

## CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM

NOME e COGNOME                      **GABRIELE VARANO**

LUOGO E DATA DI NASCITA      Messina 21/01/1983

CITTADINANZA                          Italiana

RESIDENZA                              Via della Siepe, 21  
44123, Ferrara, FE, Italia,  
Cell: +39 338 1277789

INDIRIZZO                              Università degli Studi di Ferrara,  
Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la  
Romagna, Sez. di Anatomia.  
Via Fossato di Mortara, 70  
44121, Ferrara, FE, Italia  
Tel: +39 0532 455935  
Email: [gabriele.varano@unife.it](mailto:gabriele.varano@unife.it)

POSIZIONE ATTUALE              Ricercatore a Tempo Determinato di tipo A (RTD-A)  
Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la  
Romagna, Sez. di Anatomia  
Laboratorio di Biomarcatori, Target Biomolecolari e  
Medicina Personalizzata in Oncologia

### TITOLI DI STUDIO

**Laurea triennale in Biotecnologie** con indirizzo Biotecnologie Medico-Diagnostiche conseguita presso l'Università degli Studi di Firenze.

Titolo della tesi: *“Individuazione di linfociti T specifici per antigeni del citomegalovirus come approfondimento diagnostico e potenziale strumento terapeutico”*

Relatore Prof. Francesco Annunziato

Titolo conseguito il 22 Febbraio 2005 con voto 109/110

**Laurea specialistica in Biotecnologie Mediche** conseguita presso l'Università degli Studi di Firenze.

Titolo della tesi: *“Identificazione e caratterizzazione funzionale della proteina Tirosino chinasi SRC negli spermatozoi umani”*

Relatore Prof. Michaela Luconi

Titolo conseguito il 14 Dicembre 2006 con voto 110/110 cum Laude

**Dottorato di Ricerca internazionale (Ph.D.) in Medicina Molecolare (Oncologia Molecolare e Genetica Umana)** conseguito presso l'Università degli Studi di Milano e l'Università degli Studi Federico II di Napoli, svolto in collaborazione con la fondazione SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare), presso Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM), Milano.

Titolo della tesi: “The role of the B-Cell-Antigen Receptor in a mouse model of Non-Hodgkin lymphoma”

Coordinatore Dott. Stefano Casola

Supervisor interno: Dr. Bruno Amati

Supervisor esterno: Dr. Martin Turner

Titolo conseguito il 04 Marzo 2013

## DOCUMENTATA ATTIVITA' DI FORMAZIONE E RICERCA PRESSO QUALIFICATI ISTITUTI DI RICERCA ITALIANI

**Università degli Studi di Firenze**, in cui l'attività di formazione e ricerca iniziata nel periodo pre-laurea e post-laurea (tirocinante frequentatore), è poi proseguita in qualità di:

**Borsista di ricerca** dal 01/04/2007 al 31/09/2007 presso il Dipartimento di Endocrinologia e Fisiopatologia medica nell'ambito di un progetto finalizzato allo studio del ruolo di ligandi sintetici per recettori PPARs (Peroxisome proliferator-activated receptors) come molecole anti-infiammatorie.

**Università degli studi di Milano**, in cui l'attività scientifica di ricerca si è svolta dal 2008 al 2014 in qualità di:

**Pre-doctoral Research Fellow** dal 01/09/2008 al 31/12/2008 presso l'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM, Milano), coinvolto nello studio di fattori genetici ed epigenetici importanti durante la maturazione dei linfociti B e la loro trasformazione tumorale.

**Dottorando di ricerca internazionale (Ph.D.)** dal 01/01/2009 al 04/03/2013, in collaborazione con la Scuola Europea di Medicina Molecolare (SEMM), presso l'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM, Milano), come responsabile di un progetto di ricerca finalizzato allo studio del ruolo del B-Cell-Receptor (BCR) durante la patogenesi di linfomi a cellule B trasformati da Myc, usando un modello murino di linfoma di Burkitt.

