



Università degli studi di Pavia
Dipartimento di Medicina Molecolare
Via Forlanini 6, 27100 Pavia, ITALY

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA - Amministrazione centrale		
Registrazione		
Anno	Titolo I	Classe... B Fascicolo
N. 37251	09 MAG 2018	
UOR	CC	RPA
ORGANI		

Pavia, 4 Maggio 2018

All' Att.ne del Prof. Ettore Dezza
Presidente dell'Ufficio Elettorale Centrale
Servizio Legale
Università degli Studi di Pavia

Gent.mo Prof. Dezza,

con la presente, la sottoscritta Prof.ssa Antonella Forlino, Professore Associato presso il Dipartimento di Medicina Molecolare, Unità di Biochimica, Università degli Studi di Pavia, SSD BIO10-Biochimica dichiara di volersi candidare quale rappresentante del personale docente nel Senato Accademico per la Macroarea N.2, Scienza della Vita. Il CV della Prof.ssa Forlino viene allegato alla presente.

Cordiali saluti

Prof. Antonella Forlino

**CURRICULUM VITAE
PROF.SSA FORLINO ANTONELLA**

CURRICULUM VITAE DELLA PROF.SSA FORLINO ANTONELLA

Dati Anagrafici

Nome: Antonella
Cognome: Forlino
Data di Nascita: 1968
Stato Civile:
Residenza:

Indirizzo e Luogo di lavoro: Dipartimento di Medicina Molecolare, Unità di Biochimica,
Via Taramelli 3/B, 27100 Pavia
Telefono: 0382-987235
Fax: 0382-423108
e-mail: aforlino@unipv.it

Studi eseguiti

1988-1991

La Prof.ssa Antonella Forlino ha frequentato dal 1988 al 1991, presso l'Università degli Studi di Pavia, il corso di Laurea in Scienze Biologiche, indirizzo fisiologico-biochimico, laureandosi con 110/110 cum laude, discutendo una tesi sperimentale dal titolo "Secrezione e maturazione del collagene di tipo I in alcuni casi di Osteogenesis Imperfecta".

Come parte del corso di Laurea per preparare la suddetta tesi ha svolto il previsto tirocinio pratico biennale presso il Dipartimento di Biochimica, Sez. Medicina e Farmacia, dell'Università degli Studi di Pavia.

1991-1994

Ha frequentato il corso di Dottorato di Ricerca in Biochimica presso il Dipartimento di Biochimica, Sez. Medicina e Farmacia dell'Università degli Studi di Pavia conseguendo il titolo di Dottore di Ricerca in Biochimica nell'ottobre 1995, discutendo una tesi dal titolo "Osteogenesis Imperfecta e collagene di tipo I due approcci sperimentali: ricerca di mutazioni e valutazione del loro effetto fenotipico".

1992-1993

Da giugno 1992 ad aprile 1993, come parte del corso di Dottorato in Biochimica, ha svolto un periodo di attività di ricerca presso l'Istituto di Biologia e Genetica dell'Università di Genova nel laboratorio del Prof. Ajmar per apprendere alcune tecniche di biologia molecolare necessarie per la ricerca di mutazioni geniche.

1992

Ha superato l'Esame di Stato per la professione di Biologo presso l'Università degli Studi di Pavia.

1994

Da Febbraio a Marzo 1994, come parte del Corso di Dottorato di Ricerca in Biochimica, ha svolto un periodo di attività di ricerca presso l'Istituto di Biologia e Genetica dell'Università di Verona nel laboratorio del Prof. PF Pignatti. Qui ha appreso altre tecniche molecolari per lo studio dell'espressione genica, in particolare le tecniche di estrazione di RNA da cellule in cultura ed il Northern Blotting.

1994-1997

Dal 1994 al 1997 ha frequentato la Scuola di Specializzazione in Genetica Applicata presso il Dipartimento di Genetica e Microbiologia dell'Università degli Studi di Pavia ottenendo il titolo di Specialità con votazione 50/50 cum laude, discutendo una tesi dal titolo "Osteogenesis Imperfecta: dalla caratterizzazione del difetto molecolare di un modello murino allo sviluppo di una terapia genica".

Esperienze di lavoro

1995-1999 Soggiorno di Studio all'Estero

Dal gennaio 1995 al dicembre 1999 ha usufruito di una post doctoral fellowship presso il National Institute of Child Disease, Heritable Disease Branch (NICHD/HDB) al National Institute of Health (NIH), Bethesda, MD, USA presso il laboratorio della Dott.ssa Joan C. Marini, chief dell'HDB. Durante questo periodo ha perfezionato e acquisito nuove tecniche biochimiche e molecolari che le hanno consentito di creare due modelli murini di Osteogenesis Imperfecta (OI), di avviare esperimenti per la messa a punto di una terapia genica con l'uso di ribozimi per l'OI, di generare un topo trasgenico esprimente ribozimi per la cura dell'Osteogenesis Imperfecta e di continuare la caratterizzazione di nuove mutazioni in pazienti affetti da OI.

1996

Ha seguito un corso di perfezionamento in Tecnologie Trasgeniche (TRAC-12) all'NIH, Bethesda, MD, USA.

1996-1997

Nell'estate 1996 e 1997 ha supervisionato l'attività di Ricerca di studenti del programma Summer Students Training organizzato dall'NIH, Bethesda, MD, USA.

1998-1999

Negli anni 1998-1999 ha supervisionato l'attività di ricerca di studenti del programma PRE-IRTA organizzato dall'NIH, Bethesda, MD, USA.

2000

Ha conseguito un assegno di ricerca nell'area scientifico-disciplinare di Scienze Mediche, svolto presso il Dipartimento di Biochimica "A.Castellani", Sezione Medicina e Chirurgia, presso l'Università degli Studi di Pavia.

2001-2010

Dal 01/01/2001 al 28/12/2010 ha ricoperto il ruolo di Ricercatrice presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Pavia per il gruppo disciplinare BIO10-Biochimica.

Ha ricevuto la Conferma di Ruolo nel gennaio 2004.

Le è stato attribuito il Titolo di Professore Aggregato, per i Corsi e Moduli Curricolari Affidati, a decorrere dal 20-11-2005.

2010-Oggi

Dal 29/12/2010 ad oggi ricopre il ruolo di Professore Associato presso il Dipartimento di Medicina Molecolare, Unità di Biochimica, dell'Università degli Studi di Pavia per il gruppo disciplinare BIO10-Biochimica.

Ha ricevuto La conferma di Ruolo a decorrere dal 29/12/2013 ed ha ottenuto l'idoneità a Professore di I Fascia.

Nei periodi 6 agosto-9 ottobre 2001; 27 gennaio- 23 febbraio 2003; 14 luglio-21 settembre 2003; 1 febbraio-6 marzo 2004; 16 luglio-15 ottobre 2004; 23 gennaio-24 febbraio 2005; 7 luglio-18 settembre 2005; 8 febbraio-6 marzo 2006; 17 luglio-17 settembre 2006; 11 febbraio-11 marzo 2007; 6 agosto-30 settembre 2007, estate 2008, estate 2009, estate 2010, estate 2011 è stata congedata per motivi di studio ed ha frequentato il laboratorio della Dott.ssa Joan C. Marini, HDB/NICHD/NIH, Bethesda, MD, USA per continuare la caratterizzazione del modello murino di Osteogenesis Imperfecta da lei generato utilizzando tecniche non disponibili presso l'Università di Pavia.

CURRICULUM DELL'ATTIVITA' SCIENTIFICA DELLA PROF.SSA ANTONELLA FORLINO

E' autore di 84 pubblicazioni scientifiche su riviste indicizzate, di cui 13 come primo autore e 22 come ultimo autore.

La sua attività di ricerca è stata focalizzata sullo studio molecolare, biochimico e funzionale di malattie genetiche del tessuto connettivo, in particolare di due patologie ossee: la malattia autosomica dominante Osteogenesis Imperfecta (OI) e la malattia autosomica recessiva Displasia Diastrofica (DTD) e di una patologia metabolica a trasmissione autosomica recessiva: la Deficienza di Prolidasi (PD). In particolare ha generato modelli murini per l'Osteogenesis Imperfecta e la Displasia Diastrofica ed ha utilizzato il topo dal/dal per dimostrare il ruolo dell'enzima prolidasi nel processo di scheletogenesi. Recentemente ha creato un stabulario per zebrafish e sta usando questo modello per screening farmacologici per la cura di malattie ossee a base ereditaria e non.

Osteogenesis Imperfecta

Durante il tirocinio di tesi di Laurea in Biologia e durante il Corso di Dottorato in Biochimica, svolto presso il dipartimento di Biochimica "A. Castellani" dell'Università degli Studi di Pavia sotto la supervisione del Prof. G. Cetta, la Dott.ssa Forlino ha focalizzato la sua attività di ricerca sullo studio molecolare e biochimico dell'Osteogenesis Imperfecta. In particolare ha indagato l'espressione, la sintesi, la struttura, la secrezione, la maturazione e la funzione del collagene di tipo I mutato prodotto in coltura da fibroblasti ed osteoblasti ottenuti da individui affetti da OI. Ha studiato gli effetti che i collagene anormali causano sull'espressione di altri componenti della matrice extracellulare.

