

Curriculum vitae

Nome: **Enrico**

Cognome: **Giraud**

Luogo e data di nascita: Savigliano (CN), 9 ottobre 1970

Indirizzo (lavoro): Transgenic Mouse Models Laboratory
Divisione di Biologia Vascolare,
IRCC, Institute for Cancer Research and Treatment,
e Dipartimento di Scienze Oncologiche,
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Torino
Str. Prov. 142 Km.3,95 10060 - Candiolo (To)
Fax: +39-011-9933524
tel: +39-011-9933505
e-mail: enrico.giraud@ircc.it

Stato civile: Sposato

Educazione

- 1989: Diploma tecnico per Geometra, Istituto Tecnico M Eula, Savigliano;
- 1995: Laurea in Scienze Biologiche, Facoltà di Scienze MFN, Università di Torino (109/110);
- 1996: Esame di stato per la professione da Biologo conferito presso la Facoltà di Scienze MFN, Università di Torino
- 2000: Specializzazione conferita in Biochimica e Chimica Clinica, Facoltà di Medicina, Università di Torino (70/70 et laude);
- 2005: Dottorato di Ricerca in Biochimica e Biotecnologia cellulare, conferito presso la Facoltà di Medicina, Università di Torino
- Dal 1-1- 2005: Ricercatore Universitario, preso servizio presso la Facoltà di Farmacia, settore scientifico-disciplinare BIO/10 Biochimica

Attività di Ricerca

- 1996: borsa di studio presso il Dip. Genetica, Biologia e Biochimica, Università di Torino (Borsa di Studio del gruppo di Cooperazione in Cancerologia);
- 1997-1999: borsa di studio presso il Dip. Genetica, Biologia e Biochimica, Università di Torino e IRCC, Candiolo. (Borsa di studio from Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, FIRC);
- 2000: borsa di studio presso il Dip Biochimica, Università di Torino e IRCC, Candiolo (Borsa di Studio del gruppo di Cooperazione in Cancerologia);
- 2001-2004: Post-dottorato presso il laboratorio del prof. Doug Hanahan, Diabetes and Comprehensive Cancer Center, HSW1090 Department of Biochemistry UCSF Medical School, 513 Parnassus Ave, San Francisco, 94143 ,CA, USA;
- 2003: AACR-AFLAC scholar-in-training award, Conferenza speciale sulla Ricerca sul Cancro, AACR.
- dal 1-1-2004: responsabile di un gruppo di ricerca di modelli murini transgenici per lo studio dell'angiogenesi tumorale, presso la div. di Angiogenesis Molecolare, Dip. Di Scienze Oncologiche, IRCC, Candiolo (TO);
- dal 01-2006: membro del SysBioM (Sistemi Complessi in Biologia e Medicina Molecolare), centro interdipartimentale, Università di Torino.

- dal 10-2006. socio ordinario della “Italian Society of Biochemistry and Molecular Biology” (SIB);
- 06-2007: Premio Berlucci Giovani Ricercatori 2007, Fondazione Guido Berlucci (ONLUS) per la ricerca oncologica.
- dal 06-2008, socio ordinario della “Società Italiana di Cancerologia” (SIC).

Attività didattica

- 09/1999: Insegnante nel corso di “tecniche di studio della traduzione del segnale in cellule endoteliali”, Scuola Superiore di Oncologia e Scienze Biomediche”
- dal 04-2005: svolgimento di cicli di lezioni sulle tecniche della biologia molecolare, del DNA ricombinante e sulla genomica e proteomica, parte del corso di Biochimica Applicata (Corso di tecnologie del farmaco, CTF), in collaborazione con la Prof. Franca Viola presso la Facoltà di Farmacia, Università di Torino.
- dal 01-10-2006-oggi: docente titolare del corso integrato di Biochimica e Biochimica Applicata Medica (9 CFU), corso di laurea in Informatore Scientifico sul Farmaco (ISF), Facoltà di Farmacia, Università di Torino.

I principali contributi scientifici

A partire dal 1992, durante la tesi di laurea presso il laboratorio del prof. Federico Bussolino ho iniziato ad acquisire esperienza nel campo della ricerca sull’angiogenesi e il tumore utilizzando tecniche di:

- biologia cellulare (colture cellulari di cellule primarie e linee cellulari, utilizzo di vettori virali e retrovirali per l’espressione o il silenziamento di geni e oncogeni);
- biologia molecolare (clonaggio e preparazione di vettori d’espressione e vettori virali, Real-Time PCR, microarrays);
- biochimica (western blot, immunoprecipitato, misura Kd e Km enzimatica, studio in vitro e in vivo di inibitori di trasduttori del segnale intra-cellulare e di recettori di membrana);
- microscopia ottica e microscopia a fluorescenza confocale.