**Post-Doctoral Fellowship** dal 01/01/2013 al 31/12/2014 finanziato della Fondazione Umberto Veronesi (FUV Young Investigator Post-doctoral Fellowship) presso l'Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM, Milano), durante il quale sono proseguiti gli studi e le ricerche iniziate durante il periodo di Dottorato. Inoltre, durante questo periodo ho avviato un nuovo progetto di ricerca con lo scopo di studiare il ruolo della metiltransferasi Ezh2, membro della famiglia dei fattori epigenetici Polycomb, nella biologia delle cellule B normali e tumorali.

**Università degli studi di Ferrara**, in cui l'attività scientifica di ricerca si è svolta dal 01.12.2019 ad oggi in qualità di:

**Sr. Post-doctoral Research Fellow** presso il Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna, Sezione di Anatomia. L'attività scientifica è svolta sotto la supervisione del Prof. Luca Maria Neri, e prevede lo sviluppo di nuovi dispositivi medico-diagnostici basati su tecnologie di imaging avanzate (biofotonica)

**Ricercatore a tempo determinato (lett. a) Legge n. 240/10)** presso il Dipartimento di Medicina Traslazionale e per la Romagna, Sezione di Anatomia. L'attività scientifica è svolta all'interno del gruppo del Prof. Luca Maria Neri, e si articola su diversi filoni di ricerca: 1) Studio dei meccanismi di resistenza nella patogenesi delle Leucemie linfoblastiche acute e dei linfomi di tipo Non-Hodgkin; 2) Sviluppo di nuovi

dispositivi medico-diagnostici basati su tecnologie di imaging avanzate (biofotonica);  
3) Sviluppo di sistemi cellulari di screening per la valutazione dell'attività anti-infettiva contro SARS-CoV-2 di molecole di sintesi e composti bio-attivi.

#### DOCUMENTATA ATTIVITA' DI FORMAZIONE E RICERCA PRESSO QUALIFICATI ISTITUTI DI RICERCA ESTERI

**The Babraham Institute, Cambridge (UK)**, in cui l'attività di ricerca si è svolta dal 2007 al 2008 in qualità di:

**“Leonardo da Vinci” research fellow** dal 01/10/2007 al 01/03/2008 presso il **“Laboratory of Lymphocyte Development and Signaling”**. L'attività di ricerca si è svolta sotto la supervisione del Prof. Martin Turner con lo scopo di studiare il ruolo del recettore chemochinico CXCR4 durante il differenziamento di linfociti T, usando modelli murini e modelli di differenziamento *in vitro* di cellule T partendo da precursori staminali.

**Research Associate** dal 02/03/2008 al 17/06/2008 presso il **“Laboratory of Lymphocyte Development and Signaling”**, dove è stata ultimata l'attività di ricerca precedentemente iniziata.

Le attività di ricerca svolte presso il Babraham Institute in Cambridge hanno permesso di approfondire le competenze in immunologia di base e applicata, e di sviluppare nuove conoscenze per lo sviluppo ed utilizzo di modelli animali e sistemi cellulari complessi come strumento indispensabile per la comprensione dei meccanismi coinvolti nei processi di differenziamento e trasformazione linfocitaria.

**Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York (USA)**, in cui l'attività di ricerca si è svolta dal 2015 al 2019 in qualità di:

**Post-doctoral fellow** dal 01/02/2015 al 30/11/2019 presso il **“Department of Oncological Sciences and the Precision Immunology Institute”**. L'attività scientifica si è svolta sotto la supervisione del Prof. David Dominguez-Sola ed è stata distribuita su diversi filoni di ricerca: 1) Studio del ruolo del fattore di trascrizione FOXO1 nella patogenesi di linfomi Non-Hodgkin; 2) Sviluppo di nuovi modelli murini per riprodurre la patogenesi del linfoma di Burkitt nel topo, attraverso l'utilizzo di tecnologie di DNA ricombinante e ingegneria genetica (Recombineering and transgenesis); 3) Studio del ruolo di specifici fattori del complemento durante la risposta immunitaria T-dipendente.

