

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO**

selezione pubblica per n.1 posto di Ricercatore a tempo determinato ai sensi dell'art.24, comma 3, lettera a) della Legge 240/2010 per il settore concorsuale 06/A2, settore scientifico-disciplinare MED04- Patologia Generale presso il Dipartimento di Scienze della Salute, (avviso bando pubblicato sulla G.U. n. 94 del 01/12/2020) Codice concorso 4503

## **Martina Chiu**

### **CURRICULUM VITAE**

**INFORMAZIONI PERSONALI (NON INSERIRE INDIRIZZO PRIVATO E TELEFONO FISSO O CELLULARE)**

COGNOME	CHIU
NOME	MARTINA
DATA DI NASCITA	07/01/1987

**ISTRUZIONE****Dottorato di Ricerca in Medicina Molecolare (Ciclo XXVI)****Università di Milano**

Titolo Tesi: *A metabolic approach for the control of glutamine dependent tumors*

Conseguimento titolo: 27/01/2014

Tutore: *Prof. Raffaella Chiaramonte*

Co-tutore: *Prof. Ovidio Bussolati*

**Laurea Magistrale in Biologia ed Applicazioni Biomediche****Università di Parma**

Titolo Tesi: *Differente sensibilità alla deprivatione di glutamina di due linee derivate da carcinoma epatocellulare umano. possibile coinvolgimento della  $\beta$ -catenina*

Conseguimento titolo: 28/09/2010

Voto: 110/110 e lode

Relatore: *Prof. Renata Franchi-Gazzola*

Correlatori: *Prof. Ovidio Bussolati, Dr. Saverio Tardito*

**Laurea Triennale in Biologia****Università di Camerino**

Titolo Tesi: *Ruolo del recettore TRPV2 in cellule tumorali*

Conseguimento titolo: 10/07/2008

Valutazione: 110/110 e lode

Relatore: *Prof. Consuelo Amantini*

## **CORSI DI FORMAZIONE**

### **Workshop**

**28-29/10/2019**

Next Generation Multiplex Confocal Imaging  
ZEISS Microscopy Customer Center Europe  
Oberkochen (DE)

### **5<sup>th</sup> Metabolomic Sardinian Scientific School**

**09-13/09/2019**

“Metabolomics in cancer biomarkers and therapy: promise and future”  
Clinical Metabolomics  
Università di Cagliari (IT)

### **Corso CRS: Communication of Scientific Research**

**05/2013**

Università di Milano (IT)

## **ATTIVITÀ DIDATTICA**

### **Professore a Contratto, SSD MED/04 “Patologia Generale”**

**10-31/01/2017**

Dipartimento di Bioscienze, Università di Parma.

Insegnamento del corso integrativo “Il fenotipo neoplastico: esempi di alterazioni citologiche e metaboliche nei tumori maligni umani. Il caso del carcinoma epatocellulare e del mieloma multiplo” nel Corso di Patologia Molecolare (Prof. Bianca Maria Rotoli) per il corso di laurea magistrale in Biologia ed Applicazioni Biomediche.

### **Professore a Contratto, SSD MED/04 “Patologia Generale”**

**08-31/01/2016**

Dipartimento di Bioscienze, Università di Parma.

Insegnamento del corso integrativo “Il fenotipo neoplastico: alterazioni citologiche e metaboliche in tumori maligni umani” nel Corso di Patologia Molecolare (Prof. Bianca Maria Rotoli) per il corso di laurea magistrale in Biologia ed Applicazioni Biomediche.

### **Attività Didattica su invito**

**2014-2020**

**(2017 in congedo obbligatorio per maternità)**

Università di Firenze/ European Master of Genetics - University Paris7-Paris5.

Attività didattica in inglese all'interno del corso internazionale “Basic and translational oncology” dell’Italian-French Erasmus Intensive Course in Oncology, organizzato dalla Prof.ssa Annarosa Arcangeli.

- **20-24/01/2020**

Titolo lezione: “Cancer-associated alterations of glutamine metabolism: the cases of hematological neoplasia”

- **25/02-01/03/2019**

Titolo lezione: “Cancer-associated alterations of glutamine metabolism: the cases of hematological neoplasia”

- **26-30/03/2018**

Titolo lezione: "Beyond Warburg: the role of Glutamine in cancer"

- **29/03-01/04/2016**

Titolo lezione: "Metabolism in cancer cells"

- **30/03-03/04/2015**

Titolo lezione: "Beyond Warburg: Glutamine role in cancer"

- **23-28/03/2014**

Titolo lezione: "Beyond Warburg: Glutamine role in cancer"

### **Culture della materia, SSD MED/04 "Patologia Generale"**

**2011 - oggi**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma.

Membro della commissione d'esame per i corsi di: "Patologia Generale" del corso di laurea triennale in Biotecnologie; "Patologia Cellulare e Fisiopatologia" del corso di laurea magistrale in Biologia ed Applicazioni Biomediche; "Patologia Generale e Analisi Diagnostiche" del corso di laurea magistrale in Scienze e Tecniche delle Attività Motorie Preventive e Adattate.

Membro di commissioni di laurea triennale in Biotecnologie, di laurea magistrale in Biologia e Applicazioni Biomediche e di laurea magistrale in Biologia Molecolare.

### **Attività tutoriale**

**2011 - oggi**

Tutor e correlatore delle seguenti 20 tesi di laurea:

1. "Studio funzionale di ATB0+ in HepG2 deprivate di glutamina"  
Candidato: Paola Leone  
Relatore: Prof. Renata Franchi-Gazzola  
Correlatore: Prof. Ovidio Bussolati, Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biotecnologie  
A.A. 2011/2012
2. "Glutamine deprivation by L-Asparaginase and Methionine-L-sulfoximine in human Hepatocellular Carcinoma and Hepatoblastoma cell lines: effects in vitro and in vivo."  
Candidato: Angela Armento.  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati.  
Correlatori: Dr. Sorin Armeanu-Ebinger, Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea magistrale in Biologia e Applicazioni Biomediche  
A.A. 2012/2013
3. "La resistenza alla L-asparaginasi delle cellule mesenchimali stromali (MSC) di midollo osseo è dovuta all'innescio dell'autofagia ed all'aumento dell'attività di Glutamina Sintetasi"  
Candidato: Gianvito Foderà  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Tutor: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea magistrale in Biotecnologie Mediche, Veterinarie e Farmaceutiche  
A.A. 2012/2013

4. "La deprivazione di glutamina induce stress ossidativo in cellule umane di tumori epatici"  
Candidato: Giuliano Corrado  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Tutor: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biotecnologie  
A.A. 2012/2013
5. "Le cellule mesenchimali si adattano all'ASNasi tramite l'induzione di GS e l'innescio dell'autofagia"  
Candidato: Michela Giannasio  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Tutor: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biologia  
A.A. 2013/2014
6. "Effetti della deplezione di glutamina su linee cellulari umane di Mieloma Multiplo"  
Candidato: Mattia Amoroso  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Correlatore: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biologia  
A.A. 2013/2014
7. "La limitata espressione di Glutamina Sintetasi è associata alla dipendenza da Glutamina extracellulare in cellule di Mieloma Multiplo"  
Candidato: Valentina Fantini  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Correlatore: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biologia  
A.A. 2013/2014
8. "Le cellule di Mieloma Multiplo non esprimono la Glutamina Sintetasi e dipendono dalla Glutamina extracellulare: possibili implicazioni terapeutiche"  
Candidato: Domenico Salvatore Sciascia  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Correlatore: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea magistrale in Biologia e Applicazioni Biomediche  
A.A. 2014/2015
9. "Le cellule mesenchimali da stroma midollare proteggono cellule di leucemia linfoblastica acuta dagli effetti citotossici della L-Asparaginasi "  
Candidato: Stefania Fusani  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Correlatore: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biotecnologie  
A.A. 2015/2016

