



AL MAGNIFICO RETTORE
DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

COD. ID: 5341

Il sottoscritto chiede di essere ammesso a partecipare alla selezione pubblica, per titoli ed esami, per il conferimento di un assegno di ricerca presso:

Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia dell'Università degli Studi di Milano - Unità di Patologia Molecolare all'interno del Dipartimento di Oncologia Sperimentale dell'Istituto Europeo di Oncologia

Responsabile scientifico: Prof. Salvatore Pece

CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI

Cognome	RIGIRACCIOLO
Nome	DAMIANO COSIMO

OCCUPAZIONE ATTUALE

Incarico	Struttura
Visiting Post-Doc	John and Rebecca Moores Cancer Center, University of California San Diego (UCSD), 3855 Health Sciences Dr, La Jolla, CA 92037, USA. Department of Pharmacology, Head: Prof. J. Silvio Gutkind.

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

Titolo	Corso di studi	Università	anno conseguimento titolo
Laurea Magistrale o equivalente	Farmacia	Università della Calabria, UNICAL, Rende, Italia	2014
Specializzazione	-	-	-
Dottorato Di Ricerca	Medicina Traslazionale: basi molecolari delle malattie e applicazioni terapeutiche innovative	Università della Calabria, UNICAL, Rende, Italia	2018
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	ADVANCED

PREMI, RICONOSCIMENTI E BORSE DI STUDIO

anno	Descrizione premio
2019	Best poster presentation at the congress '1st International and 32nd Annual Conference of Italian Association of Cell Cultures (AICC). From single gene analysis to single cell profiling: a new era for genomic medicine, University of Magna Graecia, Catanzaro, Italy. Title: GPER mediated focal adhesion activation (FAK) in triple-negative breast cancer cells.
2017	Best poster presentation at the congress "The Future of Cancer Therapy: "The Genome Editing Era", University of Magna Graecia, Catanzaro, Italy. Title: Targeting systems vulnerabilities in uveal melanoma by CRISPR/Cas9 focal adhesion kinase (FAK) genome editing and therapeutic inhibition.

ATTIVITÀ DI FORMAZIONE O DI RICERCA

descrizione dell'attività:

02/2021-Present: (Post-doc Visiting at John & Rebecca Moores Cancer Center, San Diego, CA, USA): **valutazione del coinvolgimento delle integrine nella progressione del Melanoma Uveale e nel processo di "quiescence" delle cellule di Melanoma Uveale metastatico.** Il progetto di ricerca ha consentito di identificare l'integrina α -V (\square V)/ β -5 (β 5) come principale "gatekeeper" tra le diverse integrine nel processo di attivazione di FAK mediato da Gaq nel Melanoma Uveale. In particolare, e' stato evidenziato che l'inibizione del complesso \square V/ β 5, attraverso un'approccio "ortogonale", determina una significativa: i) riduzione dell'attività di FAK; ii) inibizione dell'attività trascrizionale del pathway Hippo/YAP; iii) riduzione dei processi proliferativi delle cellule di Melanoma Uveale sia in 2D che in 3D. Inoltre, attraverso l'utilizzo di un nuovo "label retention system (H2B-GFP/TdTomato)", e' stato valutato il ruolo delle integrine nel processo di dormancy delle cellule di Melanoma Uveale all'interno del compartimento epatico, che rappresenta la sede preferenziale di metastasi a distanza delle cellule di Melanoma Uveale.

