



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

Modulo richiesta incarico di ricerca ai sensi dell'art. 22 ter legge 240/2010

TUTOR PIERANDREA DE IACO
TITOLO DEL PROGETTO DI RICERCA Analisi dei miRNA plamatici in pazienti affetti da carcinoma ovarico epiteliale stratificate secondo lo stato di endometriosi
DESCRIZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA <p>Il carcinoma ovarico epiteliale (OC) rappresenta la principale causa di morte tra le neoplasie ginecologiche, con circa l'80% dei casi diagnosticati in stadio avanzato, quando la sopravvivenza a cinque anni si attesta intorno al 45% (1). Al contrario, la diagnosi precoce è associata a sopravvivenza superiore al 90%. L'assenza di strumenti di screening efficaci e la natura aspecifica dei sintomi iniziali contribuiscono alla persistente diagnosi tardiva.</p> <p>L'endometriosi è una condizione benigna che colpisce circa il 10% delle donne in età riproduttiva, caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale al di fuori della cavità uterina (2). Sebbene di per sé non maligna, l'endometriosi è riconosciuta come fattore di rischio per specifici sottotipi di OC, in particolare i carcinomi endometrioidi e a cellule chiare (3). Il rischio di sviluppare OC è stimato 9,7 volte superiore nelle donne con endometriosi ovarica rispetto alla popolazione generale, salendo fino a 16 volte per i carcinomi di tipo I (non-sierosi ad alto grado) (4).</p> <p>Il nostro gruppo di ricerca ha identificato e validato due distinte entità clinico-patologiche nell'ambito dei carcinomi ovarici associati ad endometriosi: (i) il Carcinoma Ovarico Correlato a Endometriosi (ECOC), caratterizzato dall'evidenza istologica di transizione maligna con endometriosi atipica, e (ii) il Carcinoma Ovarico con Endometriosi Incidentale (EIOC), in cui l'endometriosi è presente senza segni patologici di trasformazione. Queste due entità mostrano profili clinici, chirurgici, patologici e prognostici chiaramente distinti da quello del carcinoma ovarico senza endometriosi (NEOC) (5).</p> <p>Dal punto di vista molecolare, ricerche precedenti hanno identificato specifici profili di microRNA (miRNA) su tessuto, associati alla trasformazione maligna dell'endometriosi ad ECOC, con elevata sensibilità e accuratezza diagnostica (6,7). I miRNA sono piccoli RNA non codificanti coinvolti nella regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica; la loro rilevabilità nei fluidi biologici li rende candidati ideali come biomarcatori minimamente invasivi (8). Tuttavia, l'analisi integrata dei miRNA plasmatici da pazienti con OC stratificate secondo la classificazione</p>

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it



ECOC/EIOC/NEOC non è mai stata condotta. La biopsia liquida rappresenta un approccio minimamente invasivo per l'analisi di analiti tumorali circolanti, offrendo una finestra dinamica sull'eterogeneità tumorale e sulla sua evoluzione nel tempo. I miRNA circolanti, isolabili da sangue periferico sono particolarmente promettenti in quanto stabili, riproducibili e rilevabili in concentrazioni sufficienti per l'analisi molecolare. L'analisi su biofluidi potrebbe aumentare la sensibilità diagnostica e fornire informazioni complementari sui diversi compartimenti biologici.

Il presente studio si propone di colmare il gap conoscitivo relativo ai livelli di miRNA plasmatici in pazienti con OC, in relazione alla classificazione ECOC/EIOC/NEOC. In questo contesto, ipotizziamo che le pazienti con ECOC presentino profili di miRNA circolanti distinti da quelle con EIOC e NEOC, riflettendo i diversi meccanismi oncogenici sottostanti.

Obiettivi

Gli obiettivi specifici di questo progetto sono:

- 1) Analisi mediante piattaforma Illumina del profilo globale dei miRNA circolante in una casistica di circa 50 pazienti (fase di discovery);
- 2) Validazione in singola sonda dei miRNA circolanti più promettenti identificati nella fase di discovery.