10. "Cellule di Oligodendroglioma umano Glutamina Sintetasi negative sono auxotrofe per la glutamina: un razionale per nuovi approcci terapeutici basati su nano-forme di L-Asparaginasi"  
Candidato: Giuseppe Taurino  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Correlatore: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea magistrale in Biologia e Applicazioni Biomediche  
A.A. 2015/2016
11. "Valutazione dell'espressione di Glutamina Sintetasi in cellule mesenchimali stromali umane"  
Candidato: Laura Andriani  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Tutor: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biotecnologie  
A.A. 2017/2018
12. "Le cellule di Mieloma Multiplo consumano glutamina, secernono glutamato e causano l'induzione di Glutamina Sintetasi nelle cellule mesenchimali stromali"  
Candidato: Maria Antonietta Nazaro  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Correlatore: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea magistrale in Biotecnologie Mediche, Veterinarie e Farmaceutiche  
A.A. 2017/2018
13. "Valutazione dell'uptake di Glutamina e Fluoro-Glutamina in cellule di mieloma multiplo umano"  
Candidato: Sabrina Lucia Montanaro  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Correlatore: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biotecnologie  
A.A. 2017/2018
14. "Secrezione di glutamato e dipendenza da glutamina delle cellule di mieloma multiplo umano. Ruolo della glutamina sintetasi"  
Candidato: Tamara Emanuela Cervone  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Correlatore: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea magistrale in Biologia e Applicazioni Biomediche  
A.A. 2017/2018
15. "Le cellule di mieloma multiplo umano secernono glutamato: un possibile meccanismo di promozione del differenziamento osteoclastico"  
Candidato: Valentina Furguele  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Correlatore: Martina Chiu  
Corso di laurea magistrale in Biologia e Applicazioni Biomediche  
A.A. 2017/2018

16. "Il trasportatore per aminoacidi SNAT2 è indotto nelle cellule mesenchimali stromali umane durante il differenziamento osteoblastico"  
Candidato: Monica Russo  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Tutor: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biotecnologie  
A.A. 2017/2018
17. "Valutazione dell'attività dei trasportatori SNAT in cellule staminali mesenchimali umane"  
Candidato: Angela Bertasini  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Tutor: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biologia  
A.A. 2018/2019
18. "Valutazione dell'attività dei trasportatori SNAT in cellule stromali mesenchimali umane"  
Candidato: Martin Piazza  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Tutor: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea triennale in Biotecnologie  
A.A. 2018/2019
19. "Il consumo di glutamina da parte delle cellule di mieloma multiplo contribuisce alle lesioni ossee nei pazienti"  
Candidato: Ylenia Santamaria  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Tutor: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea magistrale in Biologia e Applicazioni Biomediche  
A.A. 2018/2019
20. "Basi molecolari della auxotrofia per glutamina in cellule di oligodendroglioma umano"  
Candidato: Cosimo Sabino  
Relatore: Prof. Ovidio Bussolati  
Tutor: Dr. Martina Chiu  
Corso di laurea magistrale in Biologia Molecolare  
A.A. 2018/2019

## ATTIVITÀ DI RICERCA

### Assegnista di Ricerca- SSD Med/04

01/12/2020-oggi

(ripresa assegno sospeso in data 01/12/2017)

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Università di Parma, Parma, Italia

Tutore: Prof. Ovidio Bussolati

*Principale attività di ricerca:*

#### **1. Effetti del metabolismo delle cellule di mieloma multiplo sulla promozione del differenziamento osteoclastico**

Lo studio è volto a verificare se il consumo della glutamina extracellulare e/o la secrezione di glutamato da parte delle cellule di mieloma multiplo favorisca il differenziamento osteoclastogenico. Dati preliminari dimostrano che durante l'osteoclastogenesi aumentano sia il trasporto che la concentrazione intracellulare di glutamato.

### Borsista di ricerca

01/12/2017-30/11/2020

#### Finanziata dal bando "Fellowship for Italy – 2016" dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC), n°19272

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Università di Parma, Parma, Italia

Tutori: Prof. Nicola Giuliani, Prof. Ovidio Bussolati

*Principali attività di ricerca:*

#### **1. Progetto AIRC: "Glutamine Synthetase expression shapes tumor microenvironment and underlies osteolytic lesions in multiple myeloma"**

Il consumo della glutamina extracellulare da parte delle cellule di mieloma multiplo (MM), osservato nel plasma midollare dei pazienti *in vivo*, e riprodotto *in vitro*, induce l'enzima Glutamina Sintetasi (GS), deputato alla sintesi di glutamina, nelle cellule mesenchimali stromali (MSC) e ne inibisce il differenziamento osteogenico. Durante il differenziamento osteogenico le MSC aumentano sia l'ingresso di glutamina, attraverso l'induzione del sistema A, assente in MSC indifferenziate (*Chiu et al, Int J Mol Sci, 2020, 21(5):1899; co-corresponding author*), che il metabolismo dell'aminoacido. Il metabolita derivante dalla glutamina necessario per l'osteogenesi risulta essere la asparagina, che nelle MSC in corso di differenziazione viene sintetizzata attraverso l'Asparagina Sintetasi (ASNS), enzima coinvolto nella regolazione della proliferazione e del differenziamento cellulare in diversi tessuti normali o neoplastici (*Chiu et al, Front Oncol. 2020 Jan 9;9:1480*). Il knock-out di ASNS inibisce il differenziamento osteogenico (*Chiu et al, Cancers, 2020, 12(11), 3267*).

#### **2. (2S,4R)-4-Fluoroglutamina come nuovo tracciante PET per il mieloma multiplo**

L'elevato consumo di Gln ("glutamine addiction") da parte delle cellule di MM, è alla base delle potenzialità dell'aminoacido come tracciante PET. Lo studio è svolto in collaborazione con il Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Università di Parma (Parma, Italia) e con il Dipartimento di Medicina Nucleare, IRCCS San Raffaele (Milano, Italia). La (2S,4R)-4-Fluoroglutamina (4-FGln) entra all'interno delle cellule di mieloma attraverso gli stessi

trasportatori della glutamina. Esperimenti condotti *in vivo* su modelli murini hanno dimostrato che il tracciante viene captato efficacemente dal tumore extramidollare (*manoscritto in preparazione; Giuliani N et al, Blood (2019) 134 (Supplement\_1): 5542*).

### **3. Valutazione attività GLS tramite l'utilizzo di (2S,4R)-4-Fluoroglutamina**

Il progetto è in corso di svolgimento grazie ad una collaborazione con colleghi del Dipartimento di Scienze degli Alimenti e del Farmaco, Università di Parma (Parma, Italia). Dati preliminari dimostrano che la (2S,4R)-4-Fluoroglutamina (4-FGln), una volta entrata all'interno della cellula, viene deamidata a (2S,4R)-4-Fluoroglutamato (4-FGlu). Questa conversione viene bloccata in presenza dell'inibitore BPTES, specifico per la glutaminasi 1 (GLS). La finalità dello studio è correlare la produzione di 4-FGlu con l'espressione di GLS ai fini di un possibile utilizzo della 4-FGln come indicatore dell'attività enzimatica, che è di grande rilevanza in numerosi tipi di tumore umano. Il dosaggio della 4-FGln e del 4-FGlu avviene in spettrometria di massa.

