

## **Titolo: Generazione e gestione di una banca biologica di campioni derivati da pazienti con carcinoma ovarico**

### **Stato dell'arte**

Il carcinoma ovarico (OC) è il tumore ginecologico a più alto tasso di mortalità poiché non presenta sintomi e la sua diagnosi in circa l'80% dei casi è fatta in stadio avanzato. Nonostante l'approccio clinico standard di citoreduzione chirurgica seguita dalla chemioterapia combinata con composti del platino e taxano, circa l'80% dei pazienti sviluppa delle recidive con una sopravvivenza relativa a 5 anni solo del 20-30%. Vi è quindi una necessità cogente di comprendere i meccanismi biochimici e molecolari che regolano la chemioresistenza di questa patologia oncologica.

E' ormai ampiamente riportato che la riprogrammazione del metabolismo è un hallmark del cancro e che i mitocondri contribuiscono attivamente sia nella produzione di energia che nella biosintesi di macromolecole necessarie per la proliferazione e sopravvivenza delle cellule neoplastiche (1). Infatti, studi di biochimica e bioenergetica hanno chiaramente dimostrato che esistono sottogruppi tumorali con preferenza per la glicolisi o per il metabolismo ossidativo o per l'ossidazione degli acidi grassi (2). Queste osservazioni suggeriscono che l'analisi del profilo metabolico di un determinato tumore potrebbe permettere di identificare biomarcatori utili per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Nel contesto del OC, il nostro gruppo ha precedentemente dimostrato che l'alterazione del metabolismo ossidativo rallenta la proliferazione delle cellule tumorali ovariche conferendo resistenza ai chemioterapici (3-4). Partendo da questa osservazione, lo scopo principale del progetto MoNARCHY (AIRC-IG24494) è quello di definire il profilo metabolico e molecolare nelle varie fasi della storia naturale del carcinoma ovarico e valutare se e come questo profilo è correlato con la chemioresistenza e quindi con l'insorgenza delle recidive di questa malattia.

### **Obiettivi del progetto di ricerca**

Lo scopo di questo progetto di ricerca è di quello di mantenere, arricchire e gestire la banca biologica di campioni bioptici di OC pre- e post-chemioterapia generata con lo studio MIPEO in collaborazione con il Prof. Giuseppe Gasparre (U.O. Genetica Medica, DIMEC) e l'Unità di Ginecologia Oncologica (UOG-Dr.ssa Anna Myriam Perrone e Prof. Pierandrea De Iaco) presso l'Unità di S. Orsola-Malpighi. Nell'ambito del MIPEO dal 2016 ad oggi, sono state arruolate circa 350 pazienti unmatched (220 campioni pre-chemio e 130 campioni post-chemio) di cui 30 matched (tessuto pre- e post-chemio derivato dallo stesso paziente). Essendo UOG centro di riferimento per la Regione Emilia Romagna per OC e come previsto nel progetto AIRC-IG24494, l'obiettivo di questo progetto è quello di aumentare il numero di pazienti arruolati per generare una banca di tessuti bioptici solidi ed asciti derivati da pazienti OC.

### **Modalità di realizzazione**

Sulla base dei nostri dati preliminari ottenuti con lo studio MIPEO, dal 2021 al 2024 prevediamo di arruolare altri 480 pazienti unmatched di cui almeno 60 matched. Seguendo il protocollo MIPEO, verranno prelevati campioni chirurgici da pazienti con OC a diverse fasi della storia naturale della malattia: (i) al momento del debulking chirurgico, (ii) prima della chemioterapia neoadiuvante (laparoscopia diagnostica neoadiuvante), (iii) al momento del debulking chirurgico dopo chemioterapia neoadiuvante (intervento chirurgico di debulking ad intervalli) e (iv) al momento della recidiva (recidiva diagnostica laparoscopica o chirurgia secondaria/terziaria).