Bibliografia

1. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2025 P A S S I Progressi nelle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia.
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 26;382(13):1244–56. doi:10.1056/NEJMra1810764
3. SCOTT RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstetrics and gynecology*. 1953 Sep;2(3):283–9. PubMed PMID: 13087921.
4. Barnard ME, Farland L V., Yan B, Wang J, Trabert B, Doherty JA, et al. Endometriosis Typology and Ovarian Cancer Risk. *JAMA*. 2024 Jul 17. doi:10.1001/jama.2024.9210 PubMed PMID: 39018030.
5. Mezzapesa F, Dondi G, Coadà CA, De Leo A, De Terlizzi F, Strigari L, et al. Two possible entities of endometriosis-associated ovarian cancer: correlated or incidental? *International Journal of Gynecological Cancer*. 2025 Jan;101634. doi:10.1016/j.ijgc.2025.101634
6. Coadà CA, Perrone AM, Gorini F, De Leo A, de Biase D, Mantovani G, et al. MiRNome alterations drive the malignant transformation of endometriosis into endometriosis-correlated ovarian cancer. *Sci Rep*. 2025 Nov 21;15(1):41434. doi:10.1038/s41598-025-26466-3
7. Ravegnini G, Coadă CA, Mantovani G, De Leo A, de Biase D, Costantino A, et al. MicroRNA profiling reveals potential biomarkers for the early transformation of endometriosis towards endometriosis-correlated ovarian cancer. *Transl Oncol*. 2025 May;55:102367. doi:10.1016/j.tranon.2025.102367
8. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, How Huang K, Jen Lee M, et al. The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids. *Clin Chem*. 2010 Nov 1;56(11):1733–41. doi:10.1373/clinchem.2010.147405



DESCRIZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA (eventuale) in inglese

Analysis of plasma miRNAs in patients with epithelial ovarian cancer stratified by endometriosis status

Epithelial ovarian cancer (OC) is the leading cause of death among gynecological malignancies, with approximately 80% of cases diagnosed at an advanced stage, when the five-year survival rate is around 45% (1). In contrast, early-stage diagnosis is associated with survival rates exceeding 90%. The lack of effective screening tools and the non-specific nature of early symptoms contribute to the persistently late diagnosis.

Endometriosis is a benign condition affecting approximately 10% of women of reproductive age, characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity (2). Although not malignant per se, endometriosis is recognized as a risk factor for specific subtypes of OC, particularly endometrioid and clear cell carcinomas (3). The risk of developing OC is estimated to be 9.7 times higher in women with ovarian endometriosis compared to the general population, rising up to 16-fold for type I carcinomas (non-high-grade serous) (4).

Our research group has identified and validated two distinct clinicopathological entities within endometriosis-associated ovarian carcinomas: (i) Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (ECOC), characterized by histological evidence of malignant transformation with atypical endometriosis, and (ii) Ovarian Cancer with Incidental Endometriosis (EIOC), in which endometriosis is present without pathological signs of transformation. These two entities display clearly distinct clinical, surgical, pathological, and prognostic profiles compared to OC without endometriosis (NEOC) (5).

At the molecular level, previous studies have identified specific microRNA (miRNA) expression profiles in tissue associated with the malignant transformation of endometriosis into ECOC, showing high sensitivity and diagnostic accuracy (6,7). miRNAs are small non-coding RNAs involved in post-transcriptional regulation of gene expression; their detectability in biological fluids makes them ideal candidates as minimally invasive biomarkers (8). However, analysis of plasmatic miRNAs in OC patients stratified according to ECOC/EIOC/NEOC classification has not yet been performed.

Liquid biopsy represents a minimally invasive approach for the analysis of circulating tumor-derived analytes, offering a dynamic window into tumor heterogeneity and its temporal evolution. Circulating miRNAs, which can be isolated from peripheral blood are particularly promising due to their stability, reproducibility, and detectability at concentrations suitable for molecular analysis. Multi-biofluid analysis may increase diagnostic sensitivity and provide complementary information across different biological compartments.

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO



The present study aims to fill the current knowledge gap regarding plasmatic miRNA levels in OC patients, in relation to the ECOC/EIOC/NEOC classification. In this context, we hypothesize that patients with ECOC exhibit distinct circulating miRNA profiles compared to those with EIOC and NEOC, reflecting different underlying oncogenic mechanisms.

