



AL MAGNIFICO RETTORE  
DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

COD. ID: 4590

Il sottoscritto chiede di essere ammesso a partecipare alla selezione pubblica, per titoli ed esami, per il conferimento di un assegno di ricerca presso il Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia  
Responsabile scientifico: Dott.ssa Sara Lucia Giustina Sigismund e Prof. Pier Paolo Di Fiore

Chiara Tordonato

## CURRICULUM VITAE

### INFORMAZIONI PERSONALI

Cognome	Tordonato
Nome	Chiara
Data Di Nascita	10/04/1986

### OCCUPAZIONE ATTUALE

Incarico	Struttura
Assegnista di ricerca di tipo B (fino al 31.05.2020)	Università di Milano

### ISTRUZIONE E FORMAZIONE

Titolo	Corso di studi	Università	anno titolo	conseguimento
Laurea Magistrale o equivalente	Biotechnologie Farmaceutiche (classe 9/S)	Alma Mater Studiorum, Università di Bologna	2010	
Specializzazione				
Dottorato Di Ricerca	Molecular Oncology and Human Genetics	SEMM ed Università degli Studi di Milano	2015	
Master				
Diploma Di Specializzazione Medica				
Diploma Di Specializzazione Europea				
Altro				

### ISCRIZIONE AD ORDINI PROFESSIONALI

Data iscrizione	Ordine	Città



## LINGUE STRANIERE CONOSCIUTE

lingue	livello di conoscenza
Inglese	Ottimo

## PREMI, RICONOSCIMENTI E BORSE DI STUDIO

anno	Descrizione premio
2019	Vincitore premio per “miglior poster presentation” presso Aegean Conference (the Long and the Short of Non-Coding RNAs”)
2017	Vincitore premio per “miglior poster presentation” presso Aegean Conference (the Long and the Short of Non-Coding RNAs”)
2016	Vincitore di una borsa di studio triennale FIRC “Livia Perotti” (codice rif. 18224)
2015	Selezionata per “short talk presentation” presso EMBO/EMBL Symposium in “Frontiers in Stem Cells and Cancer”

## ATTIVITÀ DI FORMAZIONE O DI RICERCA

Dal 2009 al 2010, anno di conseguimento della mia laurea specialistica, ho lavorato come tesista presso il laboratorio del Prof. Pier Paolo Di Fiore, sotto la supervisione del Dott. Francesco Nicassio, avvicinandomi al mondo dei non-coding RNAs come regolatori del ciclo cellulare in una linea di cellule normali mammarie. In parallelo, ho isolato microRNAs circolanti da sangue prelevato da un modello murino di tumore polmonare K-Ras mutato, con lo scopo di identificare potenziali marcatori per la diagnosi precoce di tumore al polmone, ed iniziando così ad approcciare il lavoro *in vivo* con modelli murini transgenici.

Dal 2011, nel medesimo laboratorio, ho svolto il dottorato di ricerca con il programma di PhD internazionale della SEMM ed Università degli Studi di Milano. Durante questi 4 anni, ho approfondito estensivamente il ruolo dei non-coding RNAs nella regolazione di pathways critici per la determinazione dello stato staminale. La prima parte del dottorato si è focalizzata sull'isolamento di staminali mammarie normali e tumorali da campioni primari umani provenienti dall'ospedale IEO, o da cellule primarie murine. Ciò mi ha permesso di sviluppare tecniche di biologia cellulare avanzata, quali stabilizzazione in coltura di campioni primari, colture di organoidi in 2D o in 3D, isolamento di staminali tramite marcatori di superficie o labelling-dye, coltura di mammosfere e FACS-sorting di popolazioni estremamente rare, da cui poter ricavare intero trascrittoma di non-coding RNAs, anche in condizione di numeri di cellule estremamente limitato (<50 cells). Una volta identificati i miRNAs candidati, mi sono focalizzata sulla loro validazione biologica come determinanti di stato staminale, ampliando le mie conoscenze di biologia molecolare e cellulare ma soprattutto di tecniche *in vivo*, tramite iniezioni ortotopiche in mammella di linee cellulari a diluizione seriale, stabilizzazione *in vitro* di xenografts derivati da tumori primari isolati da paziente, successivo isolamento della massa tumorale con purificazione da contaminanti murini ed iniezioni intra-capezzolo in animali immunocompromessi per saggiare il numero di TIC *in vivo* (Tumor initiating cells).

