



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Curriculum vitae

**AL MAGNIFICO RETTORE
DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO**

COD. ID: 5365

Il sottoscritto chiede di essere ammesso a partecipare alla selezione pubblica, per titoli ed esami, per il conferimento di un assegno di ricerca presso il Dipartimento di ONCOLOGIA ED EMATO-ONCOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Responsabile scientifico: PROF. PIER PAOLO DI FIORE
IRENE SCHIANO LOMORIELLO

CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI

Cognome	SCHIANO LOMORIELLO
Nome	IRENE

OCCUPAZIONE ATTUALE

Incarico	Struttura
COLLABORATORE Nel gruppo di ricerca del Prof. Pier Paolo di Fiore e della Prof.ssa Sara Sigismund	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA, Milano (Italia)

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

Titolo	Corso di studi	Università	anno conseguimento titolo
Laurea Magistrale o equivalente	LAUREA MAGISTRALE IN BIOLOGIA (LM-6)	UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"	2013
Specializzazione			
Dottorato Di Ricerca	DOTTORATO DI RICERCA IN MEDICINA DEI SISTEMI (CURRICULUM ONCOLOGIA MOLECOLARE)	FONDAZIONE SEMM (SCUOLA EUROPEA DI MEDICINA MOLECOLARE) UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO e UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI	2019
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	MADRELINGUA
FRANCESCE	BUONO
TEDESCO	ELEMENTARE

PREMI, RICONOSCIMENTI E BORSE DI STUDIO

anno	Descrizione premio
2018	AIRC FELLOWSHIP "LOVE DESIGN" per la durata di 3 anni
2014	BORSA DI STUDIO PER IL DOTTORATO DI RICERCA PRESSO FONDAZIONE SEMM (SCUOLA EUROPEA DI MEDICINA MOLECOLARE) per la durata di 4 anni

ATTIVITÀ DI FORMAZIONE O DI RICERCA

Nel 2011 ho iniziato la mia attività di ricerca come testista triennale presso il laboratorio di Genetica Molecolare coordinato dalle Prof.sse Girolama La Mantia e Viola Calabrò (Università degli Studi di Napoli "Federico II"). Durante questo periodo ho avuto il mio primo approccio allo studio di oncogeni ed oncosoppressori, alla ricerca sperimentale e all'utilizzo delle tecniche di biologia cellulare e biochimica più comuni, quali coltivazione di linee cellulari eucariotiche immortalizzate, tecniche di trasfezione di DNA plasmidico e di tecniche di estrazione e di analisi di proteine: SDS-PAGE, Western Blotting, Immunoprecipitazione e Co-Immunoprecipitazione. In particolare, ho partecipato ad uno studio per validare l'interazione tra le oncoproteine YB-1 e l'isoforma $\Delta Np63\alpha$ nella linea cellulare di cheratinociti immortalizzati HaCaT mediante saggio di co-immunoprecipitazione.

Durante il mio tirocinio di tesi magistrale tra fine 2012 e fine 2013 ho approfondito lo studio iniziato durante la tesi triennale presso il laboratorio di Genetica Molecolare coordinato dalle Prof.sse Girolama La Mantia e Viola Calabrò (Università degli Studi di Napoli "Federico II"). In particolare, ho svolto una caratterizzazione funzionale della interazione tra le oncoproteine YB-1 e l'isoforma $\Delta Np63\alpha$ precedentemente identificata, nella regolazione della proliferazione e del differenziamento dei cheratinociti. A tale scopo ho ampliato la mia conoscenza delle tecniche di biologia cellulare, molecolare e biochimica, apprese precedentemente, in particolare estendendo le tecniche di coltivazione di linee cellulari eucariotiche a diverse linee cellulari di carcinoma squamoso (SCC011, SCC022, A431) e le tecniche di transfezioni transienti a *small interfering* RNA per silenziamento genico. Inoltre ho perfezionato le tecniche biochimiche di estrazione (ad es. mediante frazionamento cellulare nucleo-citoplasma) e di analisi di proteine e ho appreso tecniche di biologia molecolare di estrazione di DNA e RNA ed analisi mediante retro-trascrizione, PCR, Real Time qPCR e di amplificazione ed estrazione di DNA plasmidico in cellule competenti *E.coli*. Lo studio svolto ha contribuito ad una pubblicazione nel 2015 sulla rivista scientifica Journal of Cell Physiology intitolato "*Y-Box binding protein-1 is part of a complex molecular network linking $\Delta Np63\alpha$ to the PI3K/AKT pathway in cutaneous squamous cell carcinoma*", in cui abbiamo evidenziato che il silenziamento genico dell'oncoproteina YB-1 in cheratinociti immortalizzati HaCaT o in cellule di carcinoma squamoso non metastatiche SCC011 porta alla diminuzione dei livelli di $\Delta Np63\alpha$ e alla conseguente attivazione di apoptosi, mentre in cellule altamente metastatiche SCC022 il silenziamento genico dell'oncoproteina YB-1 induce attivazione del *signalling* di PI3K/AKT e l'incremento dei livelli dell'oncoproteina $\Delta Np63\alpha$, promuovendo infine la crescita tumorale.

