

## **Curriculum Vitae Paola Defilippi,**

- Laurea in Scienze Biologiche nel 1980
- Dottorato di Ricerca nel 1986 presso l'Università Libre de Bruxelles.

## **Carriera Universitaria.**

- Ricercatrice universitaria settore BIO/13 Biologia Applicata dal 1992,
- Professore Associato settore BIO/13 Biologia dal 1998
- Professore Straordinario dal 2000
- Professore Ordinario dal 2003.

## **Carichi didattici**

**Incarico istituzionale:** dal 1998 titolare del **Corso integrato di Biologia e Genetica**, Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia, 1° anno, Facoltà di Medicina, Università degli Studi di Torino.

## **Membro del Collegio Scuola di Dottorato in Medicina Molecolare, Indirizzo Biotecnologie Molecolari**

### **Affidamenti presso la Scuola di Biotecnologie, Università di Torino**

- dal 2003 al 2011 **Biotecnologie Cellulari** nel III anno del Corso di Laurea triennale in Biotecnologie, indirizzo Biomolecolare
- dal 2005 al 2010/2011 **Comunicazione scientifica** nel Corso di Laurea Specialistica in Biotecnologie Molecolari
- dal 2011/2012 **Corso di Tecniche di Laboratorio Integrate** nel III anno del Corso di Laurea triennale in Biotecnologie, Comuni per tutti gli indirizzi
- dal 2011/2012 **Corso integrato di Proteomica** nel III anno del Corso di Laurea triennale in Biotecnologie, indirizzo Biomolecolare.

### **Affidamenti presso la Facoltà di Farmacia dell'Università di Torino**

- dal 2005 al 2011 Disciplina **Biologia Animale** nel Corso di Biologia Animale e Vegetale, CCL Chimiche e Tecnologie Farmaceutiche, I anno.

### **Titolarità fondi di ricerca**

1996, 1998: coordinatore di progetti Istituto Superiore di Sanità: "Sostituzioni funzionali, organi artificiali e trapianti di organo" Sottoprogetto: "Ingegneria dei tessuti".

1997, 2000, 2002: coordinatore locale Cofin MIUR

1999, 2001, 2003, 2006: coordinatore nazionale COFIN MIUR

dal 1997 al 2011: PI di progetti AIRC

2003, 2004 coordinatore Progetto Regionale Sanità

2005 Progetto Regione Piemonte CIPE

2008-2010: PI di progetto Association for International Cancer research.

2008-2010: co-ordinatore di progetto europeo EU FP7 Metafight "Understanding and fighting metastasis"

2009/2011 Platform DRUIDI (Drug Innovation and Discovery) Regione Piemonte,

2009/2011 Platform PI-STEM (Piemonte Stemness) Regione Piemonte

2012-2103 Progetto di ricerca Ateneo-San Paolo

### **Servizi per riviste scientifiche**

Blood, Carcinogenesis, Cancer Research, Cell Adhesion and Communication, Clinical

Experimental metastasis, EMBO J, EMBO Reports, Experimental Cell Research, Journal Biological Chemistry, Journal of Cell Biology, Journal of Cellular Physiology, Journal of Cell Science, Molecular Biology of the Cell, Molecular and Cellular Biology, Nature Methods, Oncogene, PLOSONe, Trends in Cell Biology, Trends in Pharmacological Science, Thrombosis and Hemostasis.

### **Peer review progetti di ricerca**

Association International Cancer Research  
Swiss Federation against Cancer  
Institut Curie (Paris)  
Horizon (The Netherlands)

### **Società.**

2001-2003 Secretario/tesoriere dell'ABCD (Associazione Biologia Cellulare e del Differenziamento)  
2001-2003 Board FISV (Federazione Italiana Scienze della Vita)  
dal 1995 AIBG (Associazione Italiana Biologia e Genetica)

