

CURRICULUM VITAE

NOME Alessandra Balduini	TITOLO Professore, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia
------------------------------------	---

ISTRUZIONE			
ISTITUZIONE	TITOLO	ANNO	CAMPO DI STUDIO
Università di Pavia, Pavia	Laurea (con Lode)	1988-1994	Medicina
Université Joseph Fourier, Grenoble, France	Extèrne des Hôpitaux	1993	Medicina
University of Indiana, Indianapolis, USA	Post-doctoral degree	1994-1996	Stem Cell Biology
Università di Pavia, Pavia	Specialità (con Lode)	1996-2000	Biochimica Clinica
Università di Pavia, Pavia	Post-doctoral degree	1998-2000	IUSS-SAFI

A. ATTIVITA' E PERCORSO PROFESSIONALE

1997-2011: Ricercatore, Dipartimento di Biochimica, Università di Pavia

2001-2005: Dirigente medico di I livello, Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche - IRCCS Ospedale San Matteo, Pavia

2011-2021: Professore Associato, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia

2021-oggi: Professore, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Pavia

Altre posizioni

2005-2006: Visiting Professor, Dana Farber Cancer Institute-Harvard Medical School, Boston, USA

2007-2009: Visiting Scientist, Department of Biomedical Engineering, Tufts University, Boston, USA

2009-oggi: Visiting Professor, Department of Biomedical Engineering, Tufts University, Boston, USA

2011: Visiting Professor, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Abilitazione Scientifica Nazionale

2017: Professore di Prima Fascia in Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica (Settore 05/E3)

2018: Professore di Prima Fascia in Scienze delle Professioni Sanitarie e delle Tecnologie Mediche Applicate (Settore 06/N1)

Attività didattica

1. Professore di Biochimica Clinica nelle seguenti Facoltà: Biotecnologie (1 CFU), Biotecnologie Laurea Magistrale (2 CFU); Medicina (Corso Golgi) (4 CFU) - (Totale 7 CFU), Università di Pavia
2. Professore di Biochimica clinica nelle seguenti Scuole di Specialità: Oftalmologia, Medicina Interna, Biochimica e Patologia Clinica, Microbiologia, Medicina d'Urgenza, Chirurgia, Ematologia, Endocrinologia, Neurochirurgia, Geriatria- (Totale 23 CFU), Università di Pavia
3. Membro del consiglio didattico del dottorato di Bioingegneria, Università di Pavia fino al 2016
4. Membro del consiglio didattico del dottorato di Translational Medicine, Università di Pavia
5. Relatore di 60 tesi di Laurea Triennale o Magistrale
6. Docente Responsabile di 8 Dottorandi, 10 assegnisti di Ricerca e 3 borsisti di ricerca

Programmi Internazionali

1. Referente Erasmus per il corso di Biotecnologie
2. Membro della commissione giudicatrice per gli esami finali delle scuole di dottorato delle seguenti università: University of Cambridge (UK), University of Strasbourg (France), University Paris VII (France), University of Toulouse (France); University of Ghent (Belgium)
3. International programs (research and graduate) con USA, Francia, Argentina e Giappone
4. Exchange referent professor, Exchange for the American Society of Haematology (ASH), Visitor Training Program
5. Host supervisor della Whitaker International Program
6. Host supervisor International Society of Thrombosis and Hemostasis Exchange Program

7. Host Supervisor EMBO Exchange Program

B. SOCIETÀ SCIENTIFICHE E PREMI

Membro delle seguenti Società

1. International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH)
2. American Society of Hematology (ASH) (Member of the Committee on Megakaryocytes and Platelets)
3. European Hematology Association (EHA)
4. Gruppo Italiano Studio Piastrine (GSP)
5. Società Italiana di Biochimica (SIB)
6. Società Italiana di Studio del Tessuto Connettivo (SISC)

Premi

2005: Premio "Progetto Professionalità" - Fondazione Banca Regionale Europea

2011: Premio International Society of Thrombosis and Haemostasis - Reach the World Education Program

2015: Premio European Hematology Association (EHA) - Japanese Society of Hematology (JSH)

