, Cesani M, Benedicenti F, Plati T, Rubagotti E, Merella S, Capotondo A, Sgualdino J, Zanetti G, von Kalle C, Schmidt M, Naldini L, Montini E.

"Lentiviral-vector common integration sites in preclinical models and a clinical trial reflect a benign integration bias and not oncogenic selection".

2011, Blood. May 19; 117(20):5332-9, doi:10.1182/blood-2010-09-306761.

26. Bartholomae CC, Arens A, Balagga KS, Yáñez-Muñoz RJ, Montini E, Howe SJ, Paruzynski A, Korn B, Appelt JU, Macneil A, **Cesana D**, Abel U, Glimm H, Naldini L, Ali RR, Thrasher AJ, von Kalle C, Schmidt M.
"Lentiviral vector integration profiles differ in rodent postmitotic tissues".
2011, Molecular Therapy, Apr; 19(4):703-10, doi:10.1038/mt.2011.19.
27. Gabriel R, Eckenberg R, Paruzynski A, Bartholomae CC, Nowrouzi A, Arens A, Howe SJ, Recchia A, Cattoglio C, Wang W, Faber K, Schwarzwaelder K, Kirsten R, Deichmann A, Ball CR, Balagga KS, Yáñez-Muñoz RJ, Ali RR, Gaspar HB, Biasco L, Aiuti A, **Cesana D**, Montini E, Naldini L, Cohen-Haguenauer O, Mavilio F, Thrasher AJ, Glimm H, von Kalle C, Saurin W, Schmidt M.
"Comprehensive Genomic Access to Vector Integration in Clinical Gene Therapy".
2009, Nature Medicine. Dec; 15(12):1431-6, doi:10.1038/nm.2057.
28. Montini, E*, **Cesana, D*** Schmidt, M, Sanvito, F, Bartholomae, C, Ranzani, M, Benedicenti, F, Sergi L, Ambrosi, A, Ponzoni, M, Doglioni, C, Di Serio, C, von Kalle, C and Naldini, L.
*"The Genotoxic Potential of Retroviral Vectors is Strongly Modulated by Vector Design and Integration Site Selection". *equal contribution.*
2009, The Journal of Clinical Investigation. Apr; 119(4):964-75, doi:10.1172/JCI37630.
29. Calzavara E, Chiaramonte R, **Cesana D**, Basile A, Sherbet GV, Comi P.
"Reciprocal regulation of Notch and PI3K/Akt signalling in T-ALL cells in vitro".
2008, Journal of Cell Biochemistry. Apr 1; 103(5):1405-12, doi:10.1002/jcb.21527.
30. Montini E, **Cesana D**, Schmidt M, Sanvito F, Ponzoni M, Sergi L, Benedicenti L, Bartholomae C, Ambrosi A, Di Serio C, Doglioni C, von Kalle K, and Naldini L.
"Hematopoietic stem cell gene transfer in a tumor-prone mouse model uncovers low genotoxicity of lentiviral vector integration"
2006, Nature Biotechnology. Jun; 24(6):687-96, doi:10.1038/nbt1216.

Capitoli di libro:

1. 2017 Co-Author del libro: Cesana D., Volpin M., Serina Secanechia YN. and Montini E. "Safety and Efficacy of Retroviral and Lentiviral Vectors for Gene Therapy", Springer International Publishing, 2017, ISBN: 978-3-319-53455-8
2. 2012 Co-Author del libro: Montini E and Cesana D. "Genotoxicity assay for gene therapy vectors in tumor prone Cdkn2a^{-/-} mice", Methods Enzymol, 2012, ISSN 0076-6879

Lavori in fase avanzata di revisione:

