

*DATI PERSONALI*

Nato a Genova il 27/01/1953

Coniugato, due figli.

Indirizzo Università Vita-Salute San Raffaele
DIBIT-HSR
Via Olgettina 58
20132 Milano
Tel. 02 2643 4763
Fax. 02 2643 4723
e-mail r.sitia@hsr.it

Domicilio Viale Kramer 21. 20129 Milano Tel/Fax 02-7601 5107
sitia@tiscalinet.it

Residenza Via XXV Aprile 39. 16030 Pieve Ligure (GE)

DIPLOMI

1971- Maturità classica. Liceo Andrea Doria, Genova 54/60.

1977- Laurea in Medicina e Chirurgia. Università di Genova. 110/110 e lode.

1980- Specializzazione in Ematologia Clinica e di Laboratorio. Università di Genova. 50/50 e lode.

INCARICHI PROFESSIONALI

1976 (7-9) Research Associate. Washington University. St.Louis, USA.

1976(9-12) Research Consultant. University of Alabama. Birmingham. USA.

1978.1980 PostDoctoral Fellow. Sloan Kettering Institute. New York. USA.

1980.1982 Assistente Straordinario. Cattedra di Immunologia/Servizio Trapianti P.C.P.C., Ospedale San Martino, XIII USL, Genova.

1982.1986 Assistente Laboratorio di Biologia Molecolare. Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova.

- 1986-1987 Visiting Investigator. MRC Laboratory of Molecular Biology. Cambridge GB (EMBO Long Term Fellow).
- 1986-1996 Aiuto Laboratorio di Immunogenetica. Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova.
- 1988-1989 Professore a contratto in Oncologia presso l'Università di Genova, Facoltà di Medicina e Chirurgia
- 1990-1996 Direttore del Laboratorio di Immunologia Molecolare. DIBIT, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano, in comando dall' Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova.
- 1997-1998 Professore a Contratto presso l'Università Federico II di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di laurea interfacoltà in Biotecnologie:
- 1996-oggi Direttore del Laboratorio di Immunologia Molecolare. DIBIT, Istituto Scientifico San Raffaele, 20132 Milano
- 1998.2000 Docente di Biologia Molecolare e Cellulare. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Università Vita-Salute, San Raffaele, Milano.
- 1999 Visiting Professor presso la New South Wales University, Australia.
- Dal 2000 Professore Straordinario di Biologia Molecolare. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Università Vita-Salute, San Raffaele, Milano.

SOCIETA' SCIENTIFICHE

- American Society of Biochemistry and Molecular Biology (ASBMB)
- American Society of Cell Biology (ASCB)
- Associazione Biologia Cellulare e Differenziamento (ABCD).
Membro del Consiglio Direttivo dal 1990 al 1994.
Dal 1997 coordinatore dell'Ufficio Rapporti con l'Esterno della Società.
- European Life Science Organisation (ELSO)
Membro Fondatore (con Kai Simons, Denis Duboule, Jean Gruenberg, Kim Nasmyth, Paul Nurse, Ralf Petterson, Maya Simonescu) nel 1998 e da allora membro del Comitato Direttivo.
- European Molecular Biology Organization (EMBO) Eletto membro nel 1992.
Membro dell'EMBO Course Committee dal 1993 al 1997.
Membro dell'EMBO Science and Society Committee dal 2002.
- European Network of Immunology Institutes (ENII).

Membro del Consiglio Direttivo dal 1992 al 1998.

- Gruppo di Cooperazione in Immunologia (GCI)
- Società Italiana di Immunologia Clinica ed Allergologia (SIICA).
- Società Italiana Biofisica e Biologia Molecolare (SIBBM)

ESPERIENZE ORGANIZZATIVE

Nei primi anni ottanta, tornato a Genova dopo un periodo di specializzazione negli USA, ha catalizzato la convergenza tra Immunologia e Biologia Molecolare-Cellulare, una fusione culturale e metodologica che ha portato notevoli frutti. Grazie ad uno stage nel prestigioso Laboratorio di Biologia Molecolare del MRC di Cambridge (UK), ha potuto importare nuove tecnologie all'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova ed in tutta la comunità scientifica cittadina, e stabilire nuovi importanti contatti con i massimi dirigenti delle scienza europea.

Reclutato nel 1990 nel nucleo fondatore del Dipartimento di Biologia e Tecnologia (DiBiT) del San Raffaele, ha contribuito in modo determinante allo sviluppo di questo Centro di Ricerca, che rapidamente si è imposto nel panorama nazionale ed europeo. In particolare, ha curato interazioni tra mondo scientifico e mondo industriale che hanno permesso la creazione ed il successo del Parco Scientifico San Raffaele. Ha implementato al San Raffaele un innovativo Programma di Dottorato di Ricerca in Biologia Molecolare e Cellulare con la Open University (UK), creando un modello poi seguito dall'Istituto Europeo di Oncologia e altri Istituti scientifici.

Dal 1998, si è adoperato per il disegno didattico e l'organizzazione della nuova Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università Vita-Salute San Raffaele, dove attualmente coordina il secondo semestre ed è membro del Comitato di Programmazione e Reclutamento.

Attività di Valutazione, di Consulenza e Imprenditoriali in Biotecnologia

Membro di Numerosi Comitati di Valutazione Scientifica e Biotecnologica Nazionali ed Internazionali, tra i quali:

- European Commission. Biotechnology Program dal 1995.
- Academy of Finland (Valutazione Ricerca Corrente e Centri di Eccellenza);
- Medical Research Council (Comitato di Valutazione e Programmazione 2001-2005);
- Ministero Austriaco della Ricerca, FWF;
- Israeli Science Foundation;
- National Institutes for Health;
- Swiss Science Foundation, Telethon, Wellcome Trust; Ministero della Sanità; -Consiglio Nazionale Ricerche; Associazione Italiana Ricerca sul Cancro; Telethon; etc.

Nel settore Industriale, è stato Consulente per numerose piccole e grandi Aziende nazionali e internazionali, tra cui Alchera Group, Italfarmaco, Roche, Shell etc. Ha fondato nel 2001 una nuova Azienda Biotecnologica, la *Xeptagen*.

