

## ***CURRICULUM VITÆ***

**MARIA MARINO**

### ***NOTIZIE PERSONALI***

Data e luogo di nascita: 15 luglio 1955, Lucera (FG)  
Stato Civile: coniugata  
Recapito: Dipartimento di Scienze, Università Roma Tre, Viale G. Marconi 446, 00146 Roma, Italia  
Telefono: 06-57336345  
Fax: 06-57336321  
e-mail: maria.marino@uniroma3.it

### ***TITOLI DI STUDIO***

1982 - Laurea in Scienze Biologiche, Università di Roma La Sapienza.  
1983 - Abilitazione alla professione di Biologo. Università di Roma La Sapienza.  
1990 - Dottore di Ricerca in Biologia Cellulare e Molecolare, Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tor Vergata.

### ***ESPERIENZE PROFESSIONALI***

1982 al 1984 Tirocinio presso la sezione di Scienze Fisiologiche, Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Università di Roma La Sapienza.  
1984 Borsista presso Department of Biochemistry, University and Medical School, Nottingham (UK).  
1990 al 1995 Operatore Tecnico presso il Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Sezione di Scienze Fisiologiche, Università di Roma La Sapienza.  
1991 al 1992 Borsa Post-Dottorato presso il Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo, Università di Roma La Sapienza.  
1995 al 2004 Ricercatore di Fisiologia (settore SD BIO/09) presso il Dipartimento di Biologia, Università Roma Tre.  
1999 Visiting Professor presso Department of Molecular and Cellular Biology, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA.  
2005-2011 Professore Associato di Fisiologia (settore SD BIO/09) presso il Dipartimento di Biologia, Università Roma Tre.  
2005-presente Direttore dell'Unità Operativa di ricerca su 'Differenze di genere e distruttori endocrini' del consorzio Interuniversitario Istituto Nazionale Biostrutture e Biosistemi (INBB).  
2011-presente Professore Ordinario di Fisiologia (settore SD BIO/09) presso il Dipartimento di Scienze, Università Roma Tre.  
2012-2017 Ricercatore Associato presso Istituto di Biochimica delle Proteine, CNR, Napoli.  
2014-presente Membro ordinario Accademia Medica Romana.  
2014-2017 Membro del Direttivo della Società Italiana di Fisiologia.

## **ATTIVITÀ SCIENTIFICA**

La Prof.ssa Maria Marino è autore di oltre 130 lavori pubblicati su riviste internazionali con *referee*, 6 capitoli su libri con editore straniero e oltre 400 *abstract* in meeting internazionali (Hindex=35, n° citazioni 4265, fonte Scopus Agosto 2017).

### ***Tematiche di ricerca in corso***

**1. Studio dei meccanismi molecolari alla base degli effetti dell'ormone 17 $\beta$ -estradiolo (E2).** I principali risultati ottenuti hanno messo in evidenza nuove vie di trasduzione del segnale attivate dal sottotipo  $\alpha$  del recettore per gli estrogeni (ER $\alpha$ ). Questo sottotipo non funziona esclusivamente da fattore di trascrizione attivato da legante, ma dalla membrana plasmatica vengono inviati, in seguito al legame con l'ormone, segnali rapidi che coinvolgono l'attivazione delle stesse chinasi (PKC, ERK e PI3K) normalmente attivate dai recettori per i fattori di crescita. L'attivazione di queste vie di segnale da E2 è stata implicata anche nel differenziamento degli osteoblasti, nell'attivazione dello scambiatore Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> nelle cellule di muscolo liscio dell'aorta di ratto e nella regolazione della trascrizione di geni sensibili agli estrogeni. Inoltre, il ruolo funzionale di queste chinasi è stato evidenziato anche per alcuni degli effetti modulati dagli ormoni tiroidei. Successivamente, è iniziato lo studio del ruolo svolto dal sottotipo  $\beta$  del recettore per gli estrogeni (ER $\beta$ ). I risultati principali indicano che il complesso E2:ER $\beta$ , attraverso la rapida e persistente attivazione della chinasi p38/MAPK, indirizza le cellule verso l'apoptosi aumentando l'attivazione della caspasi-3, proteina effettrice degli eventi apoptotici. Inoltre, questa via di segnale risulta necessaria ed indispensabile anche per le attività trascrizionali di ER $\beta$ . Questi risultati chiariscono che i due sottotipi di recettore mediano effetti diversi dell'ormone e stabiliscono un nuovo ruolo per ER $\beta$  come mediatore degli effetti protettivi esercitati da E2 nella regolazione della proliferazione cellulare.

