

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Procedura di selezione per la chiamata a professore di II fascia da ricoprire ai sensi dell'art. 18, comma 1 e 4, della Legge n. 240/2010 per il gruppo scientifico-disciplinare 06/MED-01-GENETICA MEDICA\_\_,

(settore scientifico-disciplinare: MEDS-01/A - GENETICA MEDICA\_\_\_\_)

presso il Dipartimento di \_BIOTECNOLOGIE MEDICHE E MEDICINA TRASLAZIONALE\_\_\_\_\_,

(avviso bando pubblicato sulla G.U. n. \_\_88\_\_ del \_\_\_\_ 5-11-2024\_\_\_\_) - Codice concorso \_5631

## **Jlenia Monfregola** **CURRICULUM VITAE**

**Nome:** Jlenia Monfregola

**Luogo di nascita:** \_\_\_\_\_

**Indirizzo:** Istituto Telethon di Genetica e Medicina (TIGEM)

**Email:** \_\_\_\_\_

### **TITOLI**

- Laurea in Scienze Biologiche con il massimo dei voti (110/110 e lode) presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II" con una tesi intitolata:  
*Il gene della trimetillisina diossigenasi: analisi di espressione e genomica comparativa.*  
Anno Accademico: 2000–2001
- Dottore di ricerca in biologia evolutiva, presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II" con una tesi intitolata:  
*Analisi funzionale in mammiferi e in C. elegans dell'enzima N-trimetil-lisina idrossilasi, una proteina coinvolta nella biosintesi della carnitina.*  
Anno Accademico: 2005–2006
- Abilitazione Scientifica Nazionale in Genetica Medica (06/A1) 2021

### **Posizioni**

- 2000–2001: Laureanda, Istituto di Genetica e Biofisica, CNR, Napoli, Italia.
- 2002–2006: Dottoranda, Istituto di Genetica e Biofisica, CNR, Napoli, Italia.
- 2006–2009: Postdoc, Istituto di Genetica e Biofisica, CNR, Napoli, Italia.
- 2010–2013: Associate Researcher, The Scripps Research Institute, La Jolla (CA).
- 2014–presente: Associate Researcher, Istituto Telethon di Genetica e Medicina (TIGEM), Pozzuoli, Italia.

### **Onorificenze e Borse di Studio**

- 2001: Laurea Magna cum Laude, Università di Napoli Federico II, Italia.
- 2005: vincitrice borsa di Studio per il Programma di Dottorato in biologia evolutiva dell'Università di Napoli Federico II, Italia.

- 2006: vincitrice Short EMBO Fellowship, Università di Helsinki, Finlandia.
- 2008: vincitrice borsa di studio Banco Napoli.
- 2011 - 2013: vincitrice borsa di studio American Heart Association.
- 2014 - 2015: vincitrice borsa di studio DTI-IMPORT/Marie Curie COFUND.
- 2023 - 2024: vincitrice assegno di ricerca presso l'Università di Napoli Federico II

## **CARRIERA SCIENTIFICA**

**Dottorato di ricerca (2002-2006)**, svolto presso l'*Istituto di Genetica e Biofisica (IGB) "Adriano Buzzati Traverso"* - C.N.R., Napoli, Italia. Il dottorato di ricerca è stato svolto nell'ambito del Progetto di Sequenziamento del Genoma Umano presso il laboratorio nel laboratorio della Dr.ssa Matilde Valeria Ursini. Focus l'isolamento e caratterizzazione del gene codificante per il primo enzima della biosintesi della carnitina. Questa ricerca è stata pubblicata come primo autore su *Journal of Cellular Physiology* (2005).

**Post doc (2007-2009)**, svolto presso l'*Istituto di Genetica e Biofisica (IGB) "Adriano Buzzati Traverso"* - C.N.R., Napoli, Italia. Sono stata responsabile di un progetto sulla caratterizzazione genomica e funzionale della proteina WASH, identificata durante il Progetto di Sequenziamento del Genoma Umano per la regione cromosomica Xq28. La ricerca è culminata in una pubblicazione su *Journal of Biological Chemistry (JBC)* (2010 May 28;285(22)).

