

**FORMATO EUROPEO PER IL
CURRICULUM VITAE**



INFORMAZIONI PERSONALI

<i>Nome</i>	Annamaria Biroccio
<i>Data di nascita</i>	
<i>Nazionalità</i>	
<i>Sesso</i>	
<i>Qualifica</i>	Dirigente Biologo
<i>Amministrazione</i>	Istituti Fisioterapici Ospitalieri
<i>Incarico attuale</i>	Ricercatore Senior
<i>Numero telefonico dell'ufficio</i>	0039 06 5266 2569
<i>Fax dell'ufficio</i>	0039 06 5266 2013
<i>E-mail istituzionale</i>	annamaria.biroccio@ifo.gov.it

**TITOLI DI STUDIO E
PROFESSIONALI ED
ESPERIENZE LAVORATIVE**

<i>Titolo di studio</i>	1991 - Laurea in Scienze Biologiche presso l'Università degli Studi di Messina. Votazione: 110/110 e lode.
<i>Altri titoli di studio e professionali</i>	2014 - Abilitazione al ruolo di Professore Universitario di Prima fascia nelle seguenti discipline: - Biochimica Generale e Biochimica Clinica (05/E1) - Biologia Molecolare (05/E2) - Farmacologia, Farmacologia Clinica e Farmacognosia (05/G1) 1994 -Specializzazione in Microbiologia Applicata presso l'Università degli Studi di Messina. Votazione: 50/50 e lode. 1992 -Esame di Stato per l'Abilitazione alla professione di Biologo
<i>Esperienze professionali (incarichi ricoperti)</i>	<u>Esperienze professionali:</u> 2002 ad oggi - Dirigente I Livello quale vincitrice di concorso presso il Laboratorio di Chemioterapia Sperimentale Preclinica, Centro Ricerca Sperimentale, Istituto Regina Elena, Roma.

Agosto - Dicembre 2005- "Visiting Scientist" presso Molecular and Cellular Biology Laboratory, Ecole Normale Supérieure di Lione, diretto dal Prof. Gilson.

Aprile 2001 -Dirigente di I livello a tempo determinato presso il Laboratorio di Chemioterapia Sperimentale Preclinica, Centro Ricerca Sperimentale, Istituto Regina Elena, Roma.

2000 - 2001 Incarico individuale di collaboratore di ricerca presso Laboratorio di Chemioterapia Sperimentale Preclinica, Centro Ricerca Sperimentale, Istituto Regina Elena, Roma.

Maggio 2001 (dal 14 al 25) "Visiting Scientist" presso l'Istituto Di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano. Ospite Dr. M. D'Incalci.

Giugno-Settembre 1999 - "Visiting Scientist" presso il Department of Microbiology and Immunology, Kimmel Cancer Institute, Thomas Jefferson University di Philadelphia, diretto dal Prof. Calabretta

1999 - Ricercatore a contratto presso il Laboratorio di Chemioterapia Sperimentale Preclinica, Centro Ricerca Sperimentale, Istituto Regina Elena, Roma.

1998 - Borsista AIRC (Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro) il Laboratorio di Chemioterapia Sperimentale Preclinica, Centro Ricerca Sperimentale, Istituto Regina Elena, Roma.

1996 - 1997 - Ricercatore a contratto presso il Laboratorio di Chemioterapia Sperimentale Preclinica, Istituto Regina Elena, Roma.

1995 - Borsista CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche) presso il Laboratorio di Oncogenesi Molecolare, Centro Ricerca Sperimentale, Istituto Regina Elena, Roma.

1991 - 1994 - Scuola di specializzazione in Microbiologia Applicata presso l'Università degli Studi di Messina.

1989 - 1991 - Frequenza presso il Laboratorio dell'Istituto Policattedra di Microbiologia, Facoltà di Scienze, Università degli Studi di Messina, per la preparazione della tesi di laurea.

Incarichi:

2016 - Membro del "European Academy of Tumor Immunology" (EATI)

2015 - 2017- Membro del Comitato Scientifico dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) per la valutazione di Borse di Studio (CSB)

2012 - Docente di Seminari avanzati di Chimica Organica, Corso di laurea in Scienze Biologiche. Facoltà di Scienze Matematica, Fisiche e Naturali, Università "La Sapienza" di Roma. Titolare della cattedra: Prof. Bianco.

2012 - Docente di Seminari avanzati di Chimica Organica II, Corso di laurea in Chimica Industriale. Facoltà di Chimica, Università "La Sapienza" di Roma. Titolare della cattedra: Prof. Bianco.

2009 - 2014 Membro del Comitato Tecnico Scientifico dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) per la

		valutazione di Progetti di Ricerca (CTS). 2002 ad oggi - Responsabile scientifico di progetti di ricerca finanziati dal Ministero della Salute, dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e dal Consiglio Nazionale delle Ricerche. <u>Altri incarichi:</u> - Revisore per riviste scientifiche internazionali ad alto impatto (Molecular Cell, Cancer Research, Molecular Cancer Therapeutics, Nucleic Acid Research; Oncogene, Journal of Medicinal Chemistry). - Revisore di <u>progetti nazionali</u> (Associazione Italiana Ricerca sul Cancro, Istituto Nazionale Tumori "Pascale", Napoli) e <u>internazionali</u> (Portogallo, Spagna, Polonia). - Tutor di studenti del corso di laurea in Scienze Biologiche, Biotecnologie, Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, e di dottorandi presso le Università degli Studi di Roma "Sapienza" e "Tor Vergata" - Supervisore di titolari di borse di studio erogate dall'Associazione Italiana Ricerca sul Cancro (AIRC/FIRC) e dalla Fondazione Umberto Veronesi. <u>Collaborazioni a riviste scientifiche:</u> 2015 ad oggi - Membro dell'Editorial Board della rivista scientifica Chemotherapy. 2010 ad oggi - Membro dell'Editorial Board della rivista scientifica Journal of Experimental and Clinical Cancer Research. 2006 -2008 Membro dell' Editorial Board della rivista scientifica "Current Medical Chemistry".
<i>Capacità linguistiche</i>		Ottima conoscenza dell'inglese scritto e parlato
<i>Capacità nell'uso delle tecnologie</i>		Conoscenza avanzata di tecniche di biologia molecolare, cellulare e biochimica. Generazione di modelli cellulari complessi (colture 2D e 3D), finalizzati allo studio di molecole ad attività antitumorale e dei loro bersagli cellulari. Studio preclinico di molecole antitumorali attraverso lo sviluppo e il mantenimento di modelli animali, ottenuti mediante trapianto allogenico o xenotrapanti di tumori di origine ortotopica o eterotopica. Competenze statistiche volte allo studio di sinergismi, addittività e antagonismi farmacologici. Conoscenza avanzata di tecniche di immunofluorescenza indiretta, microscopia ottica e confocale e Citofluorimetria.
<i>Altro</i>		<u>Brevetti:</u> 2012 ad oggi - co-titolare del brevetto "impiego degli emicoroneni come induttori selettivi di danno al DNA telomerico" N.