Tali attività di ricerca hanno permesso di diversificare gli approcci metodologici utilizzati per poter rispondere alle differenti domande biologiche. In tal modo, è stato possibile approfondire le competenze in ambito immunologico, con particolare riguardo ai linfociti B e alla controparte tumorale, nonché di acquisire nuove tecnologie di biologia molecolare e cellulare necessarie per lo sviluppo di modelli animali e cellulari a scopo preclinico (CRISPR/Cas9 genome editing, Recombineering per la generazione di costrutti transgenici, seamless cloning, generazione di costrutti retro e lentivirali per promuovere o interferire con l'espressione genica).

#### FINANZIAMENTI RICEVUTI - REALIZZAZIONE DI ATTIVITA' PROGETTUALE

**Titolare di finanziamento** delle seguenti attività progettuali:

- **Fondazione Umberto Veronesi – Programma Giovani Ricercatori** - Titolo del progetto: "Role of B-Cell Antigen Receptor in a mouse model of Non-Hodgkin B cell lymphoma" (Durata: 12 mesi, Gennaio 2014 – Dicembre 2014).

Ruolo: **Responsabile di progetto**

- **National Cancer Center – Postdoctoral Fellowship** - Titolo del progetto: "Cellular determinants of genetic heterogeneity during Myc-driven B-cell lymphomagenesis" (Durata: 24 mesi, Giugno 2016 – Maggio 2018).

Ruolo: **Responsabile di progetto**

- **Lymphoma Research Foundation – Postdoctoral Grant** - Titolo del progetto: "Role of FOXO1 mutations in the pathogenesis of B cell Non-Hodkin lymphomas" (Durata: 24 mesi, Marzo 2019 – Febbraio 2021).

Ruolo: **Responsabile di progetto**

- **Horizon2020 – MSCA (Marie Skłodowska-Curie Action) - IF-EF-RI (Reintegration Grant)**. Titolo del progetto: "Genetic determinants promoting resistance to BCR-loss in B-cell lymphomas" (Durata: 36 mesi, Dicembre 2020 – Novembre 2023).

Ruolo: **Responsabile di progetto**

- **Programma 5x1000 Università degli Studi di Ferrara** – Titolo del progetto: "Ottimizzazione di un modello cellulare high-throughput-ready per lo screening dell'attività anti-infettiva contro SARS-CoV-2 di molecole di sintesi e composti bio-attivi" (Durata: 12 mesi, Aprile 2021 – Marzo 2022).

Ruolo: **Responsabile di progetto**

#### **Collaboratore principale** dei seguenti progetti:

- R01 NIH Grant Titolo del progetto: "Role of FOXO1 mutations in the pathogenesis of B cell Non-Hodkin lymphomas" (Project # 5R01CA207963-02; durata: 5 anni, Febbraio 2018 – Gennaio 2023). Responsabile di progetto e di Unità Operativa: Prof. David Dominguez-Sola;

- R03 NIH Grant Titolo del progetto: "Refined genetic models of oncogenic Myc/Igh translocations in mature B cells" (Project # 5R03CA227343-02; durata: 2 anni, Marzo 2018 – Febbraio 2020). Responsabile di progetto e di Unità Operativa: Prof. David Dominguez-Sola;

#### **PARTECIPAZIONE A GRUPPI DI RICERCA NAZIONALI E INTERNAZIONALI**

Le diverse attività progettuali si sono sviluppate e sono state condotte nell'ambito di diverse collaborazioni con laboratori di ricerca nazionali ed internazionali. In particolare:

- Lo studio dal titolo "The B-cell receptor controls fitness of MYC-driven lymphoma cells via GSK3 $\beta$  inhibition" e' stato sviluppato in collaborazione con: Institute for Stem Cell Technology and Experimental Medicine, Heidelberg, Germany; Max-Delbrück-Center of Molecular Medicine in the Helmholtz Association, Berlin, Germany; Institute of Human Genetics, Christian-Albrechts-University Kiel, Kiel, Germany; Department of Systems Biology and Department of Biomedical Informatics, Columbia University, New York, USA; Institute for Cancer Genetics and the Department of Pathology and Cell Biology, Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, New York, USA;

Institute of Human Genetics, University Hospital of Ulm, Germany; Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Sezione di Patologia, Università degli Studi di Brescia. Spedali Civili, Brescia, Italia; Divisione di Genetica e Biologia Cellulare, San Raffaele Scientific Institute, Milano, Italia.