1. Cesana D., Cicalese MP, Migliaavacca M.*, Caruso R., Calabria A., Barzaghi F., Dionisio F., Giannelli S., Spinozzi G., Benedicenti F, Rudilosso L., Cioffi A., Bruselles A., Pizzi S., Casiraghi M., Fossati C., Zancan S., Gabaldo M., Tucci F., Strocchio L., Bernardo M.E., Vinti L., Ferrua F., Calbi V., Gallo V., Carlucci F., Guerra A., Richardson A., Kudari M., Jones R., Cancrini C., Ciceri F., Naldini L., Tartaglia M., Montini E., Locatelli F. and Aiuti A. "Retroviral gene therapy for the treatment of ADA-SCID: first case of T-cell acute leukemia due to insertional mutagenesis" at Nature Communication;
2. Calabria A., Spinozzi G., Cesana D., Benedicenti F., Pais G., Gazzo F., Buscaroli E., Scala S., Lidonnici MR., Scaramuzza S., Albertini A., Esposito S., Tucci F., Canarutto D., Omrani M., De Mattia F., Dionisio F., Giannelli S., Marktel S., Calbi V., Ferrua F., Gentner B., Caravagna G., Ciceri F., Naldini L., Ferrari G., Aiuti A., and Eugenio Montini. "Hematopoietic stem cell plasticity in gene therapy patients is influenced by the disease background", at Nature.

ORGANIZZAZIONE, DIREZIONE E COORDINAMENTO DI CENTRI O GRUPPI DI RICERCA NAZIONALI E INTERNAZIONALI O PARTECIPAZIONE AGLI STESSI

(per ciascuna voce inserire anno, ruolo, gruppo di ricerca, ecc.)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) Marzo, 2023-oggi: Program Leader at the San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget), Titolo del programma: "Tissue dynamics and biomarker signature discovery in human acquired and inherited disorders by cfDNA-based technologies", IRCCS, San Raffaele Hospital, Milan, Italy |
|---|

- 2) Febbraio, 2023- Febbraio, 2025: Project leader e Co-PI del progetto: *"cell-free DNA as a new biomarker for metachromatic leukodystrophy"*. Gruppo: Safety of Gene Therapy and Insertional Mutagenesis Unit; PI: Eugenio Montini. Grant ELA-foundation, (Application del 2021, durata:2 anni);
- 3) Gennaio 2022-Gennaio, 2026: Project leader del progetto: *"Addressing the safety of vector integration"*. Gruppo: Safety of Gene Therapy and Insertional Mutagenesis Unit; PI: Eugenio Montini. Telethon Core Grant TTEMB0322TT (Durata: 5 anni);
- 4) Gennaio, 2019-Dicembre 2022: Co-PI con Luca Vago del progetto: *"Combining Patient-Derived Xenografts and Lentiviral Vector-Based Insertional Mutagenesis to Decipher Mechanisms of Leukemia Immune Evasion and Relapse"*. Grant Ricerca Finalizzata 2018 del Ministero della Salute Italiana sezione "Giovani Ricercatori" Grant: "Giovani Ricercatori" (GR-2018-12367860). Gruppo: Safety of Gene Therapy and Insertional Mutagenesis Unit; Periodo finanziato: 3 anni, 450,000 euro
- 5) Settembre, 2018- Dicembre, 2022: Co-PI con Andrea Calabria del Progetto: *"Improving the safety and long-term efficacy of hematopoietic stem cell based Gene Therapy and optimization of the treatment protocol through in vivo characterization of the stem cell proliferation stress during the hematopoietic reconstitution"*. Grant Ricerca Finalizzata 2016 sezione "Giovani Ricercatori" (GR-2016-02363681). Gruppo: Safety of Gene Therapy and Insertional Mutagenesis Unit; Periodo finanziato: 3 anni, 412,000 euro
- 6) Luglio, 2016- Dicembre 2019: PI del Progetto: *"Investigating insertional mutagenesis as a new mechanism of HIV-1 persistence in infected host"*. Grant Ricerca Finalizzata 2013 del Ministero della Salute Italiana sezione "Giovani Ricercatori" (GR-2013-02356392). Periodo finanziato: 3 anni, 427,000 euro
- 7) Luglio, 2016- Luglio 2019: Postdoctoral fellow at the San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget, Milan, Italy); Gruppo: Safety of Gene Therapy and Insertional Mutagenesis Unit; PI: Dr. Eugenio Montini. Project: *"Improving the safety of LV integration and molecular monitoring technologies"*. Fondi: Telethon grant TGT16B1.
- 8) Luglio, 2011- Luglio 2016: Postdoctoral fellow at the San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget, Milan, Italy); Gruppo: Safety of Gene Therapy and Insertional Mutagenesis Unit; PI: Dr. Eugenio Montini. Project: *"Studying the safety of novel lentiviral vectors with a reduced splicing interference potential in preclinical models and addressing how LV integrations into the genome could perturb the function of nearby cellular genes possibly leading to neoplastic transformation"*. Fondi: Telethon grant TGT11D1.
- 9) Febbraio, 2006- Gennaio 2011: Ph.D. student in Cellular and Molecular Biology at the San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy (SR-Tiget, Milan, Italy), PI: Prof. Luigi Naldini. Progetto: *"Identification of the molecular features that contribute to define the different genotoxic potentials of integrative vectors such as retroviral and lentiviral vectors"*.

