

CURRICULUM VITAE ET STUDIORUM

Paola Chiarugi

1998- Dottore di Ricerca in Scienze Biochimiche

2001- Specialista in Biochimica e Chimica Clinica

2005- Professore Ordinario di Biochimica nella Scuola della Salute Umana di Firenze

2016- Direttore del Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche di Firenze

Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze

Viale Morgagni 50

50134 Firenze

Fax: 055-4222725

Tel: 055-416686

e-mail: paola.chiarugi@unifi.it

ATTIVITA' SCIENTIFICA DEGLI ULTIMI 10 ANNI:

2005-2008. In questo periodo gli interessi di Paola Chiarugi si sono rivolti verso la regolazione redox di tirosin chinasi coinvolte nella proliferazione, sopravvivenza e motilità cellulare. In particolare ha studiato sia fattori promigratori che repulsivi. Si è interessata del controllo a livello epigenetico della plasticità della motilità cellulare delle cellule tumorali. Ha focalizzato i propri studi sia sulla transizione epitelio-mesenchima che su quella mesenchima-ameboide, due stili di motilità che sfruttano sistemi propulsivi diversi per incrementare la capacità metastatica di vari istotipi neoplastici.

2009-2012 In questo periodo la attività investigativa di Paola Chiarugi si è concentrata sulle varie componenti microambientali del tumore, strutturali quali ipossia ed acidità, o cellulari quali fibroblasti o macrofagi associati al cancro, e su come queste condizionino la progressione tumorale attraverso una regolazione dello stile di motilità o della resistenza alla apoptosi.

2013-2016 In questo periodo gli studi si sono concentrati sulla deregolazione del metabolismo tumorale, soprattutto in relazione al microambiente tumorale, quale le cellule stromali ed infiammatorie. Il metabolismo Warburg e reverse-Warburg/respiratorio sono stati e sono tuttora oggetto intensivo di studio, soprattutto in relazione alla correlazione con la risposta immune antitumorale.

2016-presente In questo periodo Paola Chiarugi si è dedicata a studi sulla regolazione epigenetica da parte di nutrienti del microambiente tumorale nel contesto della progressione tumorale. Ha investigato la acetilazione e la metilazione istonica, nonché la regolazione di fattori trascrizionali sensibili a variazioni di nutrienti, quali lattato e succinato, sia in cellule tumorali che linfocitarie, con particolare attenzione al ruolo dei miRNA che contrallano questi processi.

Dal 2001 in poi ha coordinato diversi progetti di ricerca, finanziati da MIUR, CIB, Istituto Toscano Tumori, Fondazione Meyer, ed AIRC, nonché partecipato in qualità di unità a 2 progetti EU-FP7.

ATTIVITA' DIDATTICA:

Dal 2002 è titolare e poi Coordinatore del Corso Integrato di Biochimica e Biologia Molecolare per il per il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia presso la Università di Firenze.

Dal 2004 è Coordinatore del Corso di Biochimica Cellulare per il Corso di Laurea Specialistica in Biotecnologie Mediche presso la Università di Firenze.

Dal 2006 è Coordinatore del Corso di Biochimica Generale per il Corso di Laurea in Biotecnologie presso la Università di Firenze.

Dal 2005 insegna Biochimica Speciale nell'ambito del Dottorato Pegaso-EU in Biochimica e Biologia Molecolare e nelle Scuole di Specializzazione di: Genetica Medica, Biochimica Clinica, Nefrologia, Urologia, Oncologia Medica, Pediatria, Farmacologia e Tossicologia,

ATTIVITA' EDITORIALE E DI VALUTAZIONE:

Attualmente è nel Board Editoriale di: Journal of Molecular Medicine, Frontiers in Cancer Molecular Targets e Therapeutics and Cell Communications and Signalling.

E' stata Editor o co-Editor di Antioxidant and Redox Signalling and Journal of Signal Transduction e referee per innumerevoli riviste anche molto autorevoli, quali Nature, Cell, Science, J Biol Cell, etc.

Dal 2011 ha avuto la nomina nel Board di Valutazione per il Breakthrough Breast Cancer Research Unit, University of Manchester e per l' Institute Marie Curie, Paris.