**Ricercatore Associato (2010-2013)** presso *The Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA*, nel laboratorio del Dr. Sergio Catz. Qui mi sono occupata di un progetto di ricerca volto a investigare i meccanismi molecolari attraverso cui i geni *MUNC13-4* e *RAB27A* regolano il traffico vescicolare nei neutrofili, finanziato dall'*American Heart Association*. I risultati sono stati pubblicati su *Journal of Biological Chemistry (JBC)* (VOL. 287, NO. 53, pp. 44603-44612).

**Ricercatore Senior (2014-2024)** presso *Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM)*, Pozzuoli, Italia, nel laboratorio del Prof Andrea Ballabio. Applicazione delle competenze in genetica e biologia cellulare a numerosi progetti collaborativi. Focus: regolazione del fattore di trascrizione TFE3 e studio dei meccanismi alla base della disfunzione lisosomiale in contesti patologici, come le malattie da accumulo lisosomiale. Questo lavoro ha portato a numerose pubblicazioni di grande impatto, tra cui *Science*, *Nature* e *Nature communication*.

## **ATTIVITÀ DI RICERCA SCIENTIFICA**

Da sempre il mio interesse scientifico è focalizzato alla generazione di nuove risorse e nuove scoperte che possano poi finalizzare in processi terapeutici per la cura delle malattie genetiche. Nella prima fase della mia carriera, nell'ambito del Progetto Genoma Umano, mi sono occupata dell'identificazione e caratterizzazione di nuovi geni umani a funzione sconosciuta. In questo contesto, ho identificato e caratterizzato due nuovi geni: il gene **TMLH**, codificante per la **ε-N-Trimetil lisina Idrossilasi**, il primo enzima coinvolto nella biosintesi della carnitina, e il gene **WASH**, che codifica per un nuovo membro della famiglia delle proteine **WASP/WAVE** (Wiskott-Aldrich Syndrome Protein/WASP Verprolin Homologues). I membri di questa famiglia sono fattori promotori di nucleazione (NPF), essenziali per la formazione di nuovi filamenti di actina ramificati a partire da filamenti preesistenti. Difetti in questi geni sono associati alla sindrome immunitaria di Wiskott-Aldrich. Per approfondire le conoscenze sui meccanismi molecolari che regolano il rimodellamento dell'actina e il traffico vescicolare, e la loro relazione con le malattie umane, mi sono

trasferita negli Stati Uniti, entrando a far parte del laboratorio del Dr. Sergio Catz presso il Scripps Research Institute di La Jolla. Durante questo periodo, ho lavorato su diversi modelli cellulari e murini di malattie immunitarie, acquisendo molte delle competenze necessarie per studiare questo affascinante ambito della ricerca biologica. Successivamente, seguendo il mio principale interesse per la genomica funzionale, sono rientrata in Italia per unirmi come senior post-doc al laboratorio del Prof. Andrea Ballabio presso il TIGEM di Pozzuoli. Grazie alla mia esperienza nella biologia cellulare e nella genomica, sono stata coinvolta in un ambizioso progetto volto alla creazione di una biobanca di modelli cellulari per condurre il primo studio comparativo su una classe di malattie genetiche ereditarie umane: le malattie da accumulo lisosomiale. In questo contesto, ho consolidato la mia expertise nella tecnologia CRISPR e nella sua applicazione sia *in vitro* che *in vivo*.

#### PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

1. Ambrosio R, Fimiani G, **Monfregola J**, Sanzari E, De Felice N, Salerno MC, Pignata C, D'Urso M, Ursini MV. *The structure of human STAT5A and B genes reveals two regions of nearly identical sequence and an alternative tissue specific STAT5B promoter*. **Gene**. 2002 Feb 20;285(1-2):311-8. DOI: 10.1016/s0378-1119(02)00421-3
2. Crispi S, Sanzari E, **Monfregola J**, De Felice N, Fimiani G, Ambrosio R, D'Urso M, Ursini MV. *Characterization of the human STAT5A and STAT5B promoters: evidence of a positive and negative mechanism of transcriptional regulation*. **FEBS Lett**. 2004. Mar 26;562(1-3):27-34. DOI: 10.1016/S0014-5793(04)00166-8
3. Santoro A, Lioi MB, **Monfregola J**, Salzano S, Barbieri R, Ursini MV. *L-Carnitine protects mammalian cells from chromosome aberrations but not from inhibition of cell proliferation induced by hydrogen peroxide*. **Mutat Res**. 2005 Nov 10; 587(1-2):16-25. 2005 Sep 15. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2005.07.005
4. M.B. Lioi, A. Santoro, **J. Monfregola**, R. Barbieri, S. Salzano & M.V. Ursini. *Carnitine prevents clastogenic effects induced by hydrogen peroxide in mammalian cells*, **Italian Journal of Animal Science**, 2005, 4:sup2, 112-137 DOI: 10.4081/ijas.2005.2s.112
5. **Monfregola J**, Cevenini A, Terracciano A, van Vlies N, Arbucci S, Wanders RJ, D'Urso M, Vaz FM, Ursini MV. *Functional analysis of TMLH variants and definition of domains required for catalytic activity and mitochondrial targeting*. **J Cell Physiol**. 2005 . Sep;204(3):839-47 DOI: 10.1002/jcp.20332
6. **Monfregola J**, Napolitano G, Conte I, Cevenini A, Migliaccio C, D'Urso M, Ursini MV. *Functional characterization of the TMLH gene: promoter analysis, in situ hybridization, identification and mapping of alternative splicing variants*. **Gene** . 2007 Jun 15;395(1-2):86-97. DOI: 10.1016/j.gene.2007.02.012
7. Laperuta C, Spizzichino L, D'Adamo P, **Monfregola J**, Maiorino A, D'Eustacchio A, Ventruto V, Neri G, D'Urso M, Chiurazzi P, Ursini MV, Miano MG. *MRX87 family with Aristaless X*

*dup24bp mutation and implication for polyAlanine expansions.* **BMC Med Genet . 2007 May 4;8:25. DOI: 10.1186/1471-2350-8-25**

