

## MODELLO SCHEDA RELAZIONE DOTTORANDI

Dr.ssa Arienti Chiara

### Attività scientifica svolta nel 1° anno di Dottorato, Anno Accademico 2016/2017 (XXXII° ciclo)

**Titolo:** Valutazione preclinica del ruolo radio sensibilizzante della medicina iperbarica

**Introduzione.** La condizione di ipossia si riscontra molto frequentemente nei tumori solidi ed è dovuta alla rapida proliferazione delle cellule tumorali e/o a un insufficiente apporto di ossigeno. Queste cellule diventano più maligne e resistenti ai trattamenti chemio- e/o radio-terapici, entrambi maggiormente efficaci sulle cellule in attiva proliferazione. La terapia mediante ossigeno iperbarico (HBO) è in grado di aumentare la concentrazione e la pressione di ossigeno oltre che di aumentarne la percentuale di diffusione nei tessuti tumorali. Scopo dello studio sarà quello di caratterizzare nuovi approcci terapeutici volti a potenziare l'effetto citotossico della radioterapia su modelli preclinici di glioblastoma mediante l'utilizzo di ossigeno iperbarico.

**Metodiche utilizzate.** 3 linee stabilizzate di glioblastoma ottenute da pazienti affetti da glioblastoma (GBM) fatte crescere in condizioni di ipossia (4% O<sub>2</sub>), sono state sottoposte a differenti pressioni atmosferiche (1.9 e 2.5 ATA) utilizzando una camera iperbarica disegnata per studi preclinici. Metodiche utilizzate: test clonogenico (Crystal violet), test citotossicità (CellTiterGlo), comet assay, estrazione di RNA e analisi di espressione (Real Time PCR).

**Risultati ottenuti.** L'esposizione della linea cellulare G34 a HBO 1.9 ATA (valutata tramite test clonogenico a lungo termine) causa una riduzione della percentuale di sopravvivenza (12-33%), mentre la stessa linea esposta a HBO 2.5 ATA non ha risentito di alcun effetto. Entrambe i trattamenti a HBO 1.9 ATA e 2.5 ATA causano un inibizione nella crescita cellulare rispetto al controllo nelle linee G40 e G44. Questi dati sono stati confermati dal test di citotossicità effettuato a 72h dalla fine dell'esposizione a HBO. La valutazione del danno al DNA dell'HBO a 1.9 e 2.5 ATA effettuata tramite comet assay dimostra assenza di effetto nella linea G34.

Nella linea G40 solo l'esposizione a HBO 1.9 ATA causa un aumento rispetto al controllo dei nuclei danneggiati (~ 30%). La linea G44 invece si è mostrata sensibile ad entrambi i trattamenti con un aumento dei nuclei danneggiati di pari entità indipendentemente dalla pressione utilizzata (~ 37%). Le analisi in real time PCR hanno mostrato un aumento dei livelli di espressione nelle linee G34 e G40 dopo esposizione a HBO dei marcatori coinvolti nel DNA repair (Parp, BRCA1), nella risposta allo stress indotto da ipossia (HIF1 $\alpha$ , CA9 Rho, Glut, NFKb). Al contrario la linea G44, mostra livelli di espressione di HIF1 $\alpha$  e PARP più bassi rispetto al controllo.

- Abstracts e partecipazione a congressi e corsi: autori, titolo della presentazione, nome e date del congresso:

1. Primary 3D-cell culture of Glioblastoma as a model for preclinical evaluation of efficacy of novel therapeutic approaches. Sara Pignatta, **Chiara Arienti**, Michele Zanoni, Alice Zamagni, Simona Collina, Luigino Tosatto, Michela Cortesi, Evandro Nigrisoli, Daniela Bartolini, Anna Tesei. EACR Conference on Goodbye Flat Biology: Models, Mechanisms and Microenvironment, 2016, Berlin Poster session

