

AL MAGNIFICO RETTORE
DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Margherita Correnti

CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI

| | |
|-----------------|-----------------|
| Cognome | Correnti |
| Nome | Margherita |
| Data Di Nascita | 13 Ottobre 1989 |

OCCUPAZIONE ATTUALE

| | |
|-----------------------------|---|
| Incarico | Struttura |
| Ricercatore Junior Post-Doc | Humanitas Clinical And Research Center - Fondazione Humanitas Per La Ricerca - Rozzano (MI) |

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

| Titolo | Corso di studi | Università | anno conseguimento titolo |
|---------------------------------|---|----------------------------------|---------------------------|
| Laurea Magistrale o equivalente | Biotecnologie Mediche e Medicina Molecolare | Università degli Studi di Milano | 2013 |
| Dottorato Di Ricerca | Medicina Sperimentale e Biotecnologie Mediche | Università degli Studi di Milano | 2017 |

ISCRIZIONE AD ORDINI PROFESSIONALI

| |
|---------|
| Nessuna |
|---------|

LINGUE STRANIERE CONOSCIUTE

| lingue | livello di conoscenza |
|---------|-----------------------|
| Inglese | Ottimo (C1) |

PREMI, RICONOSCIMENTI E BORSE DI STUDIO

| anno | Descrizione premio |
|------|--|
| 2016 | Vincitrice borsa 'Young Investigator Full Bursary' per partecipazione a congresso EASL 2016 |
| 2016 | Vincitrice borsa di studio AIFS 'Prof. Mario Coppo' per l'anno 2017 (18'000 EUR) |
| 2017 | Vincitrice primo premio 'Prof.ssa Marzia Galli Kienle' 2017 per giovani ricercatori |
| 2017 | Vincitrice borsa di studio AIRC 'Pia Foglia' per l'anno 2018 (25'000 EUR) |
| 2018 | Co-vincitrice premio FIRE 'Giacomo Villa' per la miglior pubblicazione su colangiocarcinoma degli anni 2016-2017 (<i>Raggi C, Correnti M, et al. J oh Hepa 2017</i>) |

ATTIVITÀ DI FORMAZIONE O DI RICERCA

Durante il mio primo tirocinio svolto nel 2011 presso il laboratorio del Dr. Prof. A. Neri ho lavorato sulla regolazione epigenetica di un promotore codificante per 3 miRNAs importanti nello sviluppo del mieloma multiplo. Ho potuto così acquisire esperienza in tecniche di base di biologia cellulare e molecolare, quali estrazione e quantificazione di acidi nucleici, PCR qualitativa, real-time PCR, colture cellulari. Dal 2013 al 2017, come tirocinante e in seguito studente Ph.D, ho sviluppato un forte background nel campo del colangiocarcinoma (CCA), sotto la supervisione del Dr. Prof. P. Invernizzi e della Dr. C. Raggi. In particolare ho lavorato sull'interazione tra cellule staminali tumorali (CSC) del CCA e macrofagi, costituenti chiavi della nicchia staminale tumorale (Raggi C, Correnti M et al, *J of Hepa* 2017). Per prima cosa mi sono occupata della caratterizzazione globale delle CSC isolate mediante 3d-sphere assay, valutando sia le caratteristiche funzionali sia quelle molecolari delle CSC. È stato così possibile dimostrare che lo sphere assay rappresenta un ottimo tool per l'isolamento, l'arricchimento e l'espansione di CSC. Le sfere così ottenute sono state caratterizzate in termini di potenziale tumorigenico dopo inoculo sottocutaneo in topi immunodeficienti NSG, attivazione molecolare di pathways chiave e resistenza a farmaci comunemente utilizzati nella pratica clinica. È stato inoltre dimostrato come i macrofagi siano in grado di acquisire un fenotipo unico e particolare in presenza di stimoli derivanti dalle CSC. Nello specifico, i macrofagi associati alle CSC presentano caratteristiche molecolari uniche in termini di simultanea espressione di geni tipici di macrofagi di tipo M1 e M2, nonché di geni coinvolti nel rimodellamento della matrice extracellulare. I nostri risultati ottenuti in vitro sono stati poi ulteriormente confermati in vivo in un modello murino 'umanizzato' (caratterizzato dal co-trapianto di cellule immunitarie del sangue periferico di pazienti di CCA e CSC isolate mediante sphere assay) e in campioni umani di pazienti di CCA. Al momento sto lavorando come Junior Post-Doc sotto la supervisione della Dr.ssa C. Raggi e sono coinvolta in diversi progetti, che includono:

