

## RAFFAELLA CHIARAMONTE - CURRICULUM VITAE

### Istruzione e ruoli svolti

**Da maggio 2018** - Professore associato di Patologia generale

**Dal 2009**- Responsabile del laboratorio di Patologia generale del Dipartimento di Scienze della Salute

**2002**-Aprile 2018 – Ricercatore in Patologia generale dell'Università degli Studi di Milano

**1993** - Specializzazione in Applicazioni Biotecnologiche

**1989** - Laurea in Scienze biologiche



**Attività di ricerca:** interazione tra cellula tumorale e microambiente tumorale mediata dal pathway di Notch in neoplasie ematologiche.

*I contributi scientifici più rilevanti hanno portato all'identificazione di meccanismi molecolari mediati dalla segnalazione di Notch che promuovono aspetti chiave nella progressione del mieloma multiplo: la localizzazione midollare, la distruzione ossea e la capacità del mieloma di indurre un comportamento pro-tumorale da parte delle cellule stromali attraverso il rilascio di IL6 e l'induzione dell'attività di RNA editing delle cellule tumorali.*

Questi lavori hanno posto le basi razionali per lo sviluppo di un approccio terapeutico anti-tumorale basato su *small molecules* che inibiscono l'interazione tra Notch e il suo ligando Jagged con l'intento di spegnere il pathway.

Inoltre hanno avviato uno studio sul ruolo dei ligandi di Notch nella comunicazione patologica mediate da vescicole extracellulari prodotte dalla cellula tumorale con le cellule sane del microambiente circostante e della nicchia pre-metastatica.

### Insegnamento e attività di mentoring

**Corso di laurea in Biotecnologie mediche:** Corso di Patologia e Immunologia: Modulo di oncologia.

**Corso di Laurea di Secondo Livello in Medical Biotechnology and Molecular Medicine:** Corso di Cancer Immunology

Corso di Epidemiology, Pathogenesis and Diagnostics of Cancer

**Corso di laurea in Fisioterapia:** Corso di Fisiologia e Patologia: modulo di Patologia generale e immunologia.

**Corso di laurea in Dietistica:** Corso di Patologia e Immunologia: Modulo di Immunologia.

**Scuola di dottorato in Medicina Sperimentale:** membro del collegio dei docenti, tutor e corso pratico di cito-fluorimetria.

**Attività di mentoring:** relatore o correlatore in ~30 tesi dei Corsi di laurea di primo e secondo livello e scuole di dottorato. Supervisore di 4 collaboratori post-doc.

## **Incarichi Istituzionali**

Da Maggio 2018: Vicedirettore del Dipartimento di Scienze della Salute.

Dal 2012 al 2018: Membro del Senato accademico dell'Università degli Studi di Milano.

2009-2012: Componente della Commissione scientifica del Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Odontoiatria, Università degli studi di Milano.

2006-2012 Delegata per l'Internazionalizzazione della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Milano.

2006-2012 Coordinatrice del Progetto Erasmus per il CDL in Biotecnologie Mediche e per il CDL Magistrale in Biotecnologie Mediche e Medicina Molecolare dell'Università degli Studi di Milano (2006-2012).

**Partecipazione a Società Scientifiche:** European Society of Cell Proliferation, International Myeloma Society, Società italiana di Patologia e Medicina Traslazionale, European School of Hematology Virtual Network.

2018 Socia fondatrice di EVIta, Società Italiana per le vescicole extracellulari.

**Attività di revisore per riviste scientifiche internazionali:** Cancer Research, Experimental cell Research, Haematologica, Future Medicine, Cell Death and Disease, Cancer Letters, Oncotarget, Leukemia Research, BMC Cancer, Acta Haematologica, Leukemia & Lymphoma, Annals of Hematology, Acta Pharmacologica Sinica, Expert Review of Anticancer Therapy, Journal of Cutaneous Pathology, Pathology - Research and Practice, Clinical and Developmental Immunology.

**Attività di revisore per progetti di ricerca:** International Myeloma Foundation (IMF-USA), Swiss Cancer League, Leukemia and Lymphoma Research, Swiss National Science Foundation, Italian Ministry of Education University and Research, Serbian Ministry of Education and Science.

## **Finanziamenti (ultimi 10 anni)**

01-01-2018 al 31-12-2022 Responsabile scientifico del Progetto AIRC Investigator Grant - IG 2017 "Impact of Notch signaling on extracellular vesicles-mediated tumor progression in multiple myeloma". Project code: 20614.