0001415337 con l'Università "La Sapienza" di Roma (deliberazione 912 del 31.10.2012)

Premi e riconoscimenti:

2005 - Vincitore EMBO short term fellowship 2005 "Interplay between hTERT and TRF2 for telomere capping".

2004 - Vincitore del Premio "2004 EACR Young Cancer Researcher Award Lecture".

1998 - Vincitore del Premio "Young Investigator Awards" per il "IV Meeting of Molecular Oncology". Positano, Salerno (SA), Italy – 12-15 Maggio.

1997 - Vincitore del XI Premio Associazione Italiana di Colture Cellulari (AICC) Italian Branch of the European Tissue Culture Society (ETCS) "Mascia Brunelli".

1991 - Assegnazione premio di incoraggiamento per merito "Opera Universitaria", Regione Sicilia.

1991 - Vincitore di borsa di studio per merito dell'Università degli Studi di Messina.

Convenzioni:

- Università degli Studi di Pavia (deliberazione 524 del 17.07.2014).
- Università degli Studi "La Sapienza" di Roma (deliberazione 73 del 31.01.2012).
- Università degli Studi "Federico Secondo" di Napoli (deliberazione 82 del 14.02.2014; *addendum*: deliberazione 202 del 25.03.2014).
- Pharminox Ltd (deliberazione 923 del 23.11.2011)

Affiliazione a società scientifiche:

Membro dell'Associazione Italiana Colture Cellulari (AICC).
Membro della Società Italiana di Cancerologia (SIC).

Principali collaborazioni scientifiche:

- Prof. **Eric Gilson**, Ecole Normale Supérieure, Lyon and Sophia-Antinopolis University, Francia.
- Prof. **Madalena Tarsounas**, Department of Oncology, University of Oxford, UK.
- Prof. **Ettore Novellino**, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Federico Secondo" di Napoli.
- Prof. **Antonio Randazzo**, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Federico Secondo" di Napoli.
- Dott. **Bruno Pagano**, Dipartimento di Farmacia, Università degli studi "Federico Secondo" di Napoli.
- Prof. **Maurizio D'Incalci**, Dipartimento di Oncologia, Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano Italia.
- Prof. **Bruno Calabretta**, Department of Cancer Biology, Thomas Jefferson University, Philadelphia, USA.
- Prof. **Mauro Freccero**, Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Pavia, Pavia, Italia.

Invited speaker

	2016 - University of Oxford, UK. Ospite Prof. Madalena Tarsounas. 2015 - University of Nizza, Francia. Ospite Prof. Gilson. 2011 - 24° Convegno Annuale dell'Associazione Italiana di Colture Cellulari (ONLUS-AICC), Roma 2013 - Università Di Napoli Federico II, Napoli 2007- IRMB, Pomezia. 2006 - University of Nottingham, UK. Ospite Prof Malcolm Stevens 2006 - 19° Convegno Annuale dell'Associazione Italiana di Colture Cellulari (ONLUS-AICC), Palermo. 2005 - Ecole Normale Supérieure di Lione, Francia. Ospite Prof. Gilson. 2003.- Giornata Nazionale Ricerca sul Cancro "Il linguaggio della Ricerca", Matera 2002- Industria Farmaceutica Dompè 2002- SIC, dalla oncologia molecolare alla terapia molecolare. Genova 1999 - Kimmel Cancer Institute, Thomas Jefferson University di Philadelphia. Ospite Prof Bruno Calabretta 1998 -"IV Meeting of Molecular Oncology". Positano, Salerno (SA), Italy. <u>Interruzioni di carriera:</u> 28 Gen. 2009 -03 Lug. 2009: Congedo per maternità (legge 30.12.71 n. 1204). 23 Ott. 2010 -12 Mar. 2011: Congedo per maternità (legge 30.12.71 n. 1204). <u>Composizione Gruppo di Ricerca:</u> <u>Dr. Annamaria Biroccio (PI)</u> Dr. Angela Rizzo (Post-Doc) Dr. Pasquale Zizza (Post-Doc) Dr. Sara Iachettini (Post-Doc) Dr. Roberto Dinami (Borsista) Dr. Eleonora Petti (Borsista) Dr. Luca Pompili (Borsista FIRC) Dr. Adele Petricca (Segreteria, in condivisione con Dr. Del Bufalo/Leonetti) Dr. Carmen Maresca (Tecnico di laboratorio) Dr. Carmen D'Angelo (Tecnico di laboratorio) Dr. Angela Dello Stritto (PhD Student) Dr. Serena Di Vito (PhD Student) <u>Finanziamenti:</u> 1996 ad oggi Progetti di ricerca finanziati in qualità di responsabile o come membro di unità operative <u>Finanziamenti in corso:</u> 2019-2023 Progetto AIRC "TRF2 oncogenic functions: from mechanistic insights to therapeutic targeting" (€ 685.000)
--	---

2016 - 2018 Progetto AIRC "Extra-telomeric functions of TRF2 in malignant transformation" (€ 423.000).

2016 - 2018 Progetto AIRC "Targeting telomere replication in ALT tumors" Responsabile Scientifico Dr.ssa Erica Salvati (membro del gruppo; € 219.000).

2016 - 2018 Progetto AIRC "G-quadruplex-binding proteins and their functional relevance in human cancer cells". Responsabile scientifico Dr. Pagano (€ 90.000)

2015 Progetto *Translational group* sarcomi (ricerca corrente). "Identification of prognostic and factors definition of predictive drug response elements in selected sarcoma patients" Responsabile Prof. Biagini(€ 18.500).