Ottenimento e gestione finanziamenti alla Ricerca

Dal 1982, ha ottenuto e amministrato numerosi finanziamenti alla ricerca da parte di:

- Consiglio Nazionale Ricerche:
- NATO
- Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro
- Ministero della Sanità
- Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica
- Telethon
- World Health Organisation

Organizzazione Congressi e Corsi

Organizzatore di e Relatore a numerosi Congressi Interazionali e Nazionali, tra cui:

- FASEB Congress, FEBS meeting, UCLA Symposia etc.
- Chairman ENII-ESF Conference: Physiology of Antigen Presentation.1991: Como.
- Co-Chairman, ENII Conference 1991, Les Embiez (F).
- Chairman: ENII Conference 1992 Les Embiez (F).
- Organizzatore del Convegno Nazionale dell'ABCD, Milano, 1993
- Organizzatore dei Meetings ELSO Geneve 2000 e Nice, 2002.

Come Membro dell'EMBO Course Committee dal 1993 al 1997 e dell'ELSO dal 1998 ha coordinato i Corsi e Congressi Europei in Biologia Cellulare e Molecolare.

Attività di divulgazione

Dal 1997 è coordinatore dell'Ufficio Rapporti con l'Esterno dell' ABCD-Federazione Italiana Scienze per la Vita (FISV). Ha organizzato incontri e redatto articoli per colmare la distanza tra scienza e società.

Dal 2002 è membro del "Science and Society Committee" dell'European Molecular Biology Organisation.

E' consulente per numerose testate giornalistiche e radiotelevisive (Corriere della Sera, Il Sole 24 Ore, RAI1, RAI3, Rete4 etc).

Attività Editoriali

Membro dell'Editorial Board di

The EMBO Journal, dal 1994 al 1997 e dal 2000 ad oggi
EMBO Reports, dal 2000 ad oggi

The Journal of Biological Chemistry, dal 2000 ad oggi.

Referee per Cell, EMBO J., Nature, Science, PNAS, J.Cell Biol., J. Biol. Chem., Mol.Biol.Cell., Eur.J.Immunol., J.Immunol., Molec. Immunol, etc

Consigliere Scientifico dell'Enciclopedia Italiana Treccani dal 1993 al 1997.

Coordinatore con A.Lanzavecchia e B.Malissen del Volume "Le Difese dell'Organismo" nel quadro dell'opera "Frontiere della Biologia dell'Enciclopedia Italiana Treccani.

Membro del comitato di redazione della rivista KOS dal 1996 a tutt'oggi.

Attività Scientifica

Gli interessi scientifici di Roberto Sitia si sono focalizzati sui meccanismi che regolano la produzione degli anticorpi durante il differenziamento B linfocitario. Dai primi anni 80, ha sviluppato approcci biologico-molecolari allo studio dello switch isotipico e della secrezione anticorpale. Il suo lavoro ha contribuito significativamente a stabilire la correlazione tra accessibilità e ricombinazione nei geni costanti delle immunoglobuline e all'identificazione dei diversi RNA messaggeri per gli anticorpi di membrana e secretori e della loro biogenesi. Alla fine degli anni 80, durante un periodo sabbatico nel laboratorio di Cèsar Milstein a Cambridge, è stato tra i primi a fondere immunologia e biologia cellulare, svelando alcuni meccanismi fondamentali del "controllo di qualità" delle proteine secretorie nel reticolo endoplasmico. E' stato il primo a dimostrare che le proteine sintetizzate nel reticolo vengono degradate da un meccanismo proteolitico indipendente dai lisosomi. Rilevanti sono stati anche la dimostrazione di un meccanismo secretorio indipendente dalla via esocitica tradizionale per alcune proteine prive della sequenza segnale N-terminale (interleuchina 1 e FGF1) e gli studi sui meccanismi omeostatici del redox nel reticolo endoplasmico.

Per i suoi contributi scientifici, è stato eletto membro dell'European Molecular Biology Organisation (EMBO) nel 1992. Recentemente, il suo laboratorio ha clonato alcuni geni umani coinvolti nell'omeostasi redox e nella 'unfolded protein response', caratterizzandone in parte il ruolo funzionale, e ha chiarito alcuni meccanismi molecolari della degradazione delle proteine sintetizzate nel reticolo endoplasmico.

Il suoi altissimi "Impact Factor" e numero di citazioni lo pongono tra i più incisivi scienziati italiani. E' considerato un leader internazionale nel campo della secrezione proteica. Il suo laboratorio attrae ricercatori da tutte le parti del mondo.

PRINCIPALI CONTRIBUTI SCIENTIFICI

- Identificazione e caratterizzazione funzionale delle IgD murine.
- Caratterizzazione di una linfoma capace di 'Switch isotipico' in vitro.

- Identificazione e regolazione dei trascritti per le catene pesanti ed di membrana e secretorie.
- L'accessibilità della cromatina determina la capacità dei geni Ig di andare incontro a ricombinazione.
- Esistenza e caratterizzazione dei meccanismi di 'controllo qualità' delle proteine neosintetizzate nella via esocitica.
- Un tiolo esposto come segnale di polimerizzazione, ritenzione e degradazione delle proteine secretorie.
- Il reticolo endoplasmatico contiene un sistema proteolitico indipendente.
- Meccanismi di sorting proteico, ed esistenza di sottocompartimenti nel reticolo endoplasmatico.
- Esistenza di un percorso secretorio alternativo (leaderless) per proteine prive di sequenza segnale.
- L'unfolding è un requisito essenziale per l'ingresso di polipeptidi esogeni in cellule in coltura.
- Il trasporto di HIV1-tat dal citosol al nucleo è regolato dal Ca^{2+} intracellulare.
- Identificazione e caratterizzazione molecolare di KIF3C, una nuova kinesina abbondante nel sistema nervoso centrale ed espressa durante l'arresto proliferativo di numerose linee tumorali.
- Caratterizzazione dei meccanismi che mantengono il gradiente redox tra citosol e via esocitica.
- Identificazione e caratterizzazione molecolare di nuovi geni umani coinvolti nella "Unfolded Protein Response".