### **Lecture ad invito (dal 2005):**

2005: Speaker GRC on Fibronectin, (Ventura, Ca, USA).  
2006: Speaker "La proteomica in Piemonte: acquisizioni e sviluppi nei settori ambientale, clinico ed alimentare", Torino 20 gennaio 2006  
2007: Speaker: "Molecular Determinants of Cell Signalling" Torino, 25-27 June 2007  
2008: Speaker Karolinska Institute, Novum, Stockholm, May 27, Novel starring roles for the adaptor proteins p130Cas and p140Cap in breast cancer.  
2009: Speaker Leiden University, February 18, The adaptor p140Cap in breast cancer  
2009: Organizer of the Summer School on Metastasis (Sesimbra, 5-9 September 2009)  
2009: Speaker at the Conference "Invadopodia, Podosomes and Focal adhesions in Tissue Invasions" 26-30 September 2009  
2010: Speaker CSIC (Salamanca, Spain), June 3, 2010 The adaptor proteins p130Cas and p140Cap as signalling hubs in cancer cells  
2010: Organizer of the International Workshop: "Unravelling Cancer Cell Invasion and Metastasis", Torino, 2-3 December 2010  
2011: Speaker New Concepts in Cancer Metastasis, Lisbon, June 25, 2011  
2012: Speaker Cancer-DAY: from metabolism to immunotherapy, Turin, June 7th 2012,

### **Attività scientifica**

La sua attività scientifica si è sviluppata nello studio delle interazioni adesive cellula-matrice extracellulare mediate dai recettori della famiglia delle integrine. In particolare all'inizio degli anni '90 ha iniziato lo studio della regolazione dell'espressione delle integrine in tessuti e cellule in risposta a stimoli proliferativi e infiammatori (Defilippi et al., 1991, 1992). Dal 1994 in poi si è focalizzata sulle vie di segnalazione indotte dall'interazione integrine/ligando e sulle conseguenze funzionali dell'adesione sull'organizzazione del citoscheletro di actina e sui meccanismi di proliferazione e di sopravvivenza cellulare. Ha analizzato in particolare l'induzione e l'attivazione delle tirosin chinasi citoplasmatiche della famiglia di Src e di FAK (Defilippi et al., 1994; 1995; 1997a), delle tirosin fosfatasi (Defilippi et al., 1995) e delle GTPasi della famiglia di Rho (Defilippi et al., 1997b; Olivo et al., 2000) in rapporto all'organizzazione del citoscheletro di actina e della via di STAT (Brizzi et al., 1999).

Inoltre ha messo in evidenza in modo originale gli effetti di cooperazione tra le integrine ed i recettori per fattori di crescita (EGF-R e VEGFR-2)(Moro et al., 1998; 2002; Cabodi et al., 2004a, Cabodi, Morello et al., 2009; Morello et al., 2011) e più recentemente dei recettori per le citochine

infiammatorie (IL-3R) (Defilippi et al., 2005; Uberti et al., 2010). I recettori a tirosin chinasi, così come anche i recettori per le citochine possono essere attivati direttamente dall'interazione cellula-matrice in assenza del ligando solubile. Inoltre l'interazione cellula-matrice è necessaria per la completa attivazione del recettore in risposta al ligando solubile per regolare la proliferazione cellulare. Ha quindi individuato l'esistenza di piattaforme di segnalazione e di interazione molecolare tra queste diverse classi di recettori e le conseguenze funzionali nel meccanismo proliferativo (Cabodi and Defilippi, 2006; Cabodi, Morello et al., 2009, Morello et al., 2011). Un altro aspetto della ricerca è lo studio del ruolo dell'adattatore molecolare p130Cas nelle cellule epiteliali di ghiandola mammaria normale e trasformata (Cabodi et al., 2004b, 2006, 2010; Tornillo et al., 2010; Bisaro et al., 2012; Camacho-Leal et al., 2012; Tornillo et al., 2013) e l'identificazione di un suo nuovo interattore, denominato p140Cap (Di Stefano et al., 2004, 2007, Ito et al., 2009; Jaworski et al., 2009; Damiano, Di Stefano et al., 2010; Damiano; Di Stefano et al., 2011; Repetto et al., 2013).