Mediante l’utilizzo delle tecniche di laboratorio sopra elencate e il background scientifico nel campo della biologia cellulare e molecolare ho contribuito, in collaborazione ad altri gruppi di ricerca nazionali ed internazionali, all’identificazione degli aspetti molecolari dell’attivazione, movimento e differenziamento delle cellule endoteliali sia in condizioni fisiologiche che patologiche (Albini A., et al., *Nature Med.* **1996**; Giraudo E., et al. *J. Biol. Chem.*, **1998**; Serini G., et al. *EMBO J.* **2003**; Cascone I, et al. *J Biol Chem.* **2003**).

Successivamente nel periodo di quattro anni compresi tra il 2001 e 2004 del mio post-doc presso il lab. del prof. Doug Hanahan presso l’UCSF, San Francisco, ho acquisito esperienza e conoscenze nell’utilizzo di modelli transgenici murini di tumorigenesi per lo studio dei meccanismi che regolano la progressione del tumore e l’attivazione dell’angiogenesi e per individuare nuovi farmaci in grado di bloccare l’angiogenesi e la crescita neoplastica. Ho così contribuito a identificare specifiche proteine di membrana espresse sui vasi sanguigni o quelli linfatici alle distinte tappe di progressione neoplastica (Hoffman J., et al. *Cancer Cell.* **2003**; Zhang L., et al. *Cancer Res* **2006**). Inoltre ho contribuito ad identificare le proteasi cathepsine e le metalloproteasi (MMP)-9 come importanti promotori dell’invasione tumorale e dell’angiogenesi (Joyce J, et al. *Cancer Cell* **2004**). Inoltre ho identificato e descritto l’amminobisfosfonato Zoledronic acid (Zometa, Novartis) come un efficace inibitore della crescita tumorale e dell’angiogenesi in un modello transgenico murino del tumore della cervice uterina (Giraudo E, et al. *J Clin Invest.* **2004**).

In questi ultimi anni sto studiando il ruolo degli assoni di orientamento assonale (Axon Guidance Cues) e in particolare delle semaforine di classe 3 (sema3) nel regolare l'angiogenesi tumorale in vitro e in vivo in modelli murini transgenici di tumorigenesi al pancreas (RipTag2), alla cervice uterina (K14-HPV16/E2) e alla pelle (K14-HPV16).

Inoltre sto studiando il ruolo di specifici microRNA nel regolare, in vivo, le diverse tappe di progressione tumorale in tipi tumorali diversi allo scopo di individuare nuovi target molecolari per le terapie anti-angiogeniche.

Pubblicazioni Scientifiche

Fino ad oggi sono stato primo autore, primo autore condiviso e co-autore di 20 pubblicazioni scientifiche pubblicate in riviste internazionali sottoposte a "peer review".

1) Federica Maione, Fabiola Molla, Roberto Latini, Lorena Zentilin, Mauro Giacca, Claudia Meda, Giorgio Seano, Guido Serini, Federico Bussolino and **Enrico Giraudo**. Semaphorin 3A is an endogenous angiogenesis inhibitor that blocks tumor growth and normalizes tumor vasculature in transgenic mouse models. *J. Clin. Invest.* (2009). Oct 5. Epub ahead of print.

2) Oliaro-Bosso S, Calcio Gaudino E, Mantegna S, **Giraudo E**, Meda C, Viola F, Cravotto G. Regulation of HMGCoA Reductase Activity by Policosanol and Octacosadienol, a New Synthetic Analogue of Octacosanol. *Lipids*. 2009; Sep 11. Epub ahead of print.

3) Serini G, Maione F, **Giraudo E**, Bussolino F. Semaphorins and tumor angiogenesis. *Angiogenesis*, (2009); May 12(2):195.

4) Francesca Orso, Elisa Penna, Daniela Cimino, Elena Astanina, Federica Maione, Donatella Valdembri, **Enrico Giraudo**, Guido Serini, Piero Sismondi, Michele De Bortoli and Daniela Taverna. AP-2 α and AP-2 γ Regulate Epithelial Tumor Progression via Specific Genetic Programs *FASEB J*, (2008). 22. Published online April 28.

