

Professore Emerito Università Statale

DARIO DIFRANCESCO

AREA DISCIPLINARE
FISIOLOGIA

DIPARTIMENTO
BIOSCIENZE

ANNO DI NOMINA
2019



NOTA BIOGRAFICA

- Laurea in Scienze Fisiche-Applicazioni Biologiche nel 1973 presso l'Università degli Studi di Milano
- Borsa Ricerca e Insegnamento dal 1973. Contratto di Ricerca quadriennale dal 1974
- Nel 1976 borsa di scambio Royal Society-Accademia dei Lincei per ricerca a Cambridge (UK) su invito del Prof. R.W Keynes e quindi a Oxford (UK) con borse Wellcome Trust, nel Laboratory of Physiology del Prof. Denis Noble, fino al 1980
- Rientrato a Milano, vince un concorso di Ricercatore Confermato nel 1981 presso l'Istituto di Fisiologia Generale, e quindi la cattedra di Professore Ordinario di Fisiologia nel 1986 presso la Facoltà di Scienze MFN dell'Università degli Studi di Milano.

Nel corso della sua carriera Il Prof. DiFrancesco ha contribuito a funzioni organizzative di ricerca e accademiche, partecipando alla istituzione e regolamentazione di percorsi didattici tra cui il Corso di Laurea Magistrale BARB, attivato nel 2003 e coordinato fino al 2015, e di Scuole di Dottorato.

Ha partecipato a numerose commissioni di valutazione nazionali (tra cui commissione ASN Fisiologia 2016-2018) e internazionali (commissario di tesi in Francia, UK, India).

Attività di Ricerca

A Oxford, scoperta e prima descrizione nel 1979 della corrente del "pacemaker" detta "funny" (I_f), responsabile della generazione dell'attività elettrica spontanea del cuore e del controllo autonomo della

CONTATTI

Prof. Dario DiFrancesco
Via Celoria 26 Milano
Tel. 02-5031-4931

E-mail: dario.difrancesco@unimi.it

frequenza cardiaca, oggi universalmente riconosciuta come una delle scoperte più significative nel campo della fisiologia cardiaca degli ultimi decenni.

Questa scoperta diede il via ad una numerosa serie di studi e ricerche, a Milano e in altri laboratori in tutto il mondo, allo scopo di descrivere le proprietà della corrente “funny” e associati canali ionici (HCN), espressi nel cuore e nel sistema nervoso, dove hanno molteplici importanti funzioni.

Oltre ad essere responsabili della generazione del ritmo spontaneo e del controllo della frequenza cardiaca, le proprietà dei canali funny sono alla base di diverse applicazioni cliniche, che includono lo sviluppo e commercializzazione di un farmaco “rallentatore del ritmo” usato nella terapia dell’angina e insufficienza cardiaca (ivabradina), lo sviluppo di pacemaker “biologici” in alternativa ai pacemaker elettronici, la cura di aritmie associate a disfunzioni (canalopatie) dei canali “funny”.

Il Prof. DiFrancesco ha ricevuto per la sua attività di ricerca numerosi finanziamenti da agenzie nazionali e internazionali, sia pubbliche che private, tra cui Muscular Dystrophy Association, NIH, NATO, Telethon, MIUR, CNR, Institut de Recherches Internationales Servier, Fondazione Cariplo, Unione Europea, Fondation Leducq.

L’attività scientifica e Accademica del Prof. DiFrancesco ha ottenuto numerosi riconoscimenti tra cui:

- 1980, 1981 Premi Wallace O.Fenn Memorial Fund 27° (Budapest) e 28° (Sidney) IUPS Congress
- 1992 Membro dell’Accademia Europaea
- 1994 Premio internazionale "Professeur Pierre Rijlant" Academic Foundation, Accademia Reale di Medicina del Belgio
- 2006 Menzione L.E.R.U. Research Breakthroughs 2006 in rappresentanza dell’Università di Milano
- 2008 Grand Prix Scientifique, assegnato dall’Accademia Francese (Fondation Lefoulon-Delalande- Institut de France) “pour les très remarquables travaux de recherche qui ont conduit à la découverte des canaux ioniques impliqué dans la régulation du rythme cardiaque” (vedi <http://lefulon->



- delalande.institut-de-france.fr/historique-0#9_le_grand_prix_scientifique_2008)
- 2008 Lectio Magistralis alla Facoltà di Scienze Università di Milano
- 2009 Lectio Magistralis e Premio “Translation in Cardiomyopathies: from genes to therapy” Padova
- 2009 H.C. Burger Award Lecture 23mo Cong. Europ. Soc. Noninvasive Preventive Cardiol., Brescia
- 2013 Membro dell’Istituto Lombardo-Accademia di Scienze e Lettere
- 2014 Magnes Lecture Prize, Israel Society of Physiology and Pharmacology, Gerusalemme
- 2015 Emeritus Membership dell’American Physiological Society
- 2015 350° anniversario della Royal Society - Philosophical Transactions, articolo selezionato tra i 33 più importanti dal 1665: DiFrancesco & Noble (1985) Phil Trans Roy Soc Lond B 353-398. La selezione include Newton, Maxwell, Joule, Faraday, Turing, Medawar, Marr etc <https://blogs.royalsociety.org/publishing/a-conversation-with-dario-difrancesco-and-denis-noble/>
- 2017 Carmeliet-Coraboeuf-Weidmann Prize Lecture al 41° EWGCCE Congress, Vienna
- 2019 Fellow Membership della Physiological Society UK
- Consultato annualmente dal Comitato Nobel in Fisiologia o Medicina dal 1997

Nel corso di 4 decenni, il Prof. DiFrancesco è stato invitato a più di 200 conferenze, seminari, congressi, named lectures ecc in tutto il mondo. È stato mentore di molti studenti, postdoc, visitatori Italiani e stranieri, molti dei quali hanno fatto carriera in Fisiologia e sono ora impegnati in istituzioni di ricerca o accademiche in varie regioni del mondo.