2014 - 2016 Progetto AIRC "Targeting telomeric DNA/RNA G-quadruplexes in human tumor cells". Responsabile scientifico Prof. Randazzo (€ 90.000; deliberazione 202 del 25.03.2014).

2014 - 2016 Progetto AIRC "Photoactive Molecules targeting telomeric G-quadruplexas multimodal agents in anticancer therapy". Responsabile Scientifico Prof. Freccero(€ 135.000; deliberazione 524 del 17.07.2014).

Pubblicazioni:

Numero totale pubblicazioni: 95

h-index: 35

Attività di ricerca

L'attività di ricerca della Dr. Annamaria Biroccio **a forte valenza traslazionale**, utilizzando un approccio multidisciplinare e integrato con gruppi di ricerca presso prestigiosi Istituti nazionali e internazionali è rivolta all'identificazione di strategie terapeutiche efficaci nel trattamento dei tumori solidi umani. Per raggiungere tale obiettivo, si seguono fondamentalmente due approcci che possono essere tra di loro sequenziali:

- 1. Studio di "pathways" molecolari per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici;**
- 2. Studio dell'efficacia di nuovi farmaci a bersaglio molecolare da soli e/o in associazione in modelli preclinici innovativi.**

In particolare l'attività di ricerca, è mirata allo studio di meccanismi molecolari e di loro alterazioni responsabili di insorgenza, crescita e progressione delle neoplasie solide per identificare nuovi bersagli terapeutici verso i quali sviluppare terapie sempre più sicure ed efficaci. A tale fine la Dr. Biroccio ha creato un "network" multidisciplinare, costituito da personale altamente specializzate, che, studiando le vie di segnalazione molecolari alterate nelle cellule tumorali rispetto

		alle cellule sane o tra cellule tumorali con diverso grado di aggressività (eterogenicità tumorale: i.e. cellule tumorali staminali, cellule farmaco-resistenti), identificano nuovi potenziali bersagli molecolari, ponendosi l'ambizioso obiettivo di disegnare e sviluppare a livello preclinico farmaci antitumorali a bersaglio molecolare.

La sottoscritta Annamaria Biroccio consapevole che le dichiarazioni false comportano l'applicazione delle sanzioni penali previste dall'art. 76 del D.P.R. 445/2000, dichiara che le informazioni riportate nel presente curriculum vitae, redatto in formato europeo, corrispondono a verità.

Autorizzo il trattamento dei miei dati personali ai sensi del Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196.

Roma, 21/01/2020

Dr.ssa Annamaria Biroccio



DR. ANNAMARIA BIROCCIO

Publications

1. Pompili L, Maresca C, Dello Stritto A, **Biroccio A**, Salvati E. BRCA2 Deletion Induces Alternative Lengthening of Telomeres in Telomerase Positive Colon Cancer Cells. *Genes* (Basel). 2019 Sep 10;10(9). pii: E697. doi: 10.3390/genes10090697
2. Amato J, Cerofolini L, Brancaccio D, Giuntini S, Iaccarino N, Zizza P, Iachettini S, **Biroccio A**, Novellino E, Rosato A, Fragai M, Luchinat C, Randazzo A, Pagano B. Insights into telomeric G-quadruplex DNA recognition by HMGB1 protein. *Nucleic Acids Res*. 2019 Oct 10;47(18):9950-9966. doi: 10.1093/nar/gkz727
3. Reisländer T, Lombardi EP, Groelly FJ, Miar A, Porru M, Di Vito S, Wright B, Lockstone H, **Biroccio A**, Harris A, Londoño-Vallejo A, Tarsounas M. BRCA2 abrogation triggers innate immune responses potentiated by treatment with PARP inhibitors. *Nat Commun*. 2019 Jul 17;10(1):3143. doi: 10.1038/s41467-019-11048-5.
4. Doria F, Salvati E, Pompili L, Pirota V, D'Angelo C, Manoli F, Nadai M, Richter SN, **Biroccio A**, Manet I, Freccero M. Dyads of G-Quadruplex Ligands Triggering DNA Damage Response and Tumour Cell Growth Inhibition at Subnanomolar Concentration. *Chemistry*. 2019 Jun 20. doi: 10.1002/chem.201900766.
5. Tacconi EM, Badie S, De Gregoriis G, Reisländer T, Lai X, Porru M, Folio C, Moore J, Kopp A, Baguña Torres J, Sneddon D, Green M, Dedic S, Lee JW, Batra AS, Rueda OM, Bruna A, Leonetti C, Caldas C, Cornelissen B, Brino L, Ryan A, **Biroccio A**, Tarsounas M. Chlorambucil targets BRCA1/2-deficient tumours and counteracts PARP inhibitor resistance. *EMBO Mol Med*. 2019 May 24. pii: e9982. doi: 10.15252/emmm.201809982.
6. Cherfils-Vicini J, Iltis C, Cervera L, Pisano S, Croce O, Sadouni N, Györffy B, Collet R, Renault VM, Rey-Millet M, Leonetti C, Zizza P, Allain F, Ghiringhelli F, Soubeiran N, Shkreli M, Vivier E, **Biroccio A**, Gilson E. Cancer cells induce immune escape via glycocalyx changes controlled by the telomeric protein TRF2. *EMBO J*. 2019 Apr 18. pii: e100012. doi: 10.15252/embj.2018100012.
7. Zizza P, Dinami R, Porru M, Cingolani C, Salvati E, Rizzo A, D'Angelo C, Petti E, Amoreo CA, Mottolese M, Sperduti I, Chambery A, Russo R, Ostano P, Chiorino G, Blandino G, Sacconi A, Cherfils-Vicini J, Leonetti C, Gilson E, **Biroccio A**. TRF2 positively regulates SULF2 expression increasing VEGF-A release and activity in tumor microenvironment. *Nucleic Acids Res*. 2019 Apr 23;47(7):3365-3382. doi: 10.1093/nar/gkz041.
8. Cacchione S, **Biroccio A**, Rizzo A. Emerging roles of telomeric chromatin alterations in cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019 Jan 17;38(1):21. doi: 10.1186/s13046-019-1030-5.
9. Amato J, Platella C, Iachettini S, Zizza P, Musumeci D, Cosconati S, Pagano A, Novellino E, **Biroccio A**, Randazzo A, Pagano B, Montesarchio D. Tailoring a lead-like compound targeting multiple G-quadruplex structures. *Eur J Med Chem*. 2019 Feb 1;163:295-306. IF 4.816
10. Iachettini S, Trisciuglio D, Rotili D, Lucidi A, Salvati E, Zizza P, Di Leo L, Del Bufalo D, Ciriolo MR, Leonetti C, Steegborn C, Mai A, Rizzo A, **Biroccio A**. Pharmacological activation of SIRT6 triggers lethal autophagy in human cancer cells. *Cell Death Dis*. 2018 Sep 24;9(10):996. doi: 10.1038/s41419-018-1065-0. IF 5.638
11. Porru M, Pompili L, Caruso C, **Biroccio A**, Leonetti C. Targeting KRAS in metastatic colorectal cancer: current strategies and emerging opportunities. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018 Mar 13;37(1):57. doi: 10.1186/s13046-018-0719-1.
12. Pompili L, Leonetti C, **Biroccio A**, Salvati E. Diagnosis and treatment of ALT tumors: is Trabectedin a new therapeutic option? *J Exp Clin Cancer Res*. 2017 Dec 22;36(1):189