Durante la sua attività di Dottorato ha trascorso 10 mesi presso l'IBiG di Genova presso il laboratorio del Prof. Ajmar dove ha caratterizzato il difetto molecolare di un paziente OI.

Ha continuato i suoi studi sull'OI durante il periodo post-dottorato presso il National Institute of Health di Bethesda, Maryland, USA dove il suo progetto principale, portato a termine con successo, prevedeva la creazione e la caratterizzazione del primo modello murino Knock-in affetto da OI (BrtlIV). A tale scopo ha generato un costrutto contenente oltre 5 Kb del gene murino colla1 codificante per la catena $\alpha 1$ del collagene di tipo I, mediante mutagenesi sito specifica vi ha introdotto una mutazione già descritta in pazienti umani (Gly349>Cys) e ha reso silente la mutazione in prima generazione mediante inserimento nell'introne, 5' alla mutazione, di una cassetta di stop di espressione fiancheggiata da due siti lox. Ha elettroporato il costrutto in cellule staminali che sono state selezionate con specifici antibiotici, ha analizzato mediante Southern Blotting i cloni resistenti e selezionato quelli che, per ricombinazione omologa, contenevano la mutazione. Alcuni di questi cloni sono stati quindi utilizzati per la microiniezione in blastocisti

impiantate poi in topine pseudo-gravide. Ha quindi incrociato le chimere ottenute con topi normali e i topi di prima generazione, eterozigoti per la mutazione ancora silente, con topi esprimenti la Cre ricombinasi ottenendo da questo secondo incrocio i topi desiderati con la mutazione nel gene *colla1* e con il fenotipo osteogenetico voluto. I topi *BrtlIV* ed il loro collagene mutato sono stati caratterizzati dal punto di vista clinico, molecolare, biochimico, istologico, biomeccanico e biofisico

Lo scopo della creazione di questo modello per l'OI era duplice: l'approfondimento delle conoscenze patofisiologiche dell'OI e lo sviluppo di una terapia genica. La Dott.ssa Forlino ha anche contribuito allo sviluppo di un protocollo di terapia genica per l'Osteogenesis Imperfecta mediante l'uso di ribozimi. A tale scopo nel costrutto usato per generare il modello murino aveva anche inserito, mediante mutagenesi sito specifica, una mutazione puntiforme silente per creare un sito GUC di taglio per gli hammerhead ribozyme. La Prof.ssa Forlino ha svolto studi preliminari in vitro utilizzando come target sia il costrutto sia il trascritto del *colla1* delle cellule del modello murino da lei generato.

Durante gli anni di post-dottorato e seguenti la Prof.ssa Forlino ha identificato il difetto molecolare di alcuni pazienti affetti da OI contribuendo alla formulazione di un modello regionale per spiegare la correlazione genotipo/fenotipo per questa malattia genetica.

La Dott.ssa Forlino ha continuato l'utilizzo del modello murino da lei generato per le sue ricerche al suo rientro presso il Dipartimento di Biochimica dell'Università degli Studi di Pavia. In particolare ha completato uno studio volto a definire le basi della variabilità fenotipica caratteristica dell'OI usando tecniche di microarray e proteomica. Una caratteristica tipica del modello murino *BrtlIV* è la variabilità fenotipica; alcuni topi *BrtlIV* hanno fenotipo moderatamente severo ed altri letale, questa è una caratteristica propria dell'Osteogenesis Imperfecta umana. La Prof.ssa Forlino, al suo rientro al Dipartimento di Biochimica dell'Università di Pavia, ha iniziato a studiare le basi molecolari della variabilità fenotipica mantenendo una attiva collaborazione con il laboratorio della Dott.ssa Marini.

A questo scopo ha raccolto campioni di pelle, osso e polmoni da topi *Brtl* con fenotipo letale e non letale e da topi controllo ed ha seguito un duplice approccio.

Mediante microarray ha cominciato ad analizzare le diversità di espressione genica nel tessuto osseo che è il più colpito nell'OI. Ha utilizzato chips commerciali contenenti 188 diversi geni della matrice cellulare, e ha validato i dati ottenuti mediante PCR comparativa e Real-time PCR. Ha avviato una stazione per lo studio della Proteomica e cominciato a confrontare le mappe 2D di osso e polmone dei topi con diversi fenotipi clinici. Allo scopo di identificare le eventuali differenze di espressione proteica ha avviato una collaborazione con il gruppo del Prof. Pallini, Università di Siena, per le successive analisi di massa. Da questo studio sono stati identificati effetti intra oltre che extracellulari come potenziali modulatori del fenotipo clinico.

In particolare è stata la Prof.ssa Forlino ad introdurre e mettere a punto la tecnica di proteomica 2D presso il laboratorio di Pavia dopo un training presso il Laboratorio del Dott. Bini all'Università di Siena.

Sempre utilizzando il modello murino da lei generato la Prof.ssa ha realizzato uno studio volto allo sviluppo di una terapia cellulare intrauterina per la malattia Osteogenesis Imperfecta. L'uso del trapianto in utero di cellule staminali per la cura dell'Osteogenesis Imperfecta, usando topi transgenici GFP come donatori e topi *BrtlIV* come modelli di OI, ha dimostrato che, anche un modesto attecchimento di cellule staminali normali nell'osso, migliora le proprietà geometriche e meccaniche delle ossa grazie alla produzione di una discreta quantità di collagene normale e alla minore eterogeneità della matrice ossea attorno alle cellule del donatore normali rispetto a quelle endogene malate. Tale studio è stato pubblicato sulla prestigiosa rivista *Blood*. La continuazione di

tale ricerca, volta ad aumentare la percentuale di attecchimento delle cellule del donatore nell'osso dei topi Brtl.

Dal 2000 ad oggi la Dott.ssa Forlino ha mantenuto un'attiva collaborazione con il laboratorio della Dott.ssa Marini all'NIH di Bethesda, MD, USA, recandovisi anche personalmente per circa tre mesi all'anno.

Ciò le ha consentito di continuare la caratterizzazione del modello murino con tecniche al momento non disponibili presso il laboratorio di Pavia. In collaborazione con il laboratorio della dott.ssa Marini ha concluso uno studio volto a continuare la caratterizzazione del modello murino Brtl, in particolare tale nuova ricerca ha dimostrato che nel modello murino di OI esiste un disaccoppiamento tra attività degli osteoblasti ed attività degli osteoclasti e che ciò influenza la fragilità ossea del modello murino.

Utilizzando le cellule mesenchimali del modello Brtl la Prof.ssa Forlino ha dimostrato che nell'OI il differenziamento verso la linea osteogenica è compromesso a favore del differenziamento verso la linea adipocitaria. Grazie a studi in vivo la Prof.ssa Forlino ha dimostrato che tale alterazione può essere corretta con approccio farmacologico.

Più recentemente utilizzando fibroblasti primari del modello Brtl la prof.ssa Forlino ha testato la possibilità di curare l'OI mediante approccio di silenziamento genico allele specifico utilizzando siRNA.

Per prima la Prof Forlino usando modelli animali e cellule di pazienti ha individuato tra le cause della variabilità fenotipica nell'osteogenesis imperfecta la diversa modalità con cui le cellule sono in grado di rispondere allo stress determinato dall'accumulo di collagene di tipo I individuando un nuovo target terapeutico.

Nel 2013 la Prof.ssa Forlino ha aperto presso l'Università degli Studi di Pavia, uno stabulario per il modello D. rerio e sta attivamente utilizzando questo modello per screening farmacologici volti ad identificare nuove molecole per la cura di patologie ossee ereditarie e non.

Dal 2013 ad oggi la prof.ssa Forlino ha con successo caratterizzato il modello zebrafish dominante di osteogenesis imperfecta (Chihuahua) dimostrando l'utilità delle chaperonine chimiche come nuovo approccio farmacologico per la malattia. La creazione di diversi modelli zebrafish per le forme recessive di osteogenesis imperfecta sono incorso utilizzando la tecnica di editing genomico CRISPR/Cas9.

Il suo interesse e le sue competenze sull'Osteogenesis Imperfetta le hanno consentito di partecipare alla stesura di 6 reviews.

Deficienza di Prolidasi

Dal suo rientro in Italia al Dipartimento di Biochimica dell'Università di Pavia, dopo la fellowship di cinque anni svolta nel laboratorio della dott.ssa Joan C. Marini, la prof.ssa Forlino ha avviato anche una seconda linea di ricerca finalizzata ad un approfondimento della conoscenza della patofisiologia di una rara malattia connettivale, la Deficienza di Prolidasi. Ha messo a punto un sistema di screening per identificare le mutazioni in pazienti affetti da Deficienza di Prolidasi. Ha inoltre utilizzato i fibroblasti in colture a lungo termine dei pazienti PD per investigare le basi molecolari del fenotipo clinico di questi soggetti. Ha usato tecniche biochimiche e microscopiche. I risultati ottenuti hanno consentito di evidenziare l'attivazione di necrosi cellulare che potrebbe essere alla base delle gravi ulcere cutanee caratteristiche della patologia.