08/2019-Present (Researcher-RTDA, Università della Calabria, Rende, Italia): **ruolo del sistema S100A8/A9-RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products) nel tumore mammario triplo-negativo (TNBC).** L'attività di ricerca ha evidenziato il ruolo dell'asse S100A8/A9-RAGE nei processi di proliferazione e migrazione delle cellule di TNBC. In particolare, attraverso accurate analisi bioinformatiche e meta analysis, e' stato osservato che l'elevata espressione di RAGE e' associata ad una riduzione della sopravvivenza nelle pazienti affette da tumore mammario e che, il sottotipo tumorale mammario di TNBC esprime i piu' alti livelli di espressione di S100A8/A9 e RAGE rispetto agli altri fenotipi di carcinoma mammario. Dal punto di vista molecolare, l'attivazione di RAGE mediata da S100A8/A9 induce l'incremento



della fosforilazione di FAK attraverso un processo di “acto-myosin contractility”. Inoltre, tali risposte inducono un aumento della localizzazione nucleare di YAP con conseguente incremento dell’espressione di specifici geni target. Dal punto di vista biologico, interferendo con il pathway S100A8/A9-RAGE-FAK-YAP e’ stata osservata una notevole riduzione dei processi di crescita e migrazione delle cellule di TNBC, suggerendo di poter considerare il suddetto asse molecolare come un potenziale bersaglio terapeutico per il trattamento del TNBC.

04/2018-07/2019 (Post-doc Researcher, Università della Calabria, Rende, Italia): **ruolo dei segnali estrogenici mediati dall’asse GPER-FAK nel carcinoma mammario.** Nel corso dell’attività di ricerca e’ stato investigato il potenziale coinvolgimento di GPER nell’attivazione di FAK mediata dagli estrogeni in cellule di tumore mammario triplo-negativo (TNBC). In particolare, e’ stato dimostrato che gli estrogeni inducono la fosforilazione di FAK e l’incremento dei punti di adesione focale (FAs) attraverso l’interazione con GPER. Inoltre, e’ stato determinato il coinvolgimento di FAK nell’incremento della localizzazione nucleare del fattore trascrizionale STAT3 in risposta al segnale estrogenico mediato da GPER, e che tale effetto, induce l’aumento dell’espressione di specifici geni target. Dal punto di vista biologico e’ stato osservato che l’inibizione farmacologica di FAK riduce significativamente il processo di migrazione delle cellule di TNBC mediato dagli estrogeni attraverso GPER.

01/2016-12/2016 (PhD Visiting at John & Rebecca Moores Cancer Center, San Diego, CA, USA): **identificazione attraverso “synthetic lethal gene interaction networks” di “novel druggable therapeutic targets” per il trattamento del Melanoma Uveale.** L’attività di ricerca ha portato all’identificazione di FAK (Focal Adhesion Kinase) come potenziale bersaglio farmacologico per il trattamento del Melanoma Uveale. In particolare, e’ stato dimostrato il meccanismo molecolare attraverso cui il recettore accoppiato a proteina G-alpha q (oncogenic driver mutated in ~ 50% of UM patients) induce l’attivazione di FAK. Successivamente, e’ stato dimostrato il coinvolgimento di FAK nella regolazione di Hippo/YAP pathway mediata da Gαq. Dal punto di vista traslazionale, e’ stato osservato che l’inibizione di FAK attraverso l’utilizzo di specifici inibitori farmacologici e/o mediante Crispr-Cas9 genome editing, riduce significativamente la crescita tumorale in modelli animali di Melanoma Uveale.

11/2014-02/2018 (PhD student, Università della Calabria, Rende, Italia): **meccanismi molecolari coinvolti dal recettore estrogenico di membrana GPER nello sviluppo e nella progressione del carcinoma mammario.** Il percorso scientifico ha consentito di determinare alcuni dei principali meccanismi molecolari innescati da GPER in risposta alla stimolazione con estrogeni e ligandi sintetici selettivi nei processi di crescita e migrazione delle cellule tumorali mammarie. Inoltre, e’ stato anche investigato il ruolo di GPER all’interno del microambiente tumorale mammario attraverso l’utilizzo di fibroblasti carcinoma-associati (CAFs).