TITOLARITÀ DI BREVETTI

(per ciascun brevetto, inserire autori, titolo, tipologia, numero brevetto, ecc.)

Inventor: Daniela Cesana ed Eugenio Montini, Patent Applications: US No. 17/602,918, European N. 20718654.5, Canadian N. 3136532 (filing date 9.04.2020). Titolo: "Method for Analysing Insertion Sites"

Abbiamo messo a punto una nuova tecnica di PCR chiamata LiBIS-seq che consente il recupero dei siti di integrazione (SI) di vettori o virus integranti dal DNA libero circolante (di seguito denominato cfDNA), ovvero frammenti di DNA a doppio filamento rilasciati nei fluidi corporei da cellule apoptotiche e necrotiche. L'analisi del cfDNA è largamente utilizzata nei pazienti oncologici per monitorare lo stato della malattia in particolare la risposta al trattamento farmacologico. Sulla base di questi dati, abbiamo ipotizzato che il cfDNA di soggetti trattati con terapia genica poteva contenere frammenti di materiale genomico proveniente da cellule apoptotiche e/o necrotiche marcate da vettore e che risiedono nei diversi tessuti. L'analisi e il recupero dei SI dal cfDNA ha permesso non solo di espandere la conoscenza del repertorio clonale delle cellule marcate e residenti in tessuti solidi, ma ha inoltre consentito di identificare precocemente la presenza di cloni cellulari marcati che si espandevano patologicamente nei tessuti, aumentando il potere predittivo degli studi d'integrazione.

PREMI E RICONOSCIMENTI NAZIONALI E INTERNAZIONALI PER ATTIVITÀ DI RICERCA

(inserire premio, data, ente organizzatore, ecc.)

- 1) Meritorious Abstract Travel Award - ASGCT (2022), Conferito da The American Society of Gene and Cell therapy-Progetto: *"High frequency of AAV integration at double-strand breaks induced"*

- in preclinical model of gene therapy as well as in edited long-term engrafted HSPCs*"; Washington, DC (USA), dal 16-05-2022 al 22-05-2022
- 2) Meritorious Abstract Travel Award - ASGCT (2021), Conferito da The American Society of Gene and Cell therapy-Progetto: "*Liquid-Biopsy-Integration-Site-Sequencing Allows Safety Studies and Longitudinal Monitoring of Vector Integration Sites in LV and AAV-Based In-Vivo GT Applications*"; Virtual, dal 11-05-2021 al 14-05-2021
 - 3) Meritorious Abstract Travel Award - ASGCT (2020), Conferito da The American Society of Gene and Cell therapy-Progetto: "*Liquid-Biopsy-Integration-Site-Sequencing for the retrieval of vector integrations from cell-free DNA and Early Premalignant Expansions Hidden In Solid Tissues*"; Virtual
 - 4) Recipient of the Excellence in Research Award for Students and Fellows Conferito da The American Society for Cell and Gene therapy annual meeting, 2019 (Washington, USA, May 2019). Progetto: "*Insertion Site Analyses On Liquid Biopsies Reveal The Clonal Repertoire And Early Premalignant Expansions Hidden In Solid Tissues*"; Washington, DC (USA), dal 29-04-2019 al 02-05-2019
 - 5) Meritorious Abstract Travel Award - ASGCT (2017), Conferito da The American Society of Gene and Cell therapy-Progetto: "*Expansion of human T regulatory cells by lentiviral vector mediated expression of STAT5B or BACH2 transcription factors*"; Washington, DC (USA), dal 10-05-2017 al 13-05-2017
 - 6) Meritorious Abstract Travel Award - ASGCT (2016), Conferito da The American Society of Gene and Cell therapy-Progetto: "*HIV-1 mediated insertional activation of STAT5B and BACH2 promotes the formation of a viral reservoir in T regulatory cells*", in Washington, DC, dal May 04-05-2016 al 07-05-2016
 - 7) Meritorious Abstract Travel Award - ASGCT (2015), Conferito da The American Society of Gene and Cell therapy-Progetto: "*HIV-1 Mediated Insertional Mutagenesis Increase the Persistence of Infected T Cells in Patients Under ART by Triggering Their Differentiation Into Long Lived T-Regulatory and T-Central Memory Cells*"; New Orleans, LA (USA) dal 13-05-2015 al 16-05-2015
 - 8) Meritorious Abstract Travel Award - ASGCT (2012), Conferito da The American Society of Gene and Cell therapy-Progetto: "*Genome-Wide Characterization of Aberrant Splicing Events Induced by Lentiviral Vector Integrations*"; Philadelphia, PA (USA), dal 16-05-2012 al 19-05-2012
 - 9) Meritorious Abstract Travel Award - ASGCT (2010), Conferito da The American Society of Gene and Cell therapy-Progetto: "*Systemic Injection in a Tumor Prone Mouse Unravels the Residual Genotoxicity of Self-Inactivating Lentiviral Vectors*", in Washington, DC (USA), dal 19-05-2010 al 22-05-2010
 - 10) Outstanding Poster Presentation Award - ASGCT (2015) Conferito da American Society for Cell and Gene therapy annual meeting 2015 (New Orleans, USA, May 2015)
 - 11) Meritorious Abstract Travel Award - ESGCT (2010), Conferito da European Society of Gene and Cell therapy- annual meeting 2011; Progetto: "*Systemic Injection in a Tumor Prone Mouse Unravels the Residual Genotoxicity of Self-Inactivating Lentiviral Vectors*", Brighton, UK; October 2011