### **4. Interazione nutrizionale tra blasti di leucemia linfoblastica acuta (ALL) ed MSC**

In risposta alla l-asparaginasi, uno dei farmaci utilizzati nella terapia della ALL, i blasti ALL, auxotrofi per l'asparagina, inducono GS per sintetizzare glutamina, che viene secreta e successivamente utilizzata dalle MSC per produrre l'asparagina, attraverso ASNS. L'asparagina prodotta dalle MSC viene poi secreta attraverso il trasportatore SNAT5, la cui espressione è indotta dai blasti stessi (*Chiu et al. manuscript submitted; Chiu et al., Faseb Journal 2017, 31 (Suppl 1):809.8*).

**Assegnista di Ricerca- SSD Med/04**

**16/07/2014-30/11/2017**

**(congedo obbligatorio di maternità dal 17/02/17 al 27/07/17)**

**(assegno sospeso dal 01/12/2017 al 30/11/2020 per vincita fellowship triennale AIRC)**

Laboratorio Patologia Generale

Dipartimento di Scienze Biomediche Biotechologiche e Traslazionali (SBiBiT)

Università di Parma, Parma, Italia

Titolo: *Mutazioni di CTNNB1 come determinanti di "glutamine-addiction" in tumori maligni epatici*

Tutore: Prof. Ovidio Bussolati

*Principali attività di ricerca:*

### **1. La produzione di ammonio come determinante di "glutamine-addiction" in cellule di mieloma multiplo (MM) umano**

Il plasma midollare dei pazienti affetti da MM ha una ridotta concentrazione di glutamina e un'aumentata concentrazione di ammonio, causata dall'aumentato consumo della glutamina da parte delle cellule di MM che risultano estremamente sensibili ad approcci terapeutici che inibiscono l'ingresso ed il metabolismo dell'aminoacido. Inoltre, le plasmacellule maligne non esprimono Glutamina Sintetasi e sono quindi auxotrofe per l'aminoacido (dati confermati in una significativa coorte di pazienti). Il mieloma multiplo è perciò un tumore glutamine-addicted (*Bolzoni M\*, Chiu M\* et al, Blood 2016, 128(5):667-79; \*co-first author*).



## **2. La mancata espressione dell'enzima Glutamina Sintetasi come determinante di auxotrofia per la glutamina in cellule di oligodendroglioma umano**

La deprivazione di glutamina ha effetti citotossici sulle cellule di oligodendroglioma che non esprimono GS. Tuttavia, l'effetto citotossico non è dovuto né ad una mancata anaplerosi e né all'inattivazione di mTORC1, bensì all'inibizione della sintesi proteica e all'inibizione dell'attività della  $\beta$ -catenina. Pertanto, le cellule di oligodendroglioma seppur dipendenti dalla presenza di glutamina extracellulare, non consumano grandi quantità dell'aminoacido e non possono essere definite "glutamine addicted" (*Chiu et al, Int J Mol Sci 2018,19(4):1099*).

## **3. Effetti aspecifici del GPNA, inibitore del trasportatore ASCT2 per la glutamina**

L'inibitore L- $\gamma$ -Glutamyl-p-nitroanilide (GPNA) viene comunemente utilizzato per bloccare l'ingresso di glutamina attraverso il trasportatore sodio-dipendente ASCT2. Tuttavia, il GPNA inibisce anche l'attività dei trasportatori sodio-indipendenti LAT1 e LAT2, causando un calo della concentrazione intracellulare di aminoacidi essenziali ed un conseguente diminuzione dell'attività di mTOR (*Chiu et al, Amino Acids, 2017, 49(8), pp. 1365-1372*). Inoltre, uno studio condotto con il gruppo del prof. Alfonso Pompella, dell'Università di Pisa, ha dimostrato che il GPNA è un substrato dell'enzima  $\gamma$ -glutamyltransferasi (GGT), che ne catalizza l'idrolisi causando il successivo rilascio di p-nitroanilina (PNA), che risulta tossica per diverse cellule tumorali, per esempio per cellule A549 di adenocarcinoma polmonare (*Corti et al, Scientific Reports, 2019, 9(1), 891*). L'effetto inibitorio di GPNA, osservato *in vitro* e *in vivo* su diversi tipi di tumori, non può quindi essere assunto come prova di una dipendenza della neoplasia dal trasporto di glutamina attraverso il trasportatore ASCT2.

### **Dottoranda di Ricerca**

**01/01/2011-27/01/2014**

Scuola di Dottorato in Medicina Molecolare, Ciclo XXVI

Università di Milano

Parte dell'attività di ricerca è stata svolta nel laboratorio di Patologia Generale presso l'Università di Parma

Titolo tesi: *A metabolic approach for the control of glutamine dependent tumors*

Tutore: Prof. Raffaella Chiaramonte

Co-tutore: Prof. Ovidio Bussolati

*Principali attività di ricerca:*

### **1. Mutazioni di CTNNB1 come fattore di "glutamine-addiction" in tumori epatici**

Lo studio, svolto in collaborazione con il gruppo della prof. Annarosa Arcangeli (Università di Firenze), ha dimostrato in modelli murini l'aumentata sensibilità dei carcinomi epatocellulari umani con mutazioni della  $\beta$ -catenina a farmaci glutaminolitici (*Chiu et al, Br J Cancer, 2014, 111(6):1159-67*).

### **2. Effetti della Glutamina e dei suoi analoghi su mTORC1**

Gli analoghi della glutamina che inibiscono GS attivano mTORC1 (*Tardito et al., Amino Acids 2012, 42(6):2507-12*). La glutamina attiva mTORC1 indipendentemente dal contenuto intracellulare di aminoacidi essenziali (*Chiu et al, Amino Acids 2012, 43(6):2561-7*).

Laboratorio di Patologia Generale

Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali

Università di Parma

Titolo tesi: *Differente sensibilità alla deprivazione di glutamina di due linee derivate da carcinoma epatocellulare umano. possibile coinvolgimento della  $\beta$ -catenina*

Valutazione: 110/110 e lode

Relatore: Prof. Renata Franchi-Gazzola

Correlatori: Prof. Ovidio Bussolati, Dr. Saverio Tardito

*Principali attività di ricerca:*

***Studio degli effetti della deprivazione di glutamina in cellule di carcinoma epatocellulare umano con mutazioni del pathway Wnt/ $\beta$ -catenina***

Le cellule umane di carcinoma epatocellulare con mutazioni della  $\beta$ -catenina esprimono alti livelli di Glutamina Sintetasi ma, allo stesso tempo, sono altamente dipendenti dalla glutamina extracellulare (***Tardito et al, CCDT, 2011, 11(8):929-43***).

## **COMPETENZE TECNICHE**

Durante la mia formazione da laureanda a post-doc, ho utilizzato e sviluppato diverse metodologie di laboratorio, come la coltura di linee cellulari umane e di cellule primarie umane (es. cellule mesenchimali e CD138+ purificate da donatori sani e pazienti, rispettivamente); saggi di vitalità; western blot, qRT-PCR, valutazione della sintesi proteica, saggi enzimatici, analisi HPLC per la determinazione del contenuto amminoacidico intracellulare, extracellulare ed in fluidi biologici; immunofluorescenza; tecniche di biologia molecolare (silenziamiento genico/over espressione genica). Inoltre ho effettuato misurazioni dei flussi transmembrana di substrati radioattivi, con discriminazione dei sistemi di trasporto coinvolti, e valutato il destino metabolico della  $^{13}\text{C}$ -glutamina attraverso l'analisi della distribuzione degli isotopologhi dei metaboliti derivati. Le mie competenze comprendono inoltre la scrittura di articoli e progetti scientifici, la preparazione di presentazioni poster e orali, e le attività tutoriali su studenti di Corsi di Laurea Triennale e di Laurea Magistrale.