Ha messo a punto per questo studio anche una nuova metodica di elettroforesi capillare per la quantificazione di dipeptidi in matrici complesse quali medium di coltura, matrici extracellulari e lisati cellulari.

Ha iniziato una serie di studi in vitro ed in vivo per utilizzare l'inibitore della prolidasi suina e di eritrociti ovis ed umani, Cbz-Pro, come inibitore in vivo allo scopo di ottenere un modello murino della malattia ed avere quindi una ampia gamma di tessuti da analizzare ed impossibili da ottenere da pazienti umani per ovvie ragioni etiche. I risultati di questi studi hanno permesso di dimostrare che il Cbz-Pro è un inibitore vitale della prolidasi in fibroblasti umani dove entra rapidamente ed inibisce in modo competitivo l'enzima dando ai fibroblasti normali le stesse caratteristiche riscontrate in quelli patologici. L'inibitore iniettato nei topi non viene catabolizzato e riduce l'attività dell'enzima endogeno.

Per svolgere questa parte di ricerca la dott.ssa Forlino ha messo a punto una nuova metodica di elettroforesi capillare per l'identificazione del CBZ-Pro nelle urine di topo e per il dosaggio dell'attività prolidasica in ridotte quantità di sangue murino.

La Prof.ssa Forlino ha espresso e purificato la proteina umana ricombinante sia in cellule eucariotiche che in cellule procariotiche procedendo alla sua caratterizzazione.

L'enzima ricombinante nella sua forma wild type and in tre forme mutate è stato utilizzato per meglio definire la struttura della prolidasi e l'effetto di mutazioni sulla sua stabilità.

Grazie alla disponibilità del modello murino di deficienza di prolidasi, il topo dal/dal, la prof.ssa Forlino ha dimostrato il ruolo della prolidasi nello sviluppo osseo.

Anche nel caso di questa patologia la Dott.ssa Forlino è stata invitata a scrivere una review.

Displasia Diastrofica

La Dott.ssa Forlino si è occupata dell'analisi anche della malattia scheletrica Displasia Diastrofica (DTD), per la quale presso il Dipartimento di Biochimica dell'Università di Pavia e sfruttando le competenze acquisite a Bethesda ha generato il primo modello murino knock-in basato sul sistema di ricombinazione Cre-Lox precedentemente usato per il modello murino di OI. La Dott.ssa Forlino ha inserito nel gene endogeno murino del trasportatore del solfato DTDST la mutazione A386V presente in un paziente umano. Ha contribuito poi alla caratterizzazione biochimica, molecolare ed istologica del topo DTD ed allo sviluppo di terapie farmacologiche.

Le competenze biochimiche e molecolari acquisite hanno consentito alla Prof.ssa Forlino nel corso degli anni della sua attività di ricerca di contribuire ai seguenti studi:

- **Studio per la ricerca delle basi molecolari delle emorragie subaracnoidee:** nell'ambito dello studio degli effetti dell'equilibrio a livello dei tessuti connettivi tra proteasi ed inibitori delle proteasi si è occupata marginalmente di indagini biochimiche volte a evidenziare il possibile coinvolgimento dell' α_1 -antitripsina nello sviluppo di emorragie subaracnoidee in collaborazione con il Dipartimento di Neurochirurgia, Policlinico s. Matteo, Pavia
- **Studi in vitro per valutare la biocompatibilità di una nuova lega di $TiMo_{12}Zr_6Fe_2$ (P54):** la Prof.ssa Forlino ha svolto in collaborazione con il gruppo di Ortopedia del Prof. Cecilian, Policlinico S. Matteo di Pavia, una ricerca finalizzata a valutare le caratteristiche di biocompatibilità di una nuova lega di titanio ($TiMo_{12}Zr_6Fe_2$) usata per impianti ortopedici. Per questo studio ha utilizzato fibroblasti cutanei ed osteoblasti ottenuti da biopsie ossee di individui sani. Ha coltivato le cellule in presenza o in assenza di dischetti composti di questa lega ed ha poi valutato la crescita cellulare, l'espressione genica, la sintesi di collagene e la morfologia cellulare. I risultati hanno indicato che la lega ha caratteristiche di buona biocompatibilità e risulta un promettente materiale per gli impianti ortopedici
- **Studio sui possibili effetti dell'Emdogain nelle malattie parodontali.** La Prof.ssa Forlino in collaborazione con il gruppo del Prof. Cattaneo del Dipartimento di Parodontologia,

Policlinico S. Matteo Pavia, ha analizzato l'effetto dell'Enamel, un complesso di tessuto bioceramico capace di riflettere l'attività cellulare e molecolare durante l'organogenesi, sulla proliferazione e differenziazione di fibroblasti da legamento parodontale in vitro. A tale scopo ha utilizzato l'Emdogain, una sostanza commerciale costituita da alcune proteine idrofobiche della famiglia delle amelogenine di elevato peso molecolare, in grado di aggregarsi e diventare insolubili a pH e temperatura fisiologici. Ha coltivato i fibroblasti in presenza ed in assenza di Emdogain andando a valutare la proliferazione e la morfologia cellulare. I dati raccolti hanno permesso di concludere che l'Emdogain stimola la proliferazione cellulare e soprattutto favorisce il differenziamento dei fibroblasti in cementoblasti, questo sicuramente avrebbe effetti positivi sul riparo tissutale nelle malattie parodontali

- **Studio di alcune proprietà del collagene di Tipo I e II.** La Prof.ssa Forlino ha attivamente collaborato con un altro membro del Dip. Di Biochimica, il Prof. R. Tenni per studiare gli effetti dei residui ionici sulla stabilità e capacità di aggregazione della tripla elica collagenica. A tale scopo i collagene I e II ed i loro peptidi ottenuti mediante taglio con BrCN sono stati chimicamente modificati mediante N-metilazione o N-acetilazione. I risultati hanno evidenziato che non ci sono significativi effetti sulla stabilità della conformazione a tripla elica dovuti a queste modificazioni
- **Studio delle caratteristiche e proprietà di piccoli proteoglicani di matrice.** La Prof.ssa Forlino si è occupata di generare i costrutti per la decorina ed il biglicano umani ricombinanti e di trasferirli nelle cellule della linea tumorale 8701-BC e nelle cellule CHO.
- **Studio di modelli murini trasgenici e doppi trasgenici per i geni Lbr e DHCR14.** La Prof.ssa Forlino, data la sua esperienza nell'analisi dei modelli murini con malattie scheletriche, si è occupata dello studio del fenotipo osseo di tali topi con particolare attenzione alla valutazione istologica della piastra di crescita.
- **De la Chapelle Dysplasia** La Prof.ssa Forlino ha contribuito all'identificazione di un nuovo difetto molecolare nel gene per il trasportatore del solfato SLC26A2 responsabile della displasia scheletrica "de la Chapelle".
- **Caratterizzazione biochimica e molecolare di alcuni geni coinvolti in patologie ereditarie umane.** La Prof.ssa Forlino, in collaborazione con il gruppo della Prof.ssa Zuffardi, si è occupata dello studio di espressione dei seguenti geni FANCL, TREX1 (P4), PRKACB, PRKAR1A e SOX9.
- **Analisi di espressione genica in linee tumorali.** In collaborazione con il gruppo della Prof. Scovassi, la prof.ssa forlino si è occupata dell'analisi di espressione di marker autofagici ed apoptotici in alcune linee tumorali.
- Le competenze acquisite sulle cellule staminali hanno consentito alla Prof.ssa forlino di essere invitata a commentare il loro ruolo nel riparo di tessuto cartilagineo.

Inviti a Conferenze internazionali

1. Antonella Forlino.

Maturation or homozygosity modulates OI phenotype in Brl mice.

9th International Meeting on Osteogenesis Imperfecta, June 13-16, 2005; Annapolis, MS, USA

2. Antonella Forlino

Prolidase and Prolidase Deficiency: An overview on the characterization of the enzyme involved in Proline recycling and on the effects of its mutations.

2nd Proline Symposium: Proline Metabolism in Health and diseases, September 10-11 2007, Frederick, MD, USA

3. Antonella Forlino

Homozygosity for a COL1A1 point mutation in mice-New types and new approaches to OI.
Research Conference on OI, April 27-29 2008, Chicago, USA

4. Antonella Forlino
IUT treatment for OI using BrtlIV knock in mouse model and proliferation, differentiation and homing capacity of MSCs from BrtlIV mice.
10th International Conference on OI, October 15-18 2008, Ghent, Belgium

5. Antonella Forlino
Osteogenesis Imperfecta
1st Advantages in Rare Bone Disease Conference October 22-24 2008, Washington, MD, USA

6. Besio R., Gioia R., Maruelli S., Tonelli F., Rossi A., Forlino A.
Prolidase in health and disease.
Conference on Analytical methods to study oxidative damage, antioxidants and drugs ,
Euroregional Center of Pharmacy, Medical University of Bialystok, 4-7 June 2015, Bialystok,
Poland.