ATTIVITA' DI RICERCA IN DETTAGLIO

Dal 1975 al 1977 frequenta come allievo interno l'Istituto di Chimica Biologica dell'Università di Genova, sotto la supervisione del Prof. A.Bargellesi Severi, svolgendo ricerche sulla struttura e funzione delle IgD murine. Il 21 luglio 1977 consegue la laurea con il punteggio di 110/110 e lode, discutendo la tesi sperimentale "Immunoglobuline di membrana come recettori sui linfociti umani e murini: caratterizzazione ed implicazioni fisiopatologiche" (relatore Prof. Antonio Bargellesi Severi).

Dal luglio all'ottobre 1976 lavora come "Research Associate" presso il Dipartimento di Biologia della Washington University di St.Louis, USA, sotto la direzione della Prof.ssa Rita Levi Montalcini. In questo periodo svolge ricerche sugli effetti della tiroidectomia neonatale sul metabolismo del nerve growth factor.

Nello stesso anno (1976) ricopre per due mesi (novembre-dicembre) il ruolo di "Research Consultant" presso il Dipartimento di Pediatria, University of Alabama, Birmingham, USA, svolgendo ricerche sul turn-over del recettore per le IgM sui linfociti T umani sotto la supervisione dei Proff. Max D. Cooper e Lorenzo Moretta.

Dall'1 agosto al 23 dicembre 1977 frequenta in qualità di Medico Interno l'Istituto di Chimica Biologica dell'Università di Genova.

Nel gennaio 1978 viene assunto al Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, USA, Dipartimento di Immunochimica, in qualita' di "Visiting Research Fellow" (post-doctoral fellow). Viene promosso il 1 gennaio 1979 al grado di "Associate Researcher" e ricopre questa carica sino al 31 dicembre 1979.

In questi due anni, sotto la direzione del Dr. Ulrich Hämmerling, svolge intense ricerche nel campo del differenziamento dei linfociti B.

In particolare, analizza l'espressione di IgD durante l'ontogenesi, dimostra la presenza di strutture sopramolecolari formate dall'associazione di IgD e recettori per il complemento sulla membrana dei B linfociti, ed infine caratterizza un linfoma monoclonale murino capace di differenziamento in vitro (I.29).

Grazie ad un finanziamento da parte della Divisione Affari Scientifici della NATO continua negli anni successivi la collaborazione con il Dr. Hämmerling, (New York) volta a chiarire gli aspetti biologici e genetici del differenziamento in vitro del linfoma I.29.

Dal 28 gennaio 1980 al 31 marzo 1982 ricopre la carica di Assistente Straordinario Provvisorio presso il Servizio Trapianti P.C.P.C., Ospedale S.Martino, XIII U.S.L., Genova, diretto dal Prof. F. Celada. Durante questo periodo, oltre a seguire l'intensa attivita' del reparto (diagnostica immunologica), continua il lavoro sul linfoma I.29 ed inizia alcuni nuovi progetti di ricerca che conducono ai seguenti risultati:

- dimostrazione che le IgA di membrana e secretorie contengono catene pesanti differenti all'estremita' COOH terminale.
- identificazione degli mRNA che codificano per le catene di membrana e secretorie.
- caratterizzazione delle leucemie linfatiche croniche umane: rapporti tra morfologia e proprieta' secretive.
- ruolo della glicosilazione nella secrezione e nell'espressione in membrana di IgA ed IgM.

Dal 23 marzo al 18 giugno 1982 lavora come "Visiting Scientist" al Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York, USA, Dipartimento di Immunochimica, direttore Dr. U. Hämmerling, portando a termine alcuni dei progetti suddetti, nel quadro della cooperazione internazionale finanziata dalla NATO.

Dal 21 luglio 1982 al 25 settembre 1986 ricopre la carica di Assistente (dapprima Incaricato ed in seguito di ruolo) presso l'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova, Servizio di Biologia Molecolare, diretto dal Prof. Giorgio Vidali. In questo periodo continua ed espande i progetti di ricerca sul controllo della sintesi delle Ig, in sistemi umani e murini.

- analizza i sistemi di regolazione della sintesi delle catene di membrana e secretorie durante il differenziamento dei linfociti B.
- dimostra che le IgE di membrana e secretorie contengono catene pesanti biochimicamente differenti, e ne analizza la regolazione biosintetica.
- collabora all'identificazione di tipi diversi di leucemie linfatiche croniche con differenti proprieta' differenziate e secretorie.

Per l'esperienza specifica nel settore viene invitato a coordinare la sessione "I geni delle Ig: struttura e funzione" del XII Convegno Nazionale del Gruppo di Cooperazione in Immunologia, Cortona, 1984.

Dal 18 marzo 1986 al 1 luglio 1987 lavora come "Visiting Scientist" presso il MRC Laboratory of Molecular Biology di Cambridge, diretto dal Dr. Cesar Milstein, grazie ad una borsa di studio dell'European Molecular Biology Organization ed a un Comando dell'Istituto

Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova. Durante questo periodo inizia un progetto di ricerca sui meccanismi posttraduzionali di controllo della secrezione e dell'espressione in membrana delle proteine che continua al rientro a Genova.

Dal 25 Settembre 1986 all'1° Aprile 1996 ricopre la carica di Aiuto (dapprima Incaricato ed in seguito di ruolo) presso l'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova, Servizio di Immunogenetica, diretto dal Prof. G.B.Ferrara.

In questo periodo lavora dapprima sui meccanismi molecolari che determinano la selettività di certi eventi ricombinatoriali dei geni delle immunoglobuline, dimostrando che la struttura della cromatina del locus IgH, ed in particolare l'accessibilità dei geni CH ne determina la frequenza di ricombinazione.

Nel corso di un progetto sul ruolo dell'interleuchina 1 nelle leucemie mieloidi acute, caratterizza un nuovo meccanismo secretivo per proteine prive di sequenza segnale.

Dal 1 giugno 1990 dirige il Laboratorio di Immunologia Molecolare del DIBIT, presso l'IRCCS San Raffaele di Milano, dapprima in comando come Aiuto l'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova. A partire dal 1 Aprile 1996, viene assunto come Direttore di Laboratorio (XI livello) presso l'IRCCS San Raffaele di Milano.

