

CURRICULUM VITAE MICHELE DE LUCA

ORCID ID orcid.org/0000-0002-0850-8445

ResearcherID N-5883-2014

Scopus Author ID 56082113500

H-INDEX (Scopus): 54

Numero di citazioni (Scopus): 13.341

POSIZIONE ATTUALE

Ordinario di Biochimica, Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia.

Direttore, Centro di Medicina Rigenerativa "Stefano Ferrari"(CMR), Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia.

Direttore, Centro Interdipartimentale Cellule Staminali e Medicina Rigenerativa (CIDSTEM), Università degli studi di Modena e Reggio Emilia.

Coordinatore, Phd Program in Molecular and Regenerative Medicine, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

FORMAZIONE

1980: Laurea in Medicina e Chirurgia, summa cum laude, Università degli Studi di Catania.

1984: Specializzazione in Endocrinologia, summa cum laude, Università degli Studi di Roma.

ESPERIENZE PROFESSIONALI

1982-1985: Fogarty Fellow, Section on Biochemistry of Cell Regulation, Laboratory of Biochemical Pharmacology, National Institutes of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIADDK), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, MD, USA.

1985: Guest scientist, Department of Cell Biology, Harvard Medical School (HMS), Boston, MA, USA.

1986-1992: Assistente, Laboratorio di Differenziamento Cellulare IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul cancro, Genova.

1992-1995: Aiuto, Laboratorio di Differenziamento Cellulare IST, Istituto Nazionale per la Ricerca sul cancro, Genova.

1996-2002: Direttore, Laboratorio di Ingegneria dei Tessuti, I.D.I. Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma.

2002-2007: Direttore Scientifico, Fondazione Banca degli Occhi del Veneto, Centro Regionale di Ricerca sulle Cellule Staminali Epiteliali, Venezia.

2004-ad oggi: Professore Ordinario di Biochimica, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia.

2008-2023: Direttore scientifico, QP e Co-Fondatore, Holostem terapie Avanzate s.r.l., spin-off dell'Università di Modena e Reggio Emilia

2008-ad oggi: Direttore, Centro di Medicina Rigenerativa “Stefano Ferrari” (CMR), Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia.

2010-ad oggi: Direttore, Centro Interdipartimentale Cellule Staminali e Medicina Rigenerativa (CIDSTEM), Università degli studi di Modena e Reggio Emilia.

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

Michele De Luca ha dedicato la maggior parte della sua attività scientifica alla medicina traslazionale ed è considerato un leader internazionale nel campo della biologia delle cellule staminali degli epitelii di rivestimento mirata alla loro applicazione clinica in Medicina Rigenerativa, con particolare riguardo alla terapia cellulare ed alla terapia genica (Stem Cell Reports. 2018, Nat. Cell. Biol. 2019; Cold Spring Harb Perspect Biol. 2020).

Dopo aver utilizzato colture di cellule staminali epidermiche nel trattamento salvavita di massive ustioni di III grado e nella ripigmentazione della vitiligine stabile e del piebaldismo mediante co-culture di cheratinociti e melanociti (reviewed in Regen. Med. 2006), ha descritto per primo la possibilità di ricostituire in vitro l'epitelio uretrale per l'applicazione clinica in pazienti con grave ipospadia posteriore (N. Engl. J. Med. 1990, J. Urol. 1993).

Ha poi sviluppato e messo a punto colture di cellule staminali limbo-corneali (J. Cell Biol. 1999) per la rigenerazione della superficie corneale in pazienti con severa limbale stem cell deficiency (Lancet 1997, Transplantation 2001, N. Engl. J. Med. 2010, Regen. Med. 2013, Stem Cells Transl Med. 2018). Questa tecnologia permette la ricostruzione di superfici corneali gravemente lesionate ed il recupero della capacità visiva in pazienti altrimenti incurabili. Ha ottenuto nel 2015 il conditional approval dall'EMA per l'immissione in commercio con il nome di Holoclar® ed è stato indicato proprio da EMA tra le principali milestone dei suoi vent'anni di attività.