Stampa

Articoli di stampa, interviste giornalistiche, citazioni, interviste audio/video e altro sono elencate nella pagina web <http://pacelab.it>.



PUBBLICAZIONI PRINCIPALI

Attività editoriale e dati bibliometrici

Il Prof. DiFrancesco ha fatto parte di numerose commissioni di valutazione della ricerca nazionali e internazionali, tra cui NATO, INSERM, Fondation de Recherche Médicale, ERC, MIUR, CNR ecc. e comitati editoriali di varie riviste internazionali di alta circolazione.

Autore di >200 articoli pieni, con ~400 pubblicazioni listate da Google Scholar. Indice-H: 74; 19684 citazioni (<http://scholar.google.it/citations?user=BjMvgjYAAAAJ>) (Giugno 2020).

ORCID 0000-0002-7322-1790. Lista dei lavori disponibile sulla pagina www.pacelab.it.



1. Brown, H.F., DiFrancesco, D. & Noble, S.J. (1979) How does adrenaline accelerate the heart? *Nature*, 280, 235-236
2. DiFrancesco, D. (1981a) A new interpretation of the pacemaker current i_{K2} in calf Purkinje fibres. *J. Physiol.* 314, 359-376
3. DiFrancesco, D. (1981b) A study of the ionic nature of the pacemaker current in calf Purkinje fibres. *J. Physiol.* 314, 377-393
4. DiFrancesco, D. & Noble, D. (1985) A model of cardiac electrical activity incorporating ionic pumps and concentration changes. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B* 307, 353-398
5. DiFrancesco, D. (1986) Characterization of single pacemaker channels in cardiac sino-atrial node cells. *Nature* 324, 470-473
6. DiFrancesco, D., Ducouret, P. & Robinson, R.B. (1989) Muscarinic modulation of cardiac rate at low acetylcholine concentrations. *Science*, 243, 669-671
7. DiFrancesco, D. & Tortora, P. (1991) Direct activation of cardiac pacemaker channels by intracellular cyclic AMP. *Nature* 351, 145-147
8. DiFrancesco, D. (1993) Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Ann. Rev. Physiol.* 55, 455-472
9. DiFrancesco, D. & Mangoni, M. (1994) Modulation of single hyperpolarization-activated channels (I_f) by



- cAMP in the rabbit sino-atrial node. *J. Physiol.* 474, 473-482
10. DiFrancesco, D. (1999) Dual allosteric modulation of pacemaker (f) channels by cAMP and voltage in rabbit SA node. *J. Physiol.* 515.2, 367-376
 11. Plugge, B., Gazzarrini, S., Nelson, M., Cerana, R., Van Etten, J.L., Derst, C., DiFrancesco, D., Moroni, A. & Thiel, G. (2000) A potassium channel protein encoded by Chlorella virus PBCV-1. *Science* 287, 1641-1644
 12. Altomare, C., Bucchi, A., Camatini, E., Baruscotti, M., Viscomi, C., Moroni, A. & DiFrancesco, D. (2001) Integrated allosteric model of voltage gating of HCN channels. *J. Gen. Physiol.* 117, 519-532
 13. Bucchi, A., Baruscotti, M. & DiFrancesco, D. (2002) Current-dependent block of rabbit sino-atrial node If channels by ivabradine. *J. Gen. Physiol.* 120, 1-13
 14. Gravante, B., Barbuti, A., Milanese, R., Zappi, I., Viscomi, C. and DiFrancesco, D. (2004) Interaction of the pacemaker channel HCN1 with filamin A. *J. Biol. Chem.* 279(42), 43847-43853
 15. Milanese R., Baruscotti M., Gneccchi-Ruscione T. & DiFrancesco D. (2006) Familial sinus bradycardia associated with a mutated cardiac pacemaker channel. *New Engl. J. Med.* 354(2), 151-157
 16. DiFrancesco, D. (2010) The role of the funny current in pacemaker activity. *Circulation Research* 210: 434-446
 17. Baruscotti M, Bucchi A, Viscomi C, Mandelli G, Consalez G, Gneccchi-Ruscioni T, Montano N, Casali KR, Micheloni S, Barbuti A, DiFrancesco D. (2011) Deep bradycardia and heart block caused by inducible cardiac-specific knockout of the pacemaker channel gene *Hcn4*. *Proc Natl Acad Sci USA* 108(4):1705-1710
 18. DiFrancesco, D. (2013) Funny channel gene mutations associated with arrhythmias. *J. Physiol.* 591.17: 4117-4124
 19. D'Souza A, Bucchi A, Johnsen AB, Logantha SJ, Monfredi O, Yanni J, Prehar S, Hart G, Cartwright E, Wisloff U, Dobryznski H, DiFrancesco D, Morris GM, Boyett MR. (2014) Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. *Nat Commun.* 5:3775
 20. DiFrancesco D. (2019) Comparing pathways for long-term heart rate modulation by the funny current. *J. Gen. Physiol.* 151(9):1066-1069