In una serie di lavori pubblicati a partire dal 1990, dimostra che i sulfidrilici liberi sono in grado di agire come segnali di ritenzione delle proteine neoformate all'interno del reticolo endoplasmatico, prevenendo così la secrezione e l'espressione in membrana di proteine non perfettamente assemblate. Gli studi sulle Ig consentono di dimostrare che il reticolo endoplasmatico contiene un sistema proteolitico indipendente da quello lisosomiale, e che il gruppo SH responsabile della ritenzione nel reticolo è anche responsabile della degradazione della proteina non completamente assemblata. Lo stesso gruppo SH agisce quindi contemporaneamente come elemento di assemblaggio, di ritenzione e di degradazione nel reticolo endoplasmatico: dall'equilibrio di queste reazioni dipende in ultima analisi il pool intracellulare di una proteina.

In un lavoro apparso su *J.Cell Biol.* nel 1991, determina la natura dei Corpi di Russell e la loro biogenesi come sottocompartimento del reticolo endoplasmico nel quale vengono accumulate proteine incapaci di essere trasportate al Golgi o di essere degradate dal sistema proteolitico del RER. Questo rappresenta un meccanismo generale, probabilmente alla base di una vasta gamma di situazioni patologiche (ERSDs, endoplasmic reticulum storage diseases) comprendente l'enfisema giovanile, alcune tiroiditi e la fibrosi cistica.

Sviluppa in collaborazione con altri gruppi del DIBIT una nuova tecnica di 'RNA fingerprinting' che consente la rapida identificazione di geni differenzialmente espressi. Grazie a questa tecnica innovativa, identifica una dozzina di nuovi geni espressi in correlazione con l'arresto di crescita in cellule di epatoma umano. Uno di questi geni è risultato essere un nuovo membro della famiglia delle kinesine, la cui espressione è particolarmente abbondante nel sistema nervoso centrale.

In collaborazione con Anna Rubartelli e coll. dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova, svolge una serie di lavori sui meccanismi mediante i quali alcune proteine, tra cui l'interleuchina-1 β ed il fattore trascrizionale tat codificato dal virus HIV1 sono in grado di uscire da e/o entrare in cellule viventi. Particolarmente interessante sono le osservazioni che i)

l'*unfolding* della proteina è necessario per la traslocazione, e ii) i livelli di calcio nel citosol controllano il trasporto di tat al nucleo.

Recentemente, lo sviluppo delle ricerche sui meccanismi di 'Controllo Qualità' nella fabbrica delle proteine lo porta ad analizzare i meccanismi di base che in tutte le cellule mantengono il gradiente ossido-riduttivo tra citosol e via esocitica. Particolarmente interessante appare il ruolo di un gene umano da poco clonato (ERO1L, Endoplasmic Reticulum Oxidoreductin). Parallelamente, svolge ricerche per chiarire i meccanismi che sottendono alla polimerizzazione ed alla clearance delle IgM, dimostrando il ruolo chiave di alcuni oligosaccaridi altamente conservati nella porzione C-terminale delle catene μ . Entrambi questi progetti hanno notevole valenza applicativa in biotecnologia.

Roberto Sitia is Professor of Molecular Biology and Dean of the Medical School at Università Vita-Salute San Raffaele Scientific Institute in Milan. A leader in the field of protein secretion, he is member of European Molecular Biology Organisation, Chair of the EMBO Science and Society Committee, Editor of *EMBO J.*, *EMBO Rep.* and *J.Biol.Chem.*, and recipient of many national and international grants. He was one of the founders of DiBiT at San Raffaele, an Institute that emerged in the top European centers for biomedical research.

His scientific interests have been centered on the mechanisms that regulate antibody production. In the late 80s, working in César Milstein's laboratory in Cambridge, he was amongst the firsts to fuse immunology and cell biology: his work contributed significantly to our current understanding of the 'quality control' of secretory proteins. He discovered and characterized thiol-mediated retention, one of the main mechanisms of endoplasmic reticulum quality control, the 'leaderless' secretory pathway, utilised by proteins like bFGF and IL1 β that lack a signal peptide, and dissected the biogenesis of Russell Bodies and their role in Endoplasmic Reticulum Storage Disorders. His laboratory has cloned and characterized many human genes involved in the regulation of stress responses and redox homeostasis in the endoplasmic reticulum, and characterized the proteins that are expressed during terminal B cell differentiation. Recent work from his lab clarified the mechanisms that limit the lifespan of plasma cells, thus ending the humoral immune response.

Attività Didattica

INSEGNAMENTO:

Dal 1980 svolge attività didattica in numerosi Atenei Nazionali ed Internazionali:

- 1980-1982 Cattedra di Immunologia, Università di Genova,
- 1982-1991 Scuola di Specializzazione in Oncologia, Università di Genova.
- 1983-1990 Dottorato di Ricerca in Scienze Immunologiche, Università di Genova.
- 1984-1991 Direttore del Corso "Colture Cellulari in Oncologia" organizzato annualmente dalla Scuola Superiore di Oncologia e Scienze Biomediche, S.Margherita Ligure (GE).
- 1986-1990 Scuola di Specializzazione in Ematologia, Università di Firenze.
- 1988-1990 Scuola di Specializzazione in Ematologia, Università di Genova.
- 1988 Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Pavia.
- 1988 Professore a Contratto in Oncologia. Università di Genova.
- 1989 Organizzatore del Corso Pratico "Trasfezione genica in cellule eucariote". Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova.
- 1990 Organizzatore del Corso pratico "Trasfezione genica in cellule eucariote". Istituto Scientifico San Raffaele-DIBIT, Milano.
- 1990-1992 Dottorato di Ricerca in Biologia Cellulare, Università di Milano.
- 1993-oggi Fondatore e Membro del Corpo Docente del Dottorato di Ricerca in Biologia Molecolare e Cellulare. Istituto Scientifico San Raffaele-DIBIT, Milano.
- 1997-1998. Professore a Contratto. Università Federico II Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea Interfacoltà in Biotecnologie
- 1998-oggi Professore di Biologia Molecolare e Cellulare. Facoltà di Medicina e Chirurgia. Università Vita-Salute, San Raffaele, Milano.
- 1998 Visiting Professor, Université de Toulouse, France.
- 1999 Visiting Professor, New South Wales University, Australia.
- Dal 2000 Professore Straordinario di Biologia Molecolare. Università Vita-Salute, San Raffaele, Milano. Coordina il secondo semestre ed è Membro del Comitato di Programmazione della Facoltà di Medicina e Chirurgia.