5) Lianglin Zhang, **Enrico Giraudo** Jason A. Hoffman, Douglas Hanahan and Erkki Ruoslahti. Lymphatic Zip Codes in Tumors and Premalignant Lesions. *Cancer Res* (2006); Jun 1; 66(11):5696-706.

6). Dylan Daniel, Christopher Chiu, **Enrico Giraudo**, Masahiro Inoue, Lee A. Mizzen, N. Randall Chu and Douglas Hanahan. CD4+ T cell-mediated antigen-specific immunotherapy in a mouse model of cervical cancer. *Cancer Res.* (2005); Mar 1, 65(5):2018-25.

7) **Giraudo E.**, Inoue M., and Hanahan D. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis". *J. Clin. Invest.* (2004); Sep 1, 114(5):623-33.

- 8) Joyce JA, Baruch A, Chehade K, Meyer-Morse N, **Giraud E**, Tsai FY, Greenbaum DC, Hager JH, Bogoy M, Hanahan D. Cathepsin cysteine proteases are effectors of invasive growth and angiogenesis during multistage tumorigenesis. *Cancer Cell*. (2004); May, 5(5):443-53.
- 9) Hoffman JA*, **Giraud E***, Singh M, Zhang L, Inoue M, Porkka K, Hanahan D, Ruoslahti E. Progressive vascular changes in a transgenic mouse model of squamous cell carcinoma. *Cancer Cell*. (2003); Nov, 4(5):383-91. * *Equal contribution*.
- 10) Ilaria Cascone *, **Enrico Giraud ***, Francesca Caccavari, Lucia Napione, Elisa Bertotti, John G. Collard, Guido Serini and Federico Bussolino. Temporal and spatial modulation of Rho GTPases during in vitro formation of capillary vascular network. Adherens junctions and myosin light chain as targets of Rac1 and RhoA. *J Biol Chem*. (2003); Dec, 278(50):50702-13. * *Equal contribution*.
- 11) Cascone I, Audero E, **Giraud E**, Napione L, Maniero F, Philips MR, Collard JG, Serini G, Bussolino F.. Tie-2 - dependent activation of RhoA and Rac1 participates in endothelial cell motility triggered by angiopoietin-1. *Blood*. (2003); Oct , 102(7):2482-90.
- 12) Serini G*, Ambrosi D*, **Giraud E*** Gamba A*, Preziosi L, Bussolino F. "Modeling the early stages of vascular network assembly". *EMBO J*. (2003); Apr, 22(8):1771-9. * *Equal contribution*.
- 13) Corallini A, Possati L, TrabANELLI C, Giraud E, Rocchetti R, Talevi S, Caputo A, Bussolino F, Barbanti-Brodano G.. Tumor-host interaction mediates the regression of BK virus-induced vascular tumors in mice: involvement of transforming growth factor- β 1. *Carcinogenesis*. (2003); 24(9):1435-44.
- 14) Gamba A, Ambrosi D, Coniglio A, de Candia A, Di Talia S, Giraud E, Serini G, Preziosi L, Bussolino F. Percolation, morphogenesis, and burgers dynamics in blood vessels formation. *Phys Rev Lett*. (2003) Mar 21;90(11):118101. Epub 2003 Mar 17.
- 15) Del Sorbo, M. Arese, **Giraud E.**, M. Tizzani, L. Biancone, F.Bussolino, G.Camussi. "Tat-induced platelet-activating factor synthesis contributes to the angiogenic effect of HIV-1 Tat. *Eur J Immunol*. (2001) Feb;31(2):376-383.
- 16) Cutrupi S, Baldanzi G, Gramaglia D, Maffe A, Schaap D, **Giraud E**, van Blitterswijk W, Bussolino F, Comoglio PM, and Graziani A. "Src-mediated activation of alpha-diacylglycerol kinase is required for hepatocyte growth factor-induced cell motility". *EMBO J*. (2000) Sep 1;19(17):4614-22.
- 17) **Giraud E.**, Primo L., Audero E., Gerber HP, Koolwijk P., Soker S , Klagsbrun M Ferrara N, and. Bussolino F. "Tumor necrosis factor- α regulates expression of vascular endothelial growth factor receptor-2 and of its co-receptor neuropilin-1 in human vascular endothelial cells". *J. Biol. Chem.*, (1998) Aug 21;273(34):22128-35.
- 18) A. Albin, R. Soldi, D. Giunciuglio, **E. Giraud**, R. Benelli, L. Primo, D. Noonan, M. Salio, G. Camussi, W. Rockl and F. Bussolino. "The angiogenesis

induced by HIV-1 Tat protein is mediated by the flk-1/KDR receptor on vascular endothelial cells". *Nature Med.* (1996) Dec;2(12):1371-75.