Durante il 2014 dopo aver conseguito la laurea magistrale sono stata ospite per 6 mesi presso il laboratorio di Ematologia Molecolare coordinato dai Prof. Phil Mason e Monica Bessler, presso il Children's Hospital of Philadelphia (CHOP), Philadelphia (Pennsylvania) [USA]. Durante questo periodo ho partecipato ad uno studio volto ad investigare la presenza di ematopoiesi clonale in pazienti affetti da discheratosi congenita, una telomeropatia congenita caratterizzata da mutazioni in geni coinvolti nel mantenimento della lunghezza dei telomeri, provocando infine insufficienza del midollo osseo e predisposizioni a neoplasie, entrambi causa di mortalità in questi pazienti. A tale scopo ho validato mediante tecniche di PCR e *Sanger Sequencing* le mutazioni somatiche indeterminate precedentemente mediante WES (*whole exome sequencing*), comparando campioni di DNA della linea germinale (derivato da fibroblasti isolati da biopsie della pelle) con DNA isolato da biopsie del midollo osseo per 16 pazienti affetti da discheratosi congenita. Lo studio ha identificato la presenza di espansioni clonali di cellule portatrici di mutazioni somatiche non sinonime, tra cui di particolare rilievo anche la reversione somatica di una mutazione germinale nel gene DKC1 (gene che codifica per la discherina le cui mutazioni sono responsabili per la maggior parte dei casi di discheratosi congenita X-linked), con



conseguente stabilizzazione di *TERC* (componente ad RNA del complesso della telomerasi), che potrebbe portare ad un miglioramento della produzione di cellule ematopoietiche e migliorare la prognosi in tali pazienti. Tale studio, intitolato “*Clonal hematopoiesis in patients with dyskeratosis congenita*”, è stato pubblicato nel 2016 sulla rivista scientifica American Journal of Hematology.