## DIREZIONE E PARTECIPAZIONE A GRUPPI DI RICERCA NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

**Vincitrice bando “AIRC Fellowship for Italy – 2016”**

**01/12/2017- 30/11/2020**

**Titolo progetto:** *Glutamine Synthetase expression shape tumor microenvironment and underlie osteolytic lesions in multiple myeloma*

**Ente finanziatore:** *Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)*

**Numero Grant:** *19272*

**Ruolo candidata:** *Responsabile di progetto*

Le cellule di mieloma multiplo (MM) sono dipendenti dalla glutamina e creano nel midollo osseo uno specifico microambiente metabolico caratterizzato da una ridotta concentrazione dell'aminoacido, che determina una sostenuta espressione dell'enzima Glutamina Sintetasi, confermata nelle biopsie dei pazienti affetti da MM, nelle cellule non maligne del microambiente tumorale. La diminuita disponibilità della glutamina limita la sintesi dell'aminoacido asparagina attraverso l'enzima glutamino-dipendente Asparagina Sintetasi e inibisce il differenziamento osteogenico delle cellule mesenchimali. L'inatteso ruolo dell'asparagina come segnale osteogenico apre diverse prospettive sul potenziale effetto terapeutico di una integrazione di asparagina per prevenire le lesioni ossee nel MM.

Il progetto è stato valutato positivamente da 3 reviewers su 3 e l'attività progettuale è stata esaminata e rinnovata annualmente dal comitato scientifico della Fondazione AIRC.

I risultati di questo progetto, che confermano l'ipotesi iniziale, sono stati recentemente pubblicati (*Chiu M et al, Cancers 2020, 12(11), 326*).

**15/03/2015-31/12/2017**

**Titolo progetto:** *Effects of Erwinase in Multiple Myeloma Cells*

**Ente finanziatore:** *EUSAPharma - an international division of Jazz Pharmaceuticals*

**Ruolo candidata:** *partecipazione al gruppo principale di ricerca*

**01/01/2018-31/12/2018**

**Titolo progetto:** *Reprogramming MM cell metabolism to affect bone disease in Multiple Myeloma*

**Ente finanziatore:** *International Myeloma Foundation*

**Ruolo candidata:** *partecipazione al gruppo principale di ricerca*

**01/01/2018-oggi**

**Titolo progetto:** *Glutamine metabolism for targeting and imaging in myeloma bone microenvironment*

**Ente finanziatore:** *Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) Investigator Grant IG2017*

**Numero Grant:** *20299*

**Ruolo candidata:** *partecipazione al gruppo principale di ricerca*

01/01/2020-oggi

**Titolo progetto:** *Finding key players in leukemia-stroma crosstalk as targets for new treatments in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia*

**Ente finanziatore:** *Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) Investigator Grant IG2019*

**Numero Grant:** 23354

**Ruolo candidata:** *partecipazione al gruppo collaboratore di ricerca*

## **PREMI E RICONOSCIMENTI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI**

### **AIRC fellowship for Italy #19272**

**2017**

Fondazione AIRC

Titolo del progetto: *"Glutamine Synthetase expression shape tumor microenvironment and underlie osteolytic lesions in multiple myeloma"*

Durata: triennale

### **"Alberto Gulino" Award**

**2016**

Per la miglior presentazione orale in campo oncologico dal titolo *"Lack of Glutamine Synthetase marks glutamine auxotrophy of human oligodendroglioma cells"*, conferito dalla Società Italiana di Patologia e Medicina Traslazionale al XXXIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Patologia, Montesilvano (Italia)

### **Pezcoller Begnudelli Award**

**2013**

Conferito dalla Pezcoller Foundation per avere presentato il miglior poster (*"Pharmacologically induced glutamine depletion impairs liver cancer growth"*) al 25<sup>th</sup> International Pezcoller Symposium. Trento (Italia)

## **SCHOLARSHIP**

### **Contributo CIB per attività di formazione in Biotecnologie**

**2015**

### **Assegno di Ricerca SSD MED/04**

**2014**

Università di Parma

Durata: annuale, rinnovato per 3 anni

### **Borsa di dottorato**

**2011**

Università di Milano

Durata: triennale

### **Premio di Laurea**

**2008**

Università di Camerino

Erogato da ERSU di Camerino

### Sovvenzione per la mobilità internazionale

2007

Università di Camerino

Erogato da ERSU di Camerino

### PARTECIPAZIONE A COMITATI EDITORIALI DI RIVISTE

#### Life

December 2020- 2022

IF 2019: 2.991

ISSN: 2075-1729

Rivista indicizzata su Scopus/Web of Science/Pubmed

### MEMBRO DI SOCIETÀ SCIENTIFICHE NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

#### Società Italiana di Patologia e Medicina Traslazionale

2016-oggi

### RELATORE A SEMINARI, CONGRESSI E CONVEGNI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

#### Presentazione orale su invito

*Glutamine metabolism in the bone marrow niche of multiple myeloma.* **M Chiu**. Breakfast Meeting "New targetable pathways in onco-hematology". January 24, 2019. DISS, University of Milan (Milano, Italia).

#### Presentazioni orali:

1. *Myeloma-Induced Glutamine Depletion Inhibits Osteoblast Differentiation by Limiting Asparagine Availability: a Possible Metabolic Mechanism for Bone Lesions.* **M Chiu**, D Toscani, R Andreoli, G Taurino, V Marchica, P Storti, M Bianchi, N Giuliani, and O Bussolati. 2nd AMP Europe 2020 Congress in conjunction with 35th Congress of the Italian Society of Pathology and Translational Medicine (SIPMeT). May 11-13, 2020. Milan (Italy) (Contributo selezionato per presentazione orale. Meeting posticipato a giugno 2021 causa pandemia COVID-19)
2. *Glutamine synthetase-negative multiple myeloma cells secrete glutamate and shape the bone marrow niche.* **M Chiu**, D Toscani, G Taurino, F Accardi, N Giuliani and O Bussolati. International workshop NO-CANCER 2018. October 28-30, 2018 Novara, Italy. J Cancer Metastasis Treat 2019;5:5
3. *The metabolic microenvironment imposed by Glutamine Synthetase-negative multiple myeloma cells shapes the bone marrow niche.* **M Chiu**, D Toscani, M Bolzoni, G Taurino, F Accardi, N Giuliani and O Bussolati. 4<sup>th</sup> Joint Meeting of Pathology and Laboratory Medicine. October 23-25, 2018 Aci Castello (CT), Italy. JBRHA 2018, 32(4)S1:58