19) **Giraud E.**, M. Arese, C Toniatti, M Stransly, L Primo, A Mantovani, G Ciliberto and F. Bussolino. "Interleukin-6 is an in vitro and in vivo autocrine growth factor for middle T antigen-transformed endothelial cells." *J. Immunol* , (1996) Sep 15;157(6):2618-23.

20) F. Silvagno, A. Follenzi, M. Arese, M. Prat, **E. Giraud**, G. Gaudino, G. Camussi, P. M. Comoglio, F. Bussolino. "In vivo activation of *met* tyrosine kinase by heterodimeric hepatocyte growth factor molecule promotes angiogenesis". *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* (1995) Nov;15(11):1857-65.

Articoli su libri

F. Bussolino, Arese M, Audero E, **Giraud E.**, Marchiò S, Mitola S, Primo L, Serini G. (2003). Biological aspects of tumour angiogenesis. In: PREZIOSI L. Cancer Modelling and simulation. (pp. 1-22). LONDON: Chapan & Hall /CRC (UNITED KINGDOM).

Comunicazioni a congressi

Rod Island, Salve Regina University, August 2-7th , 2009. Gordon Conference on Angiogenesis. Abstract presented on "Semaphorin 3A regulates tumor angiogenesis, stabilizes cancer growth and normalizes the vasculature during spontaneous tumorigenesis".

Paris April 27th 2009. Invited lecture at Marie Curie Institute, Paris on " In vivo targeting semaphorins: new tools to control tumor angiogenesis."

Riccione 26-28 settembre 2007. Congresso SIB2007. Invito per un intervento nella sessione di *Biochimica cellulare* su "Role of class 3 semaphorins in tumor angiogenesis in transgenic mouse models of carcinogenesis"

Rod Island, Salve Regina University, August 19-24, 2007. Gordon Conference on Angiogenesis. Invito per un intervento su "Role of class 3 semaphorins in tumor angiogenesis in transgenic mouse models of pancreatic and cervical carcinogenesis".

Riccione 28-30 settembre 2006. Congresso SIB2007. Invito per un intervento nella sessione di *Biochimica cellulare* su "Molecular changes in lymphatic vessels during tumor progression"

Davos, Switzerland, March 22 – 25, 2006. Eighth and Valedictory Workshop on Bisphosphonates From the Laboratory to the Patient. Invito per una lezione magistrale sull' "anti-angiogenic effects of bisphosphonates".

Cervo Ligure, Imperia, Italy, October 6-8, 2005. Cervo Preclinical Working

Conference (CPWC). Invito per un intervento su “Aminobisphosphonates inhibit angiogenesis and impairs carcinogenesis in a mouse model of cervical carcinogenesis”.

Milan, Italy, March 11-14, 2004. “First IEO-IFOM meeting on cancer”. Invito per un intervento su “A bisphosphonate inhibits angiogenesis and impairs cervical carcinogenesis by targeting MMP-9 activity and its expression in infiltrating macrophages”.

Abstracts presentati a congressi

Dresden, Germany, September 3rd-6th, 2005. European Life Scientist organization (ELSO). “Cellular and molecular mechanisms through which class 3 semaphorin control angiogenesis, tumor growth and invasion”. Federico Bussolino, Donatella Valdembri, Giulia Morterra, Francesca Caccavari, Luca Zammataro, **Enrico Giraudo**, Guido Serini

Chicago, Illinois, October 15-19, 2003. “New Directions in Angiogenesis Research” an AACR special conference in cancer research, at Sheraton Chicago hotel and Towers. “Zoledronic acid has therapeutic efficacy, targeting MMP-9 and its expression in macrophages in a mouse model of cervical carcinogenesis”. **Enrico Giraudo** and Douglas Hanahan

Rod Island, New Port, August 10-15th 2003. Gordon Conference on “Angiogenesis and microcirculation” at the Salve Regina University. “Role of matrix metalloproteinase-9 and immune enhancement in a mouse model of cervical carcinogenesis”. **Enrico Giraudo**, Masahiro Inoue and Douglas Hanahan.