ATTIVITÀ PROGETTUALE

Anno	Progetto
2021-2022	Componente dell’unità di ricerca del progetto “Multimodal GNAQ signaling-precision therapy for metastatic uveal melanoma prevention and treatment” , Department of Pharmacology, University of California San Diego, Resp. Prof. J. Silvio Gutkind.
2018-2022	Componente dell’unità di ricerca del progetto finanziato da AIRC dal titolo: “Dissecting novel IGF system-activated transduction pathways toward combination therapeutic approaches in breast cancer” , Resp. Prof. Marcello Maggiolini.
2015-2017	Componente dell’unità di ricerca del progetto finanziato da AIRC dal titolo: “Dissecting the role of G protein estrogen receptor (GPR30/GPER) in breast cancer” , Resp. Prof. Marcello Maggiolini.

TITOLARITÀ DI BREVETTI

Brevetto



-
-

CONGRESSI, CONVEGNI E SEMINARI

Data	Titolo	Sede
22-Aprile-2022	8th Annual C3 Symposium	Department of Pharmacology, University of California San Diego, UCSD
28-Marzo-2022	What can mutational signatures tell us about the causes of cancer?	Moore's Cancer Center, Goldberg Auditorium, UCSD
15-Marzo-2022	SPECIAL SEMINAR: "Novel Syngeneic HNSCC Models for Precision Immune Oncology: The T Cell GPCR Repertoire as Emerging New Targets?"	Moore's Cancer Center, Goldberg Auditorium, UCSD
Febbraio 2021- Giugno 2022	UCSD Pharmacology Seminar Series	Department of Pharmacology, University of California San Diego, UCSD
9-Dicembre-2021	Multimodal Precision Immunotherapy: Co-Targeting Immune-Evasive Oncogenic Signaling Networks and PD-1	Moore's Cancer Center, Goldberg Auditorium, UCSD
9-Novembre-2021	2021 Moore's Cancer Center Delivering Discoveries Virtual Scientific Retreat	Virtual Seminar
7-Giugno-2021	Cancer rearranges the rules in tissue building blocks. A new class of targets for therapy?	Virtual Seminar
1/2-Ottobre-2019	1st International and 32nd Annual Conference of Italian Association of Cell Cultures (AICC). From single gene analysis to single cell profiling: a new era for genomic medicine.	University of Magna Graecia, Catanzaro, Italy.
23/25-Ottobre-2018	National SIPMeL/SIPMeT Congress.	Catania, Sicily, Italy.
8/9-Giugno-2017	The future of Cancer Therapy: the genome editing era.	University of Magna Graecia, Catanzaro, Italy.



26-Maggio-2016	Pharmacological Sciences Training Program and Department Retreat, Scripps Seaside Forum, UCSD School of Medicine.	San Diego, California, USA.
2/4-Aprile-2016	ASPET 2016, Annual Meeting at Experimental Biology.	San Diego Convention Center, California, USA.
6/8-Maggio-2015	Novel mechanisms of signal transduction involved in cancer chemoresistance: focus on IGF signaling integration and cross-talk.	University Campus "S. Venuta"- Catanzaro, Italy. Lecture Hall G3.

PUBBLICAZIONI

Libri

Articoli in preparation

Integrin $\alpha 5 \beta 1$ is a gatekeeper in GNAQ-regulating FAK-YAP signature in Uveal Melanoma. **Rigiracciolo DC**, Smith Q, Andrade M, Faraji F, Arang N, Lubrano S, Kim D, Yang J, Pece S, Gutkind JS. *In preparation*.

High throughput chemogenetic drug screening reveals systems vulnerabilities in the druggable landscape of GNAQ-mutant uveal melanoma. Arang N, Ceribelli M, **Rigiracciolo DC**, Lubrano S, Saddawi-Konefka R, Kim D, Wang Z, Molinolo A, Thomas C, Alessi D, Yang J, Gutkind JS. *In preparation*.

Whole genome CRISPR screening identifies PI3K/AKT as a major downstream component of the oncogenic GNAQ-FAK signaling circuitry. Arang N, Lubrano S, **Rigiracciolo DC**, Mali P, Gutkind JS. *J Biol Chem*, 2022. *In preparation*.