PUBBLICAZIONI (ultimi 5 anni):

1. Bacci M, Lorito N, Ippolito L, Ramazzotti M, Luti S, Romagnoli S, Parri M, Bianchini F, Cappellesso F, Virga F, Gao Q, Simões BM, Marangoni E, Martin LA, Comito G, Ferracin M, Giannoni E, Mazzone M, **Chiarugi P**, Morandi A. Reprogramming of Amino Acid Transporters to Support Aspartate and Glutamate Dependency Sustains Endocrine Resistance in Breast Cancer. *Cell Rep.* 2019 Jul 2;28(1):104-118.e8.
2. Bacci M, Ippolito L, Magnelli L, Giannoni E, **Chiarugi P**. Stromal-induced mitochondrial re-education: Impact on epithelial-to-mesenchymal transition and cancer aggressiveness. *Semin Cell Dev Biol.* 2019 May 21. pii: S1084-9521(18)30218-0. doi: 10.1016/j.semcdb.2019.05.009.
3. Ippolito L, Morandi A, Taddei ML, Parri M, Comito G, Iscaro A, Raspollini MR, Magherini F, Rapizzi E, Masquelier J, Muccioli GG, Sonveaux P, **Chiarugi P**, Giannoni E. Cancer-associated fibroblasts promote prostate cancer malignancy via metabolic rewiring and mitochondrial transfer. *Oncogene.* 2019 Jul;38(27):5339-5355.
4. Calvani M, Bruno G, Dal Monte M, Nassini R, Fontani F, Casini A, Cavallini L, Becatti M, Bianchini F, De Logu F, Forni G, la Marca G, Calorini L, Bagnoli P, **Chiarugi P**, Pupi A, Azzari C, Geppetti P, Favre C, Filippi L. β_3 -Adrenoceptor as a potential immunosuppressor agent in melanoma. *Br J Pharmacol.* 2019 Jul;176(14):2509-2524.
5. Comito G, Iscaro A, Bacci M, Morandi A, Ippolito L, Parri M, Montagnani I, Raspollini MR, Serni S, Simeoni L, Giannoni E, **Chiarugi P**. Lactate modulates CD4⁺ T-cell polarization and induces an immunosuppressive environment, which sustains prostate carcinoma progression via TLR8/miR21 axis. *Oncogene.* 2019 May;38(19):3681-3695.
6. Pietrovito L, Comito G, Parri M, Giannoni E, **Chiarugi P**, Taddei ML. Zoledronic Acid Inhibits the RhoA-mediated Amoeboid Motility of Prostate Cancer Cells. *Curr Cancer Drug Targets.* 2019 Jan 15.
7. Calvani M, Cavallini L, Tondo A, Spinelli V, Ricci L, Pasha A, Bruno G, Buonvicino D, Bigagli E, Vignoli M, Bianchini F, Sartiani L, Lodovici M, Semeraro R, Fontani F, De Logu F, Dal Monte M, **Chiarugi P**, Favre C, Filippi L. β_3 -Adrenoreceptors Control Mitochondrial Dormancy in Melanoma and Embryonic Stem Cells. *Oxid Med Cell Longev.* 2018 Nov 13;2018:6816508.
8. Ippolito L, Morandi A, Giannoni E, **Chiarugi P**. Lactate: A Metabolic Driver in the Tumour Landscape. *Trends Biochem Sci.* 2019 Feb;44(2):153-166.
9. Taddei ML, Cavallini L, Ramazzotti M, Comito G, Pietrovito L, Morandi A, Giannoni E, Raugei G, **Chiarugi P**. Stromal-induced downregulation of miR-1247 promotes prostate cancer malignancy. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):8274-8285.