Cascais 12-15 October 2002. “Second Interdisciplinary Euroconference on Angiogenesis”, European school of hematology. “Role of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cells in angiogenesis and tumorigenesis in cervical cancer”. **Giraudo E.**, Inoue M, and Hanahan D.

Napoli 10-13 October 2001. XVII Meeting of the society Italian in Cancerologia. New Challenges of molecular oncology. “RhoA and Rac1 regulate endothelial cells differentiation during angiogenesis” I Cascone, **E. Giraudo**, E Audero, L. Napione, F. Caccavari, E. Bertotti, and F. Bussolino.

Torino 5-6-7 October, 2000. XVII Congress of Cancerology Italian Society. “In vitro effects of angiopoietin-1 on human endothelial cells”. I Cascone, E. Audero, I Zanon, **E. Giraudo**, and F. Bussolino.

Positano, May 12-15, 1999. IV meeting of molecular oncology. “Role of phosphoinositide 3-kinase *in vitro* capillary formation”. **E. Giraudo**, P C Balestra and F. Bussolino.

Bari, 27 settembre-1 ottobre, 1998. Italian Biochemical Society Transactions (IBST); Società Italiana di Biochimica (SIB) 43° Congresso Nazionale. “Transcription, expression and function of KDR/Flk-1 (VEGFR-2) and of the co-

receptor neuropilin-1 are up-regulated by TNF- α in human endothelial cells. **E. Giraudo**, L. Primo, E. Audero, and F. Bussolino.

Bari, 27 September -1 October, 1998. Italian Biochemical Society Transactions (IBST); Società Italiana di Biochimica (SIB) 43° Congresso Nazionale. "Production of recombinant angiopoietins and their biological effects on endothelial cells". E. Audero, **E. Giraudo**, I. Zanon, I. Cascone, and F. Bussolino.

Roma, 22-26 June 1998. "The national research program on AIDS (1997) progress report", Istituto Superiore di Sanità. "New insights on HIV-1 Tat receptor leading to activation of endothelial cells in AIDS associated diseases". F. Bussolino, **E. Giraudo**, S. Mitola, I. Zanon, L. Barra, L. Primo, E. Audero, A. Graziani, and R. Soldi.

Boston, 23-24 April 1998, abstract to "*Angiogenesis conference.*" Therapeutic implications and mechanisms of angiogenesis and novel therapeutic development, Swiss Hotel: "TNF- α increases transcription, expression and function of KDR/flk-1 (VEGFR-2) on human endothelial cells". **E. Giraudo**, L. Primo, E. Audero, Hans-Peter Gerber, Pieter Koolwijk, N. Ferrara and F. Bussolino.

San Miniato (Pisa) 15-16 September 1995, Cancerology Italian Society, Angiogenesis's Group, "IL- 6 autocrin effect in the "emangioma" development induced by polioma virus". **E. Giraudo**, M. Arese, M. Strasly, L. Primo, S. Mitola, G. Ciliberto, F. Bussolino.

Roma, 4-8 July 1994, Seventh research project on AIDS, "Istituto Superiore della Sanità" congress. "Angiogenesis associated to Kaposi's sarcoma is induced and sustained by platelet activating factor: potential therapeutic effect of PAF receptor antagonists." Bussolino F., Arese M., Montrucchio G., Silvagno F., Soldi R., Barra L., **Giraudo E.**, Benelli R., Bosia A., Albini A. and Camussi G.

Roma, 9-10 June 1994, "Consiglio Nazionale della Ricerca", conference CNR P. F. ACRO: La Ricerca Oncologica in Italia. "Mediators of angiogenesis" R. Soldi, F. Silvagno, M. Arese, L. Bava, **E. Giraudo**, D. Ghigo, A. Bosia, F. Bussolino.

Firenze, 10-13 April 1994, abstract to Biotech International Congress '94: AIDS from Basic Science to Prevention Diagnosis and Therapy. " Is there the case of PAF receptor antagonists in the treatment of epidemic Kaposi's sarcoma ?". F. Bussolino, M. Arese, G. Montrucchio, F. Silvagno, R. Soldi, L. Barra, **E. Giraudo**, R. Benelli, A. Bosia, G. Camussi, A. Albini.

Pomezia (Roma), 25 March 1994, IRBM "Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare", abstract, to Cytokine Day "Involvement of cytokine and of umoral factor in the tumoral angiogenesis". F. Bussolino, F. Silvagno, L. Barra, **E. Giraudo**, M. Arese, R. Soldi, A. Mantovani, A. Bosia.