13. Tacconi EM, Lai X, Folio C, Porru M, Zonderland G, Badie S, Michl J, Sechi I, Rogier M, Matía García V, Batra AS, Rueda OM, Bouwman P, Jonkers J, Ryan A, Reina-San-Martin B, Hui J, Tang N, Bruna A, **Biroccio A**, Tarsounas M. BRCA1 and BRCA2 tumor suppressors protect against endogenous acetaldehyde toxicity. *EMBO Mol Med*. 2017 Jul 20. pii: e201607446. doi: 10.15252/emmm.201607446
14. Salvati E, Botta L, Amato J, Di Leva FS, Zizza P, Gioiello A, Pagano B, Graziani G, Tarsounas M, Randazzo A, Novellino E, **Biroccio A**, Cosconati S. Lead Discovery of Dual G-Quadruplex Stabilizers and Poly(ADP-ribose) Polymerases (PARPs) Inhibitors: A New Avenue in Anticancer Treatment. *J Med Chem*. 2017 May 11;60(9):3626-3635
15. Musumeci D, Amato J, Zizza P, Platella C, Cosconati S, Cingolani C, **Biroccio A**, Novellino E, Randazzo A, Giancola C, Pagano B, Montesarchio D. Tandem application of ligand-based virtual screening and G4-OAS assay to identify novel G-quadruplex-targeting chemotypes. *Biochim Biophys Acta*. 2017 May;1861(5 Pt B):1341-1352
16. Rizzo A, Iachettini S, Salvati E, Zizza P, Maresca C, D'Angelo C, Benarroch-Popivker D, Capolupo A, del Gaudio F, Cosconati S, Di Maro S, Merlino F, Novellino E, Amoreo CA, Mottotese M, Sperduti I, Gilson E, **Biroccio A**. SIRT6 interacts with TRF2 and promotes its degradation in response to DNA. *Nucleic Acids Res*. 2017 Feb 28;45(4):1820-1834.
17. Porru M, Zizza P, Franceschin M, Leonetti C, **Biroccio A**. EMICORON: A multi-targeting G4 ligand with a promising preclinical profile. *Biochim Biophys Acta*. 2017 May;1861(5 Pt B):1362-1370.
18. Pompili L, Porru M, Caruso C, **Biroccio A**, Leonetti C. Patient-derived xenografts: a relevant preclinical model for drug development. *J Exp Clin Cancer Res*. 2016 Dec 5;35(1):189
19. Burla R, Carcuro M, Torre ML, Fratini F, Crescenzi M, D'Apice MR, Spitalieri P, Raffa GD, Astrologo L, Lattanzi G, Cundari E, Raimondo D, **Biroccio A**, Gatti M, Saggio I. The telomeric protein AKTIP interacts with A- and B-type lamins and is involved in regulation of cellular senescence. *Open Biol*. 2016 Aug;6(8). pii: 160103. doi: 10.1098/rsob.160103
20. Salvati E, Doria F, Manoli F, D'Angelo C, **Biroccio A**, Freccero M, Manet I. A bimodal fluorescent and photocytotoxic naphthalene diimide for theranostic applications. *Org Biomol Chem*. 2016 Jul 26;14(30):7238-49. doi: 10.1039/c6ob00987e
21. Micheli E, Altieri A, Cianni L, Cingolani C, Iachettini S, Bianco A, Leonetti C, Cacchione S, **Biroccio A**, Franceschin M, Rizzo A. Perylene and coronene derivatives binding to G-rich promoter oncogene sequences efficiently reduce their expression in cancer cells. *Biochimie*. 2016, 125:223-31. doi: 10.1016/j.biochi.2016.04.008
22. Zimmer J, Tacconi EM, Folio C, Badie S, Porru M, Klare K, Tumiatì M, Markkanen E, Halder S, Ryan A, Jackson SP, Ramadan K, Kuznetsov SG, **Biroccio A**, Sale JE, Tarsounas M. Targeting BRCA1 and BRCA2 Deficiencies with G-Quadruplex-Interacting Compounds. *Mol Cell*. 2016 Feb 4;61(3):449-60. doi: 10.1016/j.molcel.2015.12.004
23. Re A, Nanni S, Aiello A, Granata S, Colussi C, Campostrini G, Spallotta F, Mattiussi S, Pantisano V, D'Angelo C, **Biroccio A**, Rossini A, Barbuti A, DiFrancesco D, Trimarchi F, Pontecorvi A, Gaetano C, Farsetti A. Anacardic acid and thyroid hormone enhance cardiomyocytes production from undifferentiated mouse ES cells along functionally distinct pathways. *Endocrine*. 2016 Sep;53(3):681-8. doi: 10.1007/s12020-015-0751-2
24. Zizza P, Cingolani C, Artuso S, Salvati E, Rizzo A, D'Angelo C, Porru M, Pagano B, Amato J, Randazzo A, Novellino E, Stoppacciaro A, Gilson E, Stassi G, Leonetti C, **Biroccio A**. Intragenic G-quadruplex structure formed in the human CD133 and its biological and translational relevance. *Nucleic Acids Res*. 2016 Feb 29;44(4):1579-90. doi: 10.1093/nar/gkv1122.
25. Porru M, Artuso S, Salvati E, Bianco A, Franceschin M, Diodoro MG, Passeri D, Orlandi A, Savorani F, D'Incalci M, **Biroccio A**, Leonetti C. Targeting G-Quadruplex DNA Structures