Dal 2016 ad inizio 2018, grazie al finanziamento della borsa Triennale FIRC sotto la supervisione del Prof. Pier Paolo Di Fiore, ho potuto proseguire la caratterizzazione di uno dei suddetti candidati miRNA nel suo ruolo di modulatore del ciclo del folato e di fattore predisponente alla resistenza farmacologica alla terapia con antifolati in cellule staminali del tumore alla mammella. Ho, quindi, validato vari geni come target diretti del microRNA (sia a livello proteico, trascrizionale che metabolico) ed ho ampliato le mie conoscenze di trattamenti chemoterapici *in vivo* ed *in vitro*, su linee cellulari o patient-derived xenografts, in adesione o in organoidi. Contemporaneamente, ho collaborato con il laboratorio del Dott. Francesco Nicassio, su un progetto basato sull'isolamento, tramite RNA-seq e single-cell RNA sequencing, di long non-coding RNAs come modulatori epigenetici dello stato staminale in mammella normale e tumorale e loro successiva validazione biologica.

Infine, dal 2018 al 2019, sotto la supervisione della Dott.ssa Sara Sigismund e del Prof. Pier Paolo Di Fiore, ho partecipato attivamente nello studio del ruolo *in vivo* della proteina EPN3 nel processo di invasione cellulare nel tumore alla mammella. In dettaglio, tramite iniezione ortotopica in mammella di una linea (MCF10.DCIS) tumorale che spontaneamente converte da carcinoma duttale in situ (IDC) a invasivo (IBC),



abbiamo dimostrato che la proteina EPN3 partecipa nella conversione tra IDC e IBC, probabilmente grazie alla sua abilità di favorire una transizione epitelio-mesenchimale parziale. A riprova di ciò, alti livelli di EPN3 sono stati individuati anche a livello del fronte invasivo di tumori alla mammella primari umani, provenienti da una coorte disponibile presso l'ospedale IEO. Infine, attraverso colture 3D di organoidi di mammella derivanti da topi transgenici overesprimenti EPN3 (EPN3 KI), abbiamo dimostrato che la sovraespressione di EPN3 è in grado di modificare la morfologia degli organoidi, con perdita di espressione di marcatori epiteliali, acquisizione di marcatori mesenchimali e fenotipo più invasivo, validandone il coinvolgimento nel processo di invasione/plasticità cellulare anche in contesto fisiologico.

Il lavoro sinora svolto oltre ad ampliare fortemente la mia manualità tecnica *in vitro* ed *in vivo*, mi ha permesso di maturare una consistente esperienza nella pianificazione, esecuzione e analisi critica degli esperimenti. Ho sviluppato anche ottime capacità di "problem solving", team working e gestione del tempo sperimentale, anche in presenza di plurimi progetti. Non ultimo, tramite seminari e presentazioni a congressi, ho maturato buone doti comunicative, così come discrete doti di scrittura per applicare a grant/ borse di studio.

