

**RELAZIONE SULLE ATTIVITÀ SVOLTE DAL RICERCATORE TDB AI FINI
DELLA VALUTAZIONE PER L'INQUADRAMENTO NEL RUOLO DEI
PROFESSORI ASSOCIATI**

Dichiarazione sostitutiva di certificazioni
(Art.46 del D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445)

Dichiarazione sostitutiva dell'atto di notorietà
(Art. 47 del D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445)

La sottoscritta, Paola Caria, nata a Cagliari (CA), il 30/06/1979, matricola n. 016682, ricercatore a tempo determinato di tipologia b) in servizio presso il Dipartimento di Scienze Biomediche, settore concorsuale 05/F1 SSD BIO/13 con il contratto in scadenza il giorno 1/11/2020, e in possesso dell'Abilitazione Scientifica Nazionale nel settore concorsuale BIO/13 valida fino al 12/09/2028, a conoscenza di quanto prescritto dall'art. 76 del D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445, sulla responsabilità penale cui può andare incontro in caso di falsità in atti e di dichiarazioni mendaci, ai sensi e per gli effetti del citato D.P.R. n. 445/2000 e sotto la propria personale responsabilità,

D I C H I A R A

ai fini della partecipazione alla procedura di chiamata per l'inquadramento nei ruoli dei professori associati prevista dall'articolo 24, comma 5, della Legge 240/2010 e dal vigente *Regolamento per la disciplina del procedimento di chiamata dei professori di prima e seconda fascia dell'Università di Cagliari*, di aver svolto nel triennio di durata del contratto, le seguenti attività:

1) *Attività didattiche (attività di didattica frontale)*

A.A 2017-2018

Corso d'Insegnamento: Biologia Generale

CFU e ore frontali: 8 CFU, 60 ore frontali

Facoltà: Studi Umanistici

Corso di Studi: CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNOLOGIE PSICOLOGICHE

Soddisfazione complessiva degli studenti (Soddisfazione rispetto al docente, indicatore IC): 95.9%

A.A 2018-2019

Corso d'Insegnamento: Biologia Generale

CFU e ore frontali: 8 CFU, 60 ore frontali

Facoltà: Studi Umanistici

Corso di Studi: CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNOLOGIE PSICOLOGICHE

Soddisfazione complessiva degli studenti (Soddisfazione rispetto al docente, indicatore IC):97.8%

A.A 2019-2020

Corso d'Insegnamento: Biologia Generale

CFU e ore frontali: 8 CFU, 30 ore a distanza (corrispondenti a 60 ore frontali)

Facoltà: Studi Umanistici

Corso di Studi: CORSO DI LAUREA IN SCIENZE E TECNOLOGIE PSICOLOGICHE

Soddisfazione complessiva degli studenti (indicatore IC): non ancora pervenuta

2) *Attività didattiche integrative e di servizio agli studenti*

- Partecipazione a Commissioni d'esame istituite per gli esami di profitto per i corsi di:
 - Corso integrato di Biologia e Genetica per il CDL in Medicina e Chirurgia (2017 ad oggi)

- Corso di Biologia Generale per il CDL in Scienze Tecniche e Psicologiche (2017 ad oggi)
- Corso integrato di Biologia Applicata per il CDL in Odontoiatria e Protesi Dentaria (2017- ad oggi).
- Partecipazione a Commissioni istituite per gli esami di Laurea:
 - Corso di Laurea in Tecniche di Laboratorio Biomedico (A.A 2017/2018)
 - Corso di laurea in Scienze e Tecniche Psicologiche (A.A 2018 ad oggi)
- Attività di tutoraggio agli studenti:
 - Esercitazioni: 12 ore, Corso di Biologia e Genetica, Facoltà Medicina e Chirurgia (2017 ad oggi)
 - Ricevimento e assistenza (discussione degli argomenti svolti a lezione, orientamento, preparazione all'esame) agli studenti in CDL in Scienze Tecniche e Psicologiche (A.A 2017- ad oggi) (come riportato nel diario);
- Tutor per l'attività di laboratorio e la preparazione delle tesi:
 - Relatore per la tesi di laurea sperimentale dal titolo "Studio dell'organizzazione tridimensionale dei telomeri in cellule tumorali della tiroide", per il corso di Laurea in Tecniche di Laboratorio Biomedico (A.A 2017/2018). La preparazione della tesi ha necessitato della frequenza da parte del laureando del laboratorio di Patogenomica dei Tumori Solidi (Responsabile Prof.ssa Roberta Vanni) a cui la sottoscritta afferisce e dove svolge le proprie ricerche.
 - Relatore per la tesi di laurea compilativa dal titolo "Tiroiditi e disturbi dell'umore: una revisione della letteratura" per il CDL in Scienze Tecniche e Psicologiche (A.A 2018-2019).
 - Co-relatore per la tesi di laurea compilativa dal titolo "Il neuromarketing: uno sguardo nella mente del consumatore", per il CDL in Scienze Tecniche e Psicologiche (A.A 2019-2020).
 - Co-relatore per la tesi di laurea per il CDL magistrale in Biologia Cellulare e Molecolare (2019/2020) dal titolo "Organizzazione tridimensionale dei telomeri in differenti sottotipi di tumore papillare tiroideo". La preparazione della tesi ha necessitato della frequenza da parte del laureando del laboratorio di Patogenomica dei Tumori Solidi (Responsabile Prof.ssa Roberta Vanni) a cui la sottoscritta afferisce e dove svolge le proprie ricerche.