A fine 2014 ho ottenuto una borsa di studio per il dottorato di ricerca presso la fondazione SEMM (Scuola Europea di Medicina Molecolare) sotto la supervisione del Prof. Pier Paolo Di Fiore e della Prof.ssa Sara Sigismund all'Istituto Europeo di Oncologia (IEO). Durante gli anni di dottorato ho arricchito il mio bagaglio di conoscenza di tecniche di biologia cellulare, molecolare e biochimica con tecniche di coltivazione in 3D di cellule epiteliali mammarie immortalizzate e tumorigeniche e di *cancer stem cells* (saggi di mammosfere; saggi di crescita morfogenetici di organoidi su matrigel), Immunofluorescenza, FACS e FACS-sorting, ELISA, tecniche di clonaggio e mutagenesi del DNA, saggi funzionali di endocitosi ed analisi di fenotipi cellulari (*i.e.* analisi di EMT, saggi di migrazione, invasività e proliferazione). Nel dettaglio mi sono occupata dello studio di una proteina endocitica, di nome Epsin3 (EPN3), e del suo ruolo nel cancro al seno. Dati precedenti derivanti da uno studio condotto su pazienti di cancro al seno dell'ospedale IEO avevano mostrato il gene *EPN3* essere amplificato e la proteina overespressa in cancro al seno e che alti livelli di EPN3 fossero correlati a metastasi e prognosi infausta dei pazienti. Per dissezionare il meccanismo molecolare ho overespresso EPN3 in cellule epiteliali mammarie non tumorigeniche MCF10A e analizzato i fenotipi dipendenti da EPN3 in relazione a cellule controllo o cellule overesprimenti EPN1, membro della stessa famiglia endocitica, non overespresso né amplificato nel cancro al seno. In particolare, ho mostrato che le cellule overesprimenti EPN3 vanno incontro a transizione epitelio-mesenchima (EMT), acquisendo proprietà migratorie, invasive ed espandendo la popolazione cellulare “*cancer stem cell-like*”, in maniera simile a cellule overesprimenti TWIST, un noto fattore trascrizionale induttore di EMT. Ho inoltre contribuito a dimostrare che il primo evento alla base di suddetti fenotipi oncogenici è una aumentata endocitosi della proteina E-Caderina, coinvolta nella formazione delle giunzioni aderenti cellula-cellula, e la conseguente traslocazione della proteina β -catenina nel nucleo, responsabile della attivazione trascrizionale dei geni che regolano l'EMT e del TGF β pathway, noto induttore di EMT. In particolare, l'attivazione trascrizionale del ligando TGF β stesso è responsabile dell'instaurarsi di un *feedback loop* positivo, in quanto il TGF β viene secreto e contribuisce ad esacerbare i fenotipi dipendenti da EPN3 di aumentata endocitosi di E-Caderina e di EMT. Dunque, abbiamo scoperto un meccanismo basato su endocitosi capace di generare *feedback loops* che conferiscono proprietà tumorigeniche di plasticità ed invasività alle cellule mammarie, alla base della loro trasformazione neoplastica. Tale studio, intitolato “*A self-sustaining endocytic-based loop promotes breast cancer plasticity leading to aggressiveness and pro-metastatic behavior*”, è stato pubblicato nel 2020 sulla rivista scientifica Nature Communications.

Dal 2019 lavoro come Postdoctoral researcher presso lo stesso gruppo coordinato dal Prof. Pier Paolo Di Fiore e dalla Prof.ssa Sara Sigismund all'IEO. Ho continuato le mie ricerche sulla proteina EPN3, in particolare sto studiando il meccanismo molecolare della endocitosi di E-Caderina indotta da EPN3 (*i.e.* dipendente o indipendente da clatrina e da altri membri proteici dei macchinari endocitici). Inoltre mi sto occupando di identificare la regione minima di EPN3 responsabile dei fenotipi oncogenici che la rende diversa da EPN1 (non oncogenica), dato che le due proteine condividono una simile organizzazione strutturale in domini e una alta similarità nella sequenza amminoacidica. A tale scopo ho creato una serie di mutanti e di proteine chimeriche EPN1-EPN3 che ho overespresso in MCF10A e sto analizzando i fenotipi di endocitosi e EMT in relazione all'overespressione delle proteine *wild type* EPN3 ed EPN1.

Durante questo periodo ho anche collaborato ad altri progetti tra cui una collaborazione con la Prof.ssa Stefania Recalcati nello studio della endocitosi del recettore della transferrina indotta da ferro in cellule di epatocarcinoma HepG2 stimulate con ammonio citrato ferrico (FAC), rivelando un meccanismo non convenzionale di endocitosi indipendente dall'adattatore endocitico AP2 e dal ligando transferrina stesso e dalla ferritina che destina il recettore della transferrina a degradazione lisosomiale in risposta all'eccessivo ferro. Tale studio, intitolato “*Unconventional endocytosis and trafficking of transferrin receptor induced by iron*”, è stato pubblicato nel 2021 sulla rivista scientifica Molecular Biology of the Cell.

Ho inoltre collaborato con la Prof.ssa Letizia Lanzetti nello studio del metabolismo di cellule di carcinoma mammario, in particolare analizzando i livelli di lattato intra-cellulare ed extra-cellulare in seguito ad incrementata glicolisi e conseguente *effetto Warburg* in cellule cresciute in 2D o cellule cresciute in organoidi 3D su matrigel. Infine, in relazione alla produzione di lattato sto studiando una nuova modificazione post-traduzionale identificata in istoni, nota come lattilazione, ovvero la formazione di un legame peptidico tra un gruppo lattato e l'ε amminico di residui di lisina delle proteine. In particolare, l'interesse è di capire quali proteine siano lattilate, se questa modifica aumenta nelle cellule di carcinoma mammario in seguito ad incrementata produzione di lattato e cosa viene regolato da questa modifica. Abbiamo dati preliminari che mostrano che il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) abbia delle lisine lattilate.