4. *Lack of Glutamine Synthetase Marks Glutamine Auxotrophy of Human Oligodendroglioma Cells.* **M Chiu**, C Sabino, R Andreoli, G Taurino, MG Bianchi, O Bussolati. 3rd Joint Meeting of Pathology and Laboratory Medicine. October 4-6, 2016 Montesilvano (PE), Italy (Awarded)
5. *High ASCT2 activity as a marker of extracellular glutamine dependence in ammoniagenic multiple myeloma cell lines.* **M Chiu**, M Bolzoni, F Accardi, G Missale, MG Bianchi, A Barilli, N Giuliani and O Bussolati. 14th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. August 3-7, 2015, Wien. Amino Acids 2015 Aug 47 (8):1621
6. *L-Asparaginase impairs the growth of liver cancer xenografts.* **M Chiu**, S Tardito, A Armento, S Pillozzi, A Arcangeli, N Campanini, EM Silini, O Bussolati. Abcd meeting, Cell Biology of Disease: Cancer. November 28-29, 2014, Parma, Italy.
7. *Drug-induced glutamine depletion hinders the growth of  $\beta$ -catenin mutated human liver cancer xenografts.* **M Chiu**, S Tardito, S Pillozzi, A Arcangeli, N Campanini, EM Silini, O Bussolati. Experimental Biology 2013, Boston (MA, USA) April 20-24, 2013. FASEB J April 9, 2013 27:387.9
8. *Pharmacologically induced glutamine depletion impairs liver cancer growth.* **M Chiu**, S Tardito, A Armento, D Bardelli, S Pillozzi, A Arcangeli, N Campanini, EM Silini, O Bussolati. 25th Pezcoller Symposium. June 20-22, 2013 Trento, Italy (Awarded)
9.  *$\beta$ -catenin mutated human Hepatocellular Carcinoma (HCC) cells show features of glutamine addiction.* **M Chiu**, S Tardito, R Franchi-Gazzola, M Bianchi, L Ottaviani, J Uggeri, A Arcangeli, S Pillozzi, O Bussolati. 1st Joint Meeting of Pathology and Laboratory Diagnostics, 2012 September 12-15, Udine, Italy. Am J Pathol 2012, 81(Suppl):S1 Abstract NAMT7

#### **Presentazioni Poster:**

1. *Glutamine Depletion By Addicted Myeloma Cells Inhibits Osteoblastic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Limiting Asparagine Availability: A Possible New Mechanism for Myeloma Bone Disease.* **M Chiu**, D Toscani, P Storti, G Taurino, E Vicario, O Bussolati, N Giuliani. 61st ASH Annual Meeting & Exposition. December 7-10, 2019. Orlando (FL, USA). Blood (2019) 134 (Supplement\_1): 4339
2. *Multiple myeloma cells hijack Glutamine needed for osteoblast differentiation: a possible mechanism for osteolytic bone lesions.* **M Chiu**, D Toscani, G Taurino, E Vicario, F Accardi, N Giuliani, O Bussolati. SIPMet Young Scientist Meeting. September 13-14, 2019 Florence (Italy)
3. *The glutamine addiction of multiple myeloma cells shapes the metabolic microenvironment of the bone marrow niche impairing osteoblastic differentiation.* **M Chiu**, D Toscani, G Taurino, E Vicario, F Accardi, N Giuliani and O Bussolati. 31<sup>st</sup> Pezcoller Symposium. June 17-18, 2019 Trento (Italy)

4. *Autophagy and Glutamine Synthetase Induction Sustain ALL Blast Resistance to L-Asparaginase in Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells.* **M Chiu**, D Bardelli, G Taurino, E Dander, MG Bianchi, P Mirandola, C Carubbi, G D'Amico, C Rizzari, O Bussolati. Experimental Biology 2017, Chicago (IL, USA), April 22-26, 2017. FASEB Journal 2017, 31 (Suppl 1):809.8
5. *Glutamine Addiction and low Expression of Glutamine Synthetase underlie Glutamine Dependence of Human Multiple Myeloma Cells: a New Attractive Therapeutic Strategy.* **M Chiu**, M Bolzoni, F Accardi, C Sabino, MG Bianchi, R Andreoli, R Vescovini, I Airoidi, G Missale, N Giuliani and O Bussolati. 3rd Joint Meeting of Pathology and Laboratory Medicine. October 4-6, 2016 Montesilvano (PE), Italy
6. *Multiple Glutamine Transporters Sustain the Growth of Glutamine Synthetase Negative Human Oligodendroglioma Cells.* **M Chiu**, C Sabino, M Allegri, MG Bianchi, O Bussolati. Experimental Biology 2016, San Diego (CA, USA) April 2-6, 2016. The FASEB Journal vol. 30 no. 1 Supplement 1099.16
7. *Hyperammonemia and Lack of Glutamine Synthetase are Markers of Glutamine Dependence in Multiple Myeloma Cells.* **M Chiu**, F Accardi, M Bolzoni, P Storti, M Ferrari, G Missale, F Aversa, N Giuliani and O Bussolati. Keystone Symposia, Integrating Metabolism and Tumor Biology. January 13-18, 2015, Vancouver, Canada
8. *Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Adapt to L-Asparaginase through Autophagy and Glutamine Synthetase Induction.* **M Chiu**, D Bardelli, G D'Amico, L Ottaviani, F Dell'Acqua, C Rizzari, O Bussolati. Submitted to 2nd Joint Meeting of Pathology and Laboratory Diagnostics. September 17-20, 2014 Palermo, Italy
9. *Pharmacologically induced glutamine depletion is a metabolic approach for the control of liver cancer.* **M Chiu**, S Tardito, A Armento, S Armeanu-Ebinger, S Pillozzi, A Arcangeli, O Bussolati. SipMet Young Scientist Meeting. October 23-24, 2013 Rome, Italy
10. *Le cellule mesenchimali stromali midollari si adattano alla L-asparaginasi tramite innesco dell'autofagia ed aumento dell'attività di Glutamina Sintetasi.* **M Chiu**, G Foderà, R Franchi-Gazzola, G D'Amico, G Cazzaniga, F Dell'Acqua, C Rizzari ed O Bussolati. XXXVIII Congresso Nazionale AIEOP 2013. June 9-11, 2013 Rome, Italy
11. *Glutamine Synthetase plays a dual role in the dependence of human cancer cells on glutamine.* **M Chiu**, S Tardito, R Franchi-Gazzola, MG Bianchi, J Uggeri, O Bussolati. Experimental Biology 2012, San Diego (CA, USA), April 21-25, 2012. FASEB J March 29, 2012 26:145.18

## PUBBLICAZIONI

**Pubblicazioni totali: 23**

**IF totale: 108.1**

**IF medio: 4.7**

**Pubblicazioni ultimi 5 anni: 15\***

**Citazioni totali: 424\***

**H-Index: 11\***

(fonte: Scopus – 12/12/2020)

\*Parametro superiore al valore soglia richiesto per conseguire l'Abilitazione Scientifica Nazionale in seconda fascia nel Settore Concorsuale 06/A2