Terza Missione e Orientamento

- Incarico di insegnamento per i test d'ingresso della Facoltà di Medicina e Chirurgia A.A. 2019/2020, (D.D.G. n. 378 del 19/07/2019) nell'ambito della "Scuola estiva di preparazione ai test d'ingresso per i corsi di studio della Facoltà di Medicina e Chirurgia". Insegnamento: Biologia, Università degli Studi di Cagliari.

-Incarico di insegnamento per i test d'ingresso della Facoltà di Medicina e Chirurgia A.A. 2020/2021, (D.D.G. n. 378 del 19/07/2019) nell'ambito della "Scuola estiva di preparazione ai test d'ingresso per i corsi di studio della Facoltà di Medicina e Chirurgia". Insegnamento: Biologia, Università degli Studi di Cagliari.

3) *Attività di ricerca (descrivere le attività di ricerca ed elencare le pubblicazioni/prodotti della ricerca)*

Titolo del progetto: Studio dei processi cellulari e molecolari che caratterizzano le cellule staminali tumorali dei tumori tiroidei.

Il cancro alla tiroide è la neoplasia più comune del sistema endocrino e negli ultimi anni il tasso di incidenza è aumentato rapidamente, anche a causa della disponibilità di tecniche che consentono una diagnosi precoce dei noduli asintomatici. La stragrande maggioranza (circa il 95-97%) delle neoplasie tiroidee, sia maligne che benigne, deriva dalle cellule follicolari della ghiandola e la più moderna classificazione li suddivide in carcinomi tiroidei ben differenziati (WDTC) (che includono sia il carcinoma papillare della tiroide - PTC - che il carcinoma tiroideo follicolare - FTC), carcinoma tiroideo scarsamente differenziato (PDTC) e carcinoma tiroideo anaplastico (ATC). I PTC e FTC in genere rispondono al trattamento con lo iodio radioattivo, mentre i PDTC e gli ATC hanno un comportamento più aggressivo. Tra i WDTC, i PTC sono i più frequenti e a loro volta presentano diverse varianti istologiche. I PTC variante classica (PTC-CI) rappresentano l'istotipo più comune, seguito dai PTC variante follicolare (FV-PTC). Questi ultimi, a loro volta sono distinti in due forme a seconda della presenza o meno della capsula: FV-PTC invasivi che non presentano una capsula e FV-PTC non invasivi che al contrario sono delimitati da una capsula. Recentemente un gruppo di esperti ha suggerito una riclassificazione della variante follicolare non invasiva, indicandola come "neoplasia follicolare tiroidea non invasiva con caratteristiche nucleari papillariformi (NIFTP)". La riclassificazione deriva dall'evidenza che tale lesione mostra un comportamento biologico simile a quello dell'adenoma follicolare (FA) (Nikiforov et al., 2016), il quale viene considerato dai patologi la controparte benigna dei carcinomi follicolari.

Dal punto di vista genetico-molecolare i PTC sono suddivisi in due classi altamente distinte in stretta correlazione con l'istologia del tumore. I noduli *BRAF^{V600E}-like* caratterizzati prevalentemente da mutazioni *BRAF^{V600E}* o fusioni geniche del gene *RET* che mostrano una genuina architettura papillare, e i noduli *RAS-like*, caratterizzati da mutazioni del gene *RAS* o fusioni geniche del gene *PPAR γ* , che mostrano un'architettura follicolare (Giordano et al., 2018). Inoltre, nel 12-14% dei PTC con comportamento aggressivo sono state descritte mutazioni a carico del promotore del gene *bTERT* (Liu et al., 2013). I PTC *BRAF^{V600E}-like* sono contraddistinti da un'ampia eterogeneità molecolare e cellulare, con presenza di sottopopolazioni di cellule con caratteristiche morfologiche e funzionali differenti (Zhang et al., 2013) che comprendono le cellule staminali tumorali o cancer stem cells (CSCs).

Come ormai dimostrato per tutti i tumori, anche per i carcinomi tiroidei è stata dimostrata la presenza una sottopopolazione CSCs, rivelaesi particolarmente resistenti agli approcci terapeutici antitumorali convenzionali rispetto alle cellule tumorali non staminali, e responsabili dell' incremento del rischio di recidive. Tali caratteristiche le rendono particolarmente attraenti per studi di sviluppo di terapie anti-CSCs mirate alla loro soppressione. Tali terapie sono auspicabili soprattutto per i PTC con un fenotipo aggressivo. Sebbene la presenza di simil-CSCs nei PTC sia stata identificata, la conoscenza dei meccanismi di mantenimento e di quelli che conferiscono loro un vantaggio di sopravvivenza è ancora scarsa. Il presente progetto si è orientato a chiarire la relazione tra staminalità e trasformazione neoplastica, attraverso lo studio dei processi biologici che caratterizzano le cellule staminali dei PTC a livello molecolare e cellulare. In questi 3 anni di ricerca l'attenzione è stata focalizzata su due aspetti fondamentali della patogenesi dei tumori tiroidei: i cambiamenti dell'architettura del DNA in relazione a

fenomeni d'instabilità cromosomica - concentrando lo studio sulle alterazioni dell'organizzazione tridimensionale dei telomeri - e le variazioni del profilo metabolico.