8. Napolitano G, Mirra S, **Monfregola J**, Lavorigna A, Leonardi A, Ursini MV. *NESCA: A new NEMO/IKKgamma and TRAF6 interacting protein.* **J Cell Physiol. 2009 Aug;220(2):410-7. DOI: 10.1002/jcp.21782**
9. **Monfregola J**, Napolitano G, D'Urso M, Lappalainen P, Ursini MV. *Functional characterization of Wiskott Aldrich Syndrome protein and scar homolog (WASH), a bi-modular nucleation promoting factor (NPF) able to interact with biogenesis of lysosome related organelle subunit 2 (BLOS-2) and {gamma}-tubulin.* **J Biol Chem. 2010 May 28;285(22):16951-7. DOI 10.1074/jbc.M109.078501**
10. Johnson JL, Hong H, **Monfregola J**, Kiosses WB, Catz SD. *MUNC13-4 restricts motility of RAB27A-expressing vesicles to facilitate lipopolysaccharide-induced priming of exocytosis in neutrophils.* **J Biol Chem. 2010 Dec 9. DOI 10.1074/jbc.M110.184762**
11. Johnson JL, Hong H, **Monfregola J**, Catz SD. *Increased survival and reduced neutrophil infiltration of the liver in Rab27a- but not Munc13-4-deficient mice in lipopolysaccharide-induced systemic inflammation.* **Infect Immun. 2011 Sep;79(9):3607-18. DOI: 10.1128/IAI.05043-11**
12. Johnson JL, **Monfregola J**, Napolitano G, Kiosses WB, Catz SD. *Vesicular trafficking through cortical actin during exocytosis is regulated by the Rab27a effector JFC1/Slp1 and the RhoA-GTPase-activating protein Gem-interacting protein.* **Mol Biol Cell. 2012 May;23(10):1902-16. DOI: 10.1091/mbc.E11-12-1001.**
13. Johnson JL, Napolitano G, **Monfregola J**, Rocca CJ, Cherqui S, Catz SD. *Upregulation of the Rab27a-dependent trafficking and secretory mechanisms improves lysosomal transport, alleviates endoplasmic reticulum stress, and reduces lysosome overload in cystinosis.* **Mol Cell Biol. 2013 Aug;33(15):2950-62. DOI: 10.1128/MCB.00417-13**
14. **Monfregola J**, Johnson JL, Meijler MM, Napolitano G, Catz SD. *Munc13-4 regulates the oxidative response and is essential for phagosomal maturation and bacterial killing in neutrophils.* **J Biol Chem. 2012 Oct 31. DOI: 10.1074/jbc.M112.414029.**
15. Napolitano G, Johnson JL, He J, Rocca CJ, **Monfregola J**, Pestonjamas K, Cherqui S, Catz SD. *Impairment of chaperone-mediated autophagy leads to selective lysosomal degradation defects in the lysosomal storage disease cystinosis.* **EMBO Mol Med. 2015 Feb;7(2):158-74. DOI 10.15252/emmm.201404223**
16. He J, Johnson JL, **Monfregola J**, Ramadass M, Pestonjamas K, Napolitano G, Zhang J, Catz SD. *Munc13-4 interacts with syntaxin 7 and regulates late endosomal maturation, endosomal signaling, and TLR9-initiated cellular responses.* **Mol Biol Cell. 2016 Feb 1;27(3):572-87. DOI/10.1091/mbc.E15-05-0283**
17. Di Malta C, Siciliano D, Calcagni A, **Monfregola J**, Punzi S, Pastore N, Eastes AN, Davis O, De Cegli R, Zampelli A, Di Giovannantonio LG, Nusco E, Platt N, Guida A, Ogmundsdottir MH, Lanfrancone L, Perera RM, Zoncu R, Pelicci PG, Settembre C, Ballabio A. *Transcriptional activation of RagD GTPase controls mTORC1 and promotes cancer growth.* **Science. 2017 Jun 16;356(6343):1188-1192. DOI: 10.1126/science.aag2553**