10. Apicella M, Giannoni E, Fiore S, Ferrari KJ, Fernández-Pérez D, Isella C, Granchi C, Minutolo F, Sottile A, Comoglio PM, Medico E, Pietrantonio F, Volante M, Pasini D, Chiarugi P, Giordano S, Corso S. Increased Lactate Secretion by Cancer Cells Sustains Non-cell-autonomous Adaptive Resistance to MET and EGFR Targeted Therapies. *Cell Metab.* 2018 Aug 23.
11. Arosio P, Comito G, Orsini F, Lascialfari A, Chiarugi P, Ménard-Moyon C, Nativi C, Richichi B. Conjugation of a GM3 lactone mimetic on carbon nanotubes enhances the related inhibition of melanoma-associated metastatic events. *Org Biomol Chem.* 2018 Aug 22;16(33):6086-6095.
12. Pietrovito L, Leo A, Gori V, Lulli M, Parri M, Becherucci V, Piccini L, Bambi F, Taddei ML, Chiarugi P. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote invasiveness and transendothelial migration of osteosarcoma cells via a mesenchymal to amoeboid transition. *Mol Oncol.* 2018 May;12(5):659-676.
13. Chen J, Guccini I, Di Mitri D, Brina D, Revandkar A, Sarti M, Pasquini E, Alajati A, Pinton S, Losa M, Civenni G, Catapano CV, Sgrignani J, Cavalli A, D'Antuono R, Asara JM, Morandi A, Chiarugi P, Crotti S, Agostini M, Montopoli M, Masgras I, Rasola A, Garcia-Escudero R, Delaleu N, Rinaldi A, Bertoni F, Bono J, Carracedo A, Alimonti A. Compartmentalized activities of the pyruvate dehydrogenase complex sustain lipogenesis in prostate cancer. *Nat Genet.* 2018 Feb;50(2):219-228.
14. Fragai M, Comito G, Di Cesare Mannelli L, Gualdani R, Calderone V, Louka A, Richichi B, Francesconi O, Angeli A, Nocentini A, Gratteri P, Chiarugi P, Ghelardini C, Tadini-Buoninsegni F, Supuran CT, Nativi C. Lipoyl-Homotaurine Derivative (ADM_12) Reverts Oxaliplatin-Induced Neuropathy and Reduces Cancer Cells Malignancy by Inhibiting Carbonic Anhydrase IX (CAIX). *J Med Chem.* 2017 Nov 9;60(21):9003-9011.
15. Morandi A, Giannoni E, Chiarugi P. Nutrient Exploitation within the Tumor-Stroma Metabolic Crosstalk. *Trends Cancer.* 2016 Dec;2(12):736-746.
16. Pistore C, Giannoni E, Colangelo T, Rizzo F, Magnani E, Muccillo L, Giurato G, Mancini M, Rizzo S, Riccardi M, Sahnane N, Del Vescovo V, Kishore K, Mandruzzato M, Macchi F, Pelizzola M, Denti MA, Furlan D, Weisz A, Colantuoni V, Chiarugi P, Bonapace IM. DNA methylation variations are required for epithelial-to-mesenchymal transition induced by cancer-associated fibroblasts in prostate cancer cells. *Oncogene.* 2017 Oct 5;36(40):5551-5566.
17. Morandi A, Taddei ML, Chiarugi P, Giannoni E. Targeting the Metabolic Reprogramming That Controls Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Aggressive Tumors. *Front Oncol.* 2017 Mar 14;7:40.
18. Sciortino N, Fedeli S, Paoli P, Brandi A, Chiarugi P, Severi M, Cicchi S. Multiwalled carbon nanotubes for drug delivery: Efficiency related to length and incubation time. *Int J Pharm.* 2017 Apr 15;521(1-2):69-72.
19. Minciacchi VR, Spinelli C, Reis-Sobreiro M, Cavallini L, You S, Zandian M, Li X, Mishra R, Chiarugi P, Adam RM, Posadas EM, Viglietto G, Freeman MR, Cocucci E, Bhowmick NA, Vizio DD. MYC Mediates Large Oncosome-Induced Fibroblast Reprogramming in Prostate Cancer. *Cancer Res.* 2017 May 1;77(9):2306-2317.