Dal 01-12-2017 al 30-11-2018 Progetto del Piano di Sostegno alla Ricerca Linea 2 azione B: Investigating the role of Jag ligands in multiple myeloma.

2016: Transition Grant 2015/2017 – Horizon 2020 Linea 1A. Progetto "Unimi Partenariati H2020"

2015-2017: Progetto R21 del National Institute of Health (NIH-USA): "Niche-responsive RNA editing by ADAR1 in dormant multiple myeloma initiating cell maintenance". N° 20144986 NIH. Ruolo: responsabile unità.

2014: Transition Grant 2014 Linea A1-B Progetto Italia per l'Europa (Università di Milano).

2010-2012: PRIN 2008: "Effects of Notch activation on the hematopoietic reconstitutive potential of CD34+ cells collected through different mobilization regimens." Ruolo: PI

2009-2011: Finanziamento del SSN- Ricerca finalizzata – Progetto Ordinario: "Investigations on molecular pathways involved in mammary gland morphogenesis and role of their functional subversion in human breast carcinogenesis" Ruolo: Collaboratore.

2008-2010: Finanziamento del SSN- Ricerca oncologica – Progetto Ordinario: "Biological and molecular characterization of cancer stem cells" Ruolo: Collaboratore.

2008-2009: PUR (Università di Milano) "The oncogene Notch1 regulates chemokine receptors expression in acute leukemia: characterization of molecular mechanism". Ruolo: PI

2008-2009: CARIPLO Foundation Grant "Characterization of the roles of Numb and Notch in normal mammary gland development and in breast carcinogenesis" Ruolo: Collaboratore.

## PUBBLICAZIONI

Colombo M, Platonova N, Giannandrea D, Palano MT, Basile A, **Chiaramonte R**. Re-establishing Apoptosis Competence in Bone Associated Cancers via Communicative Reprogramming Induced Through Notch Signaling Inhibition. *Front Pharmacol*. 2019 Feb 27;10:145. doi: 10.3389/fphar.2019.00145

Saltarella I, Frassanito MA, Lamanuzzi A, Brevi A, Leone P, Desantis V, Di Marzo L, Bellone M, Derudas D, Ribatti D, **Chiaramonte R**, Palano MT, Neri A, Mariggiò MA, Fumarulo R, Dammacco F, Racanelli V, Vacca A, Ria R. Homotypic and Heterotypic Activation of the Notch Pathway in Multiple Myeloma-Enhanced Angiogenesis: A Novel Therapeutic Target? *Neoplasia*. 2019 Jan;21(1):93-105. doi: 10.1016/j.neo.2018.10.011.

Zulueta A., Colombo M, Peli V, Falleni M, Tosi D, Baisi A, **Chiaramonte R**, Caretti A. Lung mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles attenuate the inflammatory profile of Cystic Fibrosis epithelial cells. *Cell Signal*. 2018 Nov;51:110-118. doi: 10.1016/j.cellsig.2018.07.015.

Colombo M, Mirandola L, Chiriva-Internati M, Basile A, Locati M, Lesma E, **Chiaramonte R\*** and Platonova N\*, published. Cancer Cells Exploit Notch Signaling To Redefine A Tumor Supportive Cytokine Milieu. *Front Immunol*. 2018 Aug 14;9:1823. doi: 10.3389/fimmu.2018.01823. eCollection 2018.

\* **co-last authors**

Lazzari E, Santos ND, Miller AC, Mondala FK, Pineda G, Jiang Q, Leu H, Ali SH, Ganesan AP, Wu CN, Costello C, Minden M, **Chiaramonte R**, Stewart AK, Crews LA, and Jamieson CH. Alu-dependent RNA Editing of GLI1 Promotes Malignant Regeneration in Multiple Myeloma. *Nat Commun*. 2017 Dec 4;8(1):1922.

Platonova N, Parravicini C, Sensi C, Paoli A, Colombo M, Neri A, Eberini I and Chiaramonte R. Identification of small molecules uncoupling the Notch::Jagged interaction through an integrated high-throughput screening. *PLoS ONE* 12(11): e0182640.

Mirandola L , Pedretti E, Figueroa JA, **Chiaramonte R**, Colombo M, Chapman C, Grizzi F, Patrinicola F, Kast WM, Nguyen DD, Rahman RL, Daver N, Ruvolo P, Post SM, Bresalier RS and Chiriva-Internati M. Cancer testis antigen Sperm Protein 17 as a new target for triple negative breast cancer immunotherapy. *Oncotarget* 2017; 8:74378-74390.