1. *Myeloma Cells Deplete Bone Marrow Glutamine and Inhibit Osteoblast Differentiation Limiting Asparagine Availability*. Chiu M, Toscani D, Marchica V, Taurino G, Costa F, Bianchi MG, Andreoli R, Franceschi V, Storti P, Burroughs-Garcia J, Eufemiese RA, Dalla Palma B, Campanini N, Martella E, Mancini C, Shan J, Kilberg MS, D'Amico G, Dander E, Agnelli L, Pruneri G, Donofrio G, Bussolati O and Giuliani N. Cancers. 2020, 12(11), 3267. **(IF 2019: 6.126)**
2. *Pyrogenic and Precipitated Amorphous Silica Nanoparticles Differentially Affect Cell Responses to LPS in Human Macrophages*. Bianchi M, **Chiu M**, Taurino G, Rutolo R, Marmioli N, Bergamaschi E, Cubadda F, Bussolati O. Nanomaterials. 2020, 10(7), 1395. **(IF 2019: 4.324)**
3. *Functional Consequences of Low Activity of Transport System A for Neutral Amino Acids in Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells*. **Chiu M\***, Taurino G, Bianchi MG, Dander E, Fallati A, Giuliani N, D'Amico G, Bussolati O\*. Int J Mol Sci. 2020, 21(5):1899. **\*Co-Corresponding author. (IF 2019: 4.556)**
4. *Asparagine Synthetase in Cancer: Beyond Acute Lymphoblastic Leukemia*. **Chiu M**, Taurino G, Bianchi MG, Kilberg MS, Bussolati O. Front Oncol. 2020, Jan 9;9:1480. **(IF 2019: 4.848)**
5. *Length-dependent toxicity of TiO<sub>2</sub> nanofibers: mitigation via shortening*. Bianchi MG, Campagnolo L, Allegri M, Ortellì S, Blosi M, **Chiu M**, Taurino G, Lacconi V, Pietroiusti A, Costa AL, Poland CA, Baird D, Duffin R, Bussolati O, Bergamaschi E. Nanotoxicology. 2019, Nov 15:1-20. **(IF 2019: 4.925)**
6. *Catechin and Procyanidin B2 Modulate the Expression of Tight Junction Proteins but Do Not Protect from Inflammation-Induced Changes in Permeability in Human Intestinal Cell Monolayers*. Bianchi MG, **Chiu M**, Taurino G, Brighenti F, Del Rio D, Mena P, Bussolati O. Nutrients. 2019, Sep 21;11(10): E2271. **(IF 2019: 4.546)**
7. *Comparative in Vitro Cytotoxicity of Realistic Doses of Benchmark Multi-Walled Carbon Nanotubes towards Macrophages and Airway Epithelial Cells*. Di Cristo L, Bianchi MG, **Chiu M**, Taurino G, Donato F, Garzaro G, Bussolati O, Bergamaschi E. Nanomaterials (Basel). 2019, Jul 6;9(7): E982. **(IF 2019: 4.324)**



8.  *$\gamma$ -Glutamyltransferase enzyme activity of cancer cells modulates L- $\gamma$ -glutamyl-p-nitroanilide (GPNA) cytotoxicity.* Corti A, Dominici S, Piaggi S, Belcastro E, **Chiu M**, Taurino G, Pacini S, Bussolati O, Pompella A. Sci Rep. 2019, Jan 29;9(1):891. **(IF 2019: 3.998)**
9. *Oligodendroglioma Cells Lack Glutamine Synthetase and Are Auxotrophic for Glutamine, but Do not Depend on Glutamine Anaplerosis for Growth.* **Chiu M**, Taurino G, Bianchi MG, Ottaviani L, Andreoli R, Ciociola T, Lagrasta CAM, Tardito S, Bussolati O. Int J Mol Sci. 2018, 19(4), 1099. **(IF 2018: 4.183) (IF 2019: 4.556)**
10. *Lipopolysaccharide Adsorbed to the Bio-Corona of TiO<sub>2</sub> Nanoparticles Powerfully Activates Selected Pro-inflammatory Transduction Pathways.* Bianchi MG, Allegri M, **Chiu M**, Costa AL, Blosi M, Ortelli S, Bussolati O, Bergamaschi E. Front Immunol. 2017, Aug 3;8:866. **(IF 2017: 5.811) (IF 2019: 5.085)**
11. *GPNA inhibits the sodium-independent transport system L for neutral amino acids.* **Chiu M**, Sabino C, Taurino G, Bianchi MG, Andreoli R, Giuliani N, Bussolati O. Amino Acids. 2017, Aug;49(8):1365-1372. **(IF 2017:2.906) (IF 2019: 3.063)**
12. *The potential of inhibiting glutamine uptake as a therapeutic target for multiple myeloma.* Giuliani N, **Chiu M**, Bolzoni M, Accardi F, Bianchi MG, Toscani D, Aversa F, Bussolati O. Expert Opin Ther Targets. 2017, 21(3): 231-234. **(IF 2017: 4.598) (IF 2019: 5.473)**
13. *Glutamine dependence and PIK3CA mutations in colon-rectal cancer cells: ATF4 enters the stage.* Giuliani N, **Chiu M**, Bolzoni M, Bussolati O. Transl Cancer Res. 2016, 5: S885-S888. **(IF 2016: 1.167) (IF 2019: 0.986)**
14. *Dependence on glutamine uptake and glutamine addiction characterize myeloma cells: a new attractive target.* Bolzoni M\*, **Chiu M\***, Accardi F\*, Vescovini R, Airolidi I, Storti P, Todoerti K, Agnelli L, Missale G, Andreoli R, Bianchi MG, Allegri M, Barilli A, Nicolini F, Cavalli A, Costa F, Marchica V, Toscani D, Mancini C, Martella E, Dall'Asta V, Donofrio G, Aversa F, Bussolati O, Giuliani N. Blood. 2016, Aug 4;128(5):667-79. **\*Co-First Author. (IF 2016: 13.164) (IF 2019: 17.794)**
15. *Shape-Related Toxicity of Titanium Dioxide Nanofibres.* Allegri M, Bianchi MG, **Chiu M**, Varet J, Costa AL, Ortelli S, Blosi M, Bussolati O, Poland CA, Bergamaschi E. Plos ONE. 2016, Mar 21;11(3):e0151365 **(IF 2016: 2.806) (IF 2019: 2.740)**
16. *Glutamine depletion hinders the growth of human Hepatocellular Carcinoma xenografts.* **Chiu M**, Tardito S, Pillozzi S, Arcangeli A, Armento A, Uggeri J, Missale G, Bianchi MG, Barilli A, Dall'Asta V, Campanini N, Silini EM, Fuchs J, Armeanu-Ebinger S, Bussolati O. Brit J Cancer. 2014, 111(6):1159-67 **(IF 2014: 4.836) (IF 2019: 5.791)**
17. *Changes in the expression of the glutamate transporter EAAT3/EAAC1 in health and disease.* Bianchi MG, Bardelli D, **Chiu M**, Bussolati O. Cell Mol Life Sci. 2014, 71(11):2001-15. **(IF 2014: 5.808) (IF 2019: 6.496)**

18. *hERG1 channels modulate integrin signaling to trigger angiogenesis and tumor progression in colorectal cancer.* Crociani O, Zanieri F, Pillozzi S, Lastraioli E, Stefanini M, Fiore A, Fortunato A, D'Amico M, Masselli M, De Lorenzo E, Gasparoli L, **Chiu M**, Bussolati O, Becchetti A, Arcangeli A. Sci Rep. 2013, 3:3308 (IF 2013: 5.078) (IF 2019: 3.998)
19. *Asparagine levels in the bone marrow of patients with acute lymphoblastic leukemia during asparaginase therapy."* LETTER. **Chiu M**, Franchi-Gazzola R, Bussolati O, D'Amico G, Dall'Acqua F, Rizzari C. Pediatric Blood & Cancer. 2013, 60(11):1915. (IF 2013: 2.562) (IF 2019: 2.355)
20. *Valproic acid induces the glutamate transporter EAAT3 in human oligodendrogloma cells.* Bianchi MG, Franchi-Gazzola R, Reia L, Allegri M, Uggeri J, **Chiu M**, Sala R, Bussolati O. Neuroscience. 2012, 277:260-70 (IF 2013: 3.122) (IF 2019: 3.056)
21. *Glutamine stimulates mTORC1 independent of the cell content of essential amino acids.* **Chiu M**, Tardito S, Barilli A, Bianchi MG, Dall'Asta V, Bussolati O. Amino Acids. 2012, 43(6):2561-2567 (IF 2012:3.914) (IF 2019: 3.063)
22. *The non-proteinogenic amino acids L:-methionine sulfoximine and DL:-phosphinothricin activate mTOR.* Tardito S, **Chiu M**, Franchi-Gazzola R, Dall'asta V, Comi P, Bussolati O. Amino Acids. 2012,42(6):2507-12. (IF 2012:3.914) (IF 2019: 3.063)
23. *L-Asparaginase and Inhibitors of Glutamine Synthetase Disclose Glutamine Addiction of  $\beta$ -Catenin-Mutated Human Hepatocellular Carcinoma Cells.* Tardito S, **Chiu M**, Uggeri J, Zerbini A, Da Ros F, Dall'asta V, Missale G, Bussolati O. Curr Cancer Drug Targets. 2011;11(8):929-43. (IF 2011:4.327) (IF 2019: 2.912)