In questi progetti ha impiegato tecniche di biologia cellulare e molecolare e preparato i reagenti specifici per le molecole in studio, in particolare anticorpi policlonali e monoclonali contro le subunità integriniche e tutte le molecole di segnalazione indotte dall'adesione prese in esame e modelli animali di topi transgenici overesprimenti p130Cas e p140Cap nella ghiandola mammaria e di topi KO per i geni codificanti per le due proteine.

### **Publicazioni rilevanti**

1. Tornillo G, Rita Elia A, Castellano I, Spadaro M, Bernabei P, Bisaro B, Del Pilar Camacho-Leal M, Pincini A, Provero P, Sapino A, Turco E, Defilippi P, Cabodi S. p130Cas Alters the Differentiation Potential of Mammary Luminal Progenitors by Deregulating C-Kit Activity. *Stem Cells*. 2013.
2. Repetto D, Aramu S, Boeri Erba E, Sharma N, Grasso S, Russo I, Jensen ON, Cabodi S, Turco E, Di Stefano P, Defilippi P. Mapping of p140Cap phosphorylation sites: the EPLYA and EGLYA motifs have a key role in tyrosine phosphorylation and Csk binding, and are substrates of the Abl kinase. *PLoS One*. 2013;8(1):e54931.
3. Camacho Leal Mdel P, Pincini A, Tornillo G, Fiorito E, Bisaro B, Di Luca E, Turco E, Defilippi P, Cabodi S. p130Cas over-expression impairs mammary branching morphogenesis in response to estrogen and EGF. *PLoS One*. 2012;7(12):e49817.
4. Bisaro B, Montani M, Konstantinidou G, Marchini C, Pietrella L, Iezzi M, Galiè M, Orso F, Camporeale A, Colombo SM, Di Stefano P, Tornillo G, Camacho-Leal MP, Turco E, Taverna D, Cabodi S, Amici A, Defilippi P. p130Cas/Cyclooxygenase-2 axis in the control of mesenchymal plasticity of breast cancer cells. *Breast Cancer Res*. 2012 Oct 26;14(5):R137.
5. Brizzi MF, Tarone G, Defilippi P. Extracellular matrix, integrins, and growth factors as tailors of the stem cell niche. *Curr Opin Cell Biol*. 2012 Oct;24(5):645-51.
6. Di Stefano P, Leal MP, Tornillo G, Bisaro B, Repetto D, Pincini A, Santopietro E, Sharma N, Turco E, Cabodi S, Defilippi P. The adaptor proteins p140CAP and p130CAS as molecular hubs in cell migration and invasion of cancer cells. *Am J Cancer Res*. 2011;1(5):663-73. Epub 2011 May 2.
7. Damiano L, Le Dévédec SE, Di Stefano P, Repetto D, Lalai R, Truong H, Xiong JL, Danen EH, Yan K, Verbeek FJ, De Luca E, Attanasio F, Buccione R, Turco E, van de Water B,