7. Antonella Forlino
Gene-cell therapy approaches in the treatment of osteogenesis imperfecta
British Society for Matrix Biology/ Bone Research Society Join Meeting, 1st-3rd September 2015,
Edinburgh, UK.

8. Antonella Forlino
Gene-cell therapy approaches in the treatment of skeletal diseases
ECTS PhD TRAINING 13-16 September 2015, Certosa di Pontignano, University of Siena,
Tuscany, Italy.

9. Antonella Forlino
From zebrafish collagen I analysis to the use of zebrafish osteogenesis imperfect model for drug
screening.
7th Annual Meeting of the EFOR network, 7th - 8th March 2016, Paris, France.

10. Antonella Forlino
Zebrafish as model system in bone formation. .
43rd Annual European Calcified Tissue Society Congress (ECTS), 14th -17th May 2016, Rome,
Italy.

11. Roberta Besio, Roberta Gioia, Silvia Maruelli, Francesca Tonelli, Luca Bini, Joan Marini, Ken
Kozloff, Paul Courke, Valerie Trichet, Antonio Rossi, Antonella Forlino
Osteogenesis Imperfecta: not only an extracellular matrix disease.
2nd MBE (Matrix Biology Europe) Conference, Athens-Greece, 11-14 June 2016

12. R. Besio, R. Gioia, F. Tonelli, I. Ceppi, L. Leoni, L. Ofori Atta, A. Rossi, A. Forlino
Bone cells in health and disease
8th International Conference on Children's Bone Health, 10-13 June 2017, Wurzburg, Germany.

13. Antonella Forlino
Targeting Cellular Stress in Osteogenesis Imperfecta Zebrafish Models Ameliorates Bone
Phenotype

Collagen- Gordon Research Conference, 16-21 June 2017, Colby-Sawyer College, New London, NH, USA

Inviti a Conferenze Nazionali

1. GOTTE LECTURE: Antonella Forlino

Osteogenesis Imperfecta: Use of the BrlIV Murine Model to Better Understand the Molecular Basis of OI and to Develop New Therapeutic Approaches
XXVIII NATIONAL MEETING OF THE ITALIAN SOCIETY FOR THE STUDY OF CONNECTIVE TISSUES (SISC), 6-7 Nov, 2008, Pavia, Italy

2. Antonella Forlino

Understanding the phenotypic variability of Osteogenesis Imperfecta and developing new therapeutic approaches using the knock in murine model BrlIV.
4th Annual National Conference, Italian Proteomic Association, June 22-25 2009, Milan, Italy

3. R. Gioia, R. Besio, S. Maruelli, F. Tonelli, G. Iula, E. Fucci, R. Tenni, A. Rossi, A. Forlino

Animal models to understand the pathophysiology of skeletal disorders
XXXV NATIONAL MEETING OF THE ITALIAN SOCIETY FOR THE STUDY OF CONNECTIVE TISSUES (SISC), 15-17 October, 2015 Palermo, Italy

4. R. Besio, F. Tonelli, R. Gioia, L. Leoni, S. Cotti, A. Rossi, A. Forlino

Targeting cellular stress in OI ameliorates bone phenotype
XXXV NATIONAL MEETING OF THE ITALIAN SOCIETY FOR THE STUDY OF CONNECTIVE TISSUES (SISC), 29-30 Sept, 2017, Como, Italy

5. Antonella Forlino

Rare Bone Diseases

Fellows Day, SIOMMMS, Società Italiana dell'osteoporosi, del metabolismo minerale e delle malattie dello scheletro, 18th Oct, 2017, Bologna Italy

Awards

1. Research Award

FORUM in Bone & Mineral Research 3rd Meeting, June 13-14 2006, Torino, Italy

2. Young Investigator Research Award

International Skeletal Dysplasia Society ISDS Conference 2015, 29 July-1 August, 2015, Istanbul Turkey

Antonella Forlino

Altered cytoskeleton organization affects the phenotype of Brl mice, model for classical osteogenesis imperfect.

Finanziamenti come Coordinatore

2000 Progetto Giovani Ricercatori

Coordinator

2001/2002 American OI Foundation

Coordinator

2006-2007 MIUR-PRIN *In utero cell therapy approach for Osteogenesis Imperfecta using the OI knock-in murine model BrtlIV* (50000,00 euro)

Coordinator

2008-2009 MIUR-PRIN *Cell Therapy using mesenchymal stem cells enriched bone marrow and evaluation of the fracture healing process in the mouse model of Osteogenesis Imperfecta BrtlIV*. (51264,00 euro)

Coordinator

2007-2010 Fondazione Cariplo *Trapianto in utero di cellule staminali per la cura dell'Osteogenesis Imperfecta usando il modello murino knock-in BrtlIV*. (310000,00 euro)

Coordinator

2012 AFM-Telethon *Combined gene-cellular therapeutic approach for the treatment of Classical Osteogenesis Imperfecta* (25000,00 euro)

Coordinator

2013-2017 Fondazione Cariplo *Endoplasmic Reticulum stress in osteogenesis imperfecta: a potential therapeutic target* (487010,00 euro)

Coordinator

2013-2017 Fondazione Telethon *Targeting ER stress to treat osteogenesis imperfecta* (321700,00 euro)

Coordinator

2014 Care4BrittleBones Foundation-The Netherlands *Gene/cellular therapy approach to treat dominant form of Osteogenesis Imperfecta* (26000,00 euro)

Coordinator

2015 Fondazione Telethon *Understanding the molecular mechanisms causing osteogenesis imperfecta type XIV due to loss-of-function-in TMEM38B* (47350,00 euro)

Coordinator

Finanziamenti come responsabile locale

2011-2013 Fondazione Cariplo *Sintesi di una macromolecola brush-like con architettura e proprietà meccaniche biomimetiche ottimizzate* (659000,00 euro)

Substituting Principal Investigator for The UNIPV Unit

Finanziamenti come Key Person di Unità locale

2007-2010 European Project FP6 "EuroGrowth LSHM-CT-2007-037471

2013-2018 European Community, FP7, 'Sybil' project (grant No. 602300)

Membro di Associazioni Scientifiche

La Prof Forlino è membro delle seguenti associazioni scientifiche:

European Society of Connective Tissue ECTS
Società Italiana di Biochimica (SIB)
Società Italiana per lo studio del Connettivo (SISC) –VicePresident

Attività come membro di Associazioni di pazienti

La Prof Forlino è membro dello Scientific Advisory Board delle seguenti Associazioni di pazienti di Osteogenesis Imperfecta

1. Osteogenesis Imperfecta European Federation (OIFE) (<https://www.oife.org/en/projects/oife-magazine/323-oife-magazine-1-2018>)
2. Care for Brittle Bones (C4BB) (<http://care4brittlebones.org/en/research-menu/research-policy-menu>)
3. Associazione Italiana dei Pazienti affetti da Osteogenesis Imperfecta ASITOI (<http://www.asitoi.org/comitato-scientifico/>)

Attività di Revisore

È revisore di articoli su numerose riviste Peer Reviewed (Blood, Human Molecular Genetics, Human Mutation, International J of Cancer, Journal of Bone and Mineral Research, European J of Clinical Investigation, Archives of Medical Research, BMC Musculoskeletal Disorders, Amino Acids, Clinica Chimica Acta) e per Grant nazionali (Miur) ed internazionali (Wellcome Trust and Medical Research Scotland).

CURRICULUM DELL'ATTIVITA' DIDATTICA DELLA PROF.SSA ANTONELLA FORLINO

Affidamento di Insegnamenti

Attuali

dal 2009/10 ad oggi

- Insegnamento del corso di Biochimica in lingua inglese, Facoltà Medicine and Surgery- Corso Harvey-SSD BIO/10

Dal 2010/11 ad oggi

- Biochimica Patologica, nel corso Biochimica e Biologia Cellulare, Biotecnologie Medico Farmaceutiche (LM)

Dal 2016/17 ad oggi

- Insegnamento del corso di Biochimica in lingua italiana, Facoltà Medicina e Chirurgia- Corso Golgi-SSD BIO/10

Passati

2001-2008 :

- Insegnamento di Laboratorio di Biochimica 4 (C.L. Medicina e Chirurgia)- SSD BIO/10, Facoltà di Medicina e Chirurgia

2001-2011

- Insegnamento di Biochimica II e Laboratorio (C.L. Interfacoltà in Biotecnologie)- SSD BIO/10

2001-2014

- Insegnamento di Chimica Biologica (C.L. Infermiere Triennale, Vigevano), Facoltà di Medicina e Chirurgia

2001-2012

- Insegnamento di Patologia Genetica nella Scuola di Specialità di Biochimica Clinica Indirizzo analitico, tecnologico e diagnostico

2003/04-2004/05:

- Insegnamento di Biochimica della Nutrizione (C.L. Triennale S.T.P.A.- Indirizzo Nutraceutico), Facoltà di Farmacia

Componente di commissione d'esame per il corso di Chimica Biochimica nel Corso di Laurea Interfacoltà di Scienze Motorie, Corso di laurea in Educazione Fisica e Tecnica Sportiva a partire dall'Anno Accademico 2001/2002.

