

Curriculum Vitae

Dr.ssa Maria Angela Greco

Studi compiuti

- 1977 Diploma di Maturita' Classica
- 1983 Laurea in Scienze Biologiche, Universita' degli Studi di Pisa
- 1997 Diploma di Specialita' in Genetica Applicata, Universita' degli Studi di Milano

Carriera Professionale

- 1981 -1984 Internato per la preparazione della tesi di laurea e frequentatore post-laurea presso il Laboratorio di Mutagenesi e Differenziamento del CNR di Pisa (Dir. Prof. Mario Terzi)
- 1984-1989 Postdoctoral fellow presso il laboratorio del Dr. Claudio Basilico, Department of Pathology, New York University Medical Center, New York
- 1989-1990 Tirocinio pratico post-laurea svolto presso la Divisione di Oncologia Sperimentale A (Dir. Prof. G. Della Porta) dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
- 1990 Abilitazione alla professione di biologo, Universita' degli Studi di Milano;
- 1991 Iscrizione all'Albo Nazionale dei Biologi
- 1989-1998 Ricercatore associato senior a contratto (Art. 36 DPR 617/80) o assistente supplente presso la Divisione di Oncologia Sperimentale A, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- 1998-2000 Assistente incaricato presso la Divisione di Oncologia Sperimentale A (poi Unita' Operativa "Meccanismi molecolari di crescita e progressione neoplastica", dir. Dott. MA Pierotti), Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- 2000-2006 Dirigente biologo (I livello) presso l'Unita' Operativa "Meccanismi molecolari di crescita e progressione neoplastica", Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- 2006-2009 Incarico dirigenziale professionale di alta specializzazione presso l'Unita' Operativa "Meccanismi molecolari di crescita e progressione neoplastica", Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- 2009-2023 Responsabile della struttura semplice "Meccanismi Molecolari", Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
- 2023-oggi Dirigente biologo (I livello) presso la struttura semplice "biologia Integrata dei Tumori Rari", Dir Dott D Mezzanzanica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Esperienza professionale e di ricerca

L'interesse principale della Dott.ssa Greco è lo studio dei meccanismi molecolari che causano o contribuiscono alla cancerogenesi tiroidea, con lo scopo ultimo di individuare marcatori molecolari utili per diagnosi, prognosi e terapia. A tale argomento la Dott.ssa Greco ha fornito importanti contributi, come documentato dalla sua produzione scientifica.

Nel periodo 1989-2006 la Dott.ssa Greco ha realizzato studi relativi agli oncogeni TRK, versioni riarrangiate di NTRK1, il recettore per NGF. Tali studi includono: 1) l'isolamento e la caratterizzazione funzionale di diversi oncogeni TRK; la definizione del meccanismo molecolare alla base dei riarrangiamenti che li producono; 3) la definizione dei pathways intracellulari attivati dagli oncogeni TRK per espletare la loro attività trasformante. Questo ultimo aspetto include anche il ruolo delle sequenze attivanti e ha portato alla identificazione del ruolo fisiologico del gene TFG, coinvolto nel riarrangiamento che genera l'oncogene

TRK-T3. Altri importanti contributi sono stati: i) l'evidenza che i riarrangiamenti oncogenici dei tumori tiroidei possono essere favoriti dalla vicinanza dei loci riarrangianti, attraverso la dimostrazione che NTRK1 e il suo partner oncogenico TPR nei nuclei interfascici dei tireociti sono più vicini rispetto a quelli dei PBL; ii) la dimostrazione, per la prima volta in cellule umane, di un programma proinfiammatorio innescato da un oncogene.

A partire dal 2005 la Dott.ssa Greco si è occupata della definizione del ruolo di geni differenzialmente espressi nei tumori papillari tiroidei, attraverso l'integrazione di vari approcci sperimentali. Tali studi hanno dimostrato che geni MT1G, TIMP3, IGFBP7 e il microRNA miR-199a-3p sono downregolati nei PTC e hanno un ruolo oncosoppressore, mentre i geni overespressi nei PTC (DUSP6, S100A11) hanno un ruolo protumorale. Inoltre, l'analisi di profili di espressione genica ha portato alla identificazione di un loop TGFA/EGFR attivo in cellule di tumore tiroideo. Altri studi hanno riguardato il ruolo di STAT3 nel signaling dell'oncogene TRK-T3, e la caratterizzazione funzionale di una nuova mutazione di RET associata al tumore midollare della tiroide.