COORDINAZIONE E SUPERVISIONE ATTIVITA' SPERIMENTALE DI STUDENTI E DOTTORANDI:

Tesi di Laurea

E' supervisore nelle tesi di Laurea di decine di studenti per le Università di Genova, Milano, Harvard e California San Francisco e di due Tecnici di Laboratorio.

Tesi di Dottorato

Coordina l'attività sperimentale e le tesi di Dottorato di Ricerca di studenti nelle Università di Ancona, Milano, Genova, Open University (UK) e Cornell University (New York, USA).

SEMINARI e CONFERENZE

A partire dal 1979, ha tenuto Conferenze nelle più prestigiose Università ed Istituti internazionali, tra cui il National Institutes of Health, Medical Research Council, Karolinska Institutet, Institut Pasteur, ETH Zurich. E' stato *Invited Speaker* o *Chairperson* in numerosi importanti Congressi Internazionali.

Pubblicazioni

Principali Articoli Scientifici Originali

- Sitia,R., Corte,G., Ferrarini,M., and Bargellesi,A. (1977). Lymphocyte membrane immunoglobulins: similarities between human IgD and mouse IgD-like molecules. ***Eur.J. Immunol.*** 7, 503-507.
- Bargellesi,A., Corte,G., Cosulich,M.E., Ferrarini,M., Sitia,R., and Viale,G. (1978). Recent trends in IgD. ***La Ricerca Clin. Lab.*** 1 195-200.
- Sitia,R., Abbott,J., and Hammerling,U. (1979). Ontogeny of B lymphocytes: lipopolysaccharide (LPS)-induced changes of IgD expression on murine B lymphocytes. ***Eur. J. Immunol.*** 9, 859-864.
- Cornaglia-Ferraris,P., Mori,P.G., DeBernardi,B., Pasino,M., Ghio,R., Sitia,R., and Massimo,L. (1980). Increased TG lymphocytes in a case of Congenital Hypoplastic Anemia (Blackfan-Diamond Syndrome). ***Haematologica.*** 66, 269-278.
- Sitia,R., Rabellino,E.M., Sockell,M., and Hammerling,U. (1981). A spatial association between membrane IgD and the receptor for C3b (CR1) at the cell surface of murine B lymphocytes. ***J. Immunol.*** 126, 107-112.

- Sitia,R., Rubartelli,A., and Hammerling,U. (1981). Expression of two immunoglobulin isotypes, IgM and IgA, with identical idiotype in the B cell lymphoma I.29. **J. Immunol.** 127, 1388-1394.
- Kikutani,H., Sitia,R., Good,R.A., and Stavnezer,J. (1981). Synthesis and processing of the α heavy chains of secreted and membrane-bound IgA. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 78, 6436-6440.
- Sitia,R., Kikutani,H., Rubartelli,A., Bushkin,Y., Stavnezer,J., and Hammerling,U. (1982). Membrane-bound and secreted IgA contain structurally different α chains. **J. Immunol.** 128, 712-716.
- Sitia R., Sciariada L., Zicca A., Leprini A., Ghio R., and Ferrarini M. (1983). Expression of a receptor for sheep erythrocytes by B cells from a chronic lymphocytic leukaemia patient. **Clin. Immunol. Immunopathol.** 27, 210-222.
- Rubartelli,A., Sitia,R., Zicca,A., Grossi,C.E., and Ferrarini,M. (1983). Differentiation of chronic lymphocytic leukaemia cells: correlation between the synthesis and secretion of immunoglobulin and the ultrastructure of the malignant cells. **Blood** 63, 495-504.
- Sitia,R., Rubartelli,A., and Hämmerling,U. (1984). The role of glycosylation in secretion and membrane expression of immunoglobulins M and A. **Molec. Immunol.** 21, 709-719.
- Sitia,R. and Rubartelli,A. (1984) Controllo della sintesi delle immunoglobuline nel differenziamento dei linfociti B. **EOS** 4, 250-257.
- Sitia,R., Rubartelli,A., Kikutani,H., Hämmerling,U., and Stavnezer,J. (1985). The regulation of membrane bound and secreted α chain biosynthesis during differentiation of the I.29 B cell lymphoma. **J. Immunol.** 135, 2859-2864.
- Sitia,R. (1985). Biosynthesis of membrane and secreted ϵ chains during LPS-induced differentiation of an IgE⁺ murine B lymphoma. **Molec Immunol** 22, 1289-1296.
- Sitia,R., Rubartelli,A., De Ambrosis,S., Pozzi,D., and Hämmerling,U. (1985). Differentiation in the murine B lymphoma I.29: inductive capacities of lipopolysaccharide and *Mycoplasma fermentans* products. **Eur. J. Immunol.** 15, 570-575.
- Rubartelli,A., Sitia,R., Grossi,C.E., and Ferrarini,M. (1985). Maturation of B cells; correlation between the capacity of responding to T cell factors *in vitro* and the stage of maturation reached *in vivo*. **Clin. Immunol. Immunopathol.** 34, 296-303.
- Sitia,R. (1986). Translocations and genetic rearrangements in leukemias and lymphomas. **Adv. Biosci.** 58, 21-30.
- Alberini,C., Biassoni,R., De Ambrosis,A., Vismara,D., and Sitia,R. (1987). Differentiation in the murine B cell lymphoma I.29: individual μ^+ clones may be induced by lipopolysaccharide to both IgM secretion and isotype switch. **Eur. J. Immunol.** 17, 555-562.