- 1) Lo studio dell'effetto dei macrofagi associati alle CSC sull'iniziazione e progressione del CCA
I risultati prodotti finora evidenziano come i macrofagi associati alle CSC siano in grado di influenzare alcune caratteristiche di staminalità tipiche delle CSC e il loro potenziale tumorigenico in vitro;
- 2) L'analisi del metabolismo del ferro delle CSC nel CCA
I dati ottenuti in questo progetto, sviluppato in collaborazione con un altro gruppo di ricerca, hanno mostrato come le sfere ottenute da diverse linee di CCA siano caratterizzate da un diverso e peculiare metabolismo del ferro, che comprende un elevato contenuto di ferro intra-cellulare e un maggiore stress ossidativo, rispetto alle altre cellule non-CSC (Raggi C et al, *Sci Rep* 2017). Per la prima volta è stato sottolineato il possibile ruolo del ferro nella patogenesi del CCA;
- 3) Lo studio del metabolismo energetico del compartimento staminale tumorale del CCA
L'analisi effettuata mediante XF24 Extracellular Flux Analyzer (Seahorse) ha evidenziato come le CSC nel CCA vanno incontro ad un riarrangiamento anche di tipo metabolico, che porta ad un aumento dell'OXPPOS;
- 4) L'identificazione e la caratterizzazione delle cellule tumorali staminali circolanti e metastatiche
Lo studio delle caratteristiche di staminalità durante l'evoluzione del CCA mediante utilizzo di un modello murino ortotopico di CCA ha rivelato che le sfere sono particolarmente arricchite in cellule responsabili della formazione di metastasi. I primi dati preliminari ottenuti su campioni di pazienti hanno inoltre indicato la possibile presenza di cellule tumorali staminali circolanti nel sangue di pazienti affetti da tumore del fegato.

ATTIVITÀ PROGETTUALE

| Anno | Progetto |
|-----------|---|
| 2013-2017 | Interazione tra componente staminale e macrofagica nel colangiocarcinoma: mi sono occupata della pianificazione e svolgimento degli esperimenti in vitro e in vivo con relativa analisi dei dati. Attività di scrittura di reports scientifici, reviews, articoli e progetti per borse di studio, supporto nella scrittura di grants. Esposizione dei dati a congressi scientifici nazionali e internazionali. |
| 2017 | Ruolo del ferro nel compartimento staminale tumorale nel colangiocarcinoma: mi sono occupata della pianificazione e svolgimento di tutta una parte di esperimenti in vitro con relativa analisi dei dati. Progetto svolto in collaborazione con un altro gruppo di ricerca. Ho contribuito nella scrittura dell'articolo relativo a questo studio. |
| 2018 | Mi sono occupata di diversi progetti: 1) studio dell'effetto dei macrofagi su iniziazione e progressione del colangiocarcinoma, 2) analisi del metabolismo energetico della |

| | |
|--|---|
| | componente staminale del colangiocarcinoma, 3) studio del ruolo della proteina SerpinB3 nel colangiocarcinoma, 4) messa a punto di un modello murino ortotopico di colangiocarcinoma per lo studio delle cellule staminali presenti nel tumore primario e metastatico. Progetti svolti in collaborazione con altri gruppi di ricerca. Pianificazione e svolgimento degli esperimenti in vitro e in vivo con relativa analisi dei dati. Attività di scrittura di reviews, articoli e progetti per borse di studio e grants. Esposizione dei dati a congressi scientifici nazionali e internazionali. |
|--|---|