Per ogni paziente, si utilizzerà il seguente protocollo: i) da ogni campione chirurgico di tumore primario e/o metastasi (carcinosi peritoneale) solide verrà dapprima prelevato il materiale necessario per la diagnosi e la stadiazione della malattia da parte dell'anatomopatologo. Il materiale restante di ogni campione verrà in parte crioconservato in azoto liquido per la successiva estrazione di proteine ed acidi nucleici per analisi molecolari e in parte utilizzato come materiale *ex vivo* per analizzare *in situ* i livelli di metaboliti; ii) da ogni ascite si otterrà mediante centrifugazione un pellet cellulare; tale pellet verrà risospeso in terreno di crescita per cellule ed una parte verrà crioconservato in azoto liquido e una parte mantenuta in coltura per i successivi studi biochimici e molecolari; iii) i dati clinici e patologici di tutti i pazienti verranno recuperati dalle cartelle cliniche e registrati dopo aver ottenuto il consenso informato da parte dei pazienti.

### **Piano formativo**

Nell'ambito del progetto di ricerca, il piano di formazione prevede che il titolare della borsa di studio: 1) estenda la sua conoscenza delle tecniche molecolari e delle metodiche di biochimica e biologia cellulare; 2) acquisisca le competenze per la raccolta e gestione di campioni biotici interfacciandosi direttamente con UOG e in stretta collaborazione con gli altri componenti del team coinvolti nel progetto MoNARCHY; 3) accresca ulteriormente le sue competenze tecniche e scientifiche in un ambito multidisciplinare.

### **Specificamente il piano di formazione prevede che il candidato acquisisca esperienze riguardanti**

1. Raccolta, manipolazione e gestione dei campioni biotici di pazienti OC. Le competenze tecniche sono disponibili presso UOG.
2. Manipolazione e conservazione dei campioni biotici. Le competenze tecniche sono disponibili nel laboratorio del Tutor.
3. L'applicazione di metodiche biochimiche e molecolari. Le competenze tecniche sono disponibili nel laboratorio del Tutor e presso U.O. Genetica Medica (Prof. G. Gasparre, DIMEC).

La formazione del borsista prevede anche la gestione di collaborazioni con gruppi di ricerca dell'ateneo quali U.O. Genetica Medica (Dr. G. Gasparre, DIMEC), il laboratorio della Prof.ssa Stefania Rapino (Chimica-Ciamician) e i colleghi della UOG. È prevista inoltre la partecipazione ai seminari del laboratorio e dipartimentali, congressi e workshop utili per lo svolgimento della ricerca.

### **Gruppo di Ricerca del Dipartimento di Farmacia e Biotecnologie (FABIT)**

Dr.ssa Anna Maria Porcelli (Professoressa associata, Tutor della borsa di studio)

Dr.ssa Anna Ghelli (Professoressa associata)

Dr.ssa Luisa Iommarini (Ricercatore universitario a tempo determinato tipo B)

Dr.ssa Claudia Zanna (Borsista PostDoc)

Dr.ssa Manuela Sollazzo (Assegnista PostDoc)

Houda Abla (Dottoranda)

Serena Jasmine Aleo (Dottoranda)

Stefano Miglietta (Dottorando)

Luigi D'Angelo (Dottorando)

### **Relazione con progetti di ricerca finanziati nel laboratorio**

MOnARCHY - Dissecting the Metabolic signature of high-grade serous OvARian cancer: a challenge to overcome CHemotherapY (AIRC IG-24494); PI: Prof. ssa Anna Maria Porcelli

### **Bibliografia**

- [1] Hanahan D and Weinberg RA Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell 144, 2011
- [2] Gentric G, et al. PML-Regulated Mitochondrial Metabolism Enhances Chemosensitivity in Human Ovarian Cancers. Cell Metab. 2019;29:156-173.e10
- [3] Girolimetti G, et al. Platinum-induced mitochondrial DNA mutations confer lower sensitivity to paclitaxel by impairing tubulin cytoskeletal organization. Hum Mol Genet. 2017;26:2961-74
- [4] Perrone AM, et al. Potential Prognostic Role of 18 F-FDG PET/CT in Invasive Epithelial Ovarian Cancer Relapse. A Preliminary Study. Cancers. 2019;11:713