Articoli su riviste

Focal Adhesion Kinase (FAK)-Hippo/YAP transduction signaling mediates the stimulatory effects exerted by S100A8/A9-RAGE system in triple-negative breast cancer (TNBC). **Rigiracciolo DC**, Nohata N, Lappano R, Cirillo F, Talia M, Adame-Garcia SR, Arang N, Lubrano S, De Francesco EM, Belfiore A, Gutkind JS, Maggiolini M. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022. 41(1):193.

Metformin counteracts stimulatory effects induced by insulin in primary breast cancer cells. Scordamaglia D, Cirillo F, Talia M, Santolla MF, **Rigiracciolo DC**, Muglia L, Zicarelli A, De Rosis S, Giordano F, Miglietta AM, De Francesco EM, Vella V, Belfiore A, Lappano R, Maggiolini M. *Journal of Translational Medicine*, 2022. 20(1):263.

G-Protein-Coupled Estrogen Receptor Expression in Rat Uterine Artery Is Increased by Pregnancy and Induces Dilation in a Ca²⁺ and ERK1/2 Dependent Manner. Tropea T, **Rigiracciolo D**, Esposito M, Maggiolini M, Mandala' M. *Int. J. Mol. Sci*. 2022, 23(11), 5996.

Assessment of androgen receptor, IGF-IR and insulin receptor expression in male patients with severe peripheral artery disease. Andreucci M*, **Rigiracciolo DC***, Bracale UM, Ielapi N, Provenzano M, D'luorno D, Michael A, Mastroberto P, Serraino GF, Maggiolini M, Serra R. *Heliyon*. 2022. 8(1):e08756. *these authors contributed equally to this study and shared first co-authorship.

Estrogen receptor variant ER α 46 and insulin receptor drive in primary breast cancer cells growth effects and interleukin 11 induction prompting the motility of cancer-associated fibroblasts. Cirillo F, Pellegrino M, Talia M, Perrotta ID, **Rigiracciolo DC**, Spinelli A, Scordamaglia D, Muglia L, Guzzi R, Miglietta AM, De Francesco EM, Belfiore A, Maggiolini M, Lappano R. *Clin Transl Med*. 2021. 11(11):e516.

Focal Adhesion Kinase Fine Tunes Multifaced Signals toward Breast Cancer Progression. **Rigiracciolo DC**, Cirillo F, Talia M, Muglia L, Gutkind JS, Maggiolini M, Lappano R. *Cancers (Basel)*. 2021. 13(4):645.

The IL1 β -IL1R signaling is involved in the stimulatory effects triggered by hypoxia in breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts (CAFs). Lappano R, Talia M, Cirillo F, **Rigiracciolo DC**, Scordamaglia D, Guzzi R, Miglietta AM, De Francesco EM, Belfiore A, Sims AH, Maggiolini M. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020. 39(1):153.