TITOLARITÀ DI BREVETTI

| |
|---------|
| Nessuna |
|---------|

CONGRESSI, CONVEGNI E SEMINARI

| Data | Titolo | Sede |
|------|--|--|
| 2014 | Raggi C, Correnti M , Invernizzi P. Stem cell niche and macrophages in human cholangiocarcinoma - Poster | Congresso EASL 2014 - Londra (Regno Unito) |
| 2015 | Raggi C, Correnti M , Di Tommaso L, Andersen JB, Torzilli G, Alvaro D, Roncalli M, Sica A, Alpini G, Invernizzi P. Stem cell niche and tumor-associated macrophages in human cholangiocarcinoma- Presentazione Orale | Congresso ILCA 2015 - Parigi (Francia) |
| 2016 | Correnti M , Invernizzi P, Raggi C. Impact of cancer stem cell-associated macrophages on cholangiocarcinoma onset and progression - Poster | Congresso EASL 2016 - Barcellona (Spagna) |
| 2016 | Raggi C, Correnti M , Sica A, Andersen JB, Cardinale V, Alvaro D, Chiorino G, Glaser S, Alpini G, Sozio F, Di Tommaso L, Roncalli M, Torzilli G, Invernizzi P. Cholangiocarcinoma Stem-like Subset Shapes Tumor-initiating Niche by Educating Associated Macrophages - Presentazione Orale | Congresso EASL 2016 - Barcellona (Spagna) |
| 2016 | Correnti M , Invernizzi P, Raggi C. Impact of cancer stem cell-associated macrophages on cholangiocarcinoma onset and progression - E-Poster | Congresso ILCA 2016 - Vancouver (Canada) |
| 2016 | Correnti M , Invernizzi P, Raggi C. Impact of Cancer Stem Cell-Associated Macrophages on Cholangiocarcinoma Onset and Progression - Presentazione Orale | Congresso Liver Gymnasium 2016 - Padova (Italia) |
| 2017 | Correnti M , Invernizzi P, Raggi C. Impact of Cancer Stem Cell-Associated Macrophages on Cholangiocarcinoma Onset and Progression - Presentazione Orale | Congresso '30th AICC Annual Conference 2017' - Milano (Italia) |
| 2017 | Correnti M , Donadon M, Torzilli G, Raggi C. Initial Set Up of Better Conditions for Isolation and Characterization of Circulating Stem-Like Liver Tumor Cells - Presentazione Orale Poster | Congresso Liver Gymnasium 2017 - Padova (Italia) |

| | | |
|------|--|---|
| 2018 | Correnti M. Cholangiocarcinoma Primary, Circulating and Metastatic Stem-Like Cells: Set up of an Orthotopic Mouse Model - Presentazione Orale | Report Borsa 'Prof. Mario Coppo' durante congresso '51st AISF Annual Meeting' - Roma (Italia) |
| 2018 | Correnti M. , Raggi C, Cappon A, Andersen JB, Forti E, Cavalloni G, Torchio E, Marra F, Pontisso P. Role Of Protease--Inhibitor Serpinb3 in Human Cholangiocarcinoma Stem-Like Compartment - Presentazione Orale | Congresso 'II Biennial Congress of ENS-CCA 2018' - Roma (Italia) |
| 2018 | Correnti M. , Erreni M, Avigni R, Donadon M, Torzilli G, Cavalloni G, Raggi C. Cholangiocarcinoma Primary, Metastatic and Circulating Stem-Like Cells - Presentazione Orale | Congresso Liver Gymnasium 2018 - Padova (Italia) |