La rapida attivazione di vie di segnale iniziate dall'ormone a partire dalla membrana plasmatica richiede la presenza di un sito recettoriale localizzato in sua prossimità. Lo studio della sequenza di ER $\alpha$  ha consentito di individuare una sequenza consenso per la palmitoilazione caveolina-simile e sono stati prodotti mutanti puntiformi di tale regione. La palmitoilazione, reazione reversibile e catalizzata dalla palmitoil-transferasi, consente ai recettori di essere localizzati in compartimenti specifici della membrana plasmatica caratterizzati dalla presenza di altre proteine di segnale. Il legame con l'ormone provoca la de-palmitoilazione del recettore e la sua dissociazione dalla membrana. Queste variazioni consentono al recettore di formare delle nuove interazioni fisiche con le altre proteine di segnale generando così i segnali rapidi. L'associazione dei due recettori con proteine diverse consentirà l'accensione di vie di segnale differenti. Il ruolo delle vie di segnale rapide è stato validato sia in modelli cellulari di cancro umano che nel muscolo scheletrico, nell'osso e, recentemente, nel sistema nervoso. Questi ultimi risultati hanno messo in evidenza per la prima volta la capacità degli estrogeni di regolare l'espressione di una nuova proteina, la neuroglobina. Attualmente lo studio sta proseguendo valutando il ruolo svolto dalla neuroglobina indotta da E2 in alcune funzioni cellulari regolate dall'ormone tra cui la sopravvivenza cellulare e la neuroprotezione.

**2. Studio della regolazione dell'attività dei recettori per gli estrogeni da parte di leganti diversi.** In continuazione con i risultati riportati nel punto precedente è stato avviato lo studio dei meccanismi della modulazione dell'attività dei recettori per gli estrogeni da parte di leganti diversi quali sostanze endogene (ossido d'azoto, NO), di origine nutrizionale (flavonoidi) e di sostanze di origine antropica (bisfenolo-A) con effetti di interferenti endocrini. I risultati ottenuti hanno mostrato per la prima volta come l'attività dei due sottotipi di recettore sia modulabile dalla presenza di concentrazioni fisiologiche di NO che selettivamente bloccano l'attività trascrizionale dei recettori lasciando inalterata l'attività non genomica dei recettori con notevoli ripercussioni sul

bilancio tra proliferazione ed apoptosi delle cellule bersaglio. Inoltre, sono stati messi in evidenza i meccanismi molecolari alla base degli effetti anti-proliferativi della naringenina e della quercetina (flavonoidi di origine nutrizionale) e quelli proliferativi del bisfenolo-A. Recentemente la ricerca è stata focalizzata sulla possibile esistenza di una interferenza di questi composti sul recettore per gli androgeni. I risultati ottenuti hanno portato a ricercare se le risposte cellulari ai due ormoni sessuali presentassero una differente suscettibilità agli interferenti endocrini e se queste possono essere utilizzate per predire una possibile differente suscettibilità dei sessi agli interferenti. I risultati ottenuti consentono di definire l'esistenza di una differente suscettibilità alle sostanze esogene tra i sessi. Inoltre, questo studio, ha portato a definire delle vie critiche del segnale di trasduzione degli interferenti endocrini che verranno presentati come richiesta di brevetto per essere utilizzati come metodo diagnostico per la valutazione dell'esposizione di lavoratori a rischio chimico. Parallelamente, questi risultati hanno portato a definire come l'impatto dell'ormone e di altri leganti dei recettori sui livelli di recettore sia una importante tappa nella regolazione della risposta cellulare agli ormoni.

**3. Studio della omeostasi del colesterolo in diversi stati fisiologici.** Questa linea di ricerca iniziata nel Dipartimento di Biologia Cellulare e dello Sviluppo (Università La Sapienza) è stata inizialmente focalizzata sulla regolazione della sintesi di alcune macromolecole (glicoproteine) e sul ruolo svolto da composti isoprenoidi (dolicoles e dolichil-fosfato) in diversi stati fisiologici. I risultati ottenuti hanno consentito di proporre il dolicoles come un nuovo biomarcatore dell'invecchiamento epatico. Attualmente lo studio sta proseguendo sul ruolo cruciale del colesterolo nel differenziamento e nella rigenerazione del muscolo scheletrico e nel sistema nervoso.