IGF-1/IGF-1R/FAK/YAP Transduction Signaling Prompts Growth Effects in Triple-Negative Breast Cancer (TNBC) Cells. Rigiracciolo DC* , Nohata N, Lappano R, Cirillo F, Talia M, Scordamaglia D, Gutkind JS, Maggiolini M. <i>Cells</i> . 2020. 9(4):1010.
Cancer associated fibroblasts: role in breast cancer and potential as therapeutic targets. Lappano R*, Rigiracciolo DC* , Belfiore A, Maggiolini M, De Francesco EM. <i>Expert Opin Ther Targets</i> . 2020. 24(6):559-572. <i>*these authors contributed equally to this study and shared first co-authorship.</i>
The G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) Expression Correlates with Pro-Metastatic Pathways in ER-Negative Breast Cancer: A Bioinformatics Analysis. Talia M, De Francesco EM, Rigiracciolo DC , Muoio MG, Muglia L, Belfiore A, Maggiolini M, Sims AH, Lappano R. <i>Cells</i> . 2020. 9(3):622.
GPER Mediates a Feedforward FGF2/FGFR1 Paracrine Activation Coupling CAFs to Cancer Cells toward Breast Tumor Progression. Santolla MF, Vivacqua A, Lappano R, Rigiracciolo DC , Cirillo F, Galli GR, Talia M, Brunetti G, Miglietta AM, Belfiore A, Maggiolini M. <i>Cells</i> , 2019. 8(3).
A Platform of Synthetic Lethal Gene Interaction Networks Reveals that the GNAQ Uveal Melanoma Oncogene Controls the Hippo Pathway through FAK. Feng X, Arang N, Rigiracciolo DC , Lee JS, Yeerna H, Wang Z, Lubrano S, Kishore A, Pachter JA, König GM, Maggiolini M, Kostenis E, Schlaepfer DD, Tamayo P, Chen Q, Ruppini E, Gutkind JS. <i>Cancer Cell</i> , 2019. 35:457-472.
Focal adhesion kinase (FAK) activation by estrogens involves GPER in triple-negative breast cancer cells. Rigiracciolo DC , Santolla MF, Lappano R, Vivacqua A, Cirillo F, Galli GR, Talia M, Muglia L, Pellegrino M, Nohata N, Di Martino MT, Maggiolini M. <i>J Exp Clin Cancer Res</i> , 2019. 38(1):58.
miR-338-3p is Regulated by Estrogens through GPER in Breast Cancer Cells and Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs). Vivacqua A, Sebastiani A, Miglietta AM, Rigiracciolo DC , Cirillo F, Galli GR, Talia M, Santolla MF, Lappano R, Giordano F, Panno ML, Maggiolini M. <i>Cells</i> , 2018. 7(11).
Notch1 Mediates Preconditioning Protection Induced by GPER in Normotensive and Hypertensive Female Rat Hearts. Rocca C, Femminò S, Aquila G, Granieri MC, De Francesco EM, Pasqua T, Rigiracciolo DC , Fortini F, Cerra MC, Maggiolini M, Pagliaro P, Rizzo P, Angelone T, Penna C. <i>Front Physiol</i> , 2018. 9:521.
miR-221 stimulates breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts (CAFs) Through selective interference with the A20/c-Rel/CTGF signaling. Santolla MF, Lappano R, Cirillo F, Rigiracciolo DC , Sebastiani A, Abonante S, Tassone P, Tagliaferri P, Di Martino MT, Maggiolini M, Vivacqua A. <i>J Exp Clin Cancer Res</i> , 2018. 37:94.
GPER is involved in the regulation of the estrogen-metabolizing CYP1B1 enzyme in breast cancer. Cirillo F, Pellegrino M, Malivindi R, Rago V, Avino S, Muto L, Dolce V, Vivacqua A, Rigiracciolo DC , De Marco P, Sebastiani A, Abonante S, Nakajima M, Lappano R, Maggiolini M. <i>Oncotarget</i> , 2017. 8:106608-106624.
The lauric acid-activated signaling prompts apoptosis in cancer cells. Lappano R, Sebastiani A, Cirillo F, Rigiracciolo DC , Galli GR, Curcio R, Malaguarnera R, Belfiore A, Cappello AR, Maggiolini M. <i>Cell Death Discov</i> , 2017. 18;3:17063.
Protective role of GPER agonist g-1 on cardiotoxicity induced by doxorubicin. De Francesco EM, Rocca C, Scavello F, Amelio D, Pasqua T, Rigiracciolo DC , Scarpelli A, Avino S, Cirillo F, Amodio N, Cerra MC, Maggiolini M, Angelone T. <i>J Cell Physiol</i> , 2016. 232:1640-1649.
Stimulatory actions of IGF-1 are mediated by IGF-1R cross talk with GPER and DDR1 in Mesothelioma and lung cancer cells. Avino S, De Marco P, Cirillo F, Santolla MF, De Francesco EM, Perri MG, Rigiracciolo DC , Dolce V, Belfiore A, Maggiolini M, Lappano R, Vivacqua A. <i>Oncotarget</i> , 2016. 7:52710-52728.
GPER, IGF-1R, and EGFR transduction signaling are involved in the stimulatory effects of Zinc in breast cancer cells and cancer-associated fibroblasts. Pisano A, Santolla MF, De Francesco EM, De Marco P, Rigiracciolo DC , Perri MG, Vivacqua A, Abonante S, Cappello AR, Dolce V, Belfiore A, Maggiolini M, Lappano R. <i>Mol Carcinog</i> , 2017. 56:580-593.
Estrogens receptors and chronic venous disease. Serra R, Gallelli L, Perri P, De Francesco EM, Rigiracciolo DC , Mastroberto P, Maggiolini M, de Franciscis S. <i>Eur J Vasc Endovasc Surg</i> , 2016. 52:114-118.
Recent advances on the role of G-protein-coupled receptors in hypoxia mediated Signaling. Lappano R, Rigiracciolo DC , De Marco P, Avino S, Cappello AR, Rosano C, Maggiolini M, De Francesco EM. <i>AAPS Journal</i> , 2016. 18:305-310.