- Sitia,R., Neuberger,M.S., and Milstein,C. (1987). Regulation of membrane IgM expression in secretory B cells: translational and posttranslational events. *EMBO J.* 6, 3969-3977.
- Sitia,R., Alberini,C., Biassoni,R., De Ambrosis,A., Rubartelli,A., and Vismara D. (1988). The control of membrane and secreted heavy chain biosynthesis varies in different immunoglobulin isotypes produced by a monoclonal B cell lymphoma. *Molec. Immunol.* 25, 189-197.
- Rubartelli,A., Guazzi,S., and Sitia,R. (1988). Immunoglobulin biosynthesis by normal and neoplastic human B lymphocytes. *EOS* . 8, 127-133.
- Stavnezer,J., Radcliffe,G., Lin,Y.C., Nietupski,J., Berggren,L., Sitia,R., and Severinson,E. (1988). Ig heavy chain switching may be directed by prior induction of transcripts from constant region genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85, 7704-7708.
- Cozzolino,F., Rubartelli,A., Aldinucci,D., Sitia,R., Torcia,M., Shaw,A., and Di Guglielmo,R. (1989). Interleukin 1 as an autocrine growth factor for acute myeloid leukemia cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 86, 2369-2373.
- Guazzi, S., Sitia,R., and Rubartelli,A. (1989). Regulation of IgM biosynthesis in human chronic lymphocytic leukemia. Normal and neoplastic B cells respond differently to TPA. *Leukemia Research.*, 13, 1105-1111.
- Sitia,R., Neuberger,M.S., Alberini,C., Bet,P., Fra,A.M., Valetti,C., Williams, G. and Milstein,C. (1990). Developmental regulation of IgM secretion: the role of the carboxy-terminal cysteine. *Cell.* 60, 781-790.
- Klausner,R.D., and Sitia,R. (1990). Protein degradation in the endoplasmic reticulum. *Cell* . 62, 611-614.
- Rubartelli,A., Cozzolino,F., Talio,M. and Sitia,R. (1990). A novel secretory pathway for interleukin 1 β , a protein lacking a signal sequence. *EMBO J.* 9, 1503-1510.
- Muesch, A., Hartmann, E., Rohde,K., Rubartelli,A., Sitia,R. and Rapoport,T.A. (1990). A novel pathway for secretory proteins? *Trends in Biological Sciences* 15, 86-88.
- Alberini,C.M., Bet,P., Milstein,C., and Sitia,R. (1990). Secretion of immunoglobulin M assembly intermediates in the presence of reducing agents. *Nature.* 347, 485-487.
- Rubartelli,A., Bajetto,A., and Sitia,R. (1990). A novel secretory pathway with possible implications in antigen processing and presentation. *J. Immunol. Res.* 2, 139-143.
- Rubartelli,R. and Sitia,R. (1991). Interleukin 1 and thioredoxin are secreted through a novel secretory pathway. *Biochem. Soc. Transac.* 19, 255-259.
- Fra,A.M., Alberini,C., Bet,P., Finazzi,D., Valletti,C. and Sitia,R.(1991). Modulating secretion of antibodies. *Ann. Biol. Clin.* 49, 283-286.

- Valetti,C., Grossi,C.E., Milstein,C. and Sitia,R. (1991). Russell bodies: a general response of secretory cells to synthesis of a mutant immunoglobulin which can neither exit from, nor be degraded in, the endoplasmic reticulum. *J. Cell Biol.* **115**, 983-994.
- Sitia,R. and Meldolesi,J. (1992). The endoplasmic reticulum: a dynamic patchwork of specialized subregions. *Mol. Biol.Cell.* **3**, 1067-1072.
- Rubartelli,A., Bajetto,A., Allavena,G., Wollman,E. and Sitia,R. (1992). Secretion of thioredoxin by normal and neoplastic cells through a *leaderless* secretory pathway. *J. Biol. Chem.* **267**, 24161-24164.
- Rubartelli,A., Bajetto,A., Allavena,G., Cozzolino,F. and Sitia,R. (1993). Post-translational regulation of Interleukin 1 β secretion. *Cytokine.* **5**, 117-124.
- Fra,A.M., Fagioli,C., Finazzi,D., Sitia,R. and Alberini,C.M. (1993). Quality control of ER synthesized proteins: an exposed thiol group as a three-way switch mediating assembly, retention and degradation. *EMBO J.* **12**, 4755-4761.
- Rubartelli,A., Bajetto,A., Bonifaci,N., Di Blas,A., Solito,E. and Sitia,R. (1993). A novel way to get out of the cell. *Cytotechnology.* **11**, 37-40.
- Valetti,C. and Sitia,R. (1994). The differential effects of dithiothreitol and 2-mercaptoethanol on the secretion of partially and completely assembled immunoglobulins suggest that thiol-mediated retention does not take place in or beyond the Golgi. *Mol. Biol. Cell.* **5**, 1311-1324.
- Guenzi,S., Fra,A.M., Sparvoli,A., Bet,P., Rocco,M. and Sitia,R. (1994). The efficiency of cysteine-mediated intracellular retention determines the differential fate of secretory IgA and IgM in B and plasma cells. *Eur. J. Immunol.* **24**, 2477-2482.
- Rubartelli,A., Bonifaci,N. and Sitia,R. (1995). High rates of thioredoxin secretion correlate with growth arrest in hepatoma cells. *Cancer Res.* **55**, 675-680.
- Bonifaci,N., Sitia, R. and Rubartelli,A. (1995). Nuclear translocation of an exogenous fusion protein containing hiv-tat requires unfolding. *Aids.* **9**, 995-1000.
- Rubartelli,A. and Sitia,R. (1995). Entry of exogenous polypeptides into the nucleus of living cell: facts and speculations. *Trends in Cell Biology.* **5**, 409-412.
- Montero,M., Brini,M., Marsault,R. Alvarez,J., Sitia,R., Pozzan,T., and Rizzuto,R. (1995). Monitoring dynamic changes in free Ca²⁺ concentration in the endoplasmic reticulum of intact cells. *EMBO J.* **14**, 5467-5475.
- Cals,M.M., Guenzi,S., Carelli,S., Simmen,T., Sparvoli,A. and Sitia,R. (1996). IgM polymerization inhibits the Golgi-mediated processing of the μ -chain carboxyterminal glycans. *Molec. Immunol.* **33**, 15-24.