PARTECIPAZIONE IN QUALITÀ DI RELATORE A CONGRESSI E CONVEGNI DI INTERESSE INTERNAZIONALE

(inserire titolo congresso/convegno, data, ecc.)

- 1) 2023- Invited Speaker at the 30th Annual Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy, Titolo Presentazione: "*AAV Integration in preclinical models of gene therapy*", 24-27-10-2023, Brussels, Belgium,
- 2) 2023- Invited Speaker at the 13th Stem Cell Clonality and Genome Stability Retreat- Titolo Presentazione: "*First Case Of Leukemia In Retroviral Gene Therapy for ADA-SCID*", 23-10-2023, Brussels, Belgium.
- 3) 2022- Oral presentation "*High frequency of AAV integration at double-strand breaks induced in preclinical model of gene therapy as well as in edited long-term engrafted HSPCs*" at The American Society of Gene & Cell Therapy 2022, Washington, DC (USA), dal 16-05-2022 al 22-05-2022
- 4) 2021- Oral presentation "*Liquid-Biopsy-Integration-Site-Sequencing Allows Safety Studies and Longitudinal Monitoring of Vector Integration Sites in LV and AAV-Based In-Vivo GT Applications*" at The American Society of Gene & Cell Therapy 2021, Virtual, dal 11-05-2021 al 14-05-2021
- 5) 2020- Invited Speaker at Ospedale San Raffaele Scientific Retreat- Titolo Presentazione: "*Liquid Biopsy Integration Site Sequencing (LiBIS-Seq) enables clonal tracking of genetically modified cells residing in solid tissues and early detection of aberrant clonal expansions*", 18-06-2020, Virtual, Milan, Italy
- 6) 2019- Oral presentation "*Insertion Site Analyses On Liquid Biopsies Reveal The Clonal Repertoire And Early Premalignant Expansions Hidden In Solid Tissues*" at The 22nd American Society of Gene & Cell Therapy 2019, Washington, DC (USA), dal 29-04-2019 al 02-05-2019