Natalia Platonova, Lesma Elena, Basile Andrea, Bignotto Monica, Garavelli S, Palano MT, Moschini Ad, Neri A, Colombo M and **Chiaramonte R**. Targeting Notch as a therapeutic approach for human malignancies. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, 23, 1-27.

Colombo M, Galletti S, Bulfamante G, Falleni M, Tosi D, Todoerti K, Lazzari E, Crews LA, Jamieson CH, Ravaioli S, Baccianti F, Garavelli S, Platonova N, Neri A, **Chiaramonte R**. Multiple myeloma-derived Jagged ligands increases autocrine and paracrine interleukin-6 expression in bone marrow niche. *Oncotarget*. 2016; 7: 56013-29

**Chiaramonte R**, Colombo M, Bulfamante G, Falleni M, Tosi D, Garavelli S, De Simone D, Vigolo E, Todoerti K, Neri A, Platonova N. Notch pathway promotes ovarian cancer growth and migration via CXCR4/SDF1 $\alpha$  chemokine system. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 66:134-40.

Colombo M, Galletti S, Garavelli S, Platonova N, Paoli A, Basile A, Taiana E, Neri A, **Chiaramonte R**. Notch signaling deregulation in Multiple Myeloma: a rational molecular target. *Oncotarget* 2015; 6: 26826–40.

Platonova N, Manzo T, Mirandola L, Colombo M, Vigolo E, Cermisoni GC, De Simone D, Garavelli S, Cecchinato V, Lazzari E, Neri A and **Chiaramonte R**. PI3K/AKT Signaling Inhibits NOTCH1 Lysosome-mediated Degradation. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 2015; 54: 516–526

Colombo M, Mirandola L, Reidy A, Suvorova N, Konala V, **Chiaramonte R**, Grizzi F, Rahman RL, Jenkins MR, Nugyen DD, Dalhbeck S, Cobos E, Figueroa JA, Chiriva-Internati M. Targeting Tumor Initiating Cells through Inhibition of Cancer Testis Antigens and Notch Signaling: A Hypothesis. *International Reviews of Immunology*, 2015;34(2):188-99.

Colombo M, Thümmel K, Mirandola L, Garavelli S, Todoerti K, Apicella L, Lazzari E, Lancellotti M, Platonova N, Akbar M, Chiriva-Internati M, Soutar R, Neri A, Goodyear CS, **Chiaramonte R**. Notch signaling drives multiple myeloma induced osteoclastogenesis. *Oncotarget* 2014, 5(21): 10393-406.