- *Organizzazione tridimensionale (3D) del DNA telomerico.* È noto che, al contrario di quanto osservato nelle cellule normali, il nucleo delle cellule tumorali presenta una organizzazione dell'architettura telomerica 3D alterata (Knecht et al., 2011), indicando che l'instabilità genomica determina cambiamenti dell'architettura del DNA nucleare, identificabili fin dalla fase iniziale del processo tumorale e monitorabili durante la progressione del tumore. È stato dimostrato, per esempio, che i neuroblastomi aggressivi sono caratterizzati da un'elevata disfunzione telomerica (Kuzyk et al., 2016), mentre nei glioblastomi il tempo di progressione e la media di sopravvivenza correlava con una specifica architettura telomerica (Gadji et al., 2010). Questo tipo di correlazione non è ad oggi stata ancora studiata nei PTC ed è dunque sembrato opportuno iniziare un percorso di ricerca che affrontasse la problematica anche su questi tumori. A questo scopo, ho intrapreso degli studi sulle cellule staminali tumorali dei PTC, per evidenziare la possibile relazione tra l'architettura 3D dei telomeri e specifiche alterazioni genetiche e ho approfondito lo studio dei profili 3D telomerici in tumori primari tiroidei. Nel primo anno delle mie ricerche ho rivolto lo studio a tre linee cellulari derivate da PTC caratterizzate da specifiche mutazioni geniche: dalla mutazione *bTERT* in combinazione con mutazioni *BRAF^{V600E}* e *TP53* (la linea cellulare B-CPAP), *RET/PTC* (linea cellulare TPC-1), o *BRAF^{V600E}* (linea cellulare K1). Come controllo è stata utilizzata la linea N-Thy-ori-3 derivata da cellule follicolari tiroidee normali transfettate con un plasmide contenente il genoma del retrovirus SV-40. In breve, le cellule sono state cresciute in sospensione allo scopo di ottenere le cosiddette tirosfere (che si pensa originino da CSCs) e si è proceduto all'allestimento dei preparati cellulari da sottoporre allo studio del profilo 3D telomerico. L'analisi del profilo 3D dei telomeri è stata effettuata sia nelle cellule delle tirosfere (che rappresentano le cellule simil-staminali) che nelle cellule cresciute in adesione (cellule parentali) utilizzando il software TeloView™ che permette di calcolare i seguenti parametri in ciascuna cellula analizzata:

- *Il Numero di segnali* che corrisponde al numero di telomeri presenti in quel nucleo.
- *L'intensità del segnale* che è direttamente proporzionale alla lunghezza del telomero.
- *Il numero di aggregati telomerici (TA).* Gli aggregati telomerici sono definiti come clusters di telomeri che sono talmente vicini che il programma non riesce a distinguerli come entità separate e indicano la presenza di associazioni/fusioni telomeriche.
- *Il rapporto a/c* riassume la posizione dei telomeri all'interno del nucleo. In base a questo rapporto è possibile determinare lo stadio del ciclo cellulare in cui la cellula si trova.

I dati ottenuti hanno dimostrato che il profilo in 3D dei telomeri delle cellule simil-staminali derivate da PTC era differente dalle rispettive cellule cresciute in adesione (cellule parentali). In particolare, le tirosfere isolate dalla linea B-CPAP, caratterizzate dalle mutazioni dei geni *BRAF* e *TP53* hanno mostrato telomeri più corti di quelle della linea con il gene *TP53* wild-type. Selezionando linee cellulari derivate da PTC con un diverso background genetico, caratteristico dei PTC *BRAF^{V600E}-like*, ho dimostrato che le cellule staminali tumorali, che rappresentano la sottopopolazione iniziatrice dei tumori, avevano una tendenza verso un accorciamento dei telomeri inferiore rispetto alla controparte non staminale, che rappresenta la maggior parte di cellule della massa del tumore.

Ampliando lo studio ai tumori tiroidei primari ho focalizzato la mia attenzione sui tumori tiroidei differenziati. Lo studio sul profilo 3D telomerico sui tumori primari tiroidei è stato condotto su 16 campioni tumorali di diversi istotipi, classificati come: PTC classici (PTC-Cl; 5 campioni), FV-PTC (3 campioni), NIFTP (4 campioni) e FTA (4 campioni). Il profilo telomerico osservato nelle cellule tumorali è stato confrontato con quello ottenuto nelle cellule di in un campione di tessuto tiroideo non tumorale, utilizzato come controllo. In generale, è stato osservato che le cellule tumorali avevano un numero maggiore di telomeri corti rispetto alle cellule del controllo, indicando come la crisi telomerica

è una caratteristica delle cellule tumorali. Confrontando i diversi istotipi tra loro, è stato osservato che i PTC-CL e gli FV-PTC avevano i telomeri più corti rispetto ai NIFTP, mentre tra questi e i FTA non c'era nessuna differenza significativa ($p < 0.01$). Questi risultati, sebbene preliminari, suggeriscono che i NIFTP presentano una specifica organizzazione spaziale del genoma che potrebbe essere utilizzata per aiutare a definire più chiaramente questa entità e prevederne in modo più chiaro l'esito clinico, in quanto ancora oggi, i dati sul profilo genetico dei NIFTP sono controversi e in continua evoluzione.