Ho anche avuto modo di collaborare alla scrittura di una review grazie alle competenze acquisite nel settore dell'endocitosi, sulla biofisica di formazione delle vescicole endocitiche, con particolare focus sui fattori biochimici e biofisici responsabili della stabilità della curvatura della membrana plasmatica, dei meccanismi richiesti per la formazione di un *network* di macchinario endocitico, dei vari meccanismi responsabili delle fasi finali di scissione e generazione di una vescicola endocitica libera nel citosol e delle diverse conseguenze sul *signalling*. Tale review, intitolata "*Biophysics of endocytic vesicle formation: A focus on liquid-liquid phase separation*", è stata pubblicata nel 2022 sulla rivista scientifica Current Opinion in Cell Biology.

Il lavoro svolto finora, oltre all'apprendimento di tecniche sperimentali di biologia cellulare, molecolare e biochimica, con particolare riguardo all'oncogenesi del carcinoma mammario, mi ha permesso di maturare esperienza nella pianificazione, esecuzione ed analisi critica degli esperimenti. Ho sviluppato ottime capacità di *problem solving*, *team working* e gestione del tempo sperimentale. Non ultimo, tramite *lab meeting*, seminari, presentazioni a congressi, applications a *fellowships* e pubblicazioni su riviste scientifiche ho maturato ottime doti comunicative e di scrittura.

Infine, durante questi anni ho supervisionato con successo l'attività di laboratorio di uno studente di tesi magistrale per l'intera durata di tirocinio di 12 mesi, fino alla stesura della tesi e proclamazione. Ho inoltre supervisionato la stesura di tesi magistrale di altri due studenti e sono di supporto alle attività di ricerca di diversi PhD students del laboratorio.

ATTIVITÀ PROGETTUALE

Anno	Progetto
2019-presente	Postdoctoral Researcher presso IEO, Istituto Europeo di Oncologia, Milano (Italia). Titolo del progetto: "Role of Epsin3 -mediated endocytosis in cell plasticity, breast cancer progression and metastasis". Supervisor: Prof. Pier Paolo Di Fiore e Prof.ssa Sara Sigismund.
Novembre 2014-Gennaio 2018	Studente di Dottorato di Ricerca presso la Fondazione SEMM, Scuola Europea di Medicina Molecolare, (Università degli Studi di Milano e Università degli Studi di Napoli), presso IFOM-IEO Campus, Milano (Italia). Titolo della tesi: "Investigation of the role of the endocytic protein Epsin3 in EMT and mammary stem cell regulation in breast cancer". Supervisor: Prof. Pier Paolo Di Fiore e Prof.ssa Sara Sigismund.
Febbraio-Agosto 2014	Research Intern presso il laboratorio di Ematologia Molecolare presso il Children's Hospital of Philadelphia (CHOP), Abramson Research Center, Philadelphia (Pennsylvania) [USA]. Titolo del progetto: "Clonal hematopoiesis in patients with dyskeratosis congenita". Supervisor: Prof. Phil Mason e Prof.ssa Monica Bessler.
Ottobre 2012-Ottobre 2013	Studente di Tesi Magistrale nel laboratorio di Genetica Molecolare presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli (Italia). Titolo della tesi: "Functional characterization of the interaction between the isoform $\Delta Np63\alpha$ and the oncoprotein YB-1 in the control of proliferation and differentiation of keratinocytes". Supervisor: Prof.ssa Girolama La Mantia e Prof.ssa Viola Calabrò.
Maggio-Ottobre 2011	Studente di Tesi Triennale presso il laboratorio di Genetica Molecolare presso l'Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli (Italia). Titolo della tesi: "Co-Immunoprecipitation assay in HaCaT cells to validate the interaction of the isoform $\Delta Np63\alpha$ and the oncogenic protein YB-1". Supervisor: Prof.ssa Girolama La Mantia e Prof.ssa Viola Calabrò.



