

MODELLO SCHEDA RELAZIONE DOTTORANDI

Dott.ssa Zamagni Alice

Attività scientifica svolta nel 2° anno di Dottorato (Marzo2018/Settembre2018), Anno Accademico 2015/2016 (XXXI° ciclo)

(massimo 2000 caratteri totali, spazi inclusi)

Descrivere brevemente la propria ricerca, suddividendola in

- **Titolo: Investigating the benefit of combined androgen deprivation therapy and radiotherapy in prostate cancer.**

- Introduzione

Il carcinoma prostatico è il 2° tipo di tumore più frequentemente diagnosticato, nonché la sesta causa di morte per cancro tra la popolazione maschile(1).

I meccanismi molecolari sottostanti la resistenza al trattamento sono ad oggi una sfida, perché la resistenza stessa è spesso correlata ad un meccanismo di escape di ristretti gruppi di cellule, Cancer Stem Cells (CSC), al trattamento in atto(2).

- Metodiche utilizzate

Nel corso del 2018 è stato concluso la raccolta di 50 campioni di tessuto e di sangue da pazienti affetti da carcinoma prostatico a vario grado di Gleason e da iperplasia prostatica sottoposti a intervento di prostatectomia radicale. Dai campioni tissutali arrivati in laboratorio ho ottenuto colture primarie di tumore e di fibroblasti associati al tumore (CAFs). Le colture primarie saranno utilizzate per validare i dati ottenuti sulle linee stabilizzate commerciali di prostata e per creare modelli 3D di tumore prostatico omeocellulare ed eterocellulare. Le colture primarie sono state ottenute e mantenute in condizioni di ipossia (4% O₂). Su di esse sono state eseguite le seguenti determinazioni:

- Analisi espressione proteica di Vimentina (fibroblast marker), pancytokeratin (prostatic adenocarcinoma) e AR (research topic) (Western Blot)
- Analisi di espressione genica di marcatori di staminalità e di geni specifici per il tumore prostatico NANOG, SNAI1, ALDH1A1, CD44, CD133, (CSC markers); AR- PSA-KLK-4-LOX(PCa signature) (Real-Time RT-PCR):
- Messa a punto del modello 3D (in corso)
- rilevazione dell'actina citoscheletrica, per discriminare CAFs e/o tumore quando cresciuti come modello 3D(immunofluorescenza:CellLight® reagents,sonde e traccianti fluorescenti).
- Verifica della multipotenzialità delle colture con features di staminalità: in corso

- Risultati ottenuti

Le colture primarie tumorali mostrano una signature tipicamente staminale:NANOG⁺SNAI1⁺ALDH1A1⁺CD44⁺CD133⁺AR^{-/low}PSA^{-/low}. Dal momento che dati di letteratura riportano una maggior capacità delle cellule cresciute in ipossia di assumere una signature staminale, sto crescendo alcune linee in condizioni di normossia (21% O₂), per indurne il differenziamento (mi aspetto di vedere un abbassamento dei livelli di espressione dei geni connessi alla stemness).

Le colture primarie di CAFs presentano un assetto VIM⁺AR^{low}PSA⁻KLK4⁺LOX⁺ in condizioni basali, ma pare che l'espressione di AR aumenti in condizioni di stress quali depravazione di siero.

-Bibliografia

1. Bartek J, Mistrik M, Bartkova J. Androgen receptor signaling fuels DNA repair and radioresistance in prostate cancer. *Cancer Discov.* 2013 Nov;3(11):1222-4.
2. Mahajan NP, Coppola D, Kim J, Lawrence HR, Lawrence NJ, Mahajan K. Blockade of ACK1/TNK2 To Squelch the Survival of Prostate Cancer Stem-like Cells. *Sci Rep.* 2018 Jan 31;8(1):1954.

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

Corsi:

- Single cell RNAseq, miRNAs and iPS cell technologies in muscle regeneration.
Prof. Maurilio Sampaolesi, Università di Siena.
- FAD Regolamento Europeo
- FAD sistemi di vigilanza per I dispositivi medici ver. 01

- Pubblicazioni scientifiche: autori, titolo della pubblicazione, nome e numero della rivista, anno di pubblicazione

Rui M, Rossi D, Marra A, Paolillo M, Schinelli S, Curti D, Tesei A, Cortesi M, **Zamagni A**, Laurini E, Prich S, Schepmann D, Wünsch B, Urban E, Pace V, Collina S. Synthesis and biological evaluation of new aryl-alkyl(alkenyl)-4-benzylpiperidines, novel Sigma Receptor (SR) modulators, as potential anticancer-agents. *Eur J Med Chem.* 2016 Nov 29;124:649-665

Collina S, Bignardi E, Rui M, Rossi D, Gaggeri R, **Zamagni A**, Cortesi M, Tesei A. Are sigma modulators an effective opportunity for cancer treatment? A patent overview (1996-2016). *Expert Opin Ther Pat.* 2017 May;27(5):565-578

Ferroni C, Pepe A, Kim YS, Lee S, Guerrini A, Parenti MD, Tesei A, **Zamagni A**, Cortesi M, Zaffaroni N, De Cesare M, Beretta GL, Trepel JB, Malhotra SV, Varchi G. 1,4-Substituted Triazoles as Nonsteroidal Anti-Androgens for Prostate Cancer Treatment. *J Med Chem.* 2017 Apr 13;60(7):3082-3093

Arienti C, Pignatta S, Zanoni M, Cortesi M, **Zamagni A**, Piccinini F, Tesei A. Looking for Driver Pathways of Acquired Resistance to Targeted Therapy: Drug Resistant Subclone Generation and Sensitivity Restoring by Gene Knock-down. *J Vis Exp.* 2017 Dec 11;(130)

Tesei A, Cortesi M, **Zamagni A**, Arienti C, Pignatta S, Zanoni M, Paolillo M, Curti D, Rui M, Rossi D, Collina S. Sigma Receptors as Endoplasmic Reticulum Stress "Gatekeepers" and their Modulators as Emerging New Weapons in the Fight Against Cancer. *Front Pharmacol.* 2018 Jul 10;9:711

- Eventuali soggiorni in altri laboratori italiani o esteri

04/10/18