

Titolo: Raccolta e gestione di campioni biologici derivati da pazienti con carcinoma ovarico

Tutor: Prof.ssa Anna Maria Porcelli - Fabit

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 avviene quando la malattia è già 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 la necessità di comprendere i meccanismi biochimici e molecolari che regolano la chemioresistenza di questa patologia oncologica.

È ormai ampiamente riportato come la riprogrammazione del metabolismo sia un tratto distintivo del cancro e che i mitocondri contribuiscano 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 sola glicolisi o per un metabolismo ossidativo del piruvato o 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 dell'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 del carcinoma ovarico nelle varie fasi della sua storia naturale e valutare se e come questo profilo si correli con la chemioresistenza e quindi con l'insorgenza delle recidive.

Obiettivi del progetto di ricerca

Lo scopo di questo progetto di ricerca è quello di definire il profilo metabolico e molecolare del carcinoma ovarico durante la sua naturale evoluzione. Questo permetterà di identificare nuovi biomarcatori e di correlarli con la resistenza alla chemioterapia.

Modalità di realizzazione

Il nostro gruppo di ricerca in collaborazione il Prof. G. Gasparre (U.O. Genetica Medica, DIMEC) e l'Unità di Ginecologia Oncologica (UOG - Dr.ssa A.M. Perrone e Prof. P. De Iaco, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi) da alcuni anni ha avviato lo studio MIPEO che prevede l'arruolamento di pazienti con OC e raccolta di campioni biotici ai diversi stadi della malattia.

Piano formativo

Nell'ambito del progetto di ricerca, il piano di formazione prevede che il titolare della borsa di ricerca acquisisca le competenze per la raccolta e gestione di campioni biotici interfacciandosi direttamente con UOG. Per tale motivo l'attività di ricerca del borsista verrà svolta prevalentemente presso la UOG con la supervisione della Dr. Perrone e in stretta collaborazione con gli altri componenti dei gruppi coinvolti nel progetto MoNARCHY.

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

1. la selezione e l'arruolamento di pazienti affette da tumore ovarico;
2. la raccolta di dati clinici riguardanti le pazienti oggetto di sperimentazione e terapia;
3. lo studio e il monitoraggio del decorso clinico, di indicatori e biomarcatori di prognosi;
4. raccolta di informazioni cliniche dalla cartella clinica della paziente;
5. aggiornamento, manutenzione, gestione e sviluppo di database dedicati.

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

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

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

Dr.ssa Anna Ghelli (Professoressa associata)

Dr.ssa Luisa Iommarini (Professoressa associata)

Dr.ssa Manuela Sollazzo (Ricercatrice a tempo determinato tipo A)

Dr.ssa Gaia Tioli (Assegnista di Ricerca)

Dr. Stefano Miglietta (Assegnista di Ricerca)

Sara Milioni (Dottoranda)

Luigi D'Angelo (Dottorando)

Iacopo Gherardi (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