Nel 2008 la Dott.ssa Greco ha intrapreso studi riguardanti la oncogene-induced senescence in tireociti. Utilizzando dei modelli in vitro, ha caratterizzato i pathways e le molecole coinvolte. Per tali studi sono state attivate importanti collaborazioni col Prof. DS Peeper (NKI, Amsterdam), e col Dott. J. Gil (MRC, London). Studi in collaborazione con la Dott.ssa Allavena (Fondazione Humanitas per la Ricerca, Rozzano) è stato dimostrato che i tireociti senescenti (che modellano in vitro le fasi tumorali precoci) e linee tumorali (modello di fasi avanzate) inducono i monociti a polarizzare a macrofagi di tipo M2, e hanno identificato PGE2 quale molecola responsabile di tale effetto.

Studi recenti hanno dimostrato un effetto protumorale dei tireociti senescenti, e la colocalizzazione con fibroblasti nel fronte invasivo di tumori papillari tiroidei.

Più recentemente la Dott.ssa Greco ha intrapreso un progetto riguardante la senescenza indotta da terapia in cellule di tumore tiroideo, con lo scopo di identificarne il ruolo nella progressione e nella resistenza ai trattamenti, il progetto è tutt'ora in corso.

La Dott.ssa Greco ha realizzato il primo screening funzionale basato su siRNA in cellule di tumore tiroideo, che ha identificato numerosi geni la cui inibizione interferisce con la vitalità delle cellule tumorali ma non ha effetto sulle normali (concetto di non-oncogene addiction). Due delle vulnerabilità identificate, MASTL and COPZ1, sono state caratterizzate e validate come bersagli terapeutici per i tumori tiroidei. L'inibizione di MASTL causa danno al DNA, catastrofe mitotica e morte cellulare, ed aumenta la sensibilità al cisplatino. L'inibizione di Studi relativi a COPZ1 hanno dimostrato che la sua inibizione causa stress del reticolo endoplasmatico, attiva il pathway di IFN I, infiammazione, e, conseguentemente, una risposta immune contro il tumore.

Le conoscenze e gli strumenti generate nel corso degli studi sui tumori tiroidei hanno permesso alla Dott.ssa Greco di intraprendere studi collaterali e/o di collaborazione riguardanti: 1) la definizione del ruolo patogenetico di mutazioni di NTRK1 nella malattia genetica CIPA; 2) il ruolo di RET nei tumori della tiroide, nella sindrome MEN2 e nella malattia di Hirschsprung; 3) la definizione dell'attività biologica del gene FHIT; 4) la dimostrazione, per la prima volta, dell'esistenza di un loop autocrino PDGFB/PDGFR nel dermatofibrosarcoma protuberans, e della possibilità di inibirlo tramite imatinib; 5) la identificazione di nuove varianti di splicing del gene oncosoppressore ING4; 6) la caratterizzazione funzionale di mutazioni di c-KIT associate ai GIST, e dei meccanismi di resistenza al trattamento con imatinib (in collaborazione col Laboratorio di Patologia Molecolare del Dipartimento di Anatomia Patologica -INT, col Dott. M. Frattini - Istituto di Patologia, Locarno).

Supervisore di oltre 30 giovani ricercatori

Correlatore e supervisore per tesi di laurea (Scienze Biologiche e Biotecnologie): 2 Università di Milano; 1 Università di Bologna; 1 Università Bicocca Milano.

Partecipazione al programma PhD INT-Open University in qualità di:

- Membro del comitato scientifico fino al 2021

- Director of study: 4 ultimati, 2 in corso

- Internal examiner Viva discussions: 15

Svolge attività di revisore per diverse riviste scientifiche: Cancer Research, Clinical Cancer Research, Cancer Letter, Journal of Pathology, Endocrine Related Cancer, Mutation Research, Journal of Molecular Endocrinology, Thyroid, Genes, Molecular Cancer, Oncotarget, Pediatric Blood and Cancer, PlosOne, Oncogene, Cell Death and Differentiation.

É membro della Società Italiana di Cancerologia, della European Association for Cancer Research, e della International Cell Senescence Association.

Brevetti

Coautrice del brevetto per invenzione industriale "Espressione di oncogeni derivati da NTRK1 in cellule di feocromocitoma PC12 ed utilizzo di questo sistema come screening di sostanze ad attività anti-tirosinochinasica" depositato il 14 maggio 1993 n. MI 000985.

