

## **Marina Grandis, CV**

### **POSIZIONE ATTUALE**

2021 – Professore Associato in Neurologia; Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI); Università di Genova, Italia.

### **ESPERIENZA LAVORATIVA**

2010-2021: Ricercatore in Neurologia (MED/26); Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI); Università di Genova, Italia.

2007-2009: Assegni di ricerca presso il Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI); Università di Genova, Italia.

2004-2006: Dottorato di ricerca in Neurologia, Psichiatria e Neurogenetica. Università di Genova, Italia.

2002-2003: Fellowship sotto la supervisione del Prof. Michael Shy; Dipartimento di Medicina Molecolare; Wayne State University; Detroit, MI, USA.

1997-2002: Scuola di Specializzazione in Neurologia, Università di Genova, Italia.

### **FORMAZIONE**

2007: Dottorato in Neurologia, Psichiatria e Neurogenetica, Università di Genova, Italia.

2002: Laurea in Neurologia (con lode), Università di Genova, Italia.

1997: Abilitazione all'esercizio della professione medica, Università di Genova, Italia.

1996: Laurea in Medicina e Chirurgia (con lode), Università di Genova, Italia.

### **COMPETENZE NELLA RICERCA**

Biologia cellulare: creazione di colture primarie di cellule di Schwann; trasfezione di linee cellulari e colture primarie di cellule di Schwann; saggi di adesione intercellulare.

Modelli animali: manipolazioni di topi da laboratorio (genotipizzazione, elettrofisiologia, test comportamentali).

Biologia molecolare: mutagenesi in vitro. Estrazione di DNA, RNA e proteine da diverse fonti (tessuti e cellule) e analisi successive (RT-PCR semiquantitativa, PCR in tempo reale, Western Blot).

Microscopia ottica: trattamento di tessuti e colture per valutazioni morfologiche e morfometriche (immunoistochimica, immunofluorescenza, analisi immagini utilizzando il software Image Pro-Plus).

### **COMPETENZE CLINICHE**

2004- Neurologo dell'ambulatorio delle Neuropatie Periferiche della Clinica Neurologica.

2004-: Neurologo dell'ambulatorio integrato per le Neuropatie Ereditarie della Clinica Neurologica

2011-: Neurologo dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

2013-: Neurologo dell'ambulatorio miopatie della Clinica Neurologica

2016-: Neurologo dell'ambulatorio dedicato all'amiloidosi ereditaria da ATTRv della Clinica Neurologica

2024-: Responsabile del DSA Neuromuscolare

### **DICHIARAZIONE PERSONALE**

Sono un Neurologo con lunga esperienza nelle malattie neuromuscolari, incluse le neuropatie ereditarie, le miopatie ereditarie e infiammatorie e la Miastenia Gravis.

La mia attività di ricerca e i miei interessi clinici sono principalmente focalizzati sui meccanismi patogenetici, sulla diagnosi e sulla terapia delle malattie neuromuscolari.

### **Miopatie**

Negli ultimi dieci anni, ho avviato una clinica ambulatoriale dedicata alle malattie muscolari dell'adulto, con particolare attenzione alle forme genetiche.

Dal 2014, sono membro della Società Italiana di Miologia (AIM) e dal gennaio 2025 sono membro del consiglio direttivo dell'AIM e ho partecipato a diversi progetti collaborativi italiani, principalmente focalizzati sulle miopatie genetiche.

Insieme ai colleghi della Genetica dell'università di Genova, ho inoltre sviluppato un algoritmo diagnostico per la diagnosi di pazienti adulti con IperCKemia persistente, utilizzando elettromiografia, risonanza magnetica muscolare e screening genetico, inclusi approcci MLPA e NGS. Questo algoritmo diagnostico è stato esteso ad altri centri italiani (Prof. Tiziana Mongini e Dott.ssa Lucia Ruggiero), dimostrando la sua utilità nel raggiungere una diagnosi in una percentuale consistente di pazienti. I risultati sono stati pubblicati nel 2020 (Gemelli et al; Muscle & Nerve).

Ho partecipato anche a progetti collaborativi sulla malattia di Pompe e, dal 2022, partecipo agli incontri del Gruppo Clinico Italiano FSHD, condividendo dati RM, genetici e clinici con i principali centri italiani.

In particolare, sono il Principal Investigator (PI) per il centro di Genova di un grant di ricerca Telethon dedicato alla FSHD: "Storia naturale e biomarcatori nella Distrofia Muscolare Facioscapolomerale", coordinato dal Prof. Massimiliano Filosto, finanziato nel 2024.

### **Neuropatie Ereditarie**

Nel 2002 e nel 2003, ho ricoperto il ruolo di Research Associate presso il Dipartimento di Medicina Molecolare della Wayne State University (Detroit, MI, USA), nel laboratorio del Prof. Michael Shy. Durante quell'anno, mi sono occupato di CMT1B e dei diversi meccanismi patogenetici alla base dei vari fenotipi clinici.

Durante il mio Dottorato in Neuroscienze (2004-2006), ho studiato i meccanismi patogenetici alla base dei due principali fenotipi delle neuropatie correlate a P0. In particolare, ho dimostrato che le mutazioni di MPZ, che causano un fenotipo ad esordio precoce, possono essere alternativamente ritenute nella cellula con frequentemente nel reticolo endoplasmatico o correttamente espresse nella membrana plasmatica, dove interferiscono con la funzione di adesione intercellulare (Human Molecular Genetics 2008).