-Profilo metabolico delle cellule tumorali. Il carcinoma papillare della tiroide (PTC), è caratterizzato da un gruppo eterogeneo di cellule, comprese le cellule staminali tumorali (CSC). Dal punto di vista metabolico sembra che questa popolazione cellulare presenta un fenotipo metabolico distinto, rispetto alle cellule tumorali non staminali. Per quanto riguarda i PTC -ed in particolare la popolazione di cellule simil-staminale - questo aspetto non è ancora del tutto chiaro. Per questo motivo, il secondo step di questa ricerca è stato quello di analizzare il profilo metabolico in cellule con proprietà simil-staminali in linee cellulari derivate da PTC. Recentemente abbiamo isolato le tirosfere, contenenti cellule staminali tumorali, da linee cellulari B-CPAP e TPC-1 derivate da PTC con un background genetico, caratteristico dei PTC *BRAF^{V600E}-like* e tirosfere di controllo ottenute dalla linea N-Thy-ori-3. In breve, i profili metabolici delle tirosfere tumorali e di controllo sono stati confrontati sia con le corrispettive cellule cresciute in adesione (cellule parentali) sia con quelli ottenuti nelle tirosfere di controllo. I risultati ottenuti hanno messo in evidenza una diminuzione significativa dei metaboliti coinvolti nella glicolisi e una variazione dei metaboliti del ciclo di Krebs nelle tirosfere tumorali rispetto alle cellule parentali. Inoltre, le tirosfere tumorali hanno mostrato differenze statisticamente significative negli intermedi del ciclo di Krebs, aminoacidi, colesterolo e di acidi grassi, rispetto alle tirosfere di controllo. In particolare, è stato osservato una variazione dei metaboliti coinvolti nella glicolisi (glucosio, fruttosio, piruvato e lattato) che sono correlate all'esportazione del lattato nello spazio extracellulare e ai metaboliti coinvolti nel ciclo di Krebs. Inoltre, le tirosfere tumorali hanno alterazioni dei livelli di acidi citrico, succinico e malico, così come cambiamenti associati negli amminoacidi, glutammato, prolina, valina, isoleucina, che possono alimentare il ciclo, suggerendo una perturbazione del flusso del ciclo di Krebs. Ancora, nelle tirosfere tumorali è stata riscontrata una alterazione dei livelli di acido palmitico e stearico coinvolti nell'ossidazione degli acidi grassi (FAO) e dei livelli di aspartato, coinvolti nello shuttle dell'aspartato-malato, i quali potrebbero indicare la presenza di ulteriori deficit metabolici a carico di queste cellule. I dati ottenuti suggeriscono che le cellule simil-staminali dei PTC sono caratterizzate da specifici profili metabolici e confermano che cambiamenti in tali profili potrebbero rappresentare un importante bersaglio terapeutico per lo sviluppo di farmaci ad azione mirata in questi tumori. Per approfondire lo studio del profilo metabolico sui PTC è stata valutata la possibile relazione tra le alterazioni metaboliche, lo stato redox e le alterazioni molecolare che caratterizzano i PTC, utilizzando sempre come modello le linee cellulari precedentemente descritte. I risultati ottenuti hanno dimostrato che le cellule della linea B-CPAP caratterizzate dalle mutazioni dei geni *BRAF*, *bTERT* e *TP53* presenta perturbazioni metaboliche nell'assorbimento del glucosio, come confermato dall'aumentata espressione dei trasportatori (GLUT1 e MCT4) e alterazioni nel ciclo glicolitico e del ciclo di Krebs. Le alterazioni di quest'ultimo sono strettamente collegate ad altre vie metaboliche e biosintetiche, come la biosintesi dei lipidi (a partire dall'acido citrico) e la glutaminolisi (che produce alfa-chetoglutarato a partire da glutamina e glutamato). L'alterazione della glutaminolisi è stata ulteriormente confermata dalla maggiore espressione dell'enzima glutaminasi (GLS1). Inoltre, queste cellule hanno mostrato una significativa variazione dello stato redox, come indicato dalla aumentata produzione di ROS e dalla riduzione dei rapporti tra le specie antiossidanti e ossidanti intracellulari (glutazione ridotto e ossidato, GSH/GSSG; cisteina e cistina CyS/CySS) oltre che da una diminuzione dei trasportatori di elettroni (NAD + e NADP +). In conclusione, i dati ottenuti in questa parte dello studio, supportano il ruolo chiave del metabolismo e della regolazione dello stato redox nella biologia e

nell'evoluzione dei PTC. In particolare, i fenotipi metabolici più perturbati sono stati trovati nelle cellule B-CPAP, che sono caratterizzate dal background genetico associato a fenotipi più aggressivi.

Pubblicazioni e prodotti della ricerca

- Laura Tronci, **Paola Caria**, Cristina Piras, Monica Deiana, Roberta Vanni, Luigi Atzori. Correlation between different genotypes, metabolic alterations and redox state in different thyroid cancer cell lines. Oxidative stress and disease. Gordon Research Conferenze, 19-24 Marzo 2017, Lucca.

-**Caria P**, Dettori T, Frau DV, Lichtenzstejn D, Pani F, Vanni R, Mai S. Characterizing the three-dimensional organization of telomeres in papillary thyroid carcinoma cells. J Cell Physiol. 2018 Oct 17. doi: 10.1002/jcp.27321.

- **Caria P**, Tronci L, Dettori T, Murgia F, Santoru ML, Griffin JL, Vanni R, Atzori L. Metabolomic Alterations in Thyrospheres and Adherent Parental Cells in Papillary Thyroid Carcinoma Cell Lines: A Pilot Study. Int J Mol Sci. 2018 Sep 27;19(10). pii: E2948. doi: 10.3390/ijms19102948.

-**Paola Caria***, Tinuccia Dettori, AlineRangel Pozzo, Daniela Virginia Frau, Daniel Lichtenzstejn, John Gartner, Roberta Vanni and Sabine Mai. Three-Dimensional Telomere Organization in papillary thyroid cancers. 12th European Cytogenomics Conference, 6-9 Luglio 2019, Salzburg, Austria. ** comunicazione orale.

-Tronci L*, **Caria P***, Frau DV, Liggi S, Piras C, Murgia F, Santoru ML, Pibiri M, Deiana M, Griffin JL, Vanni R, Atzori L. Crosstalk between Metabolic Alterations and Altered Redox Balance in PTC-Derived Cell Lines. Metabolites. 2019 Feb 1;9(2). pii: E23. doi: 10.3390/metabo9020023. * Equally contributing

Titolo del progetto: Multidisciplinary approach to mental illness: do inflammation and telomere length form a loop.