- by EMICORON Has a Strong Antitumor Efficacy against Advanced Models of Human Colon Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2015 Nov;14(11):2541-51.
26. Burla R, Carcuro M, Raffa GD, Galati A, Raimondo D, Rizzo A, La Torre M, Micheli E, Ciapponi L, Cenci G, Cundari E, Musio A, **Biroccio A**, Cacchione S, Gatti M, Saggio I. AKTIP/Ft1, a New Shelterin-Interacting Factor Required for Telomere Maintenance. *PLoS Genet.* 2015 Jun 25;11(6):e1005167.
 27. Pagano B, Amato J, Iaccarino N, Cingolani C, Zizza P, **Biroccio A**, Novellino E, Randazzo A. Looking for Efficient G-Quadruplex Ligands: Evidence for Selective Stabilizing Properties and Telomere Damage by Drug-Like Molecules. *ChemMedChem.* 2015 Apr;10(4):640-9.
 28. Salvati E, Rizzo A, Iachettini S, Zizza P, Cingolani C, D'Angelo C, Porru M, Mondello C, Aiello A, Farsetti A, Gilson E, Leonetti C, **Biroccio A**. A basal level of DNA damage and telomere deprotection increases the sensitivity of cancer cells to G-quadruplex interactive compounds. *Nucleic Acids Res.* 2015 Feb 18;43(3):1759-69.
 29. Pagano B, Margarucci L, Zizza P, Amato J, Iaccarino N, Cassiano C, Salvati E, Novellino E, **Biroccio A**, Casapullo A, Randazzo A. Identification of novel interactors of human telomeric G-quadruplex DNA. *Chem Commun (Camb).* 2015 Feb 3;51(14):2964-7
 30. Di Maro S, Zizza P, Salvati E, Luca VD, Capasso C, Fotticchia I, Pagano B, Marinelli L, Gilson E, Novellino E, Cosconati S, **Biroccio A**. Shading the TRF2 Recruiting Function: A New Horizon in Drug Development. *J Am Chem Soc.* 2014 Dec 3;136(48):16708-11
 31. Franceschin M, Nocioni D, **Biroccio A**, Micheli E, Cacchione S, Cingolani C, Venditti A, Zizza P, Bianco A, Altieri A. Design and synthesis of a new dimeric xanthone derivative: enhancement of G-quadruplex selectivity and telomere damage. *Org Biomol Chem.* 2014 Dec 21;12(47):9572-82.
 32. Rizzo A, Iachettini S, Zizza P, Cingolani C, Porru M, Artuso S, Stevens M, Hummersone M, **Biroccio A**, Salvati E, Leonetti C. Identification of novel RHPS4-derivative ligands with improved toxicological profiles and telomere-targeting activities. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014 Oct 6;33(1):81.
 33. Amato J, Iaccarino N, Pagano B, Morigi R, Locatelli A, Leoni A, Rambaldi M, Zizza P, **Biroccio A**, Novellino E, Randazzo A. Bis-indole derivatives with antitumor activity turn out to be specific ligands of human telomeric G-quadruplex. *Front Chem.* 2:54, 2014.
 34. Cherfils-Vicini J, Zizza P, Gilson E, **Biroccio A**. A novel pathway links telomeres to NK-cell activity: Implications for immunotherapy. *Oncoimmunology.* 3(1):e27358, 2014.
 35. Salvati E, Zizza P, Rizzo A, Iachettini S, Cingolani C, D'Angelo C, Porru M, Randazzo A, Pagano B, Novellino E, Pisanu ME, Stoppacciaro A, Spinella F, Bagnato A, Gilson E, Leonetti C, **Biroccio A**. Evidence for G-quadruplex in the promoter of vegfr-2 and its targeting to inhibit tumor angiogenesis. *Nucleic Acids Res.* 42(5):2945-57, 2014.
 36. Iachettini S, Stevens MF, Frigerio M, Hummersone MG, Hutchinson I, Garner TP, Searle MS, Wilson DW, Munde M, Nanjunda R, D'Angelo C, Zizza P, Rizzo A, Cingolani C, De Cicco F, Porru M, D'Incalci M, Leonetti C, **Biroccio A**, Salvati E. On and off-target effects of telomere uncapping G-quadruplex selective ligands based on pentacyclic acridinium salts. *J Exp Clin Cancer Res.* 32(1):68, 2013.
 37. Di Leva FS, Zizza P, Cingolani C, D'Angelo C, Pagano B, Amato J, Salvati E, Sissi C, Pinato O, Marinelli L, Cavalli A, Cosconati S, Novellino E, Randazzo A, **Biroccio A**. Exploring the chemical space of G-quadruplex binders: discovery of a novel chemotype targeting the human telomeric sequence. *J Med Chem.* 56(23):9646-54, 2013.
 38. **Biroccio A**, Cherfils-Vicini J, Augereau A, Pinte S, Bauwens S, Ye J, Simonet T, Horard B, Jamet K, Cervera L, Mendez-Bermudez A, Poncet D, Grataroli R, de Rodenbeeke CT, Salvati E, Rizzo A, Zizza P, Ricoul M, Cognet C, Kuilman T, Duret H, Lépinasse F, Marvel J, Verhoeven E, Cosset FL, Peeper D, Smyth MJ, Londoño-Vallejo A, Sabatier L, Picco V, Pages G, Scoazec JY, Stoppacciaro A, Leonetti C, Vivier E, Gilson E. TRF2 inhibits a cell-

extrinsic pathway through which natural killer cells eliminate cancer cells. *Nat Cell Biol.* 15(7):818-28, 2013.