## CAPITOLI DI MONOGRAFIE

1. *Evaluation of potential engineered nanomaterials impacts on human health: from risk for workers to impact on consumers.* BOOK-CHAPTER. Bianchi MG, Bussolati O, **Chiu M**, Taurino G, Bergamaschi E. Exposure to engineered nanomaterials in the environment on consumers. 2019, Chapter-10 p. 263-287. ISBN: 9780128148358, doi: 10.1016/B978-0-12-814835-8.00010-8.

## ATTI CONGRESSUALI

### Atti Congressuali Pubblicati in Peer-Reviewed Journals

1. *Glutamine Depletion By Addicted Myeloma Cells Inhibits Osteoblastic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Limiting Asparagine Availability: A Possible New Mechanism for Myeloma Bone Disease.* **M Chiu**, D Toscani, P Storti, G Taurino, E Vicario, O Bussolati, N Giuliani. 61st ASH Annual Meeting & Exposition. December 7-10, 2019. Orlando (FL, USA). Blood (2019) 134 (Supplement 1): 4339

2. *[18 f]-( 2S , 4R )-4-Fluoroglutamine As a New Positron Emission Tomography Tracer in Multiple Myeloma*. N Giuliani, S Valtorta, **M Chiu**, D Toscani, A Sartori, A Coliva, A Brevi, S Battaglia, E Vicario, G Taurino, M Grioni, F Ferlenghi, L Ruffini, F Vacondio, F Zanardi, M Bellone, RM Moresco, O Bussolati. 61st ASH Annual Meeting & Exposition. December 7-10, 2019. Orlando (FL, USA). Blood (2019) 134 (Supplement 1): 5542
3. *Glutamine addiction of myeloma cells shapes the metabolic features of the bone microenvironment and impairs osteoblast differentiation*. D Toscani, **M Chiu**, E Vicario, G Taurino, F Accardi, O Bussolati and N Giuliani. 17<sup>th</sup> International Myeloma Workshop. September 12-15, 2019. Boston (MA, USA). Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia Volume 19 Issue 10 Page E37
4. *Metabolic reprogramming in myeloma cells and bone marrow microenvironment: role of glutamine*. Giuliani N, Toscani D, **Chiu M**, Bolzoni M, Accardi F, Aversa F, Bussolati O. Haematologica Volume 103 Page S9-S10 Published 2018
5. *Myeloma-Induced Alterations of Glutamine Metabolism Impair Bone Microenvironment Niche in Multiple Myeloma Patients*. D Toscani, **M Chiu**, G Taurino, E Vicario, V Marchica, F Accardi, B Dalla Palma, P Storti, G Donofrio, O Bussolati, N Giuliani. 60th ASH Annual Meeting & Exposition. December 1-4, 2018 San Diego (CA), USA. Blood (2018) 132 (Supplement 1): 4481.
6. *Glutamine synthetase-negative multiple myeloma cells secrete glutamate and shape the bone marrow niche*. **M Chiu**, D Toscani, G Taurino, F Accardi, N Giuliani and O Bussolati. International workshop NO-CANCER 2018. October 28-30, 2018 Novara, Italy. J Cancer Metastasis Treat 2019;5:5. Oral presentation
7. *The metabolic microenvironment imposed by Glutamine Synthetase-negative multiple myeloma cells shapes the bone marrow niche*. **M Chiu**, D Toscani, M Bolzoni, G Taurino, F Accardi, N Giuliani and O Bussolati. 4<sup>th</sup> Joint Meeting of Pathology and Laboratory Medicine. October 23-25, 2018 Aci Castello (CT), Italy. JBRHA 2018, 32(4)S1:58. Oral presentation
8. *Autophagy and Glutamine Synthetase Induction Sustain ALL Blast Resistance to L-Asparaginase in Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells*. **M Chiu**, D Bardelli, G Taurino, E Dander, MG Bianchi, P Mirandola, C Carubbi, G D'Amico, C Rizzari, O Bussolati. Experimental Biology 2017, Chicago (IL, USA), April 22-26, 2017. Faseb Journal 2017, 31 (Suppl 1):809.8
9. *LPS adsorption to titanium dioxide nanoparticles shifts the pro-inflammatory transduction pathways triggered by the endotoxin: a bio-mimetic effect of the complex*. MG Bianchi, M Allegri, AL Costa, M Blosi, S Ortelli, A Pagliaro, **M Chiu**, E Bergamaschi, O Bussolati. 3rd Joint Meeting of Pathology and Laboratory Medicine. October 4-6, 2016 Montesilvano (PE), Italy. Am J Pathol 2016, 186(Suppl):S11, Abstract C12
10. *Multiple Glutamine Transporters Sustain the Growth of Glutamine Synthetase Negative Human Oligodendrogloma Cells*. **M Chiu**, C Sabino, M Allegri, MG Bianchi, O Bussolati. Experimental Biology 2016, San Diego (CA, USA) April 2-6, 2016. The FASEB Journal vol. 30 no. 1 Supplement 1099.16