Objectives

The specific objectives of this project are:

1. To analyze the global profile of circulating miRNAs using an Illumina platform in a cohort of approximately 50 patients (discovery phase);
2. To validate, using single-assay (single-probe) approaches, the most promising circulating miRNAs identified during the discovery phase.

References

1. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2025 P A S S I Progressi nelle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia.
2. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 26;382(13):1244–56. doi:10.1056/NEJMra1810764
3. SCOTT RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstetrics and gynecology*. 1953 Sep;2(3):283–9. PubMed PMID: 13087921.
4. Barnard ME, Farland L V., Yan B, Wang J, Trabert B, Doherty JA, et al. Endometriosis Typology and Ovarian Cancer Risk. *JAMA*. 2024 Jul 17. doi:10.1001/jama.2024.9210 PubMed PMID: 39018030.
5. Mezzapesa F, Dondi G, Coadă CA, De Leo A, De Terlizzi F, Strigari L, et al. Two possible entities of endometriosis-associated ovarian cancer: correlated or incidental? *International Journal of Gynecological Cancer*. 2025 Jan;101634. doi:10.1016/j.ijgc.2025.101634
6. Coadă CA, Perrone AM, Gorini F, De Leo A, de Biase D, Mantovani G, et al. MiRNome alterations drive the malignant transformation of endometriosis into endometriosis-correlated ovarian cancer. *Sci Rep*. 2025 Nov 21;15(1):41434. doi:10.1038/s41598-025-26466-3
7. Ravegnini G, Coadă CA, Mantovani G, De Leo A, de Biase D, Costantino A, et al. MicroRNA profiling reveals potential biomarkers for the early transformation of endometriosis towards endometriosis-correlated ovarian cancer. *Transl Oncol*. 2025 May;55:102367. doi:10.1016/j.tranon.2025.102367
8. Weber JA, Baxter DH, Zhang S, Huang DY, How Huang K, Jen Lee M, et al. The MicroRNA Spectrum in 12 Body Fluids. *Clin Chem*. 2010 Nov 1;56(11):1733–41. doi:10.1373/clinchem.2010.147405



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

PIANO DELLE ATTIVITÀ DEL TITOLARE DI INCARICO DI RICERCA

Il candidato selezionato dovrà:

- i) processare i campioni biologici di sangue per separare il plasma entro 2 ore dalla raccolta;
- ii) isolare l'RNA mediante apposito protocollo;
- iii) preparare le library di cDNA per l'analisi mediante piattaforma Illumina;
- iv) analizzare il profilo di espressione dei miRNA tra i gruppi di pazienti;
- v) validare i miRNA più promettenti in singola sonda.

PIANO DELLE ATTIVITÀ DEL TITOLARE DI INCARICO DI RICERCA (eventuale) in inglese

The selected candidate will be required to:

- i) process biological samples, ensuring that plasma is separated within 2 hours of collection;
- ii) isolate RNA using a dedicated protocol;
- iii) prepare cDNA libraries for analysis using an Illumina platform;
- iv) analyze expression profiles across groups; identify differentially expressed miRNAs between groups;
- v) validate the most promising miRNAs.

SEDE PREVALENTE ATTIVITÀ DI RICERCA

Le attività verranno svolte prevalentemente presso il centro di ricerca universitario CRBA (<https://centri.unibo.it/crba/it>) - che rappresenta un ambiente multidisciplinare e con tecnologie all'avanguardia particolarmente adatto per la formazione di giovani ricercatori.- e presso il laboratorio di farmacogenetica e farmacogenomica del FABIT, con cui è attiva una collaborazione per le attività di ricerca traslazionale

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

Commissione proposta 3 Commissari + 1 Supplente	<i>Prof. Pierandrea De Iaco</i>
	<i>Prof.ssa Anna Myriam Perrone</i>
	<i>Dott.ssa Gloria Ravegnini</i>
	<i>Prof.ssa Sabrina Angelini</i>

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DEL TITOLARE DI INCARICO DI RICERCA/N. ORE SETTIMANA (max 18 ore settimanali) – DESCRIZIONE ATTIVITÀ
Non prevista
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI IL TITOLARE DI INCARICO DI RICERCA SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ

È richiesto l'impegno formale preventivo del responsabile della struttura sanitaria a far svolgere l'attività assistenziale al titolare dell'incarico.

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it