18. Bartolomeo R, Cinque L, De Leonibus C, Forrester A, Salzano AC, **Monfregola J**, De Gennaro E, Nusco E, Azario I, Lanzara C, Serafini M, Levine B, Ballabio A, Settembre C. *mTORC1 hyperactivation arrests bone growth in lysosomal storage disorders by suppressing autophagy*. **J Clin Invest.** 2017 Oct 2;127(10):3717-3729. DOI: 10.1172/JCI94130
19. Napolitano G, Esposito A, Choi H, Matarese M, Benedetti V, Di Malta C, **Monfregola J**, Medina DL, Lippincott-Schwartz J, Ballabio A. *mTOR-dependent phosphorylation controls TFEB nuclear export*. **Nat Commun.** 2018 Aug 17;9(1):3312. DOI: 10.1038/s41467-018-05862-6
20. Scotto Rosato A, Montefusco S, Soldati C, Di Paola S, Capuozzo A, **Monfregola J**, Polishchuk E, Amabile A, Grimm C, Lombardo A, De Matteis MA, Ballabio A, Medina DL. *TRPML1 links lysosomal calcium to autophagosome biogenesis through the activation of the CaMKK $\beta$ /VPS34 pathway*. **Nat Commun.** 2019 Dec 10;10(1):5630. DOI:10.1038/s41467-019-13572-w
21. Napolitano G, Di Malta C, Esposito A, de Araujo MEG, Pece S, Bertalot G, Matarese M, Benedetti V, Zampelli A, Stasyk T, Siciliano D, Venuta A, Cesana M, Vilardo C, Nusco E, **Monfregola J**, Calcagnì A, Di Fiore PP, Huber LA, Ballabio A. *A substrate-specific mTORC1 pathway underlies Birt-Hogg-Dubé syndrome*. **Nature.** 2020 Sep;585(7826):597-602. DOI:10.1038/s41586-020-2444-0
22. Soldati C, Lopez-Fabuel I, Wanderlingh LG, Garcia-Macia M, **Monfregola J**, Esposito A, Napolitano G, Guevara-Ferrer M, Scotto Rosato A, Krogsaeter EK, Paquet D, Grimm CM, Montefusco S, Braulke T, Storch S, Mole SE, De Matteis MA, Ballabio A, Sampaio JL, McKay T, Johannes L, Bolaños JP, Medina DL. *Repurposing of tamoxifen ameliorates CLN3 and CLN7 disease phenotype*. **EMBO Mol Med.** 2021 Oct 7;13(10):e13742. DOI 10.15252/emmm.202013742
23. De Risi M, Tufano M, Alvino FG, Ferraro MG, Torromino G, Gigante Y, **Monfregola J**, Marrocco E, Pulcrano S, Tunisi L, Lubrano C, Papy-Garcia D, Tuchman Y, Salleo A, Santoro F, Bellenchi GC, Cristino L, Ballabio A, Fraldi A, De Leonibus E. *Altered heparan sulfate metabolism during development triggers dopamine-dependent autistic-behaviours in models of lysosomal storage disorders*. **Nat Commun.** 2021 Jun 9;12(1):3495 DOI: 10.1038/s41467-021-23903-5
24. Barral DC, Staiano L, Guimas Almeida C, Cutler DF, Eden ER, Futter CE, Galione A, Marques ARA, Medina DL, Napolitano G, Settembre C, Vieira OV, Aerts JMFG, Atakpa-Adaji P, Bruno G, Capuozzo A, De Leonibus E, Di Malta C, Escrevente C, Esposito A, Grumati P, Hall MJ, Teodoro RO, Lopes SS, Luzio JP, **Monfregola J**, Montefusco S, Platt FM, Polishchuk R, De Risi M, Sambri I, Soldati C, Seabra MC. *Current methods to analyze lysosome morphology, positioning, motility and function*. **Traffic.** 2022 May;23(5):238-269. DOI: 10.1111/tra.12839
25. Johnson JL, Meneses-Salas E, Ramadass M, **Monfregola J**, Rahman F, Carvalho Gontijo R, Kiosses WB, Pestonjamasp K, Allen D, Zhang J, Osborne DG, Zhu YP, Wineinger N, Askari K, Chen D, Yu J, Henderson SC, Hedrick CC, Ursini MV, Grinstein S, Billadeau DD, Catz SD. *Differential dysregulation of granule subsets in WASH-deficient neutrophil leukocytes resulting in inflammation*. **Nat Commun.** 2022 Sep 21;13(1):5529 DOI: 10.1038/s41467-022-33230-y