Partecipazione a commissioni di Laurea in Biotecnologie, Farmacia e CTF.

Impegni istituzionali

Membro del Senato Accademico nel triennio 2015-2018

Attività integrative

2001-2003: **Attività di tutorato personalizzato** per gli studenti del corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Attività tutoriale per la stesura come Relatore di tesi di Laurea in Biotecnologie, Farmacia e CTF.

Attività tutoriale nei confronti di studenti e laureandi in Scienze Biologiche, Medicina e Chirurgia, Biotecnologie, Farmacia.

PUBBLICAZIONI

DELLA PROF.SSA FORLINO ANTONELLA (1993-2018)

- 1: Besio R, Iula G, Garibaldi N, Cipolla L, Sabbioneda S, Biggiogera M, Marini JC, Rossi A, **Forlino A**. 4-PBA ameliorates cellular homeostasis in fibroblasts from osteogenesis imperfecta patients by enhancing autophagy and stimulating protein secretion. *Biochim Biophys Acta*. 2018 May;1864 (5 Pt A):1642-1652. doi:10.1016/j.bbadis.2018.02.002
- 2: Fiedler IAK, Schmidt FN, Wölfel EM, Plumeyer C, Milovanovic P, Gioia R, Tonelli F, Bale HA, Jähn K, Besio R, **Forlino A**, Busse B. Severely impaired bone material quality in Chihuahua zebrafish resembles classical dominant human osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2018 Apr 17. doi: 10.1002/jbmr.3445.
- 3: Gagliardi A, Besio R, Carnemolla C, Landi C, Armini A, Aglan M, Otaify G, Temtamy SA, **Forlino A**, Bini L, Bianchi L. Cytoskeleton and nuclear lamina affection in recessive osteogenesis imperfecta: A functional proteomics perspective. *J Proteomics*. 2017 Sep 7;167:46-59. doi: 10.1016/j.jprot.2017.08.007. Epub 2017 Aug 9. PubMed PMID: 28802583; PubMed Central PMCID: PMC5584732.
- 4: Marini JC, **Forlino A**, Bächinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, Fassier F, Fratzi-Zelman N, Kozloff KM, Krakow D, Montpetit K, Semler O. Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Aug 18;3:17052. doi: 10.1038/nrdp.2017.52. Review. PubMed PMID: 28820180
- 5: Gioia R, Tonelli F, Ceppi I, Biggiogera M, Leikin S, Fisher S, Tenedini E, Yorgan TA, Schinke T, Tian K, Schwartz JM, Forte F, Wagener R, Villani S, Rossi A, **Forlino A**. The chaperone activity of 4PBA ameliorates the skeletal phenotype of Chihuahua, a zebrafish model for dominant osteogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet*. 2017 May 5. doi: 10.1093/hmg/ddx171. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28475764.
- 6: Vetro A, Savasta S, Russo Raucci A, Cerqua C, Sartori G, Limongelli I, **Forlino A**, Maruelli S, Perucca P, Vergani D, Mazzini G, Mattevi A, Stivala LA, Salviati L, Zuffardi O. MCM5: a new actor in the link between DNA replication and Meier-Gorlin syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2017 Feb 15. doi: 10.1038/ejhg.2017.5. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28198391.
- 7: Gistelinc C, Gioia R, Gagliardi A, Tonelli F, Marchese L, Bianchi L, Landi C, Bini L, Huysseune A, Witten PE, Staes A, Gevaert K, De Rucker N, Menten B, Malfait F, Leikin S, Carra S, Tenni R, Rossi A, De Paepe A, Coucke P, Willaert A, **Forlino A**. Zebrafish Collagen Type I: Molecular and Biochemical Characterization of the Major Structural Protein in Bone and Skin. *Sci Rep*. 2016 Feb 15;6:21540. doi: 10.1038/srep21540. PubMed PMID: 26876635; PubMed Central PMCID: PMC4753508.
- 8: Adışen E, Erduran FB, Ezgü FS, Kasapkara ÇS, Besio R, **Forlino A**, Gürer MA. A Rare Cause of Lower Extremity Ulcers: Prolidase Deficiency. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016 Mar;15(1):86-91. doi: 10.1177/1534734615619550. Epub 2015 Dec 4. PubMed PMID: 26637345.
- 9: **Forlino A**, Marini JC. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2015 Nov 2. pii: S0140-6736(15)00728-X. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00728-X. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 26542481.

10: Bianchi L, Gagliardi A, Maruelli S, Besio R, Landi C, Gioia R, Kozloff KM, Khoury BM, Coucke PJ, Symoens S, Marini JC, Rossi A, Bini L, **Forlino A**. Altered cytoskeletal organization characterized lethal but not surviving *Brtl*^{+/-} mice: insight on phenotypic variability in osteogenesis imperfecta. *Hum Mol Genet*. 2015 Nov 1;24(21):6118-33. doi: 10.1093/hmg/ddv328. Epub 2015 Aug 11. PubMed PMID: 26264579; PubMed Central PMCID: PMC4607742.

11: Monti L, Paganini C, Lecci S, De Leonardis F, Hay E, Cohen-Solal M, Villani S, Superti-Furga A, Tenni R, **Forlino A**, Rossi A. N-acetylcysteine treatment ameliorates the skeletal phenotype of a mouse model of diastrophic dysplasia. *Hum Mol Genet*. 2015 Oct 1;24(19):5570-80. doi: 10.1093/hmg/ddv289. Epub 2015 Jul 23. PubMed PMID: 26206888.

12: Lubick KJ, Robertson SJ, McNally KL, Freedman BA, Rasmussen AL, Taylor RT, Walts AD, Tsuruda S, Sakai M, Ishizuka M, Boer EF, Foster EC, Chiramel AI, Addison CB, Green R, Kastner DL, Katze MG, Holland SM, **Forlino A**, Freeman AF, Boehm M, Yoshii K, Best SM. Flavivirus Antagonism of Type I Interferon Signaling Reveals Prolidase as a Regulator of IFNAR1 Surface Expression. *Cell Host Microbe*. 2015 Jul 8;18(1):61-74. doi: 10.1016/j.chom.2015.06.007. PubMed PMID: 26159719; PubMed Central PMCID: PMC4505794.

13: Vetro A, Iascone M, Limongelli I, Ameziane N, Gana S, Della Mina E, Giussani U, Ciccone R, **Forlino A**, Pezzoli L, Rooimans MA, van Essen AJ, Messa J, Rizzuti T, Bianchi P, Dorsman J, de Winter JP, Lalatta F, Zuffardi O. Loss-of-Function FANCL Mutations Associate with Severe Fanconi Anemia Overlapping the VACTERL Association. *Hum Mutat*. 2015 May;36(5):562-8. doi: 10.1002/humu.22784. Epub 2015 Apr 7. PubMed PMID: 25754594.

14: Besio R, Maruelli S, Gioia R, Villa I, Grabowski P, Gallagher O, Bishop NJ, Foster S, De Lorenzi E, Colombo R, Diaz JL, Moore-Barton H, Deshpande C, Aydin HI, Tokatli A, Kwiek B, Kasapkara CS, Adisen EO, Gurer MA, Di Rocco M, Phang JM, Gunn TM, Tenni R, Rossi A, **Forlino A**. Lack of prolidase causes a bone phenotype both in human and in mouse. *Bone*. 2015 Mar;72:53-64. doi: 10.1016/j.bone.2014.11.009. Epub 2014 Nov 20. PubMed PMID: 25460580.

15: DiFrancesco JC, Novara F, Zuffardi O, **Forlino A**, Gioia R, Cossu F, Bolognesi M, Andreoni S, Saracchi E, Frigeni B, Stellato T, Tolnay M, Winkler DT, Remida P, Isimbaldi G, Ferrarese C. TREX1 C-terminal frameshift mutations in the systemic variant of retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Neurol Sci*. 2015 Feb;36(2):323-30. doi: 10.1007/s10072-014-1944-9. Epub 2014 Sep 12. PubMed PMID: 25213617.

16: Besio R, **Forlino A**. New frontiers for dominant osteogenesis imperfecta treatment: gene/cellular therapy approaches. *Advances in Regenerative Biology* 2015, 2: 27964 - <http://dx.doi.org/10.3402/arb.v2.27964>.

17: De Leonardis F, Monti L, Gualeni B, Tenni R, **Forlino A**, Rossi A. Altered signaling in the G1 phase deregulates chondrocyte growth in a mouse model with proteoglycan undersulfation. *J Cell Biochem*. 2014 Oct;115(10):1779-86. doi: 10.1002/jcb.24844. PubMed PMID: 24820054; PubMed Central PMCID: PMC4262066.