- Defilippi P. p140Cap suppresses the invasive properties of highly metastatic MTLn3-EGFR cells via impaired cortactin phosphorylation. *Oncogene*. 2011 Jul 4. doi: 10.1038/onc.2011.257.
8. Morello V, Cabodi S, Sigismund S, Camacho-Leal MP, Repetto D, Volante M, Papotti M, Turco E, Defilippi P.  $\beta$ 1 integrin controls EGFR signaling and tumorigenic properties of lung cancer cells. *Oncogene*. 2011 Apr 11.
  9. Cabodi S, del Pilar Camacho-Leal M, Di Stefano P, Defilippi P. Integrin signalling adaptors: not only figurants in the cancer story. *Nat Rev Cancer*. 2010 Dec;10(12):858-70.
  10. Cabodi S, Tinnirello A, Bisaro B, Tornillo G, del Pilar Camacho-Leal M, Forni G, Cojoca R, Iezzi M, Amici A, Montani M, Eva A, Di Stefano P, Muthuswamy SK, Tarone G, Turco E, Defilippi P. p130Cas is an essential transducer element in ErbB2 transformation. *FASEB J*. 2010 Oct;24(10):3796-808
  11. Damiano L, Di Stefano P, Camacho Leal MP, Barba M, Mainiero F, Cabodi S, Tordella L, Sapino A, Castellano I, Canel M, Frame M, Turco E, Defilippi P. p140Cap dual regulation of E-cadherin/EGFR cross-talk and Ras signalling in tumour cell scatter and proliferation. *Oncogene*. 2010 Jun 24;29(25):3677-90.
  12. Jaworski J, Kapitein LC, Gouveia SM, Dortland BR, Wulf PS, Grigoriev I, Camera P, Spangler SA, Di Stefano P, Demmers J, Krugers H, Defilippi P, Akhmanova A, Hoogenraad CC. Dynamic microtubules regulate dendritic spine morphology and synaptic plasticity. *Neuron*. 2009 Jan 15;61(1):85-100.
  13. Cabodi S, Morello V, Masi A, Cicchi R, Broggio C, Distefano P, Brunelli E, Silengo L, Pavone F, Arcangeli A, Turco E, Tarone G, Moro L, Defilippi P. Convergence of integrins and EGF receptor signaling via PI3K/Akt/FoxO pathway in early gene Egr-1 expression. *J Cell Physiol*. 2009 Feb;218(2):294-303.
  14. Di Stefano P, Damiano L, Cabodi S, Aramu S, Tordella L, Praduroux A, Piva R, Cavallo F, Forni G, Silengo L, Tarone G, Turco E, Defilippi P. p140Cap protein suppresses tumour cell properties, regulating Csk and Src kinase activity. *EMBO J*. 2007 Jun 20;26(12):2843-55.
  15. Boeri Erba E, Matthiesen R, Bunkenborg J, Schulze WX, Di Stefano P, Cabodi S, Tarone G, Defilippi P, Jensen ON. Quantitation of multisite EGF receptor phosphorylation using mass spectrometry and a novel normalization approach. *J Proteome Res*. 2007 Jul;6(7):2768-85.
  16. Cabodi S, Tinnirello A, Di Stefano P, Bisarò B, Ambrosino E, Castellano I, Sapino A, Arisio R, Cavallo F, Forni G, Glukhova M, Silengo L, Altruda F, Turco E, Tarone G, Defilippi P. p130Cas as a new regulator of mammary epithelial cell proliferation, survival, and HER2-neu oncogene-dependent breast tumorigenesis. *Cancer Res*. 2006 May 1;66(9):4672-80.
  17. Defilippi P, Di Stefano P, Cabodi S. p130Cas: a versatile scaffold in signaling networks. *Trends Cell Biol*. 2006 May;16(5):257-63.
  18. Boeri Erba E, Bergatto E, Cabodi S, Silengo L, Tarone G, Defilippi P, Jensen ON. Systematic analysis of the epidermal growth factor receptor by mass spectrometry reveals

stimulation-dependent multisite phosphorylation. *Mol Cell Proteomics*. 2005 Aug;4(8):1107-21.

19. Defilippi P, Rosso A, Dentelli P, Calvi C, Garbarino G, Tarone G, Pegoraro L, Brizzi MF. beta1 Integrin and IL-3R coordinately regulate STAT5 activation and anchorage-dependent proliferation. *J Cell Biol*. 2005 Mar 28;168(7):1099-108.
20. Moro L, Dolce L, Cabodi S, Bergatto E, Boeri Erba E, Smeriglio M, Turco E, Retta SF, Giuffrida MG, Venturino M, Godovac-Zimmermann J, Conti A, Schaefer E, Beguinot L, Tacchetti C, Gaggini P, Silengo L, Tarone G, Defilippi P. Integrin-induced epidermal growth factor (EGF) receptor activation requires c-Src and p130Cas and leads to phosphorylation of specific EGF receptor tyrosines. *J Biol Chem*. 2002 Mar 15;277(11):9405-14.
21. Moro L, Venturino M, Bozzo C, Silengo L, Altruda F, Beguinot L, Tarone G, Defilippi P. Integrins induce activation of EGF receptor: role in MAP kinase induction and adhesion-dependent cell survival. *EMBO J*. 1998 Nov 16;17(22):6622-32.