GPER is involved in the stimulatory effects of aldosterone in breast cancer cells and breast-tumor derived endothelial cells. **Rigiracciolo DC**, Scarpelli A, Lappano R, Pisano A, Santolla MF, Avino S, De Marco P, Bussolati B, Maggiolini M, De Francesco EM. *Oncotarget*, 2016. 7:94-111.

Pregnancy augments G-protein estrogen receptor (GPER)-induced vasodilation in rat Uterine arteries via the nitric oxide – cGMP-signaling pathway. Tropea T, De Francesco EM, **Rigiracciolo DC**, Maggiolini M, Wareing M, Osolo G, Mandala M. *Plos One*, 2015. 10:e0141997.

Copper activates HIF-1 α /GPER/VEGF signaling in cancer cells. **Rigiracciolo DC**, Scarpelli A, Lappano R, Pisano A, Santolla MF, De Marco P, Cirillo F, Cappello AR, Dolce V, Belfiore A, Maggiolini M, De Francesco EM. *Oncotarget*, 2015. 6:34158-34177.

SIRT1 is involved in oncogenic signaling mediated by GPER in breast cancer. Santolla MF, Avino S, Pellegrino M, De Francesco EM, De Marco P, Vivacqua A, Cirillo F, **Rigiracciolo DC**, Scarpelli A, Abonante, Maggiolini M. *Cell Death & Diseases*, 2015. 6:e1834.

Atti di convegni

-

ALTRE INFORMAZIONI

Competenze tecniche di laboratorio (Technical skills)

Cell culture, DNA and RNA extraction and purification, Gene amplification, Electrophoretic assay, Immunocytochemistry, Gene silencing, Spectrophotometric and Fluorimetric evaluation of enzymatic activity, Migration assay, Cell Death assay, Proliferation assay, Methylcellulose growth assay, Adhesion and cell attachment assays, Immunofluorescence assay, In vitro angiogenesis assay, Crispr/Cas9 genome editing, Generation of stable cell lines over-expressing and/or lacking genes through lentivirus system, Xenograft tumor growth in animal models also including syngenic models, Intra-splenic injection in animal models to induce liver metastasis development, Acknowledgment of different public available bioinformatics tools.

Altre competenze

Ottime capacita' di lavorare su diversi progetti di ricerca con autonomia. Buone capacita' organizzative e di integrazione all'interno di gruppi di ricerca come testimoniato dalla duplice esperienza all'estero. Ottime capacita' di sintesi e di presentazione di report/dati scientifici.

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.

RICORDIAMO che i curricula **SARANNO RESI PUBBLICI sul sito di Ateneo** e pertanto si prega di non inserire dati sensibili e personali. Il presente modello è già pre-costruito per soddisfare la necessità di pubblicazione senza dati sensibili.

Si prega pertanto di **NON FIRMARE** il presente modello.

Luogo e data: **San Diego, California, USA** **14-6-2022**