- 7) 2019- Invited Speaker, "*HIV-1 mediated insertional activation of STAT5B and BACH2 promotes the formation of a viral reservoir in T regulatory cells*", 4° Convegno INACTION, Italian Network Acute HIV Infection, Roma, 21 Maggio 2019
- 8) 2017- Oral presentation "*Dynamics of hematopoietic reconstitution in mouse model of hematopoietic stem cell-gene therapy by longitudinal integration site analyses*" at The European Society of Gene & Cell Therapy 2017, Berlino, dal 17-10-2017 al 20-10-2017
- 9) 2017- Oral presentation, "*HIV-1 mediated insertional activation of STAT5B and BACH2 promotes the formation of a viral reservoir in T regulatory cells*" at 8th edition HIV persistence during therapy, Reservoirs & Eradication Strategies workshop, Miami, dal 12-12-2017 al 15-12-2017
- 10) 2017- Oral presentation "*Expansion of human T regulatory cells by lentiviral vector-mediated expression of STAT5B or BACH2 transcription factors*" at The 20th American Society of Gene & Cell Therapy 2017, Washington, DC (USA), dal 10-05-2017 al 13-05-2017
- 11) 2015- Oral presentation "*HIV-1 mediated insertional mutagenesis increase the persistence of infected T cells in patients under ART by triggering their differentiation into long lived T-regulatory and T-central memory cells*" at The European Society of Gene & Cell Therapy 2015, Helsinki, dal 17-09-2015 al 20-09-2015
- 12) 2015- Oral presentation " *HIV-1 mediated insertional mutagenesis increase the persistence of infected T cells in patients under ART by triggering their differentiation into long-lived T-regulatory and T-central memory cells*" at The 18th American Society of Gene & Cell Therapy 2015, New Orleans, dal 13-05-2015 al 16-05-2015
- 13) 2014- Oral presentation " *Integration driven HIV-1/STAT5B chimeric transcripts confer a selective advantage to blood cells in patients under anti-retroviral therapy*" at The European Society of Gene & Cell Therapy 2014, The Hague, dal 23-10-2014 al 26-10-2014
- 14) 2014- Oral presentation "*Testing the safety of novel lentiviral vectors with a reduced splicing interference potential*" at The 17th American Society of Gene & Cell Therapy 2014, Washington, DC (USA), dal 21-05-2014 al 24-05-2014
- 15) 2012- Oral presentation "*In vivo mouse models for vector genotoxicity testing and lentiviral vector-based cancer gene discovery*" at The 15th American Society of Gene & Cell Therapy 2012, Philadelphia, PA (USA), dal 16-05-2012 al 19-05-2012
- 16) 2011- Oral presentation " *Read-through/splicing-capture mechanism is the major determinant of enhanced genotoxicity of vectors with active LTRs*" at The European Society of Gene & Cell Therapy 2011, Brighton, dal 27-10-2011 al 31-10-2011
- 17) 2011- Oral presentation "*Read-through/splicing-capture mechanism is the major determinant of enhanced genotoxicity of vectors with active LTRs*" at The 14th American Society of Gene & Cell Therapy 2011, Seattle, WA (USA), dal 18-05-2011 al 21-05-2011

ATTIVITÀ GESTIONALI, ORGANIZZATIVE E DI SERVIZIO

INCARICHI DI GESTIONE E AD IMPEGNI ASSUNTI IN ORGANI COLLEGIALI E COMMISSIONI, PRESSO RILEVANTI ENTI PUBBLICI E PRIVATI E ORGANIZZAZIONI SCIENTIFICHE E CULTURALI, OVVERO PRESSO L'ATENEO O ALTRI ATENEI

(inserire incarico/impegno, ente, data, ecc.)

- 1) 2014-oggi: Esaminatore di Tesi di Laurea, presso Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy
- 2) 01/2024: Organizzatore, Lecturer e Tutor per studenti di Dottorato, del corso "European Society of Gene and Cell Therapy Academy on Lentiviral Vector" organizzato dall' European Society of Gene and Cell Therapy, (ESGCT), 13/15 partecipanti iscritti ad un Dottorato internazionale e interessati al campo della Terapi Genica, Milano, Italy. Il corso è previsto dal 30 Jan - 1 Feb 2024, presso Ospedale San Raffaele, Milano, Italy
- 3) 2020-oggi: Revisore di articoli scientifici per le seguenti riviste: Molecular Therapy, Journal of Virology, Plos one, Human Gene Therapy
- 4) 2023-oggi: Revisore di Abstract per American Society for Cell and Gene Therapy Annual meeting

FONDI DI RICERCA

- 1) Febbraio, 2023- ELA-foundation, (Application del 2021), Co-PI con Eugenio Montini del progetto: "*cell-free DNA as a new biomarker for metachromatic leukodystrophy*", Periodo finanziato: 2 anni, 200,000 euro
- 2) Ricerca Finalizzata 2018 del Ministero della Salute Italiana sezione "Giovani Ricercatori" Grant: "Giovani Ricercatori" (GR-2018-12367860), Co-PI con Luca Vago del progetto: "*Combining Patient-*