20. Andreucci E, Francica P, Fearn A, Martin LA, Chiarugi P, Isacke CM, Morandi A. Targeting the receptor tyrosine kinase RET in combination with aromatase inhibitors in ER positive breast cancer xenografts. *Oncotarget*. 2016 Dec 6;7(49):80543-80553.
21. Grandi A, Santi A, Campagnoli S, Parri M, De Camilli E, Song C, Jin B, Lacombe A, Castori-Eppenberger S, Sarmientos P, Grandi G, Viale G, Terracciano L, Chiarugi P, Pileri P, Grifantini R. ERMP1, a novel potential oncogene involved in UPR and oxidative stress defense, is highly expressed in human cancer. *Oncotarget*. 2016 Sep 27;7(39):63596-63610.
22. Ippolito L, Marini A, Cavallini L, Morandi A, Pietrovito L, Pintus G, Giannoni E, Schrader T, Pühr M, Chiarugi P, Taddei ML. Metabolic shift toward oxidative phosphorylation in docetaxel resistant prostate cancer cells. *Oncotarget*. 2016 Sep 20;7(38):61890-61904.
23. Pietrobono S, Morandi A, Gagliardi S, Gerlini G, Borgognoni L, Chiarugi P, Arbiser JL, Stecca B. Down-Regulation of SOX2 Underlies the Inhibitory Effects of the Triphenylmethane Gentian Violet on Melanoma Cell Self-Renewal and Survival. *J Invest Dermatol*. 2016 Oct;136(10):2059-69.
24. Calvani M, Bianchini F, Taddei ML, Becatti M, Giannoni E, Chiarugi P, Calorini L. Etoposide-Bevacizumab a new strategy against human melanoma cells expressing stem-like traits. *Oncotarget*. 2016 Jun 9. doi: 10.18632/oncotarget.9939.
25. Barcellos-de-Souza P, Comito G, Pons-Segura C, Taddei ML, Gori V, Becherucci V, Bambi F, Margheri F, Laurenzana A, Del Rosso M, Chiarugi P. Mesenchymal stem cells are recruited and activated into carcinoma-associated fibroblasts by prostate cancer microenvironment-derived TGF- β 1. *Stem Cells*. 2016 Jun 14.
26. Comito G, Segura CP, Taddei ML, Lanciotti M, Serni S, Morandi A, Chiarugi P, Giannoni E. Zoledronic acid impairs stromal reactivity by inhibiting M2-macrophages polarization and prostate cancer-associated fibroblasts. *Oncotarget*. 2016 May 20. doi: 10.18632/oncotarget.9497.
27. Kowalik MA, Guzzo G, Morandi A, Perra A, Menegon S, Masgras I, Trevisan E, Angioni MM, Fornari F, Quagliata L, Ledda-Columbano GM, Gramantieri L, Terracciano L, Giordano S, Chiarugi P, Rasola A, Columbano A. Metabolic reprogramming identifies the most aggressive lesions at early phases of hepatic carcinogenesis. *Oncotarget*. 2016 Apr 7. doi: 10.18632/oncotarget.8632.
28. Richichi B, Comito G, Renaudet O, Fiore M, Marra A, Stecca B, Pasquato L, Chiarugi P, Nativi C. Role of a Preorganized Scaffold Presenting Four Residues of a GM-3 Lactone Mimetic on Melanoma Progression. *ACS Med Chem Lett*. 2015 Nov 10;7(1):28-33.
29. Bacci M, Giannoni E, Fearn A, Ribas R, Gao Q, Taddei ML, Pintus G, Dowsett M, Isacke CM, Martin LA, Chiarugi P, Morandi A. miR-155 Drives Metabolic Reprogramming of ER+ Breast Cancer Cells Following Long-Term Estrogen Deprivation and Predicts Clinical Response to Aromatase Inhibitors. *Cancer Res*. 2016 Mar 15;76(6):1615-26.
30. Mattu S, Fornari F, Quagliata L, Perra A, Angioni MM, Petrelli A, Menegon S, Morandi A, Chiarugi P, Ledda-Columbano GM, Gramantieri L, Terracciano L, Giordano S, Columbano A. The metabolic gene HAO2 is downregulated in hepatocellular carcinoma and predicts metastasis and poor survival. *J Hepatol*. 2016 Apr;64(4):891-8.