18: **Forlino A**, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, Zuffardi O. PRKACB and Carney complex. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1065-7. doi: 10.1056/NEJMc1309730. Epub 2014 Feb 26. PubMed PMID: 24571725.

19: Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, Ronchi CL, Wieland T, Sbiera S, Faucz FR, Schaak K, Schmittfull A, Schwarzmayer T, Barreau O, Vezzosi D, Rizk-Rabin M, Zabel U, Szarek E, Salpea P, **Forlino A**, Vetro A, Zuffardi O, Kisker C, Diener S,

Meitinger T, Lohse MJ, Reincke M, Bertherat J, Strom TM, Allolio B. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1019-28. doi: 10.1056/NEJMoa1310359. Epub 2014 Feb 26. PubMed PMID: 24571724; PubMed CentralPMCID: PMC4727447.

20: Salpea P, Horvath A, London E, Fauz FR, Vetro A, Levy I, Gourgari E, Dauber A, Holm IA, Morrison PJ, Keil MF, Lyssikatos C, Smith ED, Sanidad MA, Kelly JC, Dai Z, Mowrey P, Forlino A, Zuffardi O, Stratakis CA. Deletions of the PRKAR1A locus at 17q24.2-q24.3 in Carney complex: genotype-phenotype correlations and implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):E183-8. doi: 10.1210/jc.2013-3159. Epub 2013 Dec 20. PubMed PMID: 24170103; PubMed Central PMCID: PMC3879675.

21: Rousseau J, Gioia R, Layrolle P, Lieubeau B, Heymann D, Rossi A, Marini JC, Trichet V, Forlino A. Allele-specific Col1a1 silencing reduces mutant collagen in fibroblasts from Brtl mouse, a model for classical osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet*. 2014 May;22(5):667-74. doi: 10.1038/ejhg.2013.198. Epub 2013 Sep 11. PubMed PMID: 24022296; PubMed Central PMCID: PMC3992561.

22: Aredia F, Giansanti V, Mazzini G, Savio M, Ortiz LM, Jaadane I, Zaffaroni N, Forlino A, Torriglia A, Scovassi AI. Multiple effects of the Na(+)/H (+) antiporter inhibitor HMA on cancer cells. *Apoptosis*. 2013 Dec;18(12):1586-98. doi: 10.1007/s10495-013-0898-3. PubMed PMID: 23996609.

23: Besio R, Gioia R, Cossu F, Monzani E, Nicolis S, Cucca L, Profumo A, Casella L, Tenni R, Bolognesi M, Rossi A, Forlino A. Kinetic and structural evidences on human prolidase pathological mutants suggest strategies for enzyme functional rescue. *PLoS One*. 2013;8(3):e58792. doi: 10.1371/journal.pone.0058792. Epub 2013 Mar 13. PubMed PMID: 23516557; PubMed Central PMCID: PMC3596340.

24: Caselli D, Cimaz R, Besio R, Rossi A, De Lorenzi E, Colombo R, Cantarini L, Riva S, Spada M, Forlino A, Aricò M. Partial Rescue of Biochemical Parameters After Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with Prolidase Deficiency Due to Two Novel PEPD Mutations. *JIMD Rep*. 2012;3:71-7. doi: 10.1007/8904_2011_62. Epub 2011 Sep 27. PubMed PMID: 23430876; PubMed Central PMCID: PMC3509862.

25: Gualeni B, de Vernejoul MC, Marty-Morieux C, De Leonardis F, Franchi M, Monti L, Forlino A, Houillier P, Rossi A, Geoffroy V. Alteration of proteoglycan sulfation affects bone growth and remodeling. *Bone*. 2013 May;54(1):83-91. doi: 10.1016/j.bone.2013.01.036. Epub 2013 Jan 28. PubMed PMID: 23369989; PubMed Central PMCID: PMC3607217.

26: Giansanti V, Rodriguez GE, Savoldelli M, Gioia R, Forlino A, Mazzini G, Pennati M, Zaffaroni N, Scovassi AI, Torriglia A. Characterization of stress response in human retinal epithelial cells. *J Cell Mol Med*. 2013 Jan;17(1):103-15. doi: 10.1111/j.1582-4934.2012.01652.x. Epub 2012 Dec 4. PubMed PMID: 23205553; PubMed Central PMCID: PMC3823140.

27: Besio R, Baratto MC, Gioia R, Monzani E, Nicolis S, Cucca L, Profumo A, Casella L, Basosi R, Tenni R, Rossi A, Forlino A. A Mn(II)-Mn(II) center in human prolidase. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jan;1834(1):197-204. doi: 10.1016/j.bbapap.2012.09.008. Epub 2012 Sep 19. PubMed PMID: 22999980.

28: Bianchi L, Gagliardi A, Gioia R, Besio R, Tani C, Landi C, Cipriano M, Gimigliano A, Rossi A, Marini JC, **Forlino A***, Bini L. Differential response to intracellular stress in the skin from osteogenesis imperfecta Brtl mice with lethal and non lethal phenotype: a proteomic approach. *J Proteomics*. 2012 Aug 3;75(15):4717-33. doi: 10.1016/j.jprot.2012.01.038. Epub 2012 Feb 18. PubMed PMID: 22846432. * Corresponding Author.

29: Marini JC, **Forlino A**. Replenishing cartilage from endogenous stem cells. *N Engl J Med*. 2012 Jun 28;366(26):2522-4. doi: 10.1056/NEJMcibr1204283. PubMed PMID: 22738103.

30: Mertz EL, Facchini M, Pham AT, Gualeni B, De Leonardis F, Rossi A, **Forlino A**. Matrix disruptions, growth, and degradation of cartilage with impaired sulfation. *J Biol Chem*. 2012 Jun 22;287(26):22030-42. doi: 10.1074/jbc.M110.116467. Epub 2012 May 3. PubMed PMID: 22556422; PubMed Central PMCID: PMC3381162.

31: Nizon M, Huber C, De Leonardis F, Merrina R, **Forlino A**, Fradin M, Tuysuz B, Abu-Libdeh BY, Alanay Y, Albrecht B, Al-Gazali L, Basaran SY, Clayton-Smith J, Désir J, Gill H, Greally MT, Koparir E, van Maarle MC, MacKay S, Mortier G, Morton J, Sillence D, Vilain C, Young I, Zerres K, Le Merrer M, Munnich A, Le Goff C, Rossi A, Cormier-Daire V. Further delineation of CANT1 phenotypic spectrum and demonstration of its role in proteoglycan synthesis. *Hum Mutat*. 2012 Aug;33(8):1261-6. doi: 10.1002/humu.22104. Epub 2012 May 22. PubMed PMID: 22539336; PubMed Central PMCID: PMC3427906.

32: Gioia R, Panaroni C, Besio R, Palladini G, Merlini G, Giansanti V, Scovassi IA, Villani S, Villa I, Villa A, Vezzoni P, Tenni R, Rossi A, Marini JC, **Forlino A**. Impaired osteoblastogenesis in a murine model of dominant osteogenesis imperfecta: a new target for osteogenesis imperfecta pharmacological therapy. *Stem Cells*. 2012 Jul;30(7):1465-76. doi: 10.1002/stem.1107. PubMed PMID: 22511244; PubMed Central PMCID: PMC3459187.

33: Besio R, Monzani E, Gioia R, Nicolis S, Rossi A, Casella L, **Forlino A**. Improved prolidase activity assay allowed enzyme kinetic characterization and faster prolidase deficiency diagnosis. *Clin Chim Acta*. 2011 Sep 18;412(19-20):1814-20. doi: 10.1016/j.cca.2011.06.011. Epub 2011 Jun 15. PubMed PMID: 21699887.

34: **Forlino A**, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New perspectives on osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun 14;7(9):540-57. doi: 10.1038/nrendo.2011.81. Review. PubMed PMID: 21670757; PubMed Central PMCID: PMC3443407.

35: Vetro A, Ciccone R, Giorda R, Patricelli MG, Della Mina E, **Forlino A**, Zuffardi O. XX males SRY negative: a confirmed cause of infertility. *J Med Genet*. 2011 Oct;48(10):710-2. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100036. Epub 2011 Jun 7. PubMed PMID: 21653197; PubMed Central PMCID: PMC3178810.

36: Monti E, Mottes M, Frascini P, Brunelli P, **Forlino A**, Venturi G, Doro F, Perlini S, Cavarzere P, Antoniazzi F. Current and emerging treatments for the management of osteogenesis imperfecta. *Ther Clin Risk Manag*. 2010 Sep 7;6:367-81. PubMed PMID: 20856683; PubMed Central PMCID: PMC2940745.

37: Gualeni B, Facchini M, De Leonardis F, Tenni R, Cetta G, Viola M, Passi A, Superti-Furga A, **Forlino A**, Rossi A. Defective proteoglycan sulfation of the growth plate zones causes reduced chondrocyte proliferation via an altered Indian hedgehog signalling. *Matrix Biol*. 2010 Jul;29(6):453-60. doi: 10.1016/j.matbio.2010.05.001. Epub 2010 May 11. PubMed PMID: 20470884.