Dal 2004, ho contribuito a fondare, insieme al Prof. Angelo Schenone, alla Prof.ssa Paola Mandich e alla Prof.ssa Emilia Bellone, la Clinica Integrata per le Neuropatie Ereditarie di Genova. Numerose pubblicazioni sono emerse dalle attività cliniche di questa clinica, e il Centro di Genova è stato selezionato per partecipare a importanti trial internazionali per CMT1A, tra cui il "trial multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo sul trattamento a lungo termine con acido ascorbico nella malattia di Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT-TRIAAL)" (risultati pubblicati su Lancet Neurology) e il trial Pharnext "CLN-PXT3003-06" dove ho ricoperto il ruolo di PI per il Centro di Genova.

Dal 2008, mi sono concentrato sul ruolo delle alterazioni della glicosilazione come meccanismo patogenetico nelle neuropatie causate da mutazioni di MPZ. In particolare, ho collaborato con il Dr. Maurizio D'Antonio (Ospedale San Raffaele, Milano) e il Prof. Jean Michel Vallat (Centre Hospitalier Universitaire de Limoges) per lo sviluppo e la caratterizzazione fenotipica di un modello animale murino di mutazione di MPZ (P0D61N), corrispondente a una forma iperglicolizzata di P0. Questa collaborazione ha portato a una richiesta di finanziamento da AFM-Téléthon, che è stata approvata e ha permesso la creazione del primo modello animale knock-in che esprime una mutazione di P0 insieme all'allele wild-type, ricreando accuratamente il genotipo umano senza gli effetti dannosi della sovraespressione di P0. I risultati sono stati pubblicati su Human Molecular Genetics Journal nel 2022.

Attualmente, nel mio laboratorio, stiamo lavorando sull'interferenza RNA per silenziare l'allele mutato che reca la variante patogenetica di MPZ, al fine di recuperare il fenotipo neuropatico.

### **Miastenia Gravis**

Sono anche interessata, come clinico, alla Miastenia Gravis (MG) e sono stata coinvolta come PI locale in diversi trial clinici.

Negli ultimi anni, faccio parte del Gruppo di Studio Italiano sulla Miastenia Gravis e collaboro al progetto di un Registro Italiano per i pazienti affetti da Miastenia Gravis.

Inoltre, il mio gruppo è stato coinvolto in studi clinici riguardanti la MG associata all'immunoterapia oncologica e stiamo attualmente lavorando su una revisione sistematica sul complesso Miocardite- Miotite- Miastenia nei pazienti trattati con immunoterapia.

## **GRANTS**

2024 – Partner in Telethon GUP24010M: Storia naturale e biomarcatori nella Distrofia Muscolare Facioscapolomerale.

2022 – Un approccio integrato a più scale per lo studio del sistema nervoso in salute e malattia (MNESYS). Ruolo: leader del WP4 (spoke 6). Fonte di finanziamento: #NextGenerationEU (NGEU) finanziato dal Ministero dell'Università e della Ricerca (MUR), Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR).

2022-2024 – La complessità della diagnosi e le terapie innovative per le malattie neuromuscolari. Ministero della Salute – Ricerca Corrente.

2018-2021 – Malattie neuromuscolari ereditarie, dalla valutazione clinica a nuovi approcci diagnostici, radiologici e molecolari. Ministero della Salute – Ricerca Corrente.

2017-2018 – Principal Investigator in AFM-Telethon (20572): Misglicosilazione nelle neuropatie di Charcot-Marie-Tooth associate a mutazioni di MPZ.

2016-2017 – Partner in Telethon GUP15010: Registro Italiano TTR-FAP: una rete collaborativa per la definizione della storia naturale, il carico psicosociale, gli standard di cura e i trial clinici.

2012-2013 – Il ruolo della Misglicosilazione nelle neuropatie CMT con particolare focus sulle neuropatie correlate alla Proteina Zero della mielina. Università di Genova.

2010-2011 – Studio delle mutazioni della Proteina Zero della mielina (MPZ) che introducono nuovi siti N-glicosilanti: meccanismi patogenetici e implicazioni terapeutiche. Università di Genova.

## **PREMI**

2025-Consiglio direttivo dell'AIM (Società Italiana di Miologia)

2024- Scientific Program Committee della Peripheral Nerve Society, presieduto da Kathrin Doppler e Vincent Timmerman.

2022 – Membro del nuovo gruppo di gestione del neuropathy working group - Euro-NMD ERN, coordinato dal Dr. Davide Pareyson.

2021 – Membro del Consiglio di Amministrazione del National Virtual Rare Diseases Institute - The Italian Neuroscience and Rehabilitation Network (RIN).

2001 – Miglior contributo al Meeting del Gruppo di Studio delle Neuropatie Periferiche Italiane (Sondrio, Italia).

2007 – Miglior contributo (ex-aequo con 2 altri partecipanti) al meeting della Peripheral Nerve Society (Snowbird, Utah, USA).

## **MEMBRO DI SOCIETÀ SCIENTIFICHE:**

Società Italiana di Neurologia (SIN)

Società Italiana delle Neuropatie Periferiche (AINP)

Società Italiana di Miologia (AIM)

International Peripheral Nerve Society (PNS)

## **BIBLIOMETRIA**

133 articoli in riviste scientifiche internazionali peer-reviewed.

H-index: 30

Numero di citazioni: 3721 (Scopus, 9 Giugno 2025)

Genova, 09/06/2025

A handwritten signature in black ink, reading "Marina Grandi". The signature is written in a cursive style with a large, decorative initial 'M' and 'G'.