L'obiettivo principale della ricerca è stato quello di esplorare se esistesse una relazione tra accorciamento dei telomeri e infiammazione, e della loro eventuale interazione, nei disturbi psichiatrici. Numerose evidenze supportano l'ipotesi che i disturbi psichiatrici siano caratterizzati da un invecchiamento cellulare accelerato. I pazienti psichiatrici presentano infatti un'augmentata incidenza di disturbi solitamente associati all'invecchiamento, come disturbi cardiovascolari, metabolici e alcune forme di tumore. Diversi studi suggeriscono inoltre che gli individui affetti da disturbi psichiatrici presentino uno stato infiammatorio cronico lieve. La letteratura infatti riporta in questi pazienti, un aumento dei livelli circolanti di fattori coinvolti nell'infiammazione rispetto alla popolazione generale. Il marker cellulare dell'invecchiamento maggiormente studiato è rappresentato dai telomeri, porzioni terminali dei cromosomi che esplicano un'azione protettiva contro l'accorciamento fisiologico e contro quello indotto da diversi tipi di insulti, quali stress ossidativo e infiammazione. Per quanto il ruolo dei telomeri e dell'infiammazione nei disturbi psichiatrici sia stato esplorato in alcuni studi, il coinvolgimento di questi due fattori e la loro eventuale interazione non è ancora stata chiarita. Gli obiettivi di questo studio erano pertanto quelli di: a) verificare eventuali differenze nella lunghezza dei telomeri e nei livelli di fattori coinvolti nell'infiammazione tra gruppi di soggetti con diversi disturbi psichiatrici (schizofrenia, depressione maggiore, e disturbo bipolare) e rispetto ad un gruppo di controlli sani; b) verificare se la presenza o meno di comorbidità cardio-metaboliche influisse sulle differenze tra i gruppi; c) testare l'effetto di una batteria di variabili cliniche sulla lunghezza dei telomeri e sui livelli di fattori coinvolti nell'infiammazione al fine di meglio caratterizzare il rapporto tra storia clinica, sintomatologia e marker biologici. Dalla nostra sperimentazione, la lunghezza dei telomeri è risultata inversamente correlata con l'età, come atteso ($p < 0.001$, Spearman's $\rho = -0.16$). I pazienti bipolari

hanno mostrato una lunghezza dei telomeri leucocitari maggiore rispetto ai controlli sani. Questo risultato appare in controtendenza rispetto a quanto atteso in base all'ipotesi secondo cui individui affetti da disturbi psichiatrici dovrebbero presentare telomeri più corti. Tuttavia, i dati in letteratura relativi al disturbo bipolare risultano a oggi contrastanti, probabilmente anche a causa del fatto che diversi studi pubblicati non hanno valutato l'effetto di alcune variabili potenzialmente impattanti sulla lunghezza dei telomeri, quali la storia e la durata dei trattamenti farmacologici. Abbiamo quindi testato se l'esposizione alla terapia con sali di litio e la durata della terapia stessa influenzassero la differenza osservata tra casi e controlli. In un nostro studio precedente, infatti, avevamo riportato una correlazione significativa tra lunghezza dei telomeri leucocitari e durata del trattamento con litio in pazienti bipolari. Per quanto riguarda i marker dell'infiammazione, abbiamo misurato i livelli plasmatici di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hsCRP). La letteratura è concorde nel definire valori superiori a 2 mg/l come indicativi di un alto rischio di disturbi cardiovascolari e comunque rappresentativi di uno stato infiammatorio cronico lieve. Abbiamo osservato che i valori di hsCRP sono risultati significativamente differenti tra i gruppi (ANOVA $F=4,75$, $p=0.005$). Riassumendo, i dati hanno suggerito che: 1) la lunghezza dei telomeri è significativamente influenzata dalla terapia con sali di litio, sia in termini quantitativi che qualitativi. Pazienti bipolari che assumono litio per almeno un anno presentano telomeri più lunghi rispetto a pazienti mai esposti e rispetto ai controlli sani, e la durata della terapia con sali di litio correla con la lunghezza dei telomeri; 2) i pazienti bipolari presentano livelli di proteina C reattiva inferiori rispetto a pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici e simili a quelli dei controlli. Questo effetto potrebbe essere dovuto all'effetto antinfiammatorio della terapia con sali di litio; 3) i pazienti schizofrenici presentano telomeri più corti e livelli di proteina C reattiva più alti rispetto ai controlli sani, suggerendo il coinvolgimento di entrambi i fattori nel disturbo; 4) i livelli di proteina C reattiva sono influenzati dalla presenza di comorbidità cardiometaboliche, ma queste non sembrano influenzare in maniera significativa le differenze osservate tra i vari gruppi di pazienti. Lo studio suggerisce pertanto che i pazienti schizofrenici potrebbero essere caratterizzati da un coinvolgimento più marcato di alterazioni sia della lunghezza dei telomeri che dell'infiammazione. I dati suggeriscono una possibile interazione tra i due network, anche se allo stato attuale sembrerebbe che questo non sia correlato ad un invecchiamento accelerato definito in base alla presenza di comorbidità con disturbi cardiometabolici. Inoltre, il nostro studio mette in evidenza come la tecnica FISH sia più precisa e sensibile della RT-PCR, soprattutto quando le dimensioni del campione studiato sono ridotte (come nel nostro caso).