38: Besio R, Alleva S, **Forlino A**, Lupi A, Meneghini C, Minicozzi V, Profumo A, Stellato F, Tenni R, Morante S. Identifying the structure of the active sites of human recombinant prolydase. *Eur Biophys J*. 2010 May;39(6):935-45. doi: 10.1007/s00249-009-0459-4. Epub 2009 May 5. PubMed PMID: 19415262.

39: Panaroni C, Gioia R, Lupi A, Besio R, Goldstein SA, Kreider J, Leikin S, Vera JC, Mertz EL, Perilli E, Baruffaldi F, Villa I, Farina A, Casasco M, Cetta G, Rossi A, Frattini A, Marini JC, Vezzoni P, **Forlino A**. In utero transplantation of adult bone marrow decreases perinatal lethality and rescues the bone phenotype in the knockin murine model for classical, dominant osteogenesis imperfecta. *Blood*. 2009 Jul 9;114(2):459-68. doi: 10.1182/blood-2008-12-195859. Epub 2009 May 4. PubMed PMID: 19414862; PubMed Central PMCID: PMC2714216.

40: Bonafé L, Hästbacka J, de la Chapelle A, Campos-Xavier AB, Chiesa C, **Forlino A**, Superti-Furga A, Rossi A. A novel mutation in the sulfate transporter gene SLC26A2 (DTDST) specific to the Finnish population causes de la Chapelle dysplasia. *J Med Genet*. 2008 Dec;45(12):827-31. doi: 10.1136/jmg.2007.057158. Epub 2008 Aug 15. PubMed PMID: 18708426; PubMed Central PMCID: PMC4361899.

41: Uveges TE, Collin-Osdoby P, Cabral WA, Ledgard F, Goldberg L, Bergwitz C, **Forlino A**, Osdoby P, Gronowicz GA, Marini JC. Cellular mechanism of decreased bone in Brtl mouse model of OI: imbalance of decreased osteoblast function and increased osteoclasts and their precursors. *J Bone Miner Res*. 2008 Dec;23(12):1983-94. doi: 10.1359/jbmr.080804. PubMed PMID: 18684089; PubMed Central PMCID: PMC2686922.

42: Raspanti M, Viola M, **Forlino A**, Tenni R, Gruppi C, Tira ME. Glycosaminoglycans show a specific periodic interaction with type I collagen fibrils. *J Struct Biol*. 2008 Oct;164(1):134-9. doi: 10.1016/j.jsb.2008.07.001. Epub 2008 Jul 10. PubMed PMID: 18664384.

43: Sweeney SM, Orgel JP, Fertala A, McAuliffe JD, Turner KR, Di Lullo GA, Chen S, Antipova O, Perumal S, Ala-Kokko L, **Forlino A**, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC, San Antonio JD. Candidate cell and matrix interaction domains on the collagen fibril, the predominant protein of vertebrates. *J Biol Chem*. 2008 Jul 25;283(30):21187-97. doi: 10.1074/jbc.M709319200. Epub 2008 May 15. PubMed PMID: 18487200; PubMed Central PMCID: PMC2475701.

44: Lupi A, Tenni R, Rossi A, Cetta G, **Forlino A**. Human prolydase and prolydase deficiency: an overview on the characterization of the enzyme involved in proline recycling and on the effects of its mutations. *Amino Acids*. 2008 Nov;35(4):739-52. doi: 10.1007/s00726-008-0055-4. Epub 2008 Mar 14. Review. PubMed PMID: 18340504.

45: Pucci-Minafra I, Cancemi P, Di Cara G, Minafra L, Feo S, **Forlino A**, Tira ME, Tenni R, Martini D, Ruggeri A, Minafra S. Decorin transfection induces proteomic and phenotypic modulation in breast cancer cells 8701-BC. *Connect Tissue Res*. 2008;49(1):30-41. doi: 10.1080/03008200701820443. PubMed PMID: 18293176.

46: Pecora F, **Forlino A**, Gualeni B, Lupi A, Giorgetti S, Marchese L, Stoppini M, Tenni R, Cetta G, Rossi A. A quantitative and qualitative method for direct 2-DE analysis of murine cartilage. *Proteomics*. 2007 Nov;7(21):4003-7. PubMed PMID: 17960732.

47: **Forlino A**, Kuznetsova NV, Marini JC, Leikin S. Selective retention and degradation of molecules with a single mutant alpha1(I) chain in the Brtl IV mouse model of OI. *Matrix Biol.* 2007 Oct;26(8):604-14. Epub 2007 Jun 27. PubMed PMID: 17662583.

48: Di Rocco M, Fantasia AR, Taro M, Loy A, **Forlino A**, Martini A. Systemic lupus erythematosus-like disease in a 6-year-old boy with prolidase deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2007 Oct;30(5):814. Epub 2007 Jun 14. PubMed PMID: 17570078.

49: **Forlino A**, Tani C, Rossi A, Lupi A, Campari E, Gualeni B, Bianchi L, Armini A, Cetta G, Bini L, Marini JC. Differential expression of both extracellular and intracellular proteins is involved in the lethal or nonlethal phenotypic variation of BrtlIV, a murine model for osteogenesis imperfecta. *Proteomics.* 2007 Jun;7(11):1877-91. PubMed PMID: 17520686.

50: Wassif CA, Brownson KE, Sterner AL, **Forlino A**, Zerfas PM, Wilson WK, Starost MF, Porter FD. HEM dysplasia and ichthyosis are likely laminopathies and not due to 3beta-hydroxysterol Delta14-reductase deficiency. *Hum Mol Genet.* 2007 May 15;16(10):1176-87. Epub 2007 Apr 2. PubMed PMID: 17403717.

51: Lupi A, Rossi A, Campari E, Pecora F, Lund AM, Elcioglu NH, Gultepe M, Di Rocco M, Cetta G, **Forlino A**. Molecular characterisation of six patients with prolidase deficiency: identification of the first small duplication in the prolidase gene and of a mutation generating symptomatic and asymptomatic outcomes within the same family. *J Med Genet.* 2006 Dec;43(12):e58. PubMed PMID: 17142620; PubMed Central PMCID: PMC2563206.

52: **Forlino A**, Gualeni B, Pecora F, Della Torre S, Piazza R, Tiveron C, Tatangelo L, Superti-Furga A, Cetta G, Rossi A. Insights from a transgenic mouse model on the role of SLC26A2 in health and disease. *Novartis Found Symp.* 2006;273:193-206; discussion 206-12, 261-4. PubMed PMID: 17120769.

53: Lupi A, Della Torre S, Campari E, Tenni R, Cetta G, Rossi A, **Forlino A**. Human recombinant prolidase from eukaryotic and prokaryotic sources. Expression, purification, characterization and long-term stability studies. *FEBS J.* 2006 Dec;273(23):5466-78. Epub 2006 Nov 1. PubMed PMID: 17081196.

54: Marini JC, **Forlino A**, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, Hyland JC, Körkkö J, Prockop DJ, De Paepe A, Coucke P, Symoens S, Glorieux FH, Roughley PJ, Lund AM, Kuurila-Svahn K, Hartikka H, Cohn DH, Krakow D, Mottes M, Schwarze U, Chen D, Yang K, Kuslich C, Troendle J, Dalgleish R, Byers PH. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat.* 2007 Mar;28(3):209-21. Review. PubMed PMID: 17078022; PubMed Central PMCID: PMC4144349.

55: Pecora F, Gualeni B, **Forlino A**, Superti-Furga A, Tenni R, Cetta G, Rossi A. In vivo contribution of amino acid sulfur to cartilage proteoglycan sulfation. *Biochem J.* 2006 Sep 15;398(3):509-14. PubMed PMID: 16719839; PubMed Central PMCID: PMC1559448.

56: Lupi A, Rossi A, Vaghi P, Gallanti A, Cetta G, **Forlino A**. N-benzyloxycarbonyl-L-proline: an in vitro and in vivo inhibitor of prolidase. *Biochim Biophys Acta.* 2005 Jun 30;1744(2):157-63. Epub 2005 Apr 9. PubMed PMID: 15878628.

57: **Forlino A**, Piazza R, Tiveron C, Della Torre S, Tatangelo L, Bonafè L, Gualeni B, Romano A, Pecora F, Superti-Furga A, Cetta G, Rossi A. A diastrophic dysplasia sulfate transporter (SLC26A2) mutant mouse: morphological and biochemical characterization of the resulting chondrodysplasia phenotype. *Hum Mol Genet.* 2005 Mar 15;14(6):859-71. Epub 2005 Feb 9. PubMed PMID: 15703192.

58: Cabrera HN, Giovanna PD, Bozzini NF, **Forlino A**. Prolidase deficiency: case reports of two Argentinian brothers. *Int J Dermatol.* 2004 Sep;43(9):684-6. PubMed PMID: 15357754.