PUBBLICAZIONI

| |
|--|
| Articoli su riviste |
| Raggi C, Mousa H, Correnti M. , Sica A, Invernizzi P. Cancer Stem Cells and Tumor-Associated Macrophages: a Roadmap for Multitargeting Strategies. <i>Oncogene</i> 2016;35(6):671-82.. Editori: Dr. George Miller and Prof. Justin Stebbing |
| Raggi C*, Correnti M* , Sica A, Andersen JB, Cardinale V, Alvaro D, Chiorino G, Forti E, Glaser S, Alpini G, Destro A, Sozio F, Di Tommaso L, Roncalli M, Banales JM, Coulouam C, Bujanda L, Torzilli G, Invernizzi P. Cholangiocarcinoma Stem-like Subset Shapes Tumor-initiating Niche by Educating Associated Macrophages. <i>Journal of Hepatology</i> 2017;66(1):102-115 *first authors . Editore: Dr. Prof. Rajiv Jalan |
| Correnti M. , Raggi C. Stem-like plasticity and heterogeneity of circulating tumor cells: current status and prospect challenges in liver cancer. <i>Oncotarget</i> 2017;8(4):7094-7115. Editori: Prof. Andrei V. Gudkov and Dr. Prof. Mikhail V. Blagosklonny |
| Raggi C, Gammella E, Correnti M. , Buratti P, Forti E, Andersen JB, Alpini G, Glaser S, Alvaro D, Invernizzi P, Cairo G and Recalcati S. Dysregulation of Iron Metabolism in Cholangiocarcinoma Stem-like Cells. <i>Scientific Reports</i> 2017;7(1):17667. Editore: Prof. Richard White |
| Correnti M. , Booijink R, Di Maira G, Raggi C, Marra F. Stemness Features in Liver Cancer. <i>Hepatoma Research</i> 2018;4:69. Edizione speciale: <i>New Insights in Liver Cancer</i> . Editore: Dr. Prof. Guang-Wen Cao |
| Raggi C, Fiaccadori K, Pastore M, Correnti M. , Piombanti B, Forti E, Navari N, Abbadessa G, Hall T, Destro A, Di Tommaso L, Roncalli M, Meng F, Glaser S, Rovida E, Peraldo Neia C, Olaizola P, Banales JM, Gerussi A, Elvevi A, Alpini G, Marra F, Invernizzi P. Antitumor Activity of a Novel FGFR Inhibitor in Intrahepatic Cholangiocarcinoma. <i>Sottomesso a The American Journal of Pathology</i> . Editore: Prof. Martha Furie |
| Gentilini A, Caligiuri A, Raggi C, Rombouts K, Pinzani M, Lori G, Correnti M. , Invernizzi P, Rovida E, Navari N, Di Matteo S, Alvaro D, Banales JM, Raschioni C, Donadon M, Di Matteo L, Marra F. CXCR7 contributes to the aggressive phenotype of cholangiocarcinoma cells. <i>Sottomesso a BBA-Molecular Basis of Disease</i> . Editore Scientifico: Prof. Angela Schena |

ALTRE INFORMAZIONI

| |
|--|
| <p>Competenze tecniche:</p> <ul style="list-style-type: none"> - estrazione e quantificazione di acidi nucleici; RT-PCR; real-time PCR; RT-PCR arrays - estrazione e quantificazione di proteine; Western blot - ELISA; saggio MTT; colorazione con PKH, Hoechst e Syto Green - colture cellulari; sphere assay; co-colture con transwell; saggi di invasione e migrazione; side population assay; infezione cellulare mediante utilizzo di particelle lentivirali ready-to-use |
|--|

- isolamento di colangiociti umani da campioni di fegato mediante utilizzo di Dyna Beads Epcam+
- isolamento di PBMC e monociti da sangue periferico e campioni di fegato mediante trattamento con Collagenase D; isolamento, differenziamento e polarizzazione di macrofagi umani e murini
- citofluorimetria a più colori; utilizzo di FACS Canto II e LSR Fortessa; analisi dati
- Imaging di cellule vitali con microscopio confocale Olympus IX81; in-vivo imaging con utilizzo di IVIS Lumina III
- isolamento di microvescicole dal sovrnatante di linee cellulari
- studi in vivo (iniezione sottocute, iniezione peritoneale, iniezione endovena da plesso venoso retro-orbitale, misurazione tumori, recupero e processamento di noduli tumorali)

Competenze informatiche:

- Utilizzo pacchetto Office (Word, Excel, PowerPoint, Outlook)
- Graphpad Prism
- software QuantStudio Real-Time PCR (Applied Biosystem)
- SDS 2.4 (Applied Biosystem)
- software ND1000
- software Flow Jo e Diva
- EndNote

Corsi frequentati:

- Corso Training in Citofluorimetria presso "Humanitas Clinical and Research Center"-Rozzano (MI)
- Corso Training in Microscopia Confocale presso "Humanitas Clinical and Research Center"-Rozzano (MI)
- Corso Training in Cromatografia presso "Humanitas Clinical and Research Center"-Rozzano (MI)

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: Boffalora S/T, 16/11/2018

FIRMA