Publicazioni e prodotti della ricerca

-Manchia, M., Paribello, P., Arzedi, C., Bocchetta, A., **Caria, P.**, Cocco, C., Congiu, D., Cossu, E., Dettori, T., Frau, D.V., Garzilli, M., Manca, E., Meloni, A., Montis, M.A., Mura, A., Nieddu, M., Noli, B., Pinna, F., Pisanu, C., Robledo, R., Severino, G., Sogos, V., Chillotti, C., Carpinello, B., Del Zompo, M., Ferri, G.L., Vanni, R., Squassina, A. A multidisciplinary approach to mental illness: Do inflammation, telomere length and microbiota form a loop? A protocol for a cross-sectional study on the complex relationship between inflammation, telomere length, gut microbiota and psychiatric disorders. *BMJ Open*, 26 January 2020.

- Pisanu, C., Congiu, D., Manchia, M., **Caria, P.**, Cocco, C., Dettori, T., Frau, D.V., Manca, E., Meloni, A., Nieddu, M., Noli, B., Pinna, F., Robledo, R., Sogos, V., Ferri, G.L., Carpinello, B., Vanni, R., Bocchetta, A., Severino, G., Ardu, R., Chillotti, C., Zompo, M.D., Squassina, A. Differences in telomere length between patients with bipolar disorder and controls are influenced by lithium treatment. *Pharmacogenomics* 8, June 2020.

- Alessio Squassina, Mirko Manchia, Claudia Pisanu, Raffaella Ardu, Carlo Arzedi, Alberto Bocchetta, **Paola Caria**, Cristina Cocco, Donatella Congiu, Eleonora Cossu, Tinuccia Dettori, Daniela Virginia Frau, Mario Garzilli, Elias Manca, Anna Meloni, Maria Antonietta Montis, Andrea Mura, Mariella Nieddu, Barbara Noli, Pasquale Paribello, Federica Pinna, Renato Robledo, Giovanni Severino, Valeria Sogos, Maria Del Zompo, Gian Luca Ferri, Caterina Chillotti, Roberta Vanni, Bernardo Carpiello. Telomere attrition and inflammatory load in severe psychiatric disorders and in response to psychotropic medications. *Neuropsychopharmacology*, 2020, accepted with revisions.

Ricerche in corso

Titolo del progetto: Novel approaches to stratifying risk in thyroid cancer sub-types.

In collaborazione con il gruppo di ricerca coordinato dalla prof.ssa Sabine Mai (Università di Manitoba, Canada) si è iniziato un nuovo studio con lo scopo di approfondire i dati preliminari ottenuti durante il primo anno di ricerca, i quali hanno suggerito che i NIFTP presentano una specifica organizzazione spaziale del genoma che li distingue dai PTC variante classica e follicolare che potrebbe essere utilizzata per aiutare a definire più chiaramente questa entità e prevederne in modo più chiaro l'esito clinico.

Il progetto prevede lo studio in totale di 60 campioni tumorali di diversi istotipi: 20 PTC classici, 20 FV-PTC e 20 NIFTP e si suddivide in tre obiettivi principali:

- 1) Indagare l'organizzazione nucleare 3D dei telomeri mediante l'imaging 3D e l'analisi quantitativa.
- 2) Indagare il profilo delle modificazioni genetiche associate al cancro tiroideo.
- 3) Indagare l'organizzazione nucleare del DNA usando microscopia e misure di super risoluzione.

Fino ad oggi sono analizzati 25 campioni tumorali di diversi istotipi, classificati come: PTC-CI (10 campioni), NIFTP (10 campioni) e FV-PTC (5 campioni). Il profilo telomerico è stato analizzato sia nelle cellule tumorali che nelle cellule morfologicamente non tumorali della stessa sezione istologica. Il confronto tra le cellule morfologicamente non tumorali e quelle tumorali ha mostrato che le cellule tumorali sia dei NIFTP sia dei PTC hanno un numero di telomeri e aggregati telomerici (TA) maggiore nelle cellule tumorali, mentre per gli FV-PTC non abbiamo trovato differenze significative tra le due popolazioni cellulari suggerendo che in questi tumori la crisi telomerica inizia prima che la cellula cambi aspetto a livello morfologico. Ancora, dal confronto tra i diversi istotipi, abbiamo osservato che i PTC-CI hanno un profilo telomerico ben distinto (basso numero di telomeri con una bassa intensità e con un inferiore numero di TA) sia dalla variante follicolare che dai NIFTP. Questi ultimi, presentano un numero di telomeri maggiore con una maggiore intensità rispetto agli altri due istotipi, mentre un numero sovrapponibile di TA con gli FV-PTC. Un dato apparentemente contrastante è la presenza di TA nei NIFTP. Gli aggregati telomerici generalmente sono una caratteristica peculiare di lesioni maligne e possono rappresentare fusioni telomeriche che causano la formazione di cromosomi di centrici e "breakage-fusion –bridge cycles" portando in fine all'instabilità cromosomica. Riguardo i tumori tiroidei è stato dimostrato che i tumori con pattern di crescita follicolare sono caratterizzati da un certo grado instabilità cromosomica, che al contrario risulta poco frequente nei carcinomi papillari (Caria et al., 2010), questo potrebbe spiegare la presenza di TA nei NIFTP.