11. *High ASCT2 activity as a marker of extracellular glutamine dependence in ammoniagenic multiple myeloma cell lines.* **M Chiu**, M Bolzoni, F Accardi, G Missale, MG Bianchi, A Barilli, N Giuliani and O Bussolati. 14th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. August 3-7, 2015, Wien. Amino Acids 2015 Aug 47 (8):1621 **Oral presentation**
12. *Induction of the glutamate transporter EAAT3/EAAC1 in oligodendroglial cells: possible implications for cytoprotection in demyelinating conditions.* MG Bianchi, F Cavaliere, C Matute Almagu, M Allegri, **M Chiu**, S Amor, P van der Valk, H Kagechika, O Bussolati. 14th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins. August 3-7, 2015, Wien. Amino Acids 2015 Aug 47 (8):1620
13. *Ammonium Production And Glutamine-Addiction Of Myeloma Cells: New Attractive Targets In Multiple Myeloma.* F Accardi, **M Chiu**, M Bolzoni, P Storti, K Todoerti, L Agnelli, M Ferrari, G Missale, F Aversa, O Bussolati and N Giuliani. 56th ASH Annual Meeting & Exposition. December 6-9, 2014 Moscone Center, San Francisco, CA. Blood (2014) 124 (21): 2067.
14. *Drug-induced glutamine depletion hinders the growth of  $\beta$ -catenin mutated human liver cancer xenografts.* **M Chiu**, S Tardito, S Pillozzi, A Arcangeli, N Campanini, EM Silini, O Bussolati. Experimental Biology 2013, Boston (MA, USA) April 20-24, 2013. FASEB J April 9, 2013 27:387.9. **Oral presentation**
15.  *$\beta$ -catenin mutated human Hepatocellular Carcinoma (HCC) cells show features of glutamine addiction.* **M Chiu**, S Tardito, R Franchi-Gazzola, M Bianchi, L Ottaviani, J Uggeri, A Arcangeli, S Pillozzi, O Bussolati. 1st Joint Meeting of Pathology and Laboratory Diagnostics, 2012 September 12-15, Udine, Italy. Am J Pathol 2012, 81(Suppl):S1 Abstract NAMT7 **Oral presentation**
16. *Valproic acid induces the expression of the EAAT3 glutamate transporter in human oligodendroglioma cells.* MG Bianchi, L Reia, M Allegri, R Sala, **M Chiu**, R Franchi-Gazzola, J Uggeri and O Bussolati. 16th Congress of the EFNS, 2012 Stockholm, (Sweden). European Journal of Neurology 19 (Suppl.1), 90-457. Abstract p1699:
17. *Glutamine Synthetase plays a dual role in the dependence of human cancer cells on glutamine.* **M Chiu**, S Tardito, R Franchi-Gazzola, MG Bianchi, J Uggeri, O Bussolati. Experimental Biology 2012, San Diego (CA, USA), April 21-25, 2012. FASEB J March 29, 2012 26:145.18
18. *Hepatocellular carcinoma cells with mutated beta-catenin are glutamine addicted: targeting amino acid metabolism for a novel therapeutic approach.* S Tardito, **M Chiu**, F Da Ros, J Uggeri, V Dall'Asta, A Zerbini, G.C. Gazzola, G Missale, O Bussolati. XXX Congresso Nazionale della Società Italiana di Patologia. Fisciano and Salerno, October 14-17, 2010. American Journal of Pathology, October 2010, Volume 177, Supplement.

### **Altri atti Congressuali**

19. *Myeloma-Induced Glutamine Depletion Inhibits Osteoblast Differentiation by Limiting Asparagine Availability: a Possible Metabolic Mechanism for Bone Lesions.* **M Chiu**, D Toscani, R Andreoli, G Taurino, V Marchica, P Storti, M Bianchi, N Giuliani, and O Bussolati. 2nd AMP Europe 2020 Congress in conjunction with 35th Congress of the Italian Society of Pathology and Translational Medicine (SIPMeT). May 11-13, 2020. Milan (Italy) (Postponed due to COVID-19 to June 2021).
20. *Multiple myeloma cells hijack Glutamine needed for osteoblast differentiation: a possible mechanism for osteolytic bone lesions.* **M Chiu**, D Toscani, G Taurino, E Vicario, F Accardi, N Giuliani, O Bussolati. SIPMeT Young Scientist Meeting. September 13-14, 2019 Florence (Italy)
21. *Acute lymphoblastic leukemia resistance to asparaginase depends on the metabolic support by bone marrow mesenchymal stromal cells.* G Taurino, **M Chiu**, E Dander, D Bardelli, R Andreoli, MG Bianchi, C Carubbi, G Pozzi, P Mirandola, C Rizzari, S Tardito, G D'amico, O Bussolati. SIPMeT Young Scientist Meeting. September 13-14, 2019 Florence (Italy).
22. *The glutamine addiction of multiple myeloma cells shapes the metabolic microenvironment of the bone marrow niche impairing osteoblastic differentiation.* **M Chiu**, D Toscani, G Taurino, E Vicario, F Accardi, N Giuliani and O Bussolati. 31<sup>st</sup> Pezcoller Symposium. June 17-18, 2019 Trento (Italy)
23. *Lack of Glutamine Synthetase Marks Glutamine Auxotrophy of Human Oligodendroglioma Cells.* **M Chiu**, C Sabino, R Andreoli, G Taurino, MG Bianchi, O Bussolati. 3rd Joint Meeting of Pathology and Laboratory Medicine. October 4-6, 2016 Montesilvano (PE), Italy. **Awarded as best oral presentation.**
24. *Glutamine Addiction and low Expression of Glutamine Synthetase underlie Glutamine Dependence of Human Multiple Myeloma Cells: a New Attractive Therapeutic Strategy.* **M Chiu**, M Bolzoni, F Accardi, C Sabino, MG Bianchi, R Andreoli, R Vescovini, I Airolidi, G Missale, N Giuliani and O Bussolati. 3rd Joint Meeting of Pathology and Laboratory Medicine. October 4-6, 2016 Montesilvano (PE), Italy
25. *Hyperammonemia and Lack of Glutamine Synthetase are Markers of Glutamine Dependence in Multiple Myeloma Cells.* **M Chiu**, F Accardi, M Bolzoni, P Storti, M Ferrari, G Missale, F Aversa, N Giuliani and O Bussolati. Keystone Symposia, Integrating Metabolism and Tumor Biology. January 13-18, 2015, Vancouver, Canada
26. *L-Asparaginase impairs the growth of liver cancer xenografts.* **M Chiu**, S Tardito, A Armento, S Pillozzi, A Arcangeli, N Campanini, EM Silini, O Bussolati. Abcd meeting, Cell Biology of Disease: Cancer. November 28-29, 2014, Parma, Italy. **Oral presentation**
27. *Human Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells Adapt to L-Asparaginase through Autophagy and Glutamine Synthetase Induction.* **M Chiu**, D Bardelli, G D'Amico, L Ottaviani, F Dell'Acqua, C Rizzari, O Bussolati. Submitted to 2nd Joint Meeting of Pathology and Laboratory Diagnostics. September 17-20, 2014 Palermo, Italy

28. *Pharmacologically induced glutamine depletion is a metabolic approach for the control of liver cancer.* **M Chiu**, S Tardito, A Armento, S Armeanu-Ebinger, S Pillozzi, A Arcangeli, O Bussolati. SipMet Young Scientist Meeting. October 23-24, 2013 Rome, Italy
29. *Human oligodendroglioma cells are sensitive to glutamine deprivation induced by L-Asparaginase.* L Ottaviani, **M Chiu**, D Schioli, A Arcangeli, O Bussolati. ABCD Congress. September 12-14, 2013 Ravenna, Italy
30. *Pharmacologically induced glutamine depletion impairs liver cancer growth.* **M Chiu**, S Tardito, A Armento, D Bardelli, S Pillozzi, A Arcangeli, N Campanini, EM Silini, O Bussolati. 25th Pezcoller Symposium. June 20-22, 2013 Trento, Italy (Awarded as best poster presentation) **Oral and poster presentation**
31. *L-Asparaginase in combination with methionine sulfoximine leads to lethal glutamine shortage in hepatocellular carcinoma cells.* S Tardito, J Uggeri, F Da Ros, **M Chiu**, R Franchi-Gazzola, V Dall'Asta, A Zerbini, G Missale, O Bussolanti. Keystone Symposia: Cell Death Pathways: Apoptosis, Autophagy and Necrosis. March 12-17, 2010 Vancouver, British Columbia, Canada.
32. *The expression of the amino acid transporter SNAT2 is a marker of HCC cells sensitivity to glutamine starvation.* S Tardito, J Uggeri, A Zerbini, F Da Ros, **M Chiu**, R Franchi-Gazzola, V Dall'Asta, G Missale, O Bussolati. Ion Channels and Cancer. March 3-6, 2010 Florence, Italy.

Data

13/12/2020

Luogo

Parma