39. Rosanò L, Cianfrocca R, Tocci P, Spinella F, Di Castro V, Spadaro F, Salvati E, **Biroccio AM**, Natali PG, Bagnato A. β -arrestin-1 is a nuclear transcriptional regulator of endothelin-1-induced β -catenin signaling. *Oncogene.* 32(42):5066-77, 2013.
40. Franceschin M, Rizzo A, Casagrande V, Salvati E, Alvino A, Altieri A, Ciammaichella A, Iachettini S, Leonetti C, Ortaggi G, Porru M, Bianco A, **Biroccio A**. Aromatic Core Extension in the Series of N-Cyclic Bay-Substituted Perylene G-Quadruplex Ligands: Increased Telomere Damage, Antitumor Activity, and Strong Selectivity for Neoplastic over Healthy Cells. *ChemMedChem.* 7(12):2144-54, 2012.
41. Cosconati S, Rizzo A, Trotta R, Pagano B, Iachettini S, De Tito S, Lauri I, Fotticchia I, Giustiniano M, Marinelli L, Giancola C, Novellino E, **Biroccio A**, Randazzo A. Shooting for Selective Druglike G-Quadruplex Binders: Evidence for Telomeric DNA Damage and Tumor Cell Death. *J Med Chem.* 55(22):9785-92, 2012.
42. Rizzo A, Salvati E, **Biroccio A**. Methods of studying telomere damage induced by uadruplex-ligand complexes. *Methods.* 57(1):93-9, 2012.
43. Leonetti C, **Biroccio A**, Graziani G, Tentori L. Targeted Therapy for Brain Tumours: Role of PARP Inhibitors. *Curr Cancer Drug Targets.* 12:218-36, 2012.
44. **Biroccio A**, Porru M, Rizzo A, Salvati E, D'Angelo C, Orlandi A, Passeri D, Franceschin M, Stevens MF, Gilson E, Beretta G, Zupi G, Pisano C, Zunino F, Leonetti C. DNA damage persistence as determinant of tumor sensitivity to the combination of Topo I inhibitors and telomere-targeting agents. *Clin Cancer Res.* 17:2227-36, 2011.
45. Stoppoloni D, Salvatori L, **Biroccio A**, D'Angelo C, Muti P, Verdina A, Sacchi A, Vincenzi B, Baldi A, Galati R. Aromatase Inhibitor Exemestane has Antiproliferative Effects on Human Mesothelioma Cells. *J Thorac Oncol.* 6:583-91, 2011.
46. Spugnini EP, **Biroccio A**, De Mori R, Scarsella M, D'Angelo C, Baldi A, Leonetti C. Electroporation increases antitumoral efficacy of the bcl-2 antisense G3139 and chemotherapy in a human melanoma xenograft. *J Transl Med.* 9:125, 2011.
47. Rosati J, Spallotta F, Nanni S, Grasselli A, Antonini A, Vincenti S, Presutti C, Colussi C, D'Angelo C, **Biroccio A**, Farsetti A, Capogrossi MC, Illi B, Gaetano C. Smad-Interacting Protein-1 and MicroRNA 200 Family Define a Nitric Oxide-Dependent Molecular Circuitry Involved in Embryonic Stem Cell Mesendoderm Differentiation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31:898-907, 2011.
48. Casagrande V, Salvati E, Alvino A, Bianco A, Ciammaichella A, D'Angelo C, Ginnari-Satriani L, Serrilli AM, Iachettini S, Leonetti C, Neidle S, Ortaggi G, Porru M, Rizzo A, Franceschin M, **Biroccio A**. N-Cyclic Bay-Substituted Perylene G-Quadruplex Ligands Have Selective Antiproliferative Effects on Cancer Cells and Induce Telomere Damage. *J Med Chem.* 54:1140-56, 2011.
49. Ye J, Lenain C, Bauwens S, Rizzo A, Saint-Léger A, Poulet A, Benarroch D, Magdinier F, Morere J, Amiard S, Verhoeyen E, Britton S, Calsou P, Salles B, Bizard A, Nadal M, Salvati E, Sabatier L, Wu Y, **Biroccio A**, Londoño-Vallejo A, Giraud-Panis MJ, Gilson E. TRF2 and apollo cooperate with topoisomerase 2alpha to protect human telomeres from replicative damage. *Cell.* 142:230-42, 2010.
50. Salvati E, Scarsella M, Porru M, Rizzo A, Iachettini S, Tentori L, Graziani G, D'Incalci M, Stevens MF, Orlandi A, Passeri D, Gilson E, Zupi G, Leonetti C, **Biroccio A**. PARP1 is activated at telomeres upon G4 stabilization: possible target for telomere-based therapy. *Oncogene.* 29:6280-93, 2010.
51. Chevanne M, Zampieri M, Caldini R, Rizzo A, Ciccarone F, Catizone A, D'Angelo C, Guastafierro T, **Biroccio A**, Reale A, Zupi G, Caiafa P. Inhibition of PARP activity by PJ-34 leads to growth impairment and cell death associated with aberrant mitotic pattern and nucleolar actin accumulation in M14 melanoma cell line. *J Cell Physiol.* 222:401-10, 2010.