CONGRESSI, CONVEGNI E SEMINARI

Data	Titolo	Sede
28-31 Agosto 2021	ISREC-SCCL Symposium 2021. The Hallmarks of Cancer: 21 years on. PRESENTAZIONE POSTER "The endocytic protein EPN3: a new prognostic marker and potential therapeutic target in metastatic breast cancer."	Losanna (Svizzera)
22-24 Novembre 2018	ABCD. Signal Transduction in Cancer. PRESENTAZIONE ORALE "The endocytic protein Epsin3 drives EMT and cancer stem cell expansion in breast cancer"	Torino (Italia)
14-18 Agosto 2018	Mechanisms & Models of Cancer. PRESENTAZIONE POSTER "The endocytic protein Epsin3 drives EMT and cancer stem cell expansion in breast cancer"	Cold Spring Harbor (NY, USA)
22-24 Marzo 2018	ABCD, National PhD meeting MEMBRO DELLA COMMISSIONE ORGANIZZATRICE	Salerno (Italia)
16-17 Novembre 2017	5th CDDD Meeting (Computational Driven Drug Discovery) PRESENTAZIONE ORALE "The endocytic protein Epsin3 drives EMT and cancer stem cell expansion in breast cancer"	Milano (Italia)
21-23 Settembre 2017	ABCD. The Biennal Congress. PRESENTAZIONE POSTER "A novel role of the endocytic protein Epsin3 in breast tumorigenesis through regulation of mammary epithelial stem cells"	Bologna (Italia)
7-9 Aprile 2016	ABCD, National PhD meeting PRESENTAZIONE POSTER "A novel role of the endocytic protein Epsin3 in breast tumorigenesis through regulation of mammary epithelial stem cells"	Salerno (Italia)
17-19 Settembre 2015	ABCD. The Biennal Congress.	Bologna (Italia)
24-26 Settembre 2015	FISV PRESENTAZIONE POSTER "YB-1 and Δ Np63 α cross talk in the control of squamous carcinoma cell adhesion and survival"	Pisa (Italia)



25-27 Settembre 2013	AGI PRESENTAZIONE POSTER “ Δ Np63 α and YB-1 functional interaction regulates proliferation and survival of normal and transformed keratinocytes”	Cortona (Italia)
12-14 Settembre 2013	ABCD. The Biennal Congress. PRESENTAZIONE POSTER “Cooperation between YB-1 and Δ Np63 α in the control of cell proliferation and survival”	Ravenna (Italia)

PUBBLICAZIONI

Articoli su riviste
“Biophysics of endocytic vesicle formation: A focus on liquid-liquid phase separation”.
Schiano Lomoriello I, Sigismund S, Day KJ. Curr Opin Cell Biol. 2022.
“Unconventional endocytosis and trafficking of transferrin receptor induced by iron”.
Gammella E, Lomoriello IS, Conte A, Freddi S, Alberghini A, Sigismund S, Cairo G, Recalcati S. Mol Biol Cell. 2021
“A self-sustaining endocytic-based loop promotes breast cancer plasticity leading to aggressiveness and pro-metastatic behavior”.
Schiano Lomoriello I, Giangreco G, Iavarone C, Tordonato C, Caldieri C, Serio G, Confalonieri S, Freddi S, Bianchi F, Pirroni S, Bertalot, Viale G, Disalvatore D, Tosoni D, Malabarba MG, Disanza A, Scita G, Pece S, Pilch BK, Sigismund S, Di Fiore PP. Nat Commun, 2020.
“Clonal hematopoiesis in patients with dyskeratosis congenita”.
Perdigones N, Perin JC, Schiano I, Nicholas P, Biegel JA, Mason PJ, Babushok DV, Bessler M. Am J Hematol. 2016.
“Y-Box binding protein-1 is part of a complex molecular network linking ΔNp63α to the PI3K/AKT pathway in cutaneous squamous cell carcinoma”.
Troiano A, Lomoriello IS, di Martino O, Fusco S, Pollice A, Vivo M, La Mantia G, Calabrò V. J Cell Physiol. 2015.

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 precostruito per soddisfare la necessità di pubblicazione senza dati sensibili.

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

Luogo e data: MILANO, 12 luglio 2022