

Rita Carini

Curriculum vitae

DATI ANAGRAFICI

Nata a Grosseto il 13.7.1961

Sposata con un figlio

Residente a Torino

CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM

Nel 1984 ha conseguito la Laurea in Scienze Biologiche presso l'Università degli Studi di Siena con la votazione di 110/110 e lode. Nel 1985 ha conseguito la Abilitazione nazionale alla Professione di Biologo presso l'Università degli Studi di Torino. Nel 1989 ha ottenuto il Dottorato di Ricerca in Patologia Sperimentale e Molecolare presso l'Università degli Studi di Torino.

Ha svolto attività di ricerca presso i seguenti Istituti Universitari: Laboratorio di Biologia Molecolare, Università di Siena (1981-1984); Istituto di Patologia Generale, Università di Torino (1985; 1987-1995); Dipartimento di Chimica Organica, Università di Graz (Austria)(1986); Dipartimento di Biochimica, Università di Brunel (Londra, Regno Unito) (1986-1987). Dipartimento di Scienze Mediche (dal 2011 Dipartimento di Scienze della Salute), Università del Piemonte Orientale (dal 1998 a tutt'oggi).

Attività didattica: Dal 1998 è docente di Patologia Generale per le lauree in Tecniche di Laboratorio Biomedico, Tecniche di Radiologia per Immagini e Radioterapia, Fisioterapia, Infermieristica, Igiene Dentale ed Infermieristica Pediatrica all'interno dei corsi integrati di Basi Molecolari delle Malattie, Propedeutica Clinica, Eziopatogenesi delle malattie ed Infermieristica clinica generale pediatrica della Scuola di Medicina e Scienze della Salute dell'Università del Piemonte Orientale. Dal 1998 al 2010 è stata docente del corso di Fisiopatologia per la scuola di Specializzazione in Patologia Clinica della Scuola di Medicina dell'Università del Piemonte Orientale. Dal 2008 è docente del corso di Patologia Generale per la Laurea Interdipartimentale in Biotecnologie dell'Università del Piemonte Orientale.

CARRIERA ACCADEMICA

2004-	Professore associato di Patologia Generale, Università del Piemonte Orientale
1995-2004	Ricercatore di Patologia Generale, Università del Piemonte Orientale
1989-1995	Collaboratore Tecnico di VII livello, Università di Torino

INCARICHI ACCADEMICI

1998-	Coordinatore dei Corsi Integrati di Basi Molecolari delle Malattie delle lauree Sanitarie Triennali in Tecniche di Laboratorio Biomedico, Tecniche di Radiologia per Immagini e Radioterapia e Fisioterapia e di Propedeutica Clinica per la laurea triennale in Infermieristica della Facoltà di Medicina e Scienze della Salute dell'Università del Piemonte Orientale
-------	--

CAMPI DI INDAGINE DELLA RICERCA

Le sue Principali Aree di Interesse Scientifico riguardano: 1) Meccanismi di danno cellulare epatico da stress ossidativo, agenti alchilanti, tossine mitocondriali (1985-1995) ipossia calda e fredda e riossigenazione (1992-2000). Ruolo delle alterazioni energetiche, ioniche, di pH e di controllo del volume cellulare nello sviluppo del danno epatocitario irreversibile. Identificazione della alterazione dell'omeostasi del sodio quale evento critico per la morte degli epatociti.

2) Sistemi endogeni di epatoprotezione (1997-2016). Identificazione di meccanismi protettivi coinvolti nella induzione della resistenza alla morte cellulare prodotta dal condizionamento ipossico-ischemico degli epatociti e del fegato: a) ruolo della modulazione del traffico vescicolare e del mantenimento del pH, del Na⁺ intracellulare grazie all'attivazione e traslocazione in plasmamembrana di un sistema alternativo di regolazione del pH: la ATPasi di tipo vacuolare ed alla aumentata espressione della anidrasi carbonica IX (CAIX); b) individuazione di numerosi mediatori intracellulari implicati negli effetti protettivi del condizionamento degli epatociti e del fegato. In particolare: le vie di segnalamento attivate dall'adenosina che coinvolge i recettori A2a dell'adenosina, proteine G inibitorie (Gi) e stimolatorie (Gs), adenilato ciclasi, le proteine chinasi A e C (isoforme delta ed epsilon della protein chinasi C), la tirosino chinasi Src, la fosfatidil-inositolo-3-chinasi, p38 MAPK ed il fattore di trascrizione nucleare inducibile da ipossia (HIF) e la anidrasi carbonica IX (CAIX), con la contestuale inibizione dei sistemi di spegnimento del segnale costituiti dalla diacilglicerolo chinasi (DGK) e dalla fosfatidil inositolo 3 fosfatasi (PTEN); le vie di segnalamento stimulate dall'ossido nitrico che coinvolgono la guanilato ciclasi, la protein chinasi dipendente dal cGMP ed ancora la fosfatidil-inositolo-3-chinasi e la p38 MAPK. Identificazione tramite proteomica differenziale di 34 nuove proteine associate al danno da ischemia/riperfusion e a protezione da preconditionamento in epatociti e cellule endoteliali epatiche (LSECs).

Questi risultati sono stati presentati in 55 Congressi Nazionali ed Internazionali e sono stati oggetto di 140 pubblicazioni a stampa (92 a primo/ultimo nome) di cui 61 (50 a primo/ultimo nome) su riviste internazionali con impact factor e 49 (33 a primo/ultimo nome) come articoli in estenso su riviste internazionali con impact factor.