Verdelli D, Nobili L, Todoerti K, Mosca L, Fabris S, D'Anca M, Pellegrino E, Piva R, Inghirami G, Capelli C, Introna M, Baldini L, <b>Chiaramonte R</b> , Lombardi L, Neri A. Molecular events underlying interleukin-6 independence in a subclone of the CMA-03 multiple myeloma cell line. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> . 2014;53(2):154-67.
Mirandola L, Apicella L, Colombo M, Yuefei Yu, Berta DG, Platonova N, Lazzari E, Lancellotti M, Bulfamante G, Cobos E, Chiriva-Internati M, <b>Chiaramonte R</b> . Anti-Notch treatment prevents multiple myeloma cells localization to the bone marrow via the chemokine system CXCR4/SDF-1. <i>Leukemia</i> 2013, 27(7):1558-66 doi: 10.1038/leu.2013.27.
Colombo M, Mirandola L, Platonova N, Apicella L, Basile A, Figueroa AJ, Cobos E, Chiriva-Internati M, <b>Chiaramonte R</b> . Notch-directed microenvironment reprogramming in myeloma: a single path to multiple outcomes. <i>Leukemia</i> 2013, 27(5):1009-18. doi: 10.1038/leu.2013.6.
Pandey, A. Kurup, A. Shrivastava, S. Rahdi, D. Nguyen, C.Arentz, N.s D'Chuna, F. Hardwick, M. D'Sousa, <b>R. Chiaramonte</b> , N. Platonova, M. Jenkins, W. M. Kast, E. Cobos, R. Rahman & M. Chiriva-Internati <i>Cancer testes antigens in breast cancer: biological role, regulation and therapeutic applicability</i> , <i>International Reviews of Immunology</i> , 2012, 31: 302 – 320.
M. Chiriva-Internati, A. Pandey, R. Saba, M. Kim, C. Saadeh, T. Lukman, <b>R. Chiaramonte</b> , M. Jenkins, E. Cobos, C. Jumper & R. Alawi. <i>Cancer Testis Antigens: a Novel Target in Lung Cancer</i> , <i>International Reviews of Immunology</i> , 2012; 31: 321 – 343.
Mirandola L, Chiriva-Internati M, Montagna D, Locatelli F, Zecca M, Ranzani M, Basile A, Locati M, Cobos E, Kast WM, Asselta R, Paraboschi EM, Comi P, <b>Chiaramonte R</b> . Notch1 regulates chemotaxis and proliferation by controlling the chemokine receptors 5 and 9 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>J Pathol.</i> , 2012, 226(5):713-22.
Mirandola L, Yu Y, Jenkins MR, <b>Chiaramonte R</b> , Cobos E, John CM and Chiriva-Internati M. Tracking human multiple myeloma xenografts in NOD-Rag-1/IL-2 receptor gamma chain-null mice with the novel biomarker AKAP-4. <i>BMC Cancer</i> . 2011 Sep 16;11:394.
Mirandola L, Comi P, Cobos E, Kast WM, Chiriva-Internati M, <b>Chiaramonte R</b> . Notch-ing from T-cell to B-cell lymphoid malignancies. <i>Cancer Lett</i> . 2011 Sep 1;308(1):1-13.
Chiriva Internati M, Yu Y., Mirandola L, Jenkins M R, Gornati R, Bernardini G, Gioia M, <b>Chiaramonte R</b> , Cannon MJ, Kast WM, Cobos E. The Cancer Testis Antigen, Ropporin, is a Potential Target for Multiple Myeloma Immunotherapy. <i>J Immunother</i> . 2011 Jul-Aug;34(6):490-9.
Mirandola L, Larocca S, Rea K, Palma G, Comi P, <b>Chiaramonte R</b> . Notch: from fly wings to human hematological tumors. <i>Archive of Oncology</i> 17(vol.3-4) (2009). ISSN: 1450-9520
Hesson LB, Dunwell TL, Cooper WN, Catchpoole D, Brini AT, <b>Chiaramonte R</b> , Griffiths M, Chalmers AD, Maher ER, Latif F. The novel <i>RASSF6</i> and <i>RASSF10</i> candidate tumour suppressor genes are frequently epigenetically inactivated in childhood leukaemias. <i>Mol. Cancer</i> 8:42-51 (2009)
Dunwell TL, Hesson LB, Pavlova T, Zabarovska V, Kashuba V, Catchpoole D, <b>Chiaramonte R</b> , Brini AT, Griffiths M, Maher ER, Zabarovsky E, Latif F. Epigenetic analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Epigenetics</i> .;4:185-93 (2009).
Mirandola L, Basile A, Comi P, <b>Chiaramonte R</b> . Burkitt lymphoma translocation turns Notch over to the dark side. <i>Leuk Res</i> . 2009 Jun;33(6):750-1.
Pizzimenti S., Barrera G., Calzavara E., Mirandola L., Toaldo C., Dianzani M.U., Comi P., <b>Chiaramonte R</b> . Down-regulation of Notch1 expression is involved in HL-60 cell growth inhibition induced by 4-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation. <i>Medicinal Chemistry</i> , 2008;4:551-7.
Calzavara E, <b>Chiaramonte R</b> , Cesana D, Basile A, Sherbet GV, Comi P. Reciprocal regulation of Notch and PI3K/Akt signalling in T-ALL cells in vitro. <i>J Cell Biochem</i> . 2008, 103:1405–1412.
Cecchinato V., Basile A., Scarpati B., Fazi C., Brando B, Erba E. , Comi P. and <b>Chiaramonte R</b> . Hexamethylene bisacetamide inhibits malignant phenotype in T-ALL cell lines. <i>Leukemia Research</i> . <i>Leuk Res</i> . 2008 May; 32(5):791-7.
Cecchinato V, <b>Chiaramonte R</b> , Nizzardo M, Cristofaro B, Calzavara E, Sherbet GV, Comi P (2007). Resveratrol-induced apoptosis in human T- cell acute lymphoblastic leukemia MOLT-4 cells. <i>Biochem Pharmacol</i> . 2007 Dec 3;74(11):1568-74.