## ATTIVITÀ PROGETTUALE

Anno	Progetto
2009-2010	Studente di tesi specialistica, IFOM, Milano: Characterization of microRNAs involved in the control of proliferation and differentiation of MCF10A breast cells. Supervisor: Dott. Francesco Nicassio / Prof. Pier Paolo Di Fiore
2010-2011	Borsa pre-dottorato, IFOM, Milano: Isolation of microRNAs from blood of mutated K-RAS mouse model to identify novel biomarkers for lung tumor detection. Supervisor: Dott. Francesco Nicassio / Prof. Pier Paolo Di Fiore
2011-2015	Dottorato di ricerca, Istituto Europeo di Oncologia, Milano: Characterization of microRNAs as molecular determinants of mammary breast normal and cancer stem cells. Supervisor: Dott. Francesco Nicassio / Prof. Pier Paolo Di Fiore
2016-2018	Borsa post-dottorato, IFOM/IEO, Milano: Impact of microRNAs modulation on folate metabolism and resistance to antifolate treatment of mammary normal and cancer cells. Supervisor: Prof. Pier Paolo Di Fiore
2018-2019	Assegno di ricerca B, Università degli Studi di Milano: Analysis of EPN3 role in the process of cellular invasion and metastatization of mammary cells. Supervisor: Dott.ssa Sara Sigismund/ Prof. Pier Paolo Di Fiore

## TITOLARITÀ DI BREVETTI

Brevetto



## CONGRESSI, CONVEGNI E SEMINARI

Data	Titolo	Sede
19-22 Ottobre 2011	53 <sup>rd</sup> Annual Meeting of the Italian Cancer Society: Back to the future- Translating cancer research from bedside to bench and back	Torino
20-25 Gennaio 2013	Keystone Symposium in Noncoding RNAs in development and Cancer	Vancouver
29-31 Marzo 2015	EMBO/EMBL Symposium in Frontiers in Stem Cells and Cancer	Heidelberg
14-19 Giugno 2017	Aegean Conference (the Long and the Short of Non-Coding RNAs")	Creta
18-23 Giugno 2019	Aegean Conference (the Long and the Short of Non-Coding RNAs")	Creta

## PUBBLICAZIONI

Libri
[titolo, città, editore, anno...]
[titolo, città, editore, anno...]
[titolo, città, editore, anno...]

Articoli su riviste
Article in press: Nat. Comm. 2020, A self-sustaining endocytic-based loop promotes breast cancer plasticity leading to aggressiveness and pro-metastatic behavior.
Cell Rep. 2019;27(10):3049-3061.e6. doi:10.1016/j.celrep.2019.05.017. Molecularly Distinct Clathrin-Coated Pits Differentially Impact EGFR Fate and Signaling.
Oncogene. 2018 Aug 9; doi.org/10.1038/s41388-018-0445-3. Dual role for miR-34a in the control of early progenitor proliferation and commitment in the mammary gland and in breast cancer.
Front Genet. 2015 Feb 27;6:72. doi: 10.3389/fgene.2015.00072. The Role of non-coding RNAs in the regulation of stem cells and progenitors in the normal mammary gland and in breast tumors.
Mol Oncol. 2015 Feb;9(2):473-87. doi: 0.1016/j.molonc.2014.10.001. Mining cancer gene expression databases for latent information on Intronic microRNAs.

Atti di convegni
Tordonato, Chiara: Identification of a miRNAs family involved in mammary stem cells regulation, poster 172, Heidelberg, 2015
Chiara Tordonato, Matteo Marzi, Francesco Nicassio, and Pier Paolo Di Fiore: Identification of a miRNAs family involved in mammary stem cells regulation, poster 96, Crete, 2017



Chiara Tordonato, Matteo Marzi, Stefano Freddi, Francesco Nicassio, and Pier Paolo Di Fiore: A miRNAs family involved in breast normal and cancer stem cells connects cellular metabolism with pharmacological resistance, poster 76, Crete, 2019

## ALTRE INFORMAZIONI


Le dichiarazioni rese nel presente curriculum sono da ritenersi rilasciate ai sensi degli artt. 46 e 47 del DPR n. 445/2000.

Il presente curriculum, non contiene dati sensibili e dati giudiziari di cui all'art. 4, comma 1, lettere d) ed e) del D.Lgs. 30.6.2003 n. 196.

Luogo e data: Milano, 21/05/2020

FIRMA *Chiara Tordonato*