De Luca ha caratterizzato, con la sua principale collaboratrice Graziella Pellegrini, i meccanismi molecolari che regolano il potenziale proliferativo a lungo termine, l'evoluzione clonale e l'auto-rinnovamento delle cellule staminali epiteliali. In particolare, ha evidenziato il ruolo di p63 (differenti isoforme) e c/EBP δ nella regolazione del potenziale proliferativo e dell'auto-rinnovamento delle cellule staminali corneali (PNAS 2001, 2005; J. Cell Biol. 2007). Il suo lavoro ha dimostrato che il successo clinico dell'applicazione delle colture di cellule staminali limbari dipende da un discreto numero di cellule staminali identificate come olocloni, che esprimono l'isoforma $\Delta N\alpha$ di p63 (N. Engl. J. Med. 2010, TMM 2011, Regen. Med. 2013).

De Luca ha avuto un ruolo di precursore anche nella terapia genica ex-vivo con cellule staminali epiteliali applicata a malattie genetiche della pelle. Ha infatti effettuato, con successo, la prima applicazione clinica di terapia genica per la forma giunzionale dell'Epidermolisi Bollosa (Nat. Med. 2006, Stem Cell Reports 2014, Keio J Med. 2015, J Invest Dermatol 2016, Nature 2017, Cell Rep. 2019, Cold Spring Harb Perspect Biol. 2020; N. Engl. J. Med. 2021) e sta coordinando trial clinici per diverse forme di EB.

L'Epidermolisi Bollosa Giunzionale (JEB) è una malattia genetica grave, spesso letale, causata da mutazioni nei geni che codificano la componente laminina-332 della membrana basale. I pazienti JEB che sopravvivono sviluppano ferite croniche della pelle e delle mucose, che compromettono la loro qualità di vita e portano al cancro della pelle. De Luca ha recentemente pubblicato la rigenerazione salvavita dell'intera epidermide, perfettamente funzionale, su un bambino di 7 anni che soffre di una forma gravissima di JEB (Nature, 2017).

Usando le integrazioni come markers genetici clonali, ha dimostrato che la maggior parte dei progenitori epidermici viene progressivamente persa entro pochi mesi dopo il trapianto e

l'epidermide rigenerata è quindi sostenuta solo da un numero limitato di cellule staminali in grado di autorinnovarsi e di lunga durata. Questa nozione argomenta contro un modello che presuppone l'esistenza di una popolazione di progenitori epidermici equipotenti che generano direttamente cellule differenziate durante la vita dell'animale e promuove un modello in cui cellule staminali specifiche persistono durante la vita dell'essere umano e contribuiscono al rinnovamento e alla riparazione dell'epidermide dando vita a un pool di progenitori che persistono per periodi di tempo diversi, ricostituendo cellule differenziate e contribuendo alla guarigione a breve termine delle ferite (Nature, 2017).

Sulla base di questa nozione e dei dati relativi alla cornea (N. Engl. J. Med 2010) ha stabilito che la caratteristica essenziale di qualsiasi lembo di epitelio coltivato in vitro è la presenza (e la conservazione) di un numero adeguato di cellule holoclone-forming. Il suo lavoro fornisce quindi un modello che può essere applicato ad altre cellule staminali e terapie geniche mediate da cellule staminali (cfr. N & V Nature 2010, Nat. Cell Biol. 2019, Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019).

Durante i suoi studi sulla JEB, De Luca ha dimostrato che l'attivazione della via di segnale di YAP e la conseguente attivazione trascrizionale di FOXM1 sono fondamentali per il mantenimento della staminalità negli olocloni. Insieme a p63, l'asse YAP/FOXM1 garantisce la corretta proliferazione e rigenerazione a lungo termine dell'epidermide e l'alterazione della loro attività è alla base della progressiva perdita di cellule staminali epidermiche, processo che è stato specificamente osservato nella JEB causata alla mutazione del gene LAMB3 (Cell Rep. 2019, Nat Comm 2021).

Michele De Luca ha contribuito inoltre alla stesura di due report della International Society for Stem Cell Research, che stabiliscono le linee guida per una ricerca responsabile nel campo della medicina traslazionale con cellule staminali (Cell Stem Cell 2008, Cell Stem Cell 2009).

MISCELLANEA

Michele De Luca è membro di numerose società scientifiche e di numerosi comitati scientifici. È inoltre vincitore di premi e riconoscimenti internazionali (Public Service Award dell'ISSCR nel 2014, Stem Cell Person of the Year nel 2017, Black Pearl Scientific Award di Eurordis, ISSCR Award for Innovation, Kazemi Award for Research Excellence in Bio-Medicine del Royan Institute di Teheran e Premio "Lombardia è ricerca nel 2018, Innovators in Science Award della New York Academy of Sciences nel 2019, Premio Louis-Jantet 2020), nazionali (Premio Farfalla d'argento di Debra Italia nel 2008, menzione speciale al Premio Galileo per la divulgazione scientifica e Premio Ambrosoli nel 2014, Premio Luigi Coppola - Città di Gallipoli nel 2015) e locali (Bonissima d'argento del Comune di Modena nel 2015 e Premio Ragno d'oro dell'UNICEF nel 2016).