- Derived Xenografts and Lentiviral Vector-Based Insertional Mutagenesis to Decipher Mechanisms of Leukemia Immune Evasion and Relapse*". Periodo finanziato: 3 anni, 450,000 euro
- 3) Ricerca Finalizzata 2016 del Ministero della Salute Italiana sezione "Giovani Ricercatori" (GR-2016-02363681), Co-PI con Andrea Calabria del Progetto: "*Improving the safety and long-term efficacy of hematopoietic stem cell based Gene Therapy and optimization of the treatment protocol through in vivo characterization of the stem cell proliferation stress during the hematopoietic reconstitution*". Periodo finanziato: 3 anni, 412,000 euro
- 4) Ricerca Finalizzata 2013 del Ministero della Salute Italiana sezione "Giovani Ricercatori" (GR-2013-02356392), PI del Progetto: "*Investigating insertional mutagenesis as a new mechanism of HIV-1 persistence in infected host*". Periodo finanziato: 3 anni, 427,000 euro

RISULTATI PRINCIPALI IN AMBITO SCIENTIFICO

Il mio interesse scientifico è principalmente rivolto allo studio dei meccanismi molecolari che regolano la funzionalità genomica in condizioni di salute e di malattia. Sono entrata a far parte dell'istituto San Raffaele Telethon di Terapia Genica subito dopo la laurea in Biotecnologie Mediche presso l'Università Statale di Milano. In quegli anni furono pubblicati i primi lavori relativi all'efficacia di approcci di terapia genica su cellule staminali ematopoietiche trasdotte con vettori retrovirali integranti per la cura di immunodeficienze ereditarie. Sebbene i risultati dimostrassero il grande potenziale terapeutico di questa strategia, ne evidenziarono anche i rischi. L'insorgenza di casi di leucemia indotti da eventi di mutagenesi inserzionale associati all'integrazione dei vettori γ -retrovirali nel genoma cellulare richiese una rivalutazione del potenziale oncogenico di questi strumenti terapeutici. In questo contesto, all'inizio del mio percorso ho contribuito a sviluppare il primo modello murino preclinico in grado di rilevare il potenziale genotossico dei vettori integranti γ -retrovirali, attraverso il quale ho dimostrato l'elevato profilo di sicurezza dei vettori lentivirali permettendone l'avanzamento verso applicazioni cliniche (Montini E, Cesana D, et al *Nat Biotech* 2006). Durante il Dottorato di ricerca in Biologia Cellulare e Molecolare mi sono concentrata sulla caratterizzazione dei meccanismi molecolari d'interazione tra gli elementi regolatori contenuti nella cassetta di espressione di un vettore retrovirale integrato e il genoma cellulare dell'ospite. Comprendere le regole che governano questi processi di interazione è fondamentale per prevedere i rischi di mutagenesi inserzionale e ingegnerizzare vettori più sicuri. Con questo studio ho evidenziato che tra le principali cause responsabili della maggiore genotossicità dei vettori γ -retrovirali rispetto a quelli di origine lentivirale vi erano la presenza di sequenze Long terminal Repeat attive (LTR) e l'intrinseca capacità di questi vettori d'integrarsi in prossimità di promotori di geni associati alla proliferazione cellulare (Montini E*, Cesana D*, *JCI*, 2009). Successivamente, ho dimostrato che anche l'integrazione di un vettore lentivirale può alterare la trascrizione dei geni cellulari adiacenti interferendo con il processo di splicing e promuovendo la formazione di mRNA chimerici virali/cellulari (Cesana et al, *JCI* 2012). Sebbene questo processo di mutagenesi inserzionale avvenga con bassa frequenza in cellule staminali umane, può causare la formazione di trascritti mutati, alterando la funzione della proteina codificata e favorendo processi di tumorigenesi, come dimostrato poi nel modello murino (Cesana et al, *Mol Ther* 2014). Nel 2015, grazie al primo Grant come Giovane Ricercatore da parte del Ministero della Salute italiano, ho iniziato ad avere un ruolo più indipendente, dove per la prima volta ho caratterizzato a livello molecolare che anche il virus parentale dei vettori lentivirali, HIV-1, è in grado di interferire con la trascrizione e lo splicing dei geni adiacenti. E' anche grazie a questo meccanismo di mutagenesi inserzionale, che nei pazienti s'instaura e mantiene un reservoir virale di cellule infette nel compartimento T regolatorio favorente la persistenza dell'infezione (Cesana et al, *Nature Comm.* 2017).