- Alessio, M., De Monte, L., Scirea, A., Gruarin, P., Tandon, N.N. and Sitia, R. (1996). Synthesis, processing and intracellular transport of CD36 during monocytic differentiation. *J. Biol. Chem.* 271, 1770-1775.
- Reddy, P., Sparvoli, A., Fagioli, C., Fassina, G. and Sitia, R. (1996). Formation of reversible disulfide bonds with the protein matrix of the endoplasmic reticulum correlates with the retention of unassembled Ig-light chains. *EMBO J.* 15, 2077-2085.
- Isidoro, C., Maggioni, C., Demoz, M., Pizzigalli, A., Fra, A.M. and Sitia, R. (1996). Exposed thiols confer localization in the endoplasmic reticulum by retention rather than retrieval. *J. Biol. Chem.* 271, 26138-26142.
- Bornemann, K.D., Brewer, J.W., Perez, E., Doerre, S., Sitia, R. and Coeley, B. (1997). Secretion of Soluble Pre-B Cell Receptors by Pre-B Cells. *J. Immunol.* 158, 2551-2557.
- Carelli, S., Ceriotti, A. and Sitia, R. (1997). Stringent thiol-mediated retention in B lymphocytes and *Xenopus* oocytes correlates with inefficient IgM polymerization. *Eur. J. Immunol.* 27, 1283-1292.
- Morgavi, P., Bonifaci, N., Pagani, M., Castigliolo, S., Sitia, R. and Rubartelli, A. (1997). The Association of HIV-1 Tat with Nuclei Is Regulated by Ca²⁺ Ions and Cytosolic Factors. *J. Biol. Chem.* 272, 11256-11260.
- Gruarin, P., Sitia, R., and Alessio, M. (1997); Intrachain disulfide bond/s formation is required for the intracellular processing and transport of CD36. *Biochem. J.* 328, 635-642.
- Sardella, M., Navone, F., Rocchi, M., Rubartelli, A., Viggiano, L., Vignali, G., Consalez, G.G., Sitia, R., and Cabibbo, A. (1998). KIF3C, a novel member of the kinesin superfamily: sequence, expression and mapping to human chromosome 2 at 2p23. *Genomics.* 47, 405-408.
- Cabibbo, A., Consales, G., Sardella, M., Sitia, R. and Rubartelli, A. (1998). Changes in gene expression during the growth arrest of HepG2 hepatoma cells induced by reducing agents or TGFβ1. *Oncogene.* 16, 2935-2943. (
- Smilovich, D., Malagolini, N., Fagioli, C., De Lalla, C., Sitia, R. and Serafini-Cessi, F. (1998). Differential expression of Galα1,3Gal epitope in polymeric and monomeric IgM secreted by mouse myeloma cells deficient in α2,6-sialyltransferase. *Glycobiology.* 8, 841-8.
- De Lalla, C., Fagioli, C., Serafini Cessi, F., Smilovich, D. and Sitia, R. (1998). Biogenesis and function of IgM: the role of the conserved μ-chain tailpiece glycans. *Molec. Immunol.* 35, 837-45.
- Rubartelli, A., Poggi, A., Sitia, R. and Zocchi, M.R. (1998). HIV-1 TAT: a polypeptide for all seasons. *Immunology Today.* 19, 543-5.

- Consalez GG., Cabibbo A., Corradi A., Alli C., Sardella M., Sitia R. and Fesce R. (1999) A computer driven approach to PCR-based differential screening alternative to differential display. *Bioinformatics*. 15, 93-105.
- Fra, AM, Mastroianni, N., Mancini, R., Pasqualetto, E., and Sitia R. (1999) . Human caveolin-1 and caveolin-2 are closely linked genes colocalizes with WI-5336 in a region 7q31 frequently deleted in tumors. *Genomics*. 56, 355-356.
- Mancini, R., Fagioli, C., Fra, A.M. Maggioni, C. and Sitia, R. (2000). Degradation of unassembled soluble Ig subunits by cytosolic proteasomes: evidence that retrotranslocation and degradation are couple events. *FASEB J.* 14, 769-778.
- Gruarin P, Thorne RF, Dorahy DJ, Burns GF, Sitia R, Alessio M. (2000) CD36 is a ditopic glycoprotein with the N-terminal domain implicated in intracellular transport. *Bioch Bioph Res Comm.* 275, 446-454.
- Cabibbo, A., Pagani, M., Fabbri, M. Rocchi, M., Farmery, M., Bulleid, N. and Sitia, R. (2000). ERO1-L, a human protein that favours disulfide bond formation in the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* 275, 4827-4833.
- Fra,A.M., Pasqualetto, E., Mancini, M. and Sitia, R. (2000). Genomic organization and transcriptional analysis of the human genes coding for caveolin-1 and caveolin-2. *Gene* 243, 75-83.
- Benham, A. M., A. Cabibbo, A. Fassio, N. J. Bulleid, R. Sitia and I. Braakman. (2000). The CXXCXXC motif determines the folding, structure and stability of human Ero1-Lalpha. *EMBO J.* 19, 4493-4502.
- Pagani, M., Fabbri, M., Benedetti, C., Fassio, A., Pilati, S., Bulleid, J.N., Cabibbo, A. and Sitia, R. (2000). Endoplasmic reticulum Oxidoreduction 1-L β (ERO1-L β), a human gene induced in the course of the unfolded protein response. *J. Biol. Chem.* 275, 23685-23692.
- Kopito, R. and Sitia, R. (2000). Aggresomes and Russell bodies: two ways for coping with cellular indigestion. *EMBO Reports.* 1, 225-231.
- Benedetti , C., Fabbri, M, Sitia, R. and Cabibbo, A. (2000). Aspects of gene regulation during the unfolded protein response in human cells. *Bioch Bioph Res Comm.* 278, 530-536
- Fagioli, C. and Sitia, R. (2001) Glycoprotein quality control in the endoplasmic reticulum: Mannose trimming by ER Mannosidase I times the proteasomal degradation of unassembled immunoglobulin subunits. *J. Biol. Chem.* 276, 12885-12892.
- Navone, F., Consalez, G.G., Sardella, M., Caspani, E., Pozzoli, O., Frassoni, C., Morlacchi, E. Sitia, R., Sprocati, E. and Cabibbo, A. (2001). Expression of KIF3C during neural development and in vitro neuronal differentiation. *J. Neurochem.* 7, 741-753