- Studio dal titolo: “*BCL-6-mediated Repression of Decay Accelerating Factor (CD55) is required for Germinal Center dynamics and antibody affinity maturation*”. è attualmente eseguito in collaborazione con: Transplant Research Center, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA;
- Studio dal titolo: “*PRDM15 promotes lymphomagenesis by transcriptionally rewiring B cells metabolism*”. è attualmente eseguito: Institute of Molecular and Cell Biology (IMCB), A\*STAR (Agency for Science, Technology and Research), Singapore, Singapore.

#### ATTIVITÀ DI TRASFERIMENTO TECNOLOGICO

La mancanza di modelli pre-clinici per lo studio di particolari tipi di tumori ematologici, in particolare linfoma di Burkitt e linfomi ad Alto Grado a doppio hit, rappresenta un’importante limitazione in ambito onco-ematologico. In tale contesto, una delle attività di ricerca attualmente svolte come postdoctoral fellow è finalizzata alla generazione di un nuovo modello murino ( $\lambda$ -Myc<sup>Flex</sup>;Cg1-Cre, Varano et al., unpublished) caratterizzato dall’espressione condizionale della traslocazione MYC;IgH t(8;14) (presente nel 100% dei casi di linfoma di Burkitt umani) nella corretta cellula di origine (il centro germinativo). Si prevede che questo modello animale, attualmente in fase di caratterizzazione, sarà in grado di riprodurre la patologia umana dal punto di vista genetico, istologico e immunologico, rappresentando un importante avanzamento scientifico e tecnologico. Inoltre, combinando la traslocazione MYC;IgH con un allele condizionale che permetta di indurre l’espressione costitutiva dell’oncogene Bcl2 (ad esempio usando l’allele R26-loxstoplox-Bcl2), sarà possibile riprodurre la configurazione genetica di linfomi ad Alto Grado a doppio hit (MYC+BCL2). Di conseguenza, una volta validato, questo modello rappresenterà uno strumento essenziale per: a) lo studio di meccanismi molecolari alla base dei processi di trasformazione dei linfociti B; e b) per l’identificazione di nuovi bersagli terapeutici di interesse clinico per il trattamento di questi tipi di linfomi particolarmente aggressivi.

#### ATTIVITÀ DIDATTICA

- Docente all’interno del Corso Annuale dell’Accademia dei Meccanismi Molecolari (AMM), anno 2020, sul tema “Meccanismi Molecolari nel Metabolismo e nelle Difese Cellulari”, presso l’Area di Ricerca CNR di Bologna.
- Supervisione e tutoraggio di studenti e dottorandi di ricerca presso l’Istituto FIRC di Oncologia Molecolare (IFOM, Milano) (Anni 2009 – 2014), e presso Icahn School of Medicine at Mount Sinai (New York, USA), Department of Oncological Sciences and Institute of Precision Immunology (Anni 2015 – 2019);
- Supervisione didattica e laboratoristica di studenti afferenti al “Centre for Excellence in Youth Education” (CEYE, New York, USA), per la quale è stato conferito un riconoscimento speciale per la “promozione dello sviluppo intellettuale, sociale ed emotivo degli studenti” e “per far emergere il loro massimo potenziale (Anno 2018);

- Supervisione didattica e correlatore di Tesi Sperimentale per gli studenti Zumbo Bianca (Matr. #134920), Avogadri Bella Sarah Susanna (matr. # 135048) e Liotta Vanessa (matr. #139367), frequentanti il CdL triennale in Biotecnologie (A.A: 2019/2020)
- Supervisione didattica e relatore di Tesi Sperimentale per lo studente Zampini Stefano (Matr. #145405), frequentante il CdL triennale in Biotecnologie (A.A: 2020/2021)

#### ATTIVITA' EDITORIALE

Revisione in qualità di referee di articoli scientifici per riviste diverse multidisciplinari (Blood, Blood Advances, Journal of Experimental Medicine, Leukemia, Cell Reports, Scientific Reports, Journal of Receptors and Signal Transduction).