È stato invitato come speaker a oltre 240 convegni e meeting internazionali e ha tenuto oltre 130 seminari e corsi in molte università e istituzioni italiane e straniere (cfr <http://www.cmr.unimore.it/agenda.html>).

È autore di più di 140 pubblicazioni internazionali peer-reviewed e articoli di libri.

È autore di 12 brevetti e la sua attività è stata citata in diversi libri divulgativi.

Accanto all'attività accademica e scientifica, Michele De Luca è impegnato in attività di divulgazione scientifica e di difesa della scienza e della medicina basata sull'evidenza.

Ha partecipato a decine di dibattiti pubblici e ha pubblicato decine di articoli divulgativi sui principali quotidiani nazionali ed ha rilasciato decine di interviste a radio e tv nazionali e internazionali (cfr. http://www.cmr.unimore.it/rassegna_stampa.html).

BREVETTI

Cancedda R. and De Luca M., Method for preserving transplantable sheets of epithelium cultured in vitro, EP Application 0296475, Dec. 28, 1988.

Cancedda R., De Luca M and Gherzi R., Differentiated ocular surface epithelial cell culture, process for the preparation and carrier for uses thereof, EP Application 0572364, Jan 12, 1993.

Cancedda R. and De Luca M., Cryopreserved in vitro cultured epithelial tissue and method, US Patent 5,298,417, Mar. 29 1994.

Cancedda R. and De Luca M., Epithelium-tubular carrier biostructure and method for the preparation thereof, EP Application 0597810, May 18, 1994.

Geraci G., De Rosa M., Rossi M., Cancedda R., De Luca M. and Pellegrini G., Cryoprotective aqueous solution useful for the preservation of in vitro cultured epithelial sheets, US Patent 5,670,308, Sep. 23, 1997

Geraci G., De Rosa M., Rossi M., Cancedda R., De Luca M. and Pellegrini G., Cryoprotective aqueous solution useful for the preservation of in vitro cultured epithelial cells, EP Patent 0671877, Aug. 19, 1998.

De Luca M. and Dellambra E., Method of immortalization of human keratinocytes by down-regulation of 14-3-3 sigma expression, EP Application 1127942, Aug. 29, 2001.

De Luca M. and Dellambra E., Method to obtain immortalized cell lines form primary cultured human keratinocytes, US Patent 2001/0018213, Aug. 30, 2001.

De Luca M. and Pellegrini G., Case for the protection and the transportation of epidermis or skin grafts cultivated in vitro from a skin graft cut from a donor, US Application 2003/034267, Feb. 20, 2003

De Luca M. and Pellegrini G., Reconstructed laminae of human epithelium corneae and method of producing the same, US Patent 6,610,538, Aug. 26, 2003

De Luca M. and Pellegrini G., In vitro reconstituted sheets of human corneal epithelium and method of producing the same, EP Patent 1451302, May 28, 2008

Pellegrini G., Alessandrini A., De Luca M., In vitro method for producing a flap of genetically modified cells on fibrin substrate, Domanda di brevetto n. 102017000094210 depositata il 17 agosto 2017

De Luca M., Pellegrini G. Usi terapeutici di lembi di cellule geneticamente modificate. Domanda di brevetto n.102017000104587 OC/133447

APPARTENENZA A SOCIETÀ SCIENTIFICHE

Socio a vita della New York Academy of Science

Socio corrispondente dell'Accademia Nazionale dei Lincei

Membro della European Molecular Biology Organization (EMBO)

Membro onorario dell'Associazione degli allievi del Collegio Ghisleri di Pavia

Membro dell'Accademia nazionale di Scienze, lettere e Arti di Modena

2012 ad oggi: Scientific Advisory Board, REVIVE (Stem Cells in Regenerative Biology and Medicine Consortium)

2008 ad oggi: Membro fondatore e membro del Comitato Tecnico Scientifico di "Stem Cell Research Italy" (SCR Italy), associazione affiliata alla International Society for Stem Cell Research (ISSCR)

2004 ad oggi: Membro della International Society for Stem Cell Research (ISSCR)

2003 ad oggi: Membro della American Society for Microbiology (ASM)

2002 ad oggi: Membro della American Association for the Advancement of Science (AAAS)

2000-ad oggi: Membro Fondatore della International Ocular Surface Society (IOSS).