Più recentemente, ho inventato una tecnica brevettata di PCR che consente il recupero dei siti d'integrazione virale dal DNA libero circolante, nota con il nome: Liquid Biopsy Insertion Site Sequencing, (brevetto: US n. 17/602,918, europeo n. 20718654.5, canadese n. 3136532). Questo metodo offre la possibilità di tracciare e quantificare in modo non invasivo la proliferazione, persistenza e potenziale espansione aberrante di cellule ingegnerizzate che risiedono negli organi periferici (Cesana et al, *Nat Med* 2021). Parallelamente, ho sviluppato nuove tecnologie e strumenti computazionali che hanno permesso l'identificazione e la caratterizzazione dei siti di integrazione di vettori Adeno Associati (AAV) in diversi modelli preclinici di trasferimento o editing genetico. Grazie a questa piattaforma, ho dimostrato che l'efficacia terapeutica a lungo termine ottenuta dopo iniezione intratimica di un vettore AAV esprimente il gene terapeutico in un modello murino immunodeficiente è stata raggiunta grazie all'integrazione sito-specifica del genoma del vettore nei punti di rottura del DNA prodotti dagli enzimi RAG durante la ricombinazione V(D)J nei geni del T-cell receptor (Calabria et al., *Blood* 2023). Questo risultato ha evidenziato che l'iniezione intra-timica di AAV potrebbe essere utilizzata come nuovo approccio terapeutico per correggere o conferire a lungo termine nuove funzioni terapeutiche alle cellule T senza la necessità di un condizionamento tossico. Al contrario, questa intrinseca tendenza dei vettori AAV d' integrarsi nei punti di rottura del DNA rappresenta un evento avverso e indesiderato negli approcci di editing genetico mediati

da sistemi CRISPR/Cas9. In particolare, grazie alla collaborazione stabilita con il gruppo del Prof. Luigi Naldini ho potuto caratterizzare che questo evento mutazionale si verifica anche a seguito di editing genetico eseguito ex-vivo su cellule staminali ematopoietiche trapiantate in animali immunodeficienti, rivelando così il potenziale genotossico di questo approccio (*Ferrari, Jacob, Cesana, et al Cell Stem Cells 2023*). Infine, recentemente, ho caratterizzato a livello molecolare e genomico il primo caso di leucemia linfoblastica acuta a cellule T verificatosi in un paziente affetto da Immunodeficienza combinata causata dall' assenza dell'Adenosina Deaminasi (ADA-SCID) e trapiantato con cellule staminali ematopoietiche ingegnerizzate con un vettore γ -retrovirale (*Cesana et al, Nat Comm in revisione*). Inoltre, grazie alla mia attività di ricerca e alla stretta collaborazione con gruppi interni ed esterni a SR-Tiget e all'Ospedale San Raffaele, negli ultimi anni ho acquisito competenze sia in ambiti molecolari e genomici, che su metodi statistici e strumenti computazionali necessari per l'analisi e la gestione dei "big data". Attualmente, la mia attività di ricerca presso SR-Tiget riguarda lo sviluppo di tecnologie e metodi computazionali per caratterizzare la complessità spazio-temporale degli eventi biologici che si verificano nei pazienti malati di cancro o affetti da malattie genetiche e sottoposti ad approcci di terapia genica mediante lo studio del DNA libero circolante per prevedere e potenzialmente personalizzare l'efficacia del trattamento. In questi anni, ho contribuito a formare e crescere nelle attività laboratoriali e di ricerca sia studenti universitari che laureati all'interno di programmi di Dottorato. Mi stimola e gratifica trasmettere la passione per la scienza e la ricerca. Il mio team è costituito da un tecnico, un borsista, due studenti di dottorato in Computer Science presso il Politecnico di Milano e una studentessa di dottorato in Medicina Molecolare.

Data

03/01/2024

Luogo

Milano