2017: Progetto di Grande Rilevanza Italia-Giappone - Ministero degli Affari Esteri 2017-2019

Ad hoc Reviewer

Grants: Rosetrees Trust, UK; NIH HT and NIBIB study sections, USA; The French National Research Agency, France; Auckland Medical Research Foundation, New Zealand

Meetings: abstract for ASH, ISTH and EHA annual meetings

Peer reviewed journals: Blood, Haematologica, Biomaterials, Nature Communications, e-Life, JTH

C. CONTRIBUTO ALLA RICERCA

- Autore di 109 pubblicazioni peer-reviewed (PubMed) comprese 5 Cover Stories in Blood, Journal of Clinical Investigation, Journal of Experimental Medicine, Nature Communications e eLife.

- Relatore su invito ai maggiori congressi internazionali e nei più importanti centri di ricerca in ematologia. Invitata 4 volte a presentare il suo lavoro alla Gordon Research Conference "Cell Biology of Megakaryocytes and Platelets"

- Relatore su invito all'American Society of Hematology Annual Meeting - December 2019

- Membro del Comitato Organizzatore dell'International Society of Thrombosis and Haemostasis Annual Meeting 2020 e 2022

- Eletta Chair della Gordon Research Conference "Cell Biology of Megakaryocytes and Platelets" 2023

Attività Clinica (2001-2005)

Alessandra Balduini ha lavorato, in qualità di Dirigente Medico di I livello, presso il Laboratorio di Analisi Chimico-Cliniche - IRCCS Ospedale San Matteo, Pavia. In questo periodo Alessandra Balduini ha svolto principalmente compiti diagnostici e clinici presso il Laboratorio d'Analisi e il Centro Prelievi.

Attività di Ricerca (2005-oggi)

Alessandra Balduini ha cominciato la sua attività di ricerca come post-doc presso il laboratorio diretto da Hal Broxmeyer, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA. Hal Broxmeyer è un pioniere dello studio delle cellule staminali emopoietiche ed è noto per aver eseguito, con successo, il primo trapianto di cellule di sangue di cordone ombelicale. Durante il post-doc Alessandra Balduini ha messo a punto una tecnica per separare e mantenere in coltura i progenitori emopoietici dal sangue di cordone ombelicale. Dopo un periodo di sola attività clinica, nel 2005, Alessandra Balduini ha ripreso la sua attività di ricerca nel campo dell'emopoiesi con specifica attenzione alla megacariopoiesi, sviluppando protocolli per coltivare i megacariociti dal sangue di cordone ombelicale. Nel 2005-2006 è stata Visiting Professor al Dana Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, USA, per studiare i meccanismi di formazione delle piastrine a partire da cellule embrionali. I risultati di questi studi sono stati fondamentali per capire la regolazione del differenziamento megacariocitario. Dal 2007 Alessandra Balduini dirige un gruppo di ricerca, presso il Dipartimento di Medicina Molecolare, che studia i meccanismi alla base dell'emopoiesi, del differenziamento megacariocitario e del rilascio piastrinico in condizioni fisiologiche e patologiche con particolare riguardo al ruolo del microambiente midollare. In questo ambito il gruppo ha dimostrato un nuovo ruolo funzionale della GPIb nella sindrome di Bernard Soulier e ha studiato il ruolo dell'interazione con le componenti della matrice extracellulare nella fisiopatologia megacariocitaria.

1. Chen Z, Naveiras O*, Balduini A*, Mammoto A, Conti MA, Hosoya H, Adelstein R, Ingber D, Daley GQ, Shivdasani R. The May-Hegglin anomaly gene *Myh9* is a negative regulator of platelet biogenesis modulated by the Rho-ROCK pathway (2007) **Blood** 110:171-9.
2. Balduini A, Malara A, Pecci A, Badalucco S, Bozzi V, Pallotta I, Noris P, Torti M, Balduini CL. Proplatelet formation in heterozygous Bernard-Soulier syndrome type Bolzano. (2008) **J Thromb Haemost.** 7:478-84.
3. Pecci A, Malara A, Badalucco A, Bozzi V, Torti M, Balduini CL, Balduini A. Megakaryocytes of patients with myh9-related thrombocytopenia present an altered proplatelet formation. (2009) **Thrombosis and Haemost.** 102: 90-6.