1996-ad oggi: Membro della European Society for Dermatological Research (ESDR).

1999-2002: Membro del Consiglio della Società Italiana di Biologia Cellulare e Differenziamento

ORGANIZZAZIONE DI CONVEGNI SCIENTIFICI

Co-chairman, Science for Democracy, VI World Congress for Freedom of Scientific Research, 25-26 February 2020, Addis Ababa, Ethiopia

Co-chairman, Science for Democracy, V World Congress for Freedom of Scientific Research, 11-13 April 2019 Brussels, Belgium

Co-chairman ISSCR Regional Forum Series 2013, "Stem Cells in Translation", Firenze, Italia, 15-18 settembre 2013

Gordon Research Conferences, "Epithelial Differentiation and Keratinization", Chairman Issue Rising Session, Il Ciocco, Lucca, Italia, 29 maggio-3 giugno 2005

Co-chairman international workshop "Tissue Engineering and Cellular Cultures", Villa Gualino, Torino, 29-30 maggio 2000

Co-chairman First International Conference "Cutaneous Gene Therapy: Problems and Prospects", NIH, Bethesda, MD, USA, 23-24 marzo 2000

Chairman international workshop "Cultured Human Epidermis: Clinical Applications", I.D.I. Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma, Italia, 10 ottobre 1997

Chairman EMBO WORKSHOP "Growth and Differentiation of Epithelial Cells", Santa Margherita Ligure (GE), 10-14 giugno 1994

Chairman workshop "Adhesion and Extracellular Matrix", Scuola Superiore di Oncologia e Scienze Biomediche, Santa Margherita Ligure (GE), giugno 1992

APPARTENENZA A ORGANI/COMMISSIONI DI CONSULENZA

Dal 2023: membro del Consiglio Direttivo dell'International Society for Stem Cell Research (ISSCR)

Dal 2020: membro dello Scientific and Ethical Advisory Board di NSC-Reconstructed

Dal 2019: membro del Comitato Scientifico dell'Osservatorio Terapie Avanzate

Dal 2019: membro dell'Advisory Board di SkinTERM

Dal 2017: Membro dell'External Advisory Board (EAB) for the National Institute for Health Research (NIHR) Great Ormond Street Hospital Biomedical Research Centre (GOSH BRC)

2008: Membro dell'International Committee on Clinical Translation, International Society for Stem Cell Research (ISSCR)

Dal 2008: Membro dell'External Advisory Board, Skin Diseases Research Core Center, University of Colorado Denver, Medical School

Dal 2008: Membro del Consiglio di Amministrazione, Holostem Terapie Avanzate S.r.l., Modena, Italia

2007: Membro della International Society for Stem Cell Research (ISSCR) Task Force on Clinical Translation of Stem Cells.
Dal 2007: Membro dell'Editorial Academy di International Journal of Molecular Medicine.
2005-2007: Membro del Gruppo di Lavoro sulle Cellule Ingegnerizzate dell'Istituto Superiore di Sanità-Centro Nazionale Trapianti.
2004-2007: Membro del Comitato Tecnico-Scientifico del Laboratorio Regionale (Veneto) delle Cellule Staminali (Cell Factory).
2004-2007: Membro dell'"International Advisory Board" del National Epidermolysis Bullosa Network, Germany.
2003: Membro del Comitato Scientifico della ESGT, European Society of Gene Therapy.
2002-2004: Membro del Consiglio Scientifico di "TEGO Science", Seoul, South Korea
2001-2008: Membro della Commissione Nazionale del Ministero della Salute per le cellule staminali.
2001-2003: Membro del Consiglio Scientifico di "ISOTIS, Tissue Engineers", Amsterdam, The Netherlands.
2001-2002: Membro del Consiglio Scientifico della "Banca degli Occhi dell'Ente Ospedaliero S. Giovanni-Addolorata", Roma
Dal 2000: Reviewer di diverse riviste scientifiche internazionali incluse Cell, Nature, N. Eng. J. Med., J. Cell Biol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA.
Dal 1999: Membro del Consiglio Scientifico di "J-TEC", Gamagori, Japan
1998-1999: Membro della commissione dell'Istituto Superiore di Sanità per le Linee Guida della Terapia Cellulare e Genica

PROGETTI DI RICERCA (DAL 2006)