#### ***Finanziamenti ricevuti***

- 1998 CNR, Ruolo dei composti isoprenoidi in processi proliferativi. Responsabile Prof. Anna Trentalance.
- 1999-2001 COFIN-Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, Ruolo della via di trasduzione del segnale  $IP_3/Ca^{++}/PKC$  nella regolazione del ciclo cellulare da ormoni estrogeni in cellule epatiche quiescenti e proliferanti. Responsabile unità operativa Prof. Anna Trentalance, Coordinatore nazionale Prof. Amedeo Columbano.
- 2001-2003 COFIN-Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, Identificazione e ruolo svolto da vie extra-genomiche nella progressione del ciclo cellulare indotta da ormoni estrogeni. Responsabile unità operativa Dr. Maria Marino, Coordinatore nazionale Prof. Amedeo Columbano.
- 2002-2006 FIRB-Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca Scientifica, Progetto autonomo, Studio dell'attività dei recettori per gli ormoni estrogeni: individuazione di nuovi meccanismi di azione e ruolo svolto nel modulare gli effetti ormonali in linee cellulari umane. Coordinatore Nazionale Dr. Maria Marino.
- 2003-2004 SIGMA TAU Studio in vitro sull'alterazione del segnale insulinico indotta da analoghi dei tiazolinedioni sintetizzati da Sigma-Tau, Responsabile Prof.ssa Anna Trentalance.
- 2004-2006 PRIN-Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, Attivazione selettiva indotta da estradiolo e da altri modulatori dell'attività dei recettori alfa e beta degli estrogeni: implicazioni nella progressione del ciclo cellulare e nell'apoptosi Responsabile unità operativa Dr. Maria Marino, Coordinatore nazionale Prof. Amedeo Columbano.
- 2006-2008 PRIN-Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca Scientifica, Studio della regolazione, operata da leganti diversi e da altri recettori nucleari, dell'attività proliferativa dell'isoforma alfa del recettore degli estrogeni. Responsabile unità operativa Dr. Maria Marino, Coordinatore nazionale Prof. Amedeo Columbano.

- 2005-2008 Partecipa, come responsabile dell'unità di fisiologia, al progetto 'Effetti delle emissioni naturali di radon su vertebrati acquatici ad elevato valore conservazionistico' in Convenzione tra il Dipartimento di Biologia, Università di Roma Tre (Responsabile Prof. Marco Alberto Bologna) e la Riserva Naturale Regionale Monterano.
- 2007-2008 Partecipa come componente al progetto finanziato dalla Provincia di Roma, 'Effetto di gradi diversi di inquinamento presenti in tre fiumi della provincia di Roma sulla fitness di Trota Fario (*Salmo trutta*). Responsabile Prof.ssa Valentina Pallottini.
- 2008-2011 Ministero della Salute (progetto strategico): La medicina di genere come obiettivo strategico per la sanità pubblica: l'appropriatezza per la cura per la tutela della salute della donna. Coordinatore Nazionale Dr. Stefano Vella, Istituto Superiore di Sanità.
- 2010-2015 Partecipa come componente al progetto PRIN 2012 'Neurodegenerazione e Neuroprotezione: Ruolo dell'espressione della neuroglobina indotta dagli ormoni estrogeni'. Coordinatore Nazionale Prof. Paolo Ascenzi.
- 2015-presente Coordinatore del Progetto AIRC (IG#15221) 'Estrogen/Neuroglobin pathway as new pharmacological target for breast cancer'.
- 2017-presente Coordinatore Nazionale Progetto BRIC INAIL 'Sviluppo e sperimentazione di un metodo diagnostico basato sulla risposta, in ottica di genere, dei monociti agli interferenti endocrini presenti nell'ambiente lavorativo indirizzato alla valutazione e gestione del rischio chimico connesso alla salute riproduttiva'.

#### ***Attività di valutatore e revisore***

- Per la European Commission nell'ambito del VI progetto quadro ha svolto attività di valutatore individuale di progetti di ricerca nella sessione '*Functions of nuclear receptors in development and ageing*'; ha partecipato come membro al gruppo di consenso per la sub-area '*Studying human development and the ageing process*' priorità tematica '*Life, science, genomic and biotechnology for health*', e ha partecipato come membro al Panel meeting per l'approvazione del finanziamento di progetti nella sessione '*Major Diseases*' nel 2004-2005.
- È stata membro della Commissione per la valutazione dei risultati finali del progetto di formazione del tema 2 "Citochine e chemiochine" del Programma Nazionale di Ricerca e Formazione per le Biotecnologie Avanzate II fase per il Consorzio Citochine- CO.CIT Lazio nell'anno 2007.
- Per il Danish Council for Independent Research - Technology and Production Sciences (FTP) ha svolto attività di valutatore individuale di progetti per il 'Major Research Project', 2010.
- Per il French National Research Agency ha svolto attività di valutatore individuale di progetti per il programma ALID, 2011-2013, 2015, 2017 ed è stata selezionata per la discussione finale dei progetti (Parigi, 2015).
- Valutatore esperto per conto dell'ANVUR (VQR 2004-2010).
- Membro GEV05 nella VQR 2011-2014 settore 05D1.
- Membro della Commissione ASN 2016 settore 05D1.
- È membro esterno delle commissioni per le progressioni di carriera di diverse Università della Grecia tra cui University of Crete, University of Athens e University of Thessaloniki.
- Svolge regolarmente attività di **peer reviewer** per le seguenti riviste internazionali: *Nature Reviews Cancer, Lancet Oncology, Carcinogenesis, International Journal of Cancer, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, BiomedCentral (Breast Cancer Research), Biochimica et Biophysica Acta, Chimica Clinica Acta, Molecular Biology of the Cell, Journal of Molecular Endocrinology, Gender Medicine, Expert Review of Endocrinology and Metabolism, Expert Opinion Drug Discovery, Immunology, Endocrine and Metabolic Agents, IUBMB Life, Molecular Nutrition, British Journal of Nutrition,*