Più di recente, ha dimostrato che i fattori solubili contribuiscono alla regolazione del differenziamento dei megacariociti in modo autocrino sia in condizioni fisiologiche sia patologiche. Nel 2014 ha dimostrato per la prima volta l'importanza del calcio come regolatore fondamentale della produzione piastrinica. L'impatto del calcio sullo sviluppo dei megacariociti è stato studiato anche nelle neoplasie mieloproliferative con mutazione in CALR. Infine, ha partecipato alla dimostrazione dei meccanismi patogenetici di una nuova forma di trombocitopenia ereditaria associata a mutazioni nel gene ANKRD26.

1. Badalucco S, Di Buduo CA, Campanelli R, Pallotta I, Catarsi P, Rosti V, Kaplan DL, Barosi G, Massa M, Balduini A. Involvement of TGFβ1 in autocrine regulation of proplatelet formation in healthy subjects and patients with primary myelofibrosis. (2013) **Haematologica** 98: 514-7.
2. Di Buduo C, Moccia F, Battiston M, De Marco L, Mazzucato M, Moratti R, Tanzi F, Balduini A. The importance of calcium in the regulation of megakaryocyte function. (2014) **Haematologica** 99: 769-78.
3. Di Buduo CA, Abbonante V, Marty C, Moccia F, Rumi E, Pietra D, Soprano PM, Lim D, Cattaneo D, Iurlo A, Gianelli U, Barosi G, Rosti V, Plo I, Cazzola M, Balduini A. Defective interaction of mutant calreticulin and SOCE in megakaryocytes from patients with myeloproliferative neoplasms. (2020) **Blood.** Jan 9;135(2):133-144.
4. Bluteau D*, Balduini A*, Balayn N, Currao M, Nurden P, Deswarte C, Leverger G, Noris P, Perrotta S, Solary E, Vainchenker W, Debili N, Favier R, Raslova H. Thrombocytopenia-associated mutations in the ANKRD26 regulatory region induce MAPK hyperactivation. (2014) **J Clin Invest.** 124: 580-91.

In seguito, ha concentrato il suo lavoro sui meccanismi che regolano le interazioni collagene-megacariociti nell'ambiente del midollo osseo con due ulteriori pubblicazioni in *Blood* sul ruolo della fibronectina nella regolazione della funzione megacariocitaria nell'ambiente della matrice del midollo osseo. Ha quindi studiato l'espressione e la funzione del nuovo recettore del collagene Discoidin Domain Receptor I (DDR1) sui megacariociti umani e dimostrato i meccanismi che regolano le interazioni tra componenti della matrice extracellulare e megacariociti nell'ambiente del midollo osseo in modelli murini in vivo.

1. Malara A, Gruppi C, Pallotta I, Spedden E, Tenni R, Raspanti M, Kaplan DL, Tira ME, Stai C, Balduini A. Extracellular matrix nano-mechanics determine megakaryocyte function. (2011) **Blood** 118(16): 4449-53
2. Malara A, Gruppi C, Rebuzzini P, Visai L, Perotti C, Moratti R, Balduini C, Tira ME, Balduini A. Megakaryocyte-matrix interaction within bone marrow: new roles for fibronectin and factor XIII-A. (2011) **Blood** 117(8): 2476-83.
3. Abbonante V, Gruppi C, Rubel D, Gross O, Moratti R, Balduini A. Discoidin Domain Receptor 1 is a novel modulator of megakaryocyte-collagen interactions. (2013) **J Biol Chem.** 288: 16738-46.
4. Malara A, Currao M, Gruppi C, Celesti G, Viarengo G, Buracchi C, Laghi L, Kaplan DL, Balduini A. Megakaryocytes Contribute to the Bone Marrow-Matrix Environment by Expressing Fibronectin, Type Iv Collagen and Laminin. (2014) **Stem Cells.** 32: 926-37
5. Abbonante V, Di Buduo CA, Gruppi C, De Maria C, Spedden E, De Acutis A, Staii C, Raspanti M, Vozzi G, Kaplan DL, Moccia F, Ravid K, Balduini A. A new path to platelet production through matrix sensing. (2017) **Haematologica** 102: 1150-1160

Questa ricerca ha portato alla caratterizzazione dei megacariociti nelle neoplasie mieloproliferative. Con questo approccio ha identificato il ruolo dell'isoforma della fibronectina EIIIA nella regolazione dell'emoipoiesi nel midollo osseo e nella progressione della fibrosi midollare.