2024: "Cellule staminali e medicina personalizzata: il caso dell'epidermolisi bollosa" (HG7 3.0) finanziato dalla Regione Emilia-Romagna (CUP E97G22000680003)
2023: National Center for Gene Therapy and Drugs based on RNA Technology finanziato dal PNRR (CUP E93C22001080001)
2023: "Learning From Animals How To Regenerate: multidisciplinary training programme in regenerative biology" (REGENERATE_IT) finanziato dall'Unione Europea (EU Grant Agreement No.: 101073238)
2023: "A pilot in vitro and in vivo study for molecular characterization of epidermal stem cells and quality and safety assessment of epidermal cultures for combined cell and gene therapy" finanziato dal MUR (PRIN CUP E53D23007310006)
2021: "Custom-designed gene editing of induced epidermal stem cells for gene therapy of genetic diseases of squamous epithelia" (Holo-GT), finanziato dalla Commissione Europea (ERC Advanced Grant, 101019289)
2021: "European consortium for communicating gene- and cell-based therapy information" (EuroGCT Project) finanziato dall'Unione Europea (H2020, 965241)
2021: "Allele-specific CRISPR- engineered Cpf1 genome editing to treat ocular surface disorder in ectrodactily-ectodermal dysplasia-clefting (EEC) syndrome" finanziato da Fondazione Telethon (GGP20088)
2021: "L'epidermolisi bollosa (EB) a Modena dalla diagnosi alla terapia genica" finanziato da Debra Südtirol-Alto Adige 5×1000
2019: "Supercomputing Unified Platform Emilia-Romagna" (SUPER) finanziato dalla Regione Emilia-Romagna (CUP E81F18000330007)

2019: "Ottimizzazione degli approcci di terapia genica per l'Epidermolisi Bollosa" finanziato da Debra Südtirol-Alto Adige 5x1000

2019: "Hologene7 2.0: L'Epidermolisi Bollosa (EB) a Modena dalla diagnosi alla terapia genica" finanziato dalla Regione Emilia-Romagna (POR-FESR-2014-2020 CUP E51F18000380009)

2018: "Hologene 7 come modello di sviluppo di una terapia avanzata a base di cellule staminali geneticamente corrette", finanziato da Debra Südtirol-Alto Adige 5x1000

2014: "Hologene 7 come modello di sviluppo di una terapia avanzata a base di cellule staminali geneticamente corrette" finanziato dalla Regione Emilia-Romagna (POR-FESR-2014-2020 CUP E92I16000220005)

2014: "European Consortium for Communicating Stem Cell Research" – EUROSTEMCELL finanziato dall'Unione Europea (H2020-Adhoc-2014-20 n. 652796)

2013: "Phase I/II ex vivo gene therapy clinical trial for recessive dystrophic epidermolysis bullosa using skin equivalent grafts genetically corrected with a COL7A1-encoding SIN retroviral vector – GENEGRAFT" finanziato dall'Unione Europea (FP7-HEALTH-2010 n. 261392)

2013: "Italian Regenerative Medicine Infrastructure (IRMI), a multiregional infrastructure for the development of advanced therapies aimed at organs and tissues regeneration" finanziato dal M.I.U.R. (project n. CTN01_00177_888744)

2013: "La terapia genica per l'Epidermolisi Bollosa: dalla pre-clinica alla clinica" finanziato dalla Fondazione Cassa di Risparmio di Modena

2013: "Nuove strategie per la medicina rigenerativa" finanziato dal M.I.U.R (PRIN 2010 n. 2010B5B2NL_002)

2010: "Centro di Medicina Rigenerativa - Tecnopolo di Modena" finanziato dalla Regione Emilia-Romagna e dalla European Union (Asse 1 POR FESR 2007-2013);

2008: "Pre-clinical development of gene therapy for epidermolysis bullosa" finanziato da Italian Ministry of Health (RF-EMR-2008-1210900)

2007: "Optimization of stem cell therapy for degenerative epithelial and muscle diseases" (OPTISTEM) finanziato dall'unione Europea (FP7-HEALTH-2007 n. 223098)

2007: "Human epithelial stem cells: molecular characterization and development of clinical applications in regenerative medicine" finanziato dalla Regione Emilia-Romagna Region (Progetto Regione-Università area 1b, medicina rigenerativa)

2006: "Gene therapy of junctional epidermolysis bullosa" finanziato da The French Muscular Dystrophy Association (CUP E91J10000420007)