31. Chiarugi P, Cirri P. Metabolic exchanges within tumor microenvironment. *Cancer Lett.* 2015 Nov 4. pii: S0304-3835(15)00658-8.
32. Denise C, Paoli P, Calvani M, Taddei ML, Giannoni E, Kopetz S, Kazmi SM, Pia MM, Pettazzoni P, Sacco E, Caselli A, Vanoni M, Landriscina M, Cirri P, Chiarugi P. 5-fluorouracil resistant colon cancer cells are addicted to OXPHOS to survive and enhance stem-like traits. *Oncotarget.* 2015 Dec 8;6(39):41706-21.
33. Chiarugi P, Dello Sbarba P. Cancer stemness and progression: mitochondria on the stage. *Oncotarget.* 2015 Nov 10;6(35):36924-5.
34. Chiarugi P, Filippi L. β 3-adrenoreceptor and tumor microenvironment: a new hub. *Oncoimmunology.* 2015 Apr 2;4(11):e1026532. eCollection 2015 Nov.
35. Doldi V, Callari M, Giannoni E, D'Aiuto F, Maffezzini M, Valdagni R, Chiarugi P, Gandellini P, Zaffaroni N. Integrated gene and miRNA expression analysis of prostate cancer associated fibroblasts supports a prominent role for interleukin-6 in fibroblast activation. *Oncotarget.* 2015 Oct 13;6(31):31441-60. doi: 10.18632/oncotarget.5056.
36. Giannoni E, Taddei ML, Morandi A, Comito G, Calvani M, Bianchini F, Richichi B, Raugeri G, Wong N, Tang D, Chiarugi P. Targeting stromal-induced pyruvate kinase M2 nuclear translocation impairs oxphos and prostate cancer metastatic spread. *Oncotarget.* 2015 Sep 15;6(27):24061-74.
37. Calvani M, Pelon F, Comito G, Taddei ML, Moretti S, Innocenti S, Nassini R, Gerlini G, Borgognoni L, Bambi F, Giannoni E, Filippi L, Chiarugi P. Norepinephrine promotes tumor microenvironment reactivity through β 3-adrenoreceptors during melanoma progression. *Oncotarget.* 2015 Mar 10;6(7):4615-32.
38. Taddei ML, Cavallini L, Comito G, Giannoni E, Folini M, Marini A, Gandellini P, Morandi A, Pintus G, Raspollini MR, Zaffaroni N, Chiarugi P. Senescent stroma promotes prostate cancer progression: The role of miR-210. *Mol Oncol.* 2014 Jul 21.
39. Parri M, Pietrovito L, Grandi A, Campagnoli S, De Camilli E, Bianchini F, Marchiò S, Bussolino F, Jin B, Sarmientos P, Grandi G, Viale G, Pileri P, Chiarugi P, Grifantini R. Angiopoietin-like 7, a novel pro-angiogenetic factor over-expressed in cancer. *Angiogenesis.* 2014 Jun 6. (in press).
40. Chiarugi P, Paoli P, Cirri P. Tumor microenvironment and metabolism in prostate cancer. *Semin Oncol.* 2014 Apr;41(2):267-80. (in press).
41. Lanciotti M, Masieri L, Raspollini MR, Minervini A, Mari A, Comito G, Giannoni E, Carini M, Chiarugi P, Serni S. The role of M1 and M2 macrophages in prostate cancer in relation to extracapsular tumor extension and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:486798. (in press).
42. Taddei ML, Giannoni E, Morandi A, Ippolito L, Ramazzotti M, Callari M, Gandellini P, Chiarugi P. Mesenchymal to amoeboid transition is associated with stem-like features of melanoma cells. *Cell Commun Signal.* 2014 Apr 1;12:24. (in press).
43. Margheri F, Luciani C, Taddei ML, Giannoni E, Laurenzana A, Biagioni A, Chillà A, Chiarugi P, Fibbi G, Del Rosso M. The receptor for urokinase-plasminogen activator (uPAR) controls plasticity of cancer cell movement in mesenchymal and amoeboid migration style. *Oncotarget.* 2014 Mar 30;5(6):1538-53.

44. Sanità P, Capulli M, Teti A, Galatioto GP, Vicentini C, Chiarugi P, Bologna M, Angelucci A. Tumor-stroma metabolic relationship based on lactate shuttle can sustain prostate cancer progression. *BMC Cancer*. 2014 Mar 5;14:154.
45. Morandi A, Chiarugi P. Metabolic implication of tumor:stroma crosstalk in breast cancer. *J Mol Med (Berl)*. 2014 Feb;92(2):117-26.