1. Abbonante V., Di Buduo, C.A., Gruppi, C., Malara, A., Gianelli, U., Celesti, G., Anselmo, A., Laghi, L., Vercellino, M., Visai, L., Iurlo, A., Moratti, R., Barosi, G., Rosti, V., and Balduini, A.. Thrombopoietin/TGF-β1 loop regulates megakaryocyte extracellular matrix component synthesis. (2016) **Stem Cells** 34: 1123-1133.
2. Malara A, Gruppi C, Celesti G, Romano B, Laghi L, De Marco L, Muro AF, Balduini A. Alternative splicing of Extra Domain A (EIIIA) of fibronectin plays a tissue-specific role in hematopoietic homeostasis. (2016) **Stem Cells** 34:2263-8.

3. Malara A, Gruppi C, Abbonante V, Cattaneo D, De Marco L, Massa M, Iurlo A, Gianelli U, Balduini CL, Tira ME, Muro AF, Chauhan AK, Rosti V, Barosi G, Balduini A. EDA fibronectin-TLR4 axis sustains megakaryocyte expansion and inflammation in bone marrow fibrosis. (2019) *J Exp Med* 216(3):587-604.
4. Di Buduo A, Giannini S, Abbonante V, Rosti V, Hoffmeister K, Balduini A. Increased $\beta 4GALT1$ expression associates with platelet surface galactosylation and thrombopoietin plasma levels in MPNs. *Blood* in press

Nel 2007 ha iniziato ad usare la seta come biomateriale per sviluppare un modello 3D per mimare il midollo osseo e studiare la formazione delle piastrine. Questo modello è ora brevettato in USA ed Europa.

1. Pallotta I, Lovett M, Kaplan DL, Balduini A. 3D system for the in vitro study of megakaryocytes and functional platelet production using silk-based vascular tubes. (2011) *Tissue Eng Part C Methods* 17:1223-32.
2. Pallotta I, Kluge JA, Moreau J, Calabrese R, Kaplan DL, Balduini A. Enhanced efficacy of platelet gels with silk. (2014) *Biomaterials* 35: 3678-87.

Più recentemente, attraverso una riprogettazione completa del modello iniziale del bioreattore, il gruppo ha ingegnerizzato un nuovo modello 3D in seta porosa che ricrea completamente la fisiologia della nicchia del midollo osseo umano. Questo sistema è in grado di generare con successo piastrine funzionali *ex vivo*, offrendo nuove opportunità per la produzione di componenti del sangue *ex vivo* per applicazioni cliniche e fornisce un sistema per lo studio dei meccanismi patologici della produzione di piastrine umane e per testare l'efficacia dei farmaci.

1. Di Buduo CA, Wray LS, Tozzi L, Malara A, Chen Y, Ghezzi CE, Smoot D, Sfara C, Antonelli A, Spedden E, Bruni G, Staii C, De Marco L, Magnani M, Kaplan DL, Balduini A. Programmable 3D silk bone marrow niche for platelet generation *ex vivo* and modeling of megakaryopoiesis pathologies. (2015) *Blood* 125(14): 2254-64.
2. Di Buduo CA, Pecci A, Kaplan DL, Balduini CL, Balduini A. *Ex vivo* modeling of Eltrombopag reveals key role in megakaryocyte and platelet formation. (2016) *Haematologica* 101(12): 1479-1488.
3. Di Buduo CA, Soprano PM, Tozzi L, Marconi S, Auricchio F, Kaplan DL, Balduini A. Modular flow chamber for engineering bone marrow architecture and function. (2017) *Biomaterials* 146:60-71
4. Di Buduo CA, Laurent PA, Zaninetti C, Lordier L, Soprano PM, Ntai A, Barozzi S, La Spada A, Biunno I, Raslova H, Bussel JB, Kaplan DL, Balduini CL, Pecci A, Balduini A. Miniaturized 3D bone marrow tissue model to assess response to Thrombopoietin-receptor agonists in patients. (2021) *Elife*;10:e58775.