26. Zhicheng Cui, Gennaro Napolitano, Mariana E. G. de Araujo, Alessandra Esposito, **Jlenia Monfregola**, Lukas A. Huber, Andrea Ballabio, James H. Hurley. *Structure of the lysosomal mTORC1-TFEB-Rag-Ragulator megacomplex*. **Nature**. 2023 Feb;614(7948):572-579. DOI:10.1038/s41586-022-05652-7
27. Schlotawa L, Tyka K, Kettwig M, Ahrens-Nicklas RC, Baud M, Berulava T, Brunetti-Pierri N, Gagne A, Herbst ZM, Maguire JA, **Monfregola J**, Pena T, Radhakrishnan K, Schröder S, Waxman EA, Ballabio A, Dierks T, Fischer A, French DL, Gelb MH, Gärtner J. Drug screening identifies tazarotene and bexarotene as therapeutic agents in multiple sulfatase deficiency. **EMBO Mol Med**. 2023 Mar 8;15(3):e14837. DOI 10.15252/emmm.202114837
28. Sambri I, Ferniani M, Campostrini G, Testa M, Meraviglia V, de Araujo MEG, Dokládál L, Vilardo C, **Monfregola J**, Zampelli N, Vecchio Blanco FD, Torella A, Ruosi C, Fecarotta S, Parenti G, Staiano L, Bellin M, Huber LA, De Virgilio C, Trepiccione F, Nigro V, Ballabio A. *RagD auto-activating mutations impair MiT/TFE activity in kidney tubulopathy and cardiomyopathy syndrome*. **Nat Commun**. 2023 May 15;14(1):2775. DOI: 10.1038/s41467-023-38428-2
29. Calcagni' A, Staiano L, Zampelli N, Minopoli N, Herz NJ, Di Tullio G, Huynh T, **Monfregola J**, Esposito A, Cirillo C, Bajic A, Zahabiyon M, Curnock R, Polishchuk E, Parkitny L, Medina DL, Pastore N, Cullen PJ, Parenti G, De Matteis MA, Grumati P, Ballabio A. *Loss of the batten disease protein CLN3 leads to mis-trafficking of M6PR and defective autophagic-lysosomal reformation*. **Nat Commun**. 2023 Jul 3;14(1):3911. DOI:10.1038/s41467-023-39643-7
30. Alesi N, Khabibullin D, Rosenthal DM, Akl EW, Cory PM, Alchoueiry M, Salem S, Daou M, Gibbons WF, Chen JA, Zhang L, Filippakis H, Graciotti L, Miceli C, **Monfregola J**, Vilardo C, Morroni M, Di Malta C, Napolitano G, Ballabio A, Henske EP. *TFEB drives mTORC1 hyperactivation and kidney disease in Tuberous Sclerosis Complex*. **Nat Commun**. 2024 Jan 9;15(1):406. DOI: .1038/s41467-023-44229-4
31. David, H.; **Monfregola, J.**; Ribeiro, I.; Cardoso, M.T.; Sandiares, A.C.; Moreira, L.; Coutinho, M.F.; Quelhas, D.; Ballabio, A.; Alves, S.; et al. Investigating p.Ala1035Val in NPC1: New Cellular Models for Niemann–Pick Type C Disease. **Int. J. Mol. Sci**. 2024, 25, 12186. DOI:10.3390/ijms252212186
32. Schmuckli-Maurer J, Bindschedler AF, Wacker R, Würgler OM, Rehmann R, Lehmberg T, Murphy LO, Nguyen TN, Lazarou M, **Monfregola J**, Ballabio A, Heussler VT. Plasmodium berghei liver stage parasites exploit host GABARAP proteins for TFEB activation. **Commun Biol**. 2024 Nov 21;7(1):1554. DOI:10.1038/s42003-024-07242-x

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

- Relatrice al **CRISPR Core Directors Meeting** organizzato da Sigma a Cambridge, dove ho presentato le mie competenze nelle tecniche di genome editing per la generazione di modelli di malattia in vitro. **Cambridge, 19-20, June 2017**

- Presentazione di un progetto sull'applicazione del genome editing alle malattie lisosomiali al **ESGLD Workshop and Graduate Course 2017**, illustrando diverse tecniche CRISPR/Cas9 per la creazione di modelli di malattia. **France, 14th-17th September, 2017**
- Come membro del *Lysocil Consortium*, partecipazione al **kick-off meeting** a Lisbona, con un seminario intitolato *Generation of a CRISPR Biobank for the Study of Lysosomal Storage Disorders*. **Lisbona, 3-5 December 2018,**
- Relatrice alla **PhD Week 2019**, I.R.C.C.S. Burlo Garofolo, Trieste, con una lezione sulle tecniche di biologia molecolare e cellulare applicate al genome editing.
- Presentazione orale al **22nd ESGLD Workshop: Generation of a Lysosomal Storage Disorder CRISPR Biobank for the Study of Lysosomal Storage Disorders. **Catalonia, 9-13 October****

Data

04-12-2024

Luogo

Napoli