Attività di revisione di proposte di finanziamento per la Belgian Foundation against Cancer  $\beta$

#### RELAZIONI A CONGRESSI E CONVEGNI NAZIONALI E INTERNAZIONALI

**Invited speaker** al 24<sup>th</sup> Congresso internazionale dell'Associazione Europea di Ematologia (EHA) Amsterdam, Giugno 13 – 16 2019. Titolo: "Role of FOXO1 mutations in the pathogenesis of Non-Hodgkin B cell lymphomas"

**Relatore** al 15<sup>th</sup> Congresso Internazionale di Immunologia (ICI), Milano, Italia, 22-27 Agosto 2013. Titolo: "The BCR regulates Burkitt lymphoma survival and proliferation through the modulation of GSK3 $\beta$  activity"

**Relatore** al 5<sup>th</sup> International PhD Student Cancer Conference, Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow – Scotland – 15-17 Giugno 2011. Titolo: "The B-Cell-Antigen-Receptor Is Required for B Cell Lymphoma maintenance in a mouse model of Non-Hodgkin Lymphoma"

**Relatore** al "Metabolism in Cancer" Conference 2010 – Robert Koch Lecture Hall, MKFZ Charité, Berlin – Germany – 28-29 Maggio 2010. Titolo: "The role of the B-Cell-Antigen-Receptor in c-Myc transformed B-lymphoma cells"

#### PROFILO SCIENTIFICO

**Orcid ID:** 0000-0002-3698-4262

**Scopus Author ID:** 57079961200

**Researcher ID:** E-7409-2018

**Produzione scientifica e Indicatori Bibliometrici** (calcolati al 01/03/2020)

Numero totale di pubblicazioni su riviste internazionali con collegio di Referees riportate su Scopus e PubMed: **11**

Numero di pubblicazioni in cui l'autore ha funzione di leadership (primo/ultimo autore e/o autore corrisponding): **2**

Numero totale di citazioni: **467** (fonte Scopus)

Numero medio di citazioni per pubblicazione: **42,45**

Impact Factor totale: (classifica ISI-WoS): **143,30**

Impact Factor medio per pubblicazione: **13,02**

Indice di Hirsch/H-index: (fonte Scopus) **7**

### Principali ambiti di ricerca

Studio dei meccanismi di resistenza alla perdita del B-cell-Antigen Receptor (BCR) in linfomi a cellule B, usando modelli animali murini e modelli cellulari umani preclinici, valutando in particolare il contributo del fattore di trascrizione FOXO1 nel conferire maggiore fitness cellulare alle cellule che hanno perso l'espressione del BCR.

Identificazione di nuove vulnerabilità genetiche e funzionali in modelli preclinici di linfomi doppio-hit Non-Hodking a cellule B (DHL), attraverso l'uso di CRISPR/Cas9 e compound library screenings, per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici per il trattamento di questo tipo di linfoma particolarmente aggressivo e con cattiva prognosi.

### ELENCO COMPLETO DELLE PUBBLICAZIONI SU RIVISTE INTERNAZIONALI CON COLLEGIO DI REFEREES (indicatori calcolati al 29/06/2018; IF secondo classifica ISI-WoS; fonte citazioni Scopus)