2. Simple strategies to increase the biological significance of a cytotoxic test based on 3D cell culture. **Arienti C**, Piccinini F, Zanoni M, Zamagni A, Santi S, , Bevilacqua A, Tesei A. EACR Conference on Goodbye Flat Biology: Models, Mechanisms and Microenvironment, 2016, Berlin Poster session
3. 3D-dimensional patient-derived cell culture models for therapeutic screening: preclinical efficacy of a novel sigma receptor modulator in glioblastoma. Sara Pignatta, **Chiara Arienti**, Michele Zanoni, Alice Zamagni, Filippo Piccinini, Simona Collina, Luigino Tosatto, Michela Cortesi, Evandro Nigrisoli, Daniela Bartolini, Anna Tesei . 4th International Conference "Translational Medicine in Oncology" 2016, Forlì Poster session.
4. Novel pan sigma receptor modulator exerts strong apoptotic effect in in vitro primary 3D-cell cultures of human glioblastoma. Sara Pignatta, **Chiara Arienti**, Michele Zanoni, Alice Zamagni, Simona Collina, Luigino Tosatto, Michela Cortesi, Evandro Nigrisoli, Daniela Bartolini, Marina Faedi, Massimiliano Bonafè, Anna Tesei. 28th EORTC-NCI-AACR Symposium on " Molecular Targets & Cancer Therapeutics" 2016, Munich Poster session
5. Sigma Receptors: Novel Targets For The Treatment Of Highly Malignant Tumors. Michela Cortesi, Sara Pignatta, Simona Collina, Luigino Tosatto, Daniela Bartolini, Evandro Nigrisoli, Andrea Rocca Alice Zamagni, **Chiara Arienti**, Michele Zanoni, Anna Tesei . AACR Annual Meeting 2017, Washington, D.C. Poster session
6. Different radioresistant gene expression profiles in two novel established human melanoma cell lines . **Arienti C**, Pignatta S, Zanoni M, Zamagni A, Cortesi M, Medri L, Leonetti C, Serravalle S, Tesei A. EACR-AACR-SIC: The Challenges of Optimizing Immuno- and Targeted Therapies: From Cancer Biology to the Clinic 2017, Florence Poster session.
7. State of the art of research in oncology and HBOT. **Chiara Arienti** EUBS 2017: Ravenna 13 -16 settembre 2017. **Presentazione orale come Speaker**.
8. Corso: La biologia Molecolare nell'oncologia Clinica 27 e 28 ottobre 2016, Bertinoro FC.
9. Corso di formazione e training in drug discovery and design (18 ore) 19-21 Dicembre 2016. Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.) S.r.l., Dr. Alberto Del Rio
- Pubblicazioni scientifiche: autori, titolo della pubblicazione, nome e numero della rivista, anno di pubblicazione
1. Cell Counting and Viability Assessment of 2D and 3D Cell Cultures: Expected Reliability of the Trypan Blue Assay. Piccinini F, Tesei A, **Arienti C**, Bevilacqua A. Biol Proced Online. 2017 Jul 20;19:8. doi: 10.1186/s12575-017-0056-3. eCollection 2017.
2. Looking for Driver Pathways of Acquired Resistance to Targeted Therapy: Drug Resistant Subclone Generation and Sensitivity Restoring by Gene Knock-down. **Chiara Arienti**, Sara Pignatta, Michele Zanoni, Michela Cortesi, Alice Zamagni, Filippo Piccinini, Anna Tesei. Jove-Journal of Visualized Experiments. IN-PRESS
3. Liquid biopsy in the diagnosis of human papillomavirus DNA in breast lesions. DeCarolis Sabrina, **Arienti Chiara**, Pignatta Sara, Tesei Anna, Cricca Monica. FUTURE MICROBIOLOGY. IN-PRESS
4. DNA ploidy and S-phase fraction analysis in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: correlation with clinical pathological factors and response to chemotherapy. Carloni S, Gallerani G, Tesei A, Scarpi E, Verdecchia GM, Virzì S, Fabbri F, **Arienti C**. OncoTargets and Therapy. IN-PRESS

Tutor

Prof.ssa Naldini Antonella

Co- Tutor

Anna Tesei

Candidato

**Arienti Chiara**,