Brevetti

1. PCT Patent Application PCT/US2014/057541 filed 9/25/2014 titolo "Silk/Platelet Composition and Use Thereof"
2. US Provisional Patent Application 62/034,727 filed 8/7/2014 titolo "Microphysiologic Methods and Compositions"
3. PCT Patent Application filed PCT/US2020/063639 6/10/2021 titolo: Systems and methods for assessing patient-specific response to thrombopoietin-receptor agonists

D. FINANZIAMENTI

Negli ultimi 10 anni Alessandra Balduini ha ricevuto finanziamenti Nazionali e Internazionali per un **totale di EUR 8.766.407** come Principal Investigator o Partner.

Progetti in corso:

Horizon Europe European Innovation Council- Transition; SilkPlatelet; Title: Closing the European gap towards a large scale *ex vivo* platelet production built upon a silkbased scaffold bioreactor (2022-2025). **Funding: EUR 2.473.072. Ruolo: PI**

Horizon Europe European Innovation Council- Transition; SilkInk; Title: Revolutionary silk-based bioink for 3D printing of *ex vivo* bone marrow models to advance drug development and personalized medicine (2023-2026). **Funding: EUR 2.241.250,00. Ruolo: PI**

National Center for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Reserach, London, UK- CRACK-IT Clean Cut Challenge; Title: Development of an *in vitro* viability and tumorigenicity index for genome-edited hHSPCs with the MOAB bioreactor (2020-2023). **Funding: EUR 1.200.000. Ruolo: co-PI**

Associazione Italiana Ricerca Cancro (AIRC); Title: Fibronectin isoforms: new regulators of fibrosis progression in myeloproliferative neoplasms (2017-2023). **Funding: EUR 254.000. Ruolo: PI**

MIUR PRIN; Title: Characterization of the hematopoietic niche under physiological and stress conditions by the use of microfluidic bioreactors and engineered red blood cells (2019-2023). **Funding: EUR 242.000. Ruolo: Unit PI**

Associazione Italiana Ricerca Cancro (AIRC 5x1000); Title: MYNERVA (2019-2026). **Funding: EUR 200.000. Ruolo: Collaborator**

Progetti Completati ultimi 5 anni:

Horizon 2020- European Innovation Council- Future and Emerging Technologies; SilkFUSION; Title: Genetically engineered human pluripotent stem cells, functionalized silk-fibroin platforms and bio-inks: a novel solution for large-scale ex-vivo platelet production, transfusion and drug research (2017-2022). **Funding: EUR 2.998.500. Ruolo: PI**

TELETHON FOUNDATION; Title: A silk-based bone marrow model to predict individual response to old and new drugs for increasing platelet count in inherited thrombocytopenias (2018-2022). **Funding: EUR 160.000. Ruolo: co-PI**

MAECI Progetti di Grande Rilevanza. Giappone Biotechnologies and Health; Title: Modelli di midollo osseo per la produzione di piastrine (2017-2019). **Funding: EUR 90.000 Ruolo: PI**

CARIPLO13-ICH (Cariplo Foundation); Contract n. 2013.0717; Title: Silk-based basement membrane model: a new microphysiologic system for the study of platelet production. (2014-2019). **Funding: EUR 192.020. Ruolo: PI**

European Community; ERA-Net for Research Programmes on Rare Diseases; Title: EUropean PLAtelet NEtwork for studying physiopathology of two inherited thrombocytopenias, THC2 and MYH9-RD, characterized by genetic alterations of RUNX1-target genes (2014-2018). **Funding: EUR 200.000. Ruolo: co-PI**

Documento firmato in originale conservato agli atti