Dal punto di vista molecolare, in 45 campioni è stata valutata la presenza di rotture dei geni *RET* e *PPARg* (alterazioni molecolari frequenti nelle diverse varianti dei PTC), utilizzando l'ibridazione in situ fluorescente (FISH). Gli esperimenti di FISH sono stati eseguiti su un totale di 25 campioni. In dettaglio, gli esperimenti hanno dimostrato rotture del gene *RET* nel 4 (1/25) dei casi, e in nessun caso

era presente la rottura del gene *PPARG*. Il caso RET positivo è risultato NIFTP all'analisi istologica, e la rottura del gene *RET* è stata osservata sia nei nuclei della zona tumorale (38% dei nuclei analizzati) che nella zona definita morfologicamente normale (24%). Questo sembra in contrasto con i dati riportati in letteratura che descrivono una rara presenza di tale anomalia in queste lesioni (<1%), quindi questo caso necessita di una più accurata revisione istologica.

Successivamente, al fine di identificare le varianti genetiche che caratterizzano i diversi istotipi, è stata condotta un'analisi di sequenziamento con tecnologia Next - Generation Sequencing (NGS) mediante utilizzo del "TrueSeq Amplicon - Cancer Panel" e della piattaforma My-Seq (Illumina). Tale approccio ha consentito di sequenziare in maniera mirata più di 200 ampliconi di 48 geni target fortemente associati allo sviluppo di tumore. Un'analisi preliminare ottenuta dal confronto dei dati di sequenza tra il DNA tumorale e il corrispettivo DNA non tumorale ha messo in evidenza che le mutazioni più frequenti erano a carico dei geni *BRAF^{V600E}*, *HRAS*, *RB1* e *GNAQ*. In particolare, per i tumori con istotipo NIFTP le mutazioni più frequenti erano a carico di *HRAS* (Q61R e Q61K) osservate in 3 pazienti, mentre altri 2 pazienti mostravano mutazioni del gene *RB1* e per altri due pazienti le mutazioni riguardavano il gene *GNAQ*. La presenza di mutazioni a carico del gene *RB1* è stata descritta nei carcinomi follicolari e risulta raramente presente nei PTC (Pozdeyev et al., 2018) ma fino ad oggi non è stata osservata nei NIFTP. Riguardo il gene *GNAQ*, abbiamo osservato una variazione nucleotidica non descritta in letteratura e mutazioni a carico di questo gene, la più frequente nel codone 209 dell'esone 5, non sembrano svolgere un ruolo chiave nello sviluppo di neoplasie follicolari tiroidee (Casso et al., 2010). Il nostro risultato invece sembra suggerire un ruolo importante delle mutazioni a carico di questo gene nella classificazione dei NIFTP. Dei 5 tumori FV-PTC solo uno presentava la mutazione di *HRAS* (Q61R), mentre 2 erano caratterizzati dalla mutazione di *BRAF^{V600E}* e gli altri due presentavano mutazioni del gene *RB1* (uno di questi tumori aveva la doppia mutazione su *BRAF* e su *RB1*). Il 100% dei PTC analizzati mostrava la mutazione di *BRAF^{V600E}*. In due casi la classica mutazione di *BRAF* si accompagnava alla mutazione di *RB1*.

In conclusione, dati ottenuti in questa prima parte dello studio, sembrano confermare e validare i dati preliminari, sostenendo l'ipotesi che i tumori tiroidei hanno una specifica architettura telomerica e che come per altri tipi di tumori, uno specifico profilo telomerico può essere associato alle caratteristiche istologiche, geniche e cliniche del tumore. Sebbene preliminari, i dati molecolari sono in accordo con la letteratura e dimostrano per la prima volta la presenza di mutazioni a carico dei geni *RB1* e *GNAQ* nei NIFTP. In particolare, i dati descritti rafforzano l'idea che i NIFTP abbiano una specifica organizzazione nucleare 3D dei telomeri distinta dai PTC variante classica e follicolare che, insieme alla mancanza di mutazioni del gene *BRAF* e alla presenza di mutazioni del gene *RAS* essi rappresentano la controparte benigna degli FV-PTC con caratteristiche avverse. Inoltre, la presenza di mutazioni del gene *GNAQ* solo nei NIFTP potrebbe essere un valido marcatore molecolare per la diagnosi di queste lesioni. Questi dati se confermati in un numero maggiore di pazienti potrebbero affiancare la diagnosi istopatologica e fornire ulteriori indicazioni sul piano della diagnosi differenziale per tali neoplasie. Inoltre, l'identificazione delle varianti genetiche associate ai vari istotipi tumorali potrebbe contribuire a prevedere il comportamento biologico del tumore e ad adottare una specifica gestione clinica e mirati protocolli terapeutici per il paziente oncologico.

Titolo del progetto: Effetto della vitamina C sullo stato redox e sui pathway metabolici nei PTC.

Diversi studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che alte dosi di vitamina C hanno un effetto antitumorale (Lv et al., 2018; Verraxj et al., 2009; Xiao-Yu Chen et al., 2019), e questa citotossicità è mediata dall'accumulo di perossido di idrogeno (H_2O_2), con conseguente deplezione di antiossidanti intracellulari. Si ritiene che questo effetto citotossico influenzi l'equilibrio che esiste tra lo stato redox e il metabolismo cellulare in diversi tipi di tumori. L'effetto citotossico della vitamina C è stato