1. Src activation triggers capacitation and acrosome reaction but not motility in human spermatozoa. **Varano G**, Lombardi A, Cantini G, Forti G, Baldi E, and Luconi M; Hum Reprod. 2008 Dec; 23(12): 2652-62.  
[IF:5.51; Citations: 47]
2. A new mechanism involving ERK contributes to rosiglitazone inhibition of tumor necrosis factor-alpha and interferon gamma inflammatory effects in human endothelial cells. Lombardi A, Cantini G, Piscitelli E, Gelmini S, Francalanci M, Mello T, Ceni E, **Varano G**, Forti G, Rotondi M, Galli A, Serio M, and Luconi M; Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008 Apr; 28(4): 718-24  
[IF:6.09; Citations:63]
3. Thymic development beyond b-selection requires phosphatidylinositol 3-kinase activation by CXCR4. Janas ML, **Varano G**, Gudmundsson K, Noda M, Nagasawa T, and Turner M; J Exp Med. 2010 Jan; 207(1): 247-61  
[IF:10.89; Citations: 86]
4. EZH2 contributes to lymphomagenesis via regulation of the germinal center response. Caganova M, Carrisi C°, **Varano G**°, Federica M, Federica Z, Germain PL, George L, Alberghini F, Ferrarini L, Talukder AK, Ponzoni M, Testa G, Nojima T, Doglioni C, Kitamura D, Toellner KM, Su I and Casola S; J Clin Invest. 2014 Apr; 124(4): 1869 (° Equal contribution)  
[IF:12.28; Citations: 103]
5. miR-17-92 fine-tunes MYC expression and function to ensure optimal B cell lymphoma growth. Mihailovich M, Bremang M, Spadotto V, Musiani D, Vitale E, **Varano G**, Zambelli F, Mancuso FM, Cairns DA, Pavesi G, Casola S, Bonaldi T. Nat Commun. 2015 Nov 10;6:8725.  
[IF:11.88; Citations: 35]
6. The B-cell receptor controls fitness of MYC-driven lymphoma cells via GSK3β inhibition. **Varano G**°, Raffel S°, Sormani M, Zanardi F, Lonardi S, Zasada C, Perucho

- L, Petrocelli V, Haake A, Lee AK, Bugatti M, Paul U, Van Anken E, Pasqualucci L, Rabadan R, Siebert R, Kempa S, Ponzoni M, Facchetti F, Rajewsky K, Casola S. *Nature*. 2017 Jun 8;546(7657):302-306. (° Equal contribution)  
[IF:43.07; Citations: 16]
7. Mzoughi S, Fong JY, Papadopoli D, Koh CM, Hulea L, Pigni P, Di Tullio F, Andreacchio G, Hoppe MM, Wollmann H, Low D, Caldez MJ, Peng Y, Torre D, Zhao JN, Uchenunu O, Varano G, et al. PRDM15 is a key regulator of metabolism critical to sustain B-cell lymphomagenesis. *Nat Commun*. 2020;11(1):3520. 2020 Jul 14. doi:10.1038/s41467-020-17064-0  
[IF:12.12; Citations: 0]
8. Conti I, Varano G, Simioni C, Laface I, Milani D, Rimondi E, Neri LM. miRNAs as Influencers of Cell-Cell Communication in Tumor Microenvironment. *Cells*. 2020;9(1).  
[IF:5.66 ; Citations: 9]
9. Costanzi E, Simioni C, Conti I, Laface I, Varano G, Brenna C, Neri LM. Two neuroendocrine G protein-coupled receptor molecules, somatostatin and melatonin: Physiology of signal transduction and therapeutic perspectives. *J Cell Physiol*. 2020 Sep 28. doi: 10.1002/jcp.30062.  
[IF:5.55 ; Citations: 0]
10. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition). *Autophagy* 2021. D J Klionsky et al. 2021 Feb 8;1-382. doi: 10.1080/15548627.2020.1797280  
[IF:9.77 ; Citations: 5]
11. Cumpelik A, Heja D, Hu Y, Varano G, Roberto M, Homann D, Lira S, Dominguez-Sola D and Heeger PS. Dynamic regulation of B-cell Complement Signaling is Integral to Germinal Center Responses *Nat Imm*. In press  
[IF:20.48 ; Citations: ND]

## ELENCO DEI LAVORI ATTUALMENTE IN VALUTAZIONE SU RIVISTE INTERNAZIONALI CON COLLEGIO DI REFEREES

1. FOXO1 mutations mimic positive selection signals to promote germinal center B cell expansion and lymphomagenesis. Varano G°, Roberto M°, Homes AB, et al. (° Equal contribution) - *Immunity* 2021, under revision. [IF:21.52]

*Autorizzo il trattamento dei miei dati personali ai sensi dell'art 13, del D.lgs 30 giugno 2003, n 196 e del Regolamento generale per la protezione dei dati personali n. 2016/679 (General Data Protection Regulation o GDPR).*

Ferrara, 06 Aprile 2020

  
\_\_\_\_\_