PAROLE CHIAVE

1. Fegato
2. Morte cellulare

MODELLO A

3. Epatoprotezione
4. Precondizionamento
5. Vie di segnalamento intracellulare

TEMI CORRENTI DI RICERCA

1. **Danno da ischemia/riperfusion (I/R) nel fegato steatosico: meccanismi molecolari coinvolti** . La I/R è causa di malfunzionamento del fegato a seguito degli interventi di chirurgia epatica maggiore. La steatosi è la patologia epatica più diffusa nei paesi occidentali ed incrementa il danno da I/R con meccanismi ancora da definire. Utilizzando modelli "in vivo" di fegato murino od epatociti primari di topo, stiamo studiando il ruolo della attivazione, dipendente e non da stress ossidativo, di ASK1 e conseguentemente di JNK, il mediatore centrale della lipoapoptosi degli epatociti.
2. **Effetto della stimolazione dei A1 ed A2a dell'adenosina (A1R ed A2aR) sul danno da I/R del fegato steatosico:** La applicazione del preconditionamento ischemico (PI), se pur efficace in modelli animali, dimostra effetti deboli nell'uomo. Questo suggerisce la necessità di una attivazione alternativa e più efficace del PI, quale la stimolazione selettiva di suoi mediatori chiave. PI induce rilascio di adenosina che attivando il recettore A2a (A2aR) produce epatoprotezione. In questo studio valutiamo se la attivazione di ulteriori recettori dell'adenosina durante il PI, può avere conseguenze opposte sul danno da I/R modulando con effetti diversi ASK1 e JNK e diminuendo l'efficacia protettiva del PI.
3. **Prevenzione della steatoepatite non alcolica (NASH) dopo attivazione dell'A2aR: ruolo della inibizione degli effetti epatotossici indotti dai linfociti Th17.** In studi precedenti abbiamo mostrato la capacità dell'attivazione dell'A2aR di prevenire la progressione della steatosi a NASH tramite la inibizione della lipoapoptosi. In questo studio valutiamo la capacità dell'A2aR di prevenire l'attivazione dei linfociti Th17 tramite la stimolazione dei linfociti Treg. La IL17 prodotta dai Th17 induce infatti un incremento della lipotossicità e la stimolazione degli A2aR può da un lato inibirne la produzione e dall'altro proteggere il suo effetto tossico tramite la prevenzione PI3K-dipendente della JNK.
4. **Ruolo dei linfociti Th1, Th17 e Treg nel danno da epatico I/R ed effetto dell'applicazione del PI o dell'attivazione farmacologica di suoi mediatori.** L'adenosina media tramite l'A2aR gli effetti epatoprotettivi del PI ma è anche un importante modulatore delle reazioni immunitarie. In questo studio è esaminata la attivazione di varie popolazioni linfocitarie nella progressione del danno epatico da I/R e la modulazione di questo processo da parte del PI o dei recettori A2aR od A1 dell'adenosina.
5. **Ruolo dell'A2aR di epatociti od LSECs nella prevenzione del danno da I/R da attivazione dell' A2aR epatico.** In questo studio valutiamo, tramite tecniche di trasferimento genico con vettori lentivirali, il ruolo differenziale dell'A2aR espresso selettivamente in epatociti od in LSECs nella protezione del danno da I/R da stimolazione farmacologica dell' A2aR del fegato.

PROGETTI FINANZIATI IN CORSO

BANDO	TITOLO DEL PROGETTO
Cariplo 2011-2016	Mechanisms of intrinsic protection in steatotic and non steatotic liver upon adenosine A2a receptor activation
Fondi Ateneo 2016-2018	Danno da ischemia riperfusione del fegato normale e steatosico e protezione da preconditionamento: ruolo della modulazione dei mediatori molecolari implicati

LE CINQUE PUBBLICAZIONI PIÙ SIGNIFICATIVE DELLA CARRIERA

1. Mouse hepatocytes and LSEC proteome reveal novel mechanisms of ischemia/reperfusion damage and protection by A2aR stimulation. Mandili G, Alchera E, Merlin S, Imarisio C, Chandrashekar BR, Riganti C, Bianchi A, Novelli F, Follenzi A, **Carini R.** *Hepatology*. 2015 Mar;62(3):573-80.
2. Negative regulation of diacylglycerol kinase theta mediates adenosine-dependent hepatocyte preconditioning. Baldanzi G, Alchera E, Imarisio C, Gaggianesi M, Dal Ponte C, Nitti M, Domenicotti C, van Blitterswijk WJ, Albano E, Graziani A, **Carini R.** *Cell Death Differ*. 2010 Jun;17(6):1059-68
3. Adenosine-dependent activation of hypoxia-inducible factor-1 induces late preconditioning in liver cells. Alchera E, Tacchini L, Imarisio C, Dal Ponte C, De Ponti C, Gammella E, Cairo G, Albano E, **Carini R.** *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):230-9.
4. Role of phosphatidylinositol 3-kinase in the development of hepatocyte preconditioning. **Carini R**, Grazia De Cesaris M, Splendore R, Baldanzi G, Nitti MP, Alchera E, Filigheddu N, Domenicotti C, Pronzato MA, Graziani A, Albano E. *Gastroenterology*. 2004 Sep;127(3):914-23
5. Alteration of Na⁺ homeostasis as a critical step in the development of irreversible hepatocyte injury after adenosine triphosphate depletion. **Carini R**, Bellomo G, Benedetti A, Fulceri R, Gamberucci A, Parola M, Dianzani MU, Albano E. *Hepatology*. 1995 Apr;21(4):1089-98.