*Journal of Pharmacy and Pharmacology, Food and Chemical Toxicology, American Journal of Physiology, Journal of Cellular Physiology.*

- E' **membro dell'Editorial Board** di Genes & Nutrition, Immunology, Endocrine & Metabolic Agents in Medicinal Chemistry (IEMAMC), Frontiers in Physiology, Open Access Journal of Science and Technology, Frontiers in Endocrine Oncology per le quali svolge regolarmente attività di revisore editoriale.

### ***Società Scientifiche***

Società Italiana di Fisiologia, Endocrine Society, European Endocrine Society, Biochemical Society, European Life Science Organization, The Italian society of Environment and Health, International Society of Gender Medicine (IGM), Italian Group of Health and Gender (GISeG).

### ***Organizzazione e Partecipazione a Convegni Scientifici***

È stato membro del comitato organizzatore del 50° Convegno della Società Italiana di Fisiologia (Roma, 1999).

Ha organizzato diverse giornate di studio presso l'Università Roma Tre:

Ha proposto ed organizzato i seguenti simposi

**Alterations of endocrine and metabolic pathways by environmental stress factors**, SIF 2011, Sorrento

**Lipid homeostasis: What we learnt from sex hormone estrogens**. Proposta accettata per FEPS 2014 Budapest, August 27-30, 2014

**Differenze sesso/genere nella ricerca biomedica**. Workshop INBB, 28 Novembre 2014, CNR Roma.

È stata invitata a tenere seminari in Università ed enti di ricerca. Ha inoltre partecipato come relatore e come moderatore a diverse conferenze in Convegni Nazionali e Internazionali.

## ***ATTIVITÀ DIDATTICA***

### ***Corsi di Insegnamento***

- 1990-1995 Ha collaborato alla progettazione, organizzazione e allo svolgimento delle esercitazioni dei corsi di Fisiologia presso l'Università La Sapienza di Roma.
- 1995-2002 Oltre alla normale Attività Didattica di docente nell'ambito dei corsi di Fisiologia presso l'Università Roma Tre, ha progettato, organizzato e svolto i Laboratori di Biologia Sperimentale I e II per il Corso di Laurea in Scienze Biologiche e ha ottenuto l'affidamento dei seguenti moduli:
- Modulo di Biologia nel corso annuale di Didattica delle Scienze Naturali per il Corso di Laurea di Scienze della Formazione Primaria, Facoltà di Scienze della Formazione dell'Università Roma Tre.
  - Laboratorio di Biologia nel corso annuale di Didattica delle Scienze Naturali per il Corso di Laurea di Scienze della Formazione Primaria, Facoltà di Scienze della Formazione dell'Università Roma Tre.
  - Modulo di Fisiologia nel Corso di Diploma per Operatore Tecnico Ambientale, Facoltà di Scienze MM FF NN dell'Università Roma Tre.
- 1999-2008 ha ottenuto l'affidamento interno gratuito del corso di Fisiologia Ambientale (9 CFU) nel Corso di Laurea in Scienze Biologiche vecchio ordinamento,
- 2004-presente è titolare del corso di Endocrinologia Molecolare (già Fisiologia della Regolazione Ormonale) (6 CFU).
- 2007-2008 ha ottenuto l'affidamento gratuito del corso di Fisiologia Generale ed Oculare (8 CFU) Laurea triennale in Ottica e Optometria presso il Collegio Didattico di Fisica.

2009-2011 ha ottenuto l'affidamento gratuito del corso di Elementi di Fisiologia Umana (9 CFU) Laurea Magistrale in Bioingegneria presso la facoltà di Ingegneria dell'Università Roma Tre.

2008-presente è titolare del corso di Fisiologia Generale (9 CFU) per la Laurea Triennale in Scienze Biologiche.

### ***Dottorato***

È membro del collegio dei docenti del Dottorato in Scienze e Tecnologie Biomediche per cui ha organizzato e svolto cicli di seminari ed ha partecipato alle commissioni giudicatrici per l'ammissione al Dottorato.

Ha partecipato come membro esterno a diverse Commissioni finali per l'assegnazione del titolo di Dottore di ricerca.