<b>Chiaramonte R.</b> (2006) Still puzzling Notch signaling in B-cell malignancies. <i>Leukemia Research</i> vol.30 pp. 1331–1332.
<b>Chiaramonte R.</b> , Calzavara E, Basile A, Comi P (2005). Notch Signalling in Cancer. A chapter of the book “Molecular and Cellular Pathology of Cancer Progression”.pp. 275-326. Research Signpost Collection - Editor G.V. Sherbet - ISBN: 81-7736-283-6.
<b>Chiaramonte R.</b> , Basile A, Tassi E, Calzavara E, Cecchinato V, Rossi V, Biondi A, Comi P (2005). A wide role for Notch1 signaling in acute leukemia. <i>CANCER LETTERS</i> . vol. 219 pp. 113-120
<b>Chiaramonte R.</b> , Calzavara E., Balordi F., Sabbadini M., Capello D., Gaidano G., Serra A., Comi P. And Sherbet G.V. (2003). Differential regulation of Notch signal transduction in leukemia and lymphoma cell in culture. <i>Journal of Cellular Biochemistry</i> . vol. 88 pp. 569-577.
<b>Chiaramonte R.</b> , Calzavara E., Basile A., Comi P. And Sherbet G.V. (2002). Notch Signal Transduction Is Not Regulated by Sel1L Il Leukemia and Lymphoma Cells In Culture. <i>Anticancer Research</i> . vol. 22 pp. 4211-4214 .
<b>Chiaramonte R.</b> , Sabbadini M., Comi P. and Sherbet G.V. (2002). Allele frequency of two intragenic microsatellite loci of SEL1L gene in Northern Italy population. <i>Molecular and Cellular Biochemistry</i> . vol. 232 pp. 159-161.
<b>Chiaramonte R.</b> , Bartolini E.Riso P., Calzavara E., Erba D., Testolin G., Comi P. And Sherbet G.V. (2001). Oxidative stress signalling in the apoptosis of Jurkat T lymphocytes. <i>Journal of Cell Biochem</i> . vol. 82 pp.437-444.
Pociot F., Larsen Z.M., Zavattari P., Deidda E., Nerup J., Cattaneo M., <b>Chiaramonte R.</b> , Comi P., Sabbadini M., Zollo M., Biunno I., Cucca F. (2001). No evidence for SEL1L as a candidate gene for IDDM11-conferred susceptibility. <i>Diabetes-Metabolism Research and Reviews</i> . vol. 17 pp. 292-295.
<b>Chiaramonte R.</b> , Bartolini E, Testolin C, Comi P (1998). Regulation of the human glut4 gene expression in tumor RD18 cell line. <i>Pathobiology</i> . vol. 66 pp. 191-195.
<b>Chiaramonte R.</b> , Fasola S, Lollini PI, De Giovanni C Comi P (1998). Is mts1(S100A4) gene involved in the metastatic process modulated by gamma-interferon?. <i>Pathobiology</i> . vol. 66 pp. 38-40.
Petroni D, Bartolini E, <b>Chiaramonte R.</b> , Ottolenghi S, Comi P (1998). computer sequence analysis of highly conserved zinc fingers modules. <i>Dna Sequence</i> . vol. 9 pp. 163-169.
<b>Chiaramonte R.</b> , Polizzi D, Bartolini E, Petroni D, Comi P (1997). PlGF-saporin fusion protein: a potential anti-angiogenic agent. <i>Anti-Cancer Drug Design</i> . (incorporato in <i>Oncology Research</i> ) vol. 12 pp. 649-657.
Comi P, <b>Chiaramonte R.</b> , Maier Jam (1995). Senescence-dependent regulation of type 1 plasminogen activator in human vascular endothelial cells. <i>Experimental Cell Research</i> . vol. 219 pp. 304-308.
<b>Chiaramonte R.</b> , Comi P (1993). VEGF: ruolo nell'angiogenesi. <i>Biotec</i> . vol. 8(3) pp. 17-18.
<b>Chiaramonte R.</b> , Martini R, Taramelli, R Comi P (1993). Identification of the 5' end of the gene encoding a human insulin responsive glucose transporter. <i>Gene</i> . vol. 130 pp. 307-308.
Ghisotti D, <b>Chiaramonte R.</b> , Forti F, Zangrossi S, Sironi G, Deho' G (1992). Genetic analysis of the immunity region of phage-plasmid P4. <i>Molecular Microbiology</i> . vol. 6 pp. 3405-3413.