52. Crispi S, Faglierone C, **Biroccio A**, D'Angelo C, Galati R, Sacchi A, Vincenzi B, Baldi A, Verdina A. Antiproliferative effect of Aurora kinase targeting in mesothelioma. *Lung Cancer*. 70:271-9, 2010.
53. Rizzo A, Salvati E, Porru M, D'Angelo C, Stevens MF, D'Incalci M, Leonetti C, Gilson E, Zupi G, **Biroccio A**. Stabilization of quadruplex DNA perturbs telomere replication leading to the activation of an ATR-dependent ATM signaling pathway. *Nucleic Acids Res*. 37:5353-64, 2009.
54. Rosanò L, Cianfrocca R, Masi S, Spinella F, Di Castro V, **Biroccio A**, Salvati E, Nicotra MR, Natali PG, Bagnato A. Beta-arrestin links endothelin A receptor to beta-catenin signaling to induce ovarian cancer cell invasion and metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106:2806-11, 2009.
55. Leonetti C, Scarsella M, Riggio G, Rizzo A, Salvati E, D'Incalci M, Staszewsky L, Frapolli R, Stevens MF, Stoppacciaro A, Mottolese M, Antoniani B, Gilson E, Zupi G, **Biroccio A**. G-quadruplex ligand RHPS4 potentiates the antitumor activity of camptothecins in preclinical models of solid tumors. *Clin Cancer Res*. 14:7284-91, 2008.
56. Salvati E, Leonetti C, Rizzo A, Scarsella M, Mottolese M, Galati R, Sperduti I, Stevens MF, D'Incalci M, Blasco M, Chiorino G, Bauwens S, Horard B, Gilson E, Stoppacciaro A, Zupi G, **Biroccio A**. Telomere damage induced by the G-quadruplex ligand RHPS4 has an antitumor effect. *J Clin Invest*. 117:3236-47, 2007.
57. Leonetti C, **Biroccio A**, D'Angelo C, Semple SC, Scarsella M, Zupi G. Therapeutic integration of c-myc and bcl-2 antisense molecules with docetaxel in a preclinical model of hormone-refractory prostate cancer. *Prostate*. 67:1475-1478, 2007.
58. Benassi B, Zupi G, **Biroccio A**. Gamma-glutamylcysteine synthetase mediates the c-Myc-dependent response to antineoplastic agents in melanoma cells. *Mol Pharmacol*. 72:1015-1023, 2007.
59. Benassi B, Fanciulli M, Fiorentino F, Porrello A, Chiorino G, Loda M, Zupi G, **Biroccio A**. c-Myc phosphorylation is required for cellular response to oxidative stress. *Mol Cell*, 21: 509-519, 2006.
60. **Biroccio A**, Rizzo A, Elli R, Koering CE, Belleville A, Benassi B, Leonetti C, Stevens MF, D'Incalci M, Zupi G, Gilson E. TRF2 inhibition triggers apoptosis and reduces tumorigenicity of human melanoma cells. *Eur. J. Cancer* 42:1881-1888, 2006.
61. Zupi G, Scarsella M, D'Angelo C, **Biroccio A**, Paoletti G, Lopez M, Leonetti C. Potentiation of the Antitumoral Activity of Gemcitabine and Paclitaxel in Combination on Human Breast Cancer Cells. *Cancer Biol Ther*, 4: 866-871, 2005.
62. Del Bufalo D, Rizzo A, Trisciuglio D, Cardinali G, Torrisi MR, Zangemeister-Wittke U, Zupi G, **Biroccio A**. Involvement of hTERT in apoptosis induced by interference with Bcl-2 expression and function. *Cell Death Differ*, 12: 1429-1438, 2005.
63. **Biroccio A**, D'Angelo C, Jansen B, Gleave ME, Zupi G. Antisense clusterin oligodeoxynucleotides increase the response of HER-2 gene amplified breast cancer cells to Trastuzumab. *J Cell Physiol*, 204: 463-469, 2005.
64. Leonetti C, Amodei S, D'Angelo C, Rizzo A, Benassi B, Antonelli A, Elli R, Stevens MF, D'Incalci M, Zupi G, **Biroccio A**. Biological Activity of the G-quadruplex Ligand RHPS4 is Associated with Telomere Capping Alteration. *Mol Pharmacol*, 66:1138-1146, 2004
65. Leonetti C, Scarsella M, Semple SC, Molinari A, D'Angelo C, Stoppacciaro A, **Biroccio A**, Zupi G. In vivo administration of liposomal vincristine sensitizes drug-resistant human solid tumors. *Int. J. Cancer*, 110: 767-774, 2004.
66. **Biroccio A**, Benassi B, Fiorentino F, Zupi G. Glutathione depletion induced by c-Myc downregulation triggers apoptosis on treatment with alkylating agents. *Neoplasia*, 6:195-206, 2004.
67. **Biroccio A**, Leonetti C.. Telomerase as a new target for the treatment of hormone-refractory prostate cancer. *Endocr. Relat. Cancer*, 11: 407-421, 2004.

68. **Biroccio A**, Amodei S, Antonelli A, Benassi B, Zupi G. Inhibition of c-Myc oncoprotein limits the growth of human melanoma cells by inducing cellular crisis. *J. Biol. Chem.*, 278: 35693-35701, 2003.
69. Di Padova M, Bruno T, De Nicola F, Iezzi S, D'Angelo C, Gallo R, Nicosia D, Corbi N, **Biroccio A**, Floridi A, Passananti C, Fanciulli M. Che-1 arrests human colon carcinoma cell proliferation by displacing HDAC1 from the p21WAF1/CIP1 promoter. *J. Biol. Chem.*, 278: 36496-36504, 2003.
70. Gabellini C, Antonelli A, Petrinelli P, **Biroccio A**, Marcucci L, Nigro G, Russo G, Zupi G, Elli R. Telomerase activity, apoptosis and cell cycle progression in ataxia telangiectasia lymphocytes expressing TCL1. *Br. J. Cancer*, 89: 1091-1095, 2003.
71. **Biroccio A**, Leonetti C, Zupi G. The future of antisense therapy: combination with anticancer treatments. *Oncogene*, 22: 6579-6588, 2003.
72. Leonetti C, **Biroccio A**, Gabellini C, Scarsella M, Maresca V, Flori E, Bove L, Pace A, Stoppacciaro A, Zupi G, Cognetti F, Picardo M. Alpha-tocopherol protects against cisplatin-induced toxicity without interfering with antitumor efficacy. *Int. J. Cancer*, 104: 243-250, 2003.
73. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, Pacetti U, Del Monte G, **Biroccio A**, Leonetti C, Jandolo B, Cognetti F, Bove L. Neuroprotective effect of Vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 21: 927-931, 2003.
74. **Biroccio A**, Gabellini C, Amodei S, Benassi B, Del Bufalo D, Elli R, Antonelli A, D'Incalci M, Zupi G. Telomere dysfunction increases cisplatin and Ecteinascidin-743 sensitivity of melanoma cells. *Mol. Pharmacol.*, 63: 632-638, 2003.
75. Tentori L, Portarena I, Barbarino M, Balduzzi A, Levati L, Vergati M, **Biroccio A**, Gold B, Lombardi ML, Graziani G. Inhibition of telomerase increases resistance of melanoma cells to temozolomide, but not to temozolomide combined with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor. *Mol Pharmacol.*, 63: 192-202, 2003.
76. Del Bufalo D, Di Castro V, **Biroccio A**, Salani D, Rosanò L, Spinella F, Bagnato A. Endothelin-1 acts as a survival factor in ovarian carcinoma cells. *Clin. Sci.*, 103(S): 302S-305S, 2002.
77. **Biroccio A**, Benassi B, Filomeni G, Amodei S, Marchini S, Chiorino G, Rotilio G, Zupi G, Ciriolo MR. Glutathione influences c-Myc-induced apoptosis in M14 human melanoma cells. *J Biol Chem.*, 277: 43763-43770, 2002.
78. Del Bufalo D, **Biroccio A**, Trisciuglio D, Bruno T, Floridi A, Aquino A, Zupi G. Bcl-2 has differing effects on the sensitivity of breast cancer cells depending on the antineoplastic drug used. *Eur. J. Cancer*, 38: 2455-2462, 2002.
79. Iervolino A, Trisciuglio D, Ribatti D, Candiloro A, **Biroccio A**, Zupi G, Del Bufalo D. Bcl-2 overexpression in human melanoma cells increases angiogenesis through VEGF mRNA stabilization and HIF-1-mediated transcriptional activity. *Faseb J.*, 16:1453-1455, 2002.
80. **Biroccio A**, Amodei S, Benassi B, Scarsella M, Cianciulli A, Mottolese M, Del Bufalo D, Leonetti C, Zupi G. Reconstitution of hTERT restores tumorigenicity in melanoma-derived c-myc low-expressing clones. *Oncogene*, 21: 3011-3019, 2002.
81. Del Bufalo D, Di Castro V, **Biroccio A**, Varmi M, Salani D, Rosanò L, Trisciuglio D, Spinella F, Bagnato A. Endothelin-1 protects ovarian carcinoma cells against paclitaxel-induced apoptosis: requirement for Akt activation. *Mol. Pharmacol.*, 61: 524-532, 2002.
82. Ciardiello F, Caputo R, Borriello G, Del Bufalo D, **Biroccio A**, Zupi G, Bianco AR, Tortora G. ZD1839 (IRESSA), an EGFR-selective tyrosine kinase inhibitor, enhance taxane activity in bcl-2 overexpressing, multidrug-resistant MCF-7 ADR human breast cancer cells. *Int. J. Cancer*, 98: 463-469, 2002.
83. Del Bufalo D, Trisciuglio D, **Biroccio A**, Marcocci L, Buglioli S, Candiloro A, Scarsella M, Leonetti C, Zupi G. Bcl-2 overexpression decreases BCNU sensitivity of a human