59: Lupi A, De Riso A, Della Torre S, Rossi A, Campari E, Vilarinho L, Cetta G, **Forlino A**. Characterization of a new PEPD allele causing prolidase deficiency in two unrelated patients: natural-occurrent mutations as a tool to investigate structure-function relationship. *J Hum Genet.* 2004;49(9):500-6. Epub 2004 Aug 11. PubMed PMID: 15309682.

60: Kuznetsova NV, **Forlino A**, Cabral WA, Marini JC, Leikin S. Structure, stability and interactions of type I collagen with GLY349-CYS substitution in alpha 1(I) chain in a murine Osteogenesis Imperfecta model. *Matrix Biol.* 2004 May;23(2):101-12. PubMed PMID: 15246109.

61: Kozloff KM, Carden A, Bergwitz C, **Forlino A**, Uveges TE, Morris MD, Marini JC, Goldstein SA. Brittle IV mouse model for osteogenesis imperfecta IV demonstrates postpubertal adaptations to improve whole bone strength. *J Bone Miner Res.* 2004 Apr;19(4):614-22. Epub 2004 Jan 12. PubMed PMID: 15005849.

62: Cattaneo V, Rota C, Silvestri M, Piacentini C, **Forlino A**, Gallanti A, Rasperini G, Cetta G. Effect of enamel matrix derivative on human periodontal fibroblasts: proliferation, morphology and root surface colonization. An in vitro study. *J Periodontal Res.* 2003 Dec;38(6):568-74. PubMed PMID: 14632919.

63: Lupi A, Della Torre S, Rossi A, Cetta G, **Forlino A**. Optimization of a capillary electrophoretic method to detect and quantify the Gly-Pro dipeptide in complex matrices from long term cultured prolidase deficiency fibroblasts. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003 Sep 25;795(1):133-9. PubMed PMID: 12957177.

64: Giudici C, Viola M, Tira ME, **Forlino A**, Tenni R. Molecular stability of chemically modified collagen triple helices. *FEBS Lett.* 2003 Jul 17;547(1-3):170-6. PubMed PMID: 12860408.

65: **Forlino A**, Lupi A, Vaghi P, Icaro Cornaglia A, Calligaro A, Campari E, Cetta G. Mutation analysis of five new patients affected by prolidase deficiency: the lack of enzyme activity causes necrosis-like cell death in cultured fibroblasts. *Hum Genet.* 2002 Oct;111(4-5):314-22. Epub 2002 Aug 14. PubMed PMID: 12384772.

66: Trentani L, Pelillo F, Pavesi FC, Cecilian L, Cetta G, **Forlino A**. Evaluation of the TiMo12Zr6Fe2 alloy for orthopaedic implants: in vitro biocompatibility study by using primary human fibroblasts and osteoblasts. *Biomaterials.* 2002 Jul;23(14):2863-9. PubMed PMID: 12069326.

67: Cabral WA, Fertala A, Green LK, Korkko J, **Forlino A**, Marini JC. Procollagen with skipping of alpha 1(I) exon 41 has lower binding affinity for alpha 1(I) C-telopeptide, impaired in vitro fibrillogenesis, and altered fibril morphology. *J Biol Chem.* 2002 Feb 8;277(6):4215-22. Epub 2001 Nov 8. PubMed PMID: 11706004.

68: **Forlino A**, Marini JC. Osteogenesis imperfecta: prospects for molecular therapeutics. *Mol Genet Metab.* 2000 Sep-Oct;71(1-2):225-32. Review. PubMed PMID: 11001814.

69: **Forlino A**, Porter FD, Lee EJ, Westphal H, Marini JC. Use of the Cre/lox recombination system to develop a non-lethal knock-in murine model for osteogenesis imperfecta with an alpha1(I) G349C substitution. Variability in phenotype in BrtlIV mice. *J Biol Chem.* 1999 Dec 31;274(53):37923-31. PubMed PMID: 10608859.

70: **Forlino A**, Keene DR, Schmidt K, Marini JC. An alpha2(I) glycine to aspartate substitution is responsible for the presence of a kink in type I collagen in a lethal case of osteogenesis imperfecta. *Matrix Biol.* 1998 Dec;17(8-9):575-84. PubMed PMID: 9923651.

71: Sarafova AP, Choi H, **Forlino A**, Gajko A, Cabral WA, Tosi L, Reing CM, Marini JC. Three novel type I collagen mutations in osteogenesis imperfecta type IV probands are associated with discrepancies between electrophoretic migration of osteoblast and fibroblast collagen. *Hum Mutat.* 1998;11(5):395-403. PubMed PMID: 9600458.

72: **Forlino A**, D'amato E, Valli M, Camera G, Hopkins E, Marini JC, Cetta G, Coviello DA. Phenotypic comparison of an osteogenesis imperfecta type IV proband with a de novo alpha2(I) Gly922 --> Ser substitution in type I collagen and an unrelated patient with an identical mutation. *Biochem Mol Med.* 1997 Oct;62(1):26-35. PubMed PMID: 9367795.

73: Grassi G, **Forlino A**, Marini JC. Cleavage of collagen RNA transcripts by hammerhead ribozymes in vitro is mutation-specific and shows competitive binding effects. *Nucleic Acids Res.* 1997 Sep 1;25(17):3451-8. PubMed PMID: 9254703; PubMed Central PMCID: PMC146924.

74: Wang Q, **Forlino A**, Marini JC. Alternative splicing in COL1A1 mRNA leads to a partial null allele and two In-frame forms with structural defects in non-lethal osteogenesis imperfecta. *J Biol Chem.* 1996 Nov 8;271(45):28617-23. PubMed PMID: 8910493.

75: Gaetani P, Tartara F, Tancioni F, Klersy C, **Forlino A**, Baena RR. Activity of alpha 1-antitrypsin and cigarette smoking in subarachnoid haemorrhage from ruptured aneurysm. *J Neurol Sci.* 1996 Sep 15;141(1-2):33-8. PubMed PMID: 8880689.

76: Dyne KM, Valli M, **Forlino A**, Mottes M, Kresse H, Cetta G. Deficient expression of the small proteoglycan decorin in a case of severe/lethal osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet.* 1996 May 3;63(1):161-6. Review. PubMed PMID: 8723103.

77: Tartara F, Gaetani P, Tancioni F, Guagliano A, Klersy C, **Forlino A**, Marzatico F, Rodriguez y Baena R. Alpha 1-antitrypsin activity in subarachnoid hemorrhage. *Life Sci.* 1996;59(1):15-20. PubMed PMID: 8684266.

78: Zolezzi F, **Forlino A**, Mottes M, Valli M, Sensi A, Calzolari E, Pignatti PF, Cetta G. A 931 + 2T-->C transition in one COL1A2 allele causes exon 16 skipping in PRO alpha 2(I) mRNA and produces moderately severe OI. *Hum Mutat.* 1995;6(3):268-71. PubMed PMID: 8535451.

79: **Forlino A**, Zolezzi F, Valli M, Pignatti PF, Cetta G, Brunelli PC, Mottes M. Severe (type III) osteogenesis imperfecta due to glycine substitutions in the central domain of the collagen triple helix. *Hum Mol Genet.* 1994 Dec;3(12):2201-6. PubMed PMID: 7881420.

80: Mottes M, Sangalli A, Valli M, **Forlino A**, Gomez-Lira M, Antoniazzi F, Constantinou-Deltas CD, Cetta G, Pignatti PF. A base substitution at IVS-19 3'-end splice junction causes exon 20

skipping in pro alpha 2(I) collagen mRNA and produces mild osteogenesis imperfecta. Hum Genet. 1994 Jun;93(6):681-7. PubMed PMID: 8005592.

81: Valli M, Rossi A, **Forlino A**, Tenni R, Cetta G. Extracellular matrix deposition in cultured dermal fibroblasts from four probands affected by osteogenesis imperfecta. Matrix. 1993 Jul;13(4):275-80. PubMed PMID: 8412984.

82: Valli M, Sangalli A, Rossi A, Mottes M, **Forlino A**, Tenni R, Pignatti PF, Cetta G. Osteogenesis imperfecta and type-I collagen mutations. A lethal variant caused by a Gly910-->Ala substitution in the alpha 1 (I) chain. Eur J Biochem. 1993 Feb 1;211(3):415-9. PubMed PMID: 7679635.

83: Mottes M, Gomez Lira MM, Valli M, Scarano G, Lonardo F, **Forlino A**, Cetta G, Pignatti PF. Paternal mosaicism for a COL1A1 dominant mutation (alpha 1 Ser-415) causes recurrent osteogenesis imperfecta. Hum Mutat. 1993;2(3):196-204. PubMed PMID: 8364588.

84: Cetta G, Rossi A, Tenni R, Valli M, **Forlino A**, Zanaboni G, Dyne K, Burgio GR. Deposition of mutant type I collagen in the extracellular matrix of cultured dermal fibroblasts in osteogenesis imperfecta. Connect Tissue Res. 1993;29(1):41-9. PubMed PMID: 8339545.

PAVIA, 08/05/2028