- Mezghrani A., Fassio A., Benham A., Simmen T., Braakman I. and Sitia R (2001). Manipulation of Oxidative Protein Folding and PDI Redox State in Mammalian Cells. **EMBO J.** 20, 6288-6296
- Fagioli C., Mezghrani A and Sitia R. (2001). Reduction of inter-chain disulfide bonds precedes the dislocation of Ig- μ chains from the endoplasmic reticulum to the cytosol for proteasomal degradation. **J. Biol. Chem.** 276, 40962-40967.
- Angelini G., Gardella S., Ardy M., Cririolo M.R., Filomeni G., Di Trapani G., Clarke F., Sitia R., Rubartelli A. (2002). Antigen-presenting dendritic cells provide the reducing extracellular microenvironment required for T lymphocyte activation. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 10, 1073-1078.
- Anelli T., Alessio M., Mezghrani A., Simmen T., Talamo F., Bachi A. and Sitia R. (2002). ERp44, a novel endoplasmic reticulum folding assistant of the thioredoxin family. **EMBO J.** 21, 835-844.
- Fassio A. and Sitia R. (2002). Formation, isomerisation and reduction of disulfide bonds during protein quality control in the endoplasmic reticulum. **Histochem. Cell. Biol.** *In the press*

Capitoli su libri

- Bargellesi, A., Corte,G., Sitia,R., Damiani,G., Viale,G., Risso,A., Cosulich,M.E., and Ferrarini,M. (1978). Comparative studies on surface IgD in man, monkey and mouse. ***Developments in Clinical Immunology***. Ricci,Fauci,Arcangeli and Torzuoli Eds. Academic Press. Pagine 13-21.
- Nocera,A., Pistoia,V., Sitia.R., and Ferrarini,M. (1982). Cell surface phenotypes on lymphoproliferative disorders. In "***Recent advances in pediatric immunology, hematology and oncology***." L.Massimo and P.Cornaglia-Ferraris Eds. Piccin Medical Books. Pagine 89-94.
- Rubartelli,A., Pozzi,D., Zicca,A., e Sitia,R. (1982). Biosintesi di immunoglobuline da parte di cellule B neoplastiche. In "***Immunologia: attualita' e prospettive***" Il Pensiero Scientifico. Pagine 188-190.
- Sitia, R. (1984). ***Colture Cellulari: Tecniche di Base ed Applicazioni in Oncologia***. Libro pubblicato dal Gruppo di Cooperazione in Oncologia. Pagine 9-183.
- Rubartelli,A., Sitia,R., Grossi,C.E. and Ferrarini,M. (1985). *In vivo* and *in vitro* maturation of human malignant B cells. In "***From oncogenes to tumor antigens***" G.Giraldo et al. Eds.. Elsevier Sci. Publ. B.V. Pagine 115-118.
- Sitia R. (1986). La biosintesi delle immunoglobuline: meccanismi genetici di controllo. In "***La Cellula Neoplastica***". A cura di G.Prodi *et al* . Editori CEI, Milano. Pagine 331-347.
- Sitia R., Alberini C., Biassoni R., DeAmbrosis A., and Vismara D. (1986). Differentiation in the I.29 B cell lymphoma: precommitment to IgA or IgE switch in individual IgM+ clones. In "***The molecular basis of B cell differentiation and function***". Ferrarini M. and Pernis B. Editors. Plenum Publ.Co. New York and London. Pagine 23-28.
- Sitia, R. (1987). Il DNA e la sintesi proteica. In:"***Manuale di Oncologia*** ". L.Santi e D.Ugolini Eds. ECIG. Genova. Pagine 43-56.
- Sitia R., Alberini C. and Valetti C. (1988). Translational and post-translational control of Ig gene expression. In "***Gene Exression and regulation: the legacy of Luigi Gorini***". Bissell, Deho', Sironi and Torriani Eds. Elsevier Science Publishers. Pagine 209-217.
- Neuberger,M.S., Cook,G.P., Mason,J.O., Milstein,C., Petterson,S., Reik,W., Sharpe,M.J., Sitia R., Surani,M.A., Weston,K., and Williams G.T. (1988). Immunoglobulin gene expression. In:"***Lymphocyte Activation and Differentiation***". Mani and Dornand Eds. W. de Gruyter & Co. Pagine 159-163.
- Sitia,R. (1989). Struttura, riarrangiamenti ed espressione dei geni delle immunoglobuline.In ***Approcci Molecolari in Immunologia***, a cura di Alberto Mantovani. Pagine 29-69. Edizioni CLAS.

- Bet,P, Valetti,C., e Sitia,R. (1989); Controllo posttrascrizionale dell'espressione genica. In ***Colture Cellulari***, a cura di Roberto Sitia. Pagine 323-244. Edizioni GCI.
- Sitia,R. (1991). Antibody, secretion. ***Encyclopedia of Immunology***. I.M.Roitt and P.J.Delves Eds. Saunders, Miami, USA. .
- Sitia, R. (1990). Immunoglobuline: Struttura e Funzione. In ***Quaderni di Immunologia***, a cura di Gino Doria. Bold, Milano. Pagine 1-43.
- Fra,A.M. and Sitia,R. (1993). The endoplasmic reticulum as a site of protein degradation. ***Subcellular Biochemistry*** , Pagine 143-168.
- Sitia R. and Cattaneo A. (1995) Synthesis and assembly of antibodies in natural and artificial environments. In ***The Antibodies Vol I***. M.Zanetti and J.D.Capra Eds. Harwood Academic Publishers.
- Rubartelli, A., Sparvoli,A. e Sitia,R. (1996). Sintesi, modificazioni post-traduzionali e localizzazione intracellulare delle proteine. ***I Quaderni della Scuola***. Biologia Molecolare IV.
- Rubartelli, A., and Sitia, R. (1996). Secretion of Mammalian Proteins that Lack a Signal Sequence. In ***Unusual Routes of Protein Secretion***. K. Kuchler, B. Holland and A. Rubartelli Eds. Landes Bioscience, Texas
- Sitia,R. (1998). Antibody, secretion. ***Encyclopedia of Immunology***. I.M.Roitt and P.J.Delves Eds. Saunders, Miami, USA. II Edition.

Articoli divulgativi

Ha pubblicato numerosi articoli su periodici e riviste divulgative (Corriere Medico, Il Sole 24Ore, Tempo Medico, BioTec, KOS etc.)