- glioblastoma line through enhancement of catalase activity. *J. Cell. Biochem.* 83: 473-483, 2001.
84. Ricca A, **Biroccio A**, Trisciuglio D, Cippitelli M, Zupi G, Del Bufalo D. RelA overexpression reduces tumorigenicity and activates apoptosis in human cancer cells. *Br. J. Cancer*, 85: 1914-1921, 2001.
85. **Biroccio A**, Benassi B, Amodei S, Gabellini C, Del Bufalo D, Zupi G. C-myc down-regulation increases susceptibility to cisplatin through ROS-mediated apoptosis in M14 human melanoma cells. *Mol. Pharm.*, 60: 174-182, 2001.
86. Leonetti C, **Biroccio A**, Benassi B, Stringaro A, Stoppacciaro A, Semple SC, Zupi G. Encapsulation of c-Myc antisense oligodeoxynucleotides in lipid particles improves antitumoral efficacy in vivo in a human melanoma line. *Cancer Gene Ther.*, 8: 459-468, 2001.
87. **Biroccio A**, Benassi B, D'Agnano I, D'Angelo C, Buglioni S, Mottolese M, Ricciotti A, Citro G, Cosimelli M, Ramsay RG, Calabretta B, Zupi G. c-Myb and Bcl-x Overexpression Predicts Poor Prognosis in Colorectal Cancer: Clinical and Experimental Findings. *Am. J. Pathology*, 158: 1289-1299, 2001.
88. **Biroccio A**, Candiloro A, Mottolese M, Saporita O, Albini A, Zupi G, Del Bufalo D. Bcl-2 overexpression and hypoxia synergistically act to modulate vesicular endothelial growth factor expression and in vivo angiogenesis in a breast carcinoma line. *Faseb J.*, 14: 652-660, 2000.
89. Ricca A, **Biroccio A**, Del Bufalo D, Mackay AR, Santoni A, Cippitelli M. Bcl-2 overexpression enhances NF-kB activity and induces MMP-9 transcription in human MCF7^{ADR} breast cancer cells. *Int. J. Cancer.*, 86: 188-196, 2000.
90. **Biroccio A**, Del Bufalo D, Fanciulli M, Bruno T, Zupi G, Floridi A. Bcl-2 inhibits mitochondrial metabolism and lonidamine-induced apoptosis in adriamycin-resistant MCF7 cells. *Int. J. Cancer*, 82: 125-130, 1999.
91. **Biroccio A**, Del Bufalo D, Ricca A, D'Angelo C, D'Orazi G, Sacchi A, Soddu S, Zupi G. Increase of BCNU sensitivity by wt-p53 gene therapy in a glioblastoma line depends on the administration schedule. *Gene Therapy*, 6: 1064-1072, 1999.
92. Leonetti C, **Biroccio A**, Candiloro A, Citro G, Fornari C, Mottolese M, Del Bufalo D, Zupi G. Increase of cisplatin sensitivity by c-myc antisense oligodeoxynucleotides in a human metastatic melanoma inherently resistant to cisplatin. *Clin Cancer Res.*, 5: 2588-2595, 1999.
93. Del Bufalo D, Leonetti C, Bucci B, Amedeo C, Falcioni R, **Biroccio A**, Zupi G. N-methylformamide induces changes on adhesive properties and lung-colonising potential of M14 melanoma cells. *Br. J. Cancer*, 77, 2: 210-215, 1998.
94. Del Bufalo D, **Biroccio A**, Leonetti C, Zupi G. Bcl-2 overexpression enhances the metastatic potential of a human breast cancer line. *Faseb J.* 11, 12: 947-953, 1997.
95. Del Bufalo D, **Biroccio A**, Soddu S, Laudonio N, D'Angelo C, Sacchi A, Zupi G. Lonidamine induces apoptosis in drug-resistant cells independently of the p53 gene. *J. Clin. Inv.*, 98, 5: 1165-1173, 1996.