Coautrice di un brevetto del Politecnico di Milano (2005)

Grants

Titolare di un grant biennale Telethon (n. E.568) con decorrenza settembre 1997 per il progetto di ricerca "Analysis of the molecular mechanisms leading to the inactivation of the receptor tyrosine-kinase RET and NTRK1 in HSCR and CIPA congenital disorders".

Titolare di un grant biennale Telethon (n. E.1159) con decorrenza ottobre 2000 per il progetto di ricerca "Alterations of NGF signaling in CIPA".

Responsabile scientifico di unità operativa nell'ambito del progetto "Le tirosino chinasi c-KIT e PDGFr come determinanti molecolari della crescita tumorale e target terapeutici" coordinato dalla Dott.ssa S. Pilotti (INT, Milano) e finanziato dal Ministero della Sanità (Ricerca Finalizzata 2001).

Responsabile scientifico di unità operativa nell'ambito del progetto "Identificazione ed analisi dei geni dei checkpoints del ciclo cellulare e della riparazione del DNA: alterazione nei tumori" coordinato dal Dott. D. Delia (INT, Milano) e finanziato dal Ministero della Sanità (Ricerca Finalizzata 2002)

Responsabile scientifico di unità operativa nell'ambito del progetto "Stabilità del genoma:bersagli molecolari nella prevenzione e nel controllo delle neoplasie" coordinato dalla Dott.ssa M. Bignami (ISS, Roma) e finanziato dal Ministero della Sanità (Ricerca Finalizzata 2003)

Responsabile scientifico di unità operativa nell'ambito del progetto "Identificazione di biomarcatori per la diagnosi precoce, il monitoraggio, la prevenzione o come bersaglio terapeutico dei tumori" coordinato dalla Dott.ssa S. Pilotti (INT, Milano) e finanziato dal Ministero della Sanità (Ricerca Finalizzata 2004)

Titolare di un grant triennale AIRC con decorrenza giugno 2004 per il progetto di ricerca "Functional characterization of epithelial thyroid cell carcinogenesis"

Titolare di un grant triennale AIRC con decorrenza ottobre 2007 per il progetto di ricerca "Molecular mechanisms of epithelial thyroid carcinogenesis: role of selected molecules and pathways"

Responsabile scientifico di unità operativa nell'ambito del progetto "Identificazione di marcatori per la predizione della risposta a nuovi farmaci antitumorali (inibitori di HDAC, tirosino chinasi e pompe ioniche), finanziato da ACC/ISS nell'ambito del Programma Straordinario di Ricerca Oncologica 2006 – Programma 3, coordinato dal Prof. P.G. Pelicci (IEO, Milano)

Responsabile scientifico di unità operativa nell'ambito del progetto strategico INT 2008 "Development of radiolabelled radiopharmaceuticals for tumor characterization, molecular imaging and therapy", coordinato dal Dott. E. Bombardieri)

Titolare di un grant triennale AIRC con decorrenza dicembre 2011 per il progetto di ricerca "Role of *oncogene-induced senescence* and *non oncogene addiction* in thyroid carcinogenesis"

Responsabile del progetto "Next Generation Sequencing to uncover novel markers and therapeutic targets for radioiodine-resistant thyroid carcinoma" finanziato dalla Direzione Scientifica INT- bando 5x1000, con decorrenza giugno 2013

Titolare di un grant triennale CARIPLO con decorrenza aprile 2014 per il progetto di ricerca "Role of tumor microenvironment in thyroid carcinogenesis onset and progression: thyroid cells cross-talk with macrophages"

Titolare di un grant triennale AIRC con decorrenza gennaio 2017 per il progetto di ricerca "Dissection of thyroid tumor dependency on COPZ1 and MASTL activity: an approach to identify novel therapeutic targets"

Titolare di grant triennale del Ministero della Salute RF-2019-12369158 "Dissect the effects of COPZ1 targeting: a promising strategy for different solid tumors"

Titolare di grant triennale AIRC IG 26107 "Senescence in thyroid cancer progression and therapy resistance: preclinical studies and therapeutic implications" di cui è PI e responsabile di budget_chiusura prevista 1/04/2027

Pubblicazioni

Autore di oltre 100 pubblicazioni su riviste scientifiche indicizzate: H-index 47, Scopus identifier 7201390180

Autore di capitoli di libro (su invito)

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=7201390180>

Milano, 26 Agosto 2025