dimostrato anche nei PTC, anche se non sono ancora del tutto chiari i suoi effetti sul metabolismo energetico e sullo stato redox. Per far luce su questi aspetti, in questo studio sono state utilizzate diverse linee cellulari derivate da PTC, caratterizzate dalle più comuni alterazioni genetiche che caratterizzano questo tumore. La vitalità cellulare, l'apoptosi e il metaboloma sono stati analizzati con l'uso di saggi di MTT, citometria e UHPLC / MS. I risultati ottenuti hanno mostrato cambiamenti nello stato redox, con aumento del livello di ROS, perturbazione degli antiossidanti e dei trasportatori di elettroni, con conseguente morte cellulare sia per apoptosi che per necrosi. Lo stress ossidativo ha contribuito alle alterazioni metaboliche sia nella glicolisi che nel ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA). In particolare, la vitamina C induce stress ossidativo aumentando i ROS e di conseguenza diminuendo i livelli degli antiossidanti. Lo stress ossidativo indotto dalla vitamina C provoca una deregolazione della biosintesi NAD⁺ e, di conseguenza, una compromissione delle vie energetiche, come la glicolisi e il ciclo di Krebs. Queste alterazioni risultano particolarmente evidenti nelle cellule caratterizzate da mutazioni di geni coinvolti nella via delle MAP chinasi, come le cellule con mutazione del gene *BR4F*. Questi dati confermano come l'effetto pro-ossidante della vitamina C sia fondamentale per innescare la citotossicità nelle cellule PTC, e suggeriscono che l'inibizione della glicolisi e l'alterazione del ciclo degli acidi tricarbossilici, attraverso la deplezione di NAD⁺, possano svolgere un ruolo fondamentale nell'induzione del processo di morte cellulare. Inoltre, studi in corso stanno valutando l'effetto della vitamina C sui livelli di ATP e il suo ruolo nell'alterazione del profilo metabolico ed eventualmente nell'induzione della morte cellulare.

Titolo del progetto: Pregnancy and postpartum period in multiple sclerosis: an explorative project to combined characterization of these reproductive phases by using quantitative and qualitative approaches.

La sclerosi multipla (SM) è una malattia neurologica complessa con esiti variabili che colpisce principalmente i giovani adulti, con una chiara predominanza femminile (Trojano M, 2012). Notoriamente, gli ormoni sessuali e i loro cambiamenti durante le transazioni riproduttive influenzano le caratteristiche della SM a causa dei loro effetti sulla risposta immunitaria (Avila M, 2018). La gravidanza nella SM è considerata uno stato immuno-modulato a causa degli alti livelli di estrogeni e progesterone che promuovono il passaggio dalla risposta immunitaria mediata dai linfociti Th1 (effetto pro-infiammatorio) ad una mediata dai Th2 (effetto anti-infiammatorio). Al contrario, il periodo postpartum, caratterizzato dal declino degli estrogeni, è una fase riconosciuta ad alto rischio per un aumento dell'attività di malattia (Coyle P. 2016). Il cambiamento ormonale e immunologico correlato alla gravidanza e al puerperio è stato studiato nei pazienti con SM (Airas L, 2015), ma i risultati ottenuti non sono ancora del tutto conclusivi. Recentemente, l'approccio metabolomico è emerso come uno strumento promettente per studiare la complessità della SM (Cocco E, 2016; Poddighe S, 2017). Tuttavia, ad oggi i profili dei metaboliti dei pazienti con SM durante la gravidanza e il post-partum rimangono inesplorati e non ci sono conoscenze su possibili bio-marcatori predittivi dell'attività della malattia dopo il parto. Inoltre, è stato ipotizzato che i cambiamenti immunologici legati alla gravidanza possano avere un effetto sull'accorciamento dei telomeri dei leucociti (De Boer RJ, 1998). L'accorciamento telomerico è stato recentemente considerato un valido indicatore dell'evoluzione della malattia in alcune malattie neurologiche (Rizvi S, 2014). Tuttavia, questo aspetto non è mai stato studiato in pazienti in gravidanza con SM. Sulla base di queste considerazioni, lo scopo di questo studio sarà quello di esplorare il profilo dei metaboliti dei pazienti con SM durante la gravidanza e il periodo postpartum, al fine di determinare il profilo metabolomico in queste fasi fisiologiche riproduttive e valutare l'associazione tra i diversi metaboliti e la ripresa dell'attività di malattia. Inoltre, verrà valutata la lunghezza dei telomeri nei linfociti T per comprendere meglio la sua relazione con l'attività di malattia

durante e dopo la gravidanza. Fino ad ora sono stati collezionati 10 campioni di pazienti affetti da MS e lo studio sulla lunghezza dei telomeri è in corso.

Titolo progetto: Studio *in vitro* sugli effetti neurotossici di nuove sostanze psicoattive (NPS, Novel psychoactive substances).

Le nuove sostanze psicoattive (NPS) sono composti sintetici emersi come alternativa legale per sostituire le droghe classiche di abuso (Zanda e Fattore, 2017). L'acronimo NPS indica sostanze che possono essere classificate in diverse categorie farmacologiche tra cui cannabinoidi sintetici, oppioidi sintetici (fentanil e non-fentanil), stimolanti sintetici (catinoni e simili alle anfetamine), fenetilammine allucinogene, nuove benzodiazepine e anestetici dissociativi (es. Metossiamina). Fino ad oggi, le informazioni disponibili sulla farmacologia, gli effetti nocivi per la salute e i potenziali effetti tossici sia *in vitro* che *in vivo* di queste nuove sostanze sono ancora poco indagati e rappresentano una sfida considerevole per la prevenzione e il trattamento. Il presente studio ha lo scopo di valutare i possibili meccanismi di tossicità di quattro NPS appartenenti a diverse classi chimiche: un oppioide sintetico (fentanile), un catinone sintetico (cioè 4'-metil-alfa-pirrolidinoexanofenone 3,4MDPHP), un cannabinoide sintetico (5-fluoro MDMB-PICA) e un derivato dell'amfetamina (cioè 2-cloro-4,5 MDMA). A tal fine, è stata utilizzata una linea cellulare SH-SY5Y trattata con acido retinoico capace di indurre un fenotipo dopaminergico, valutando in particolare la vitalità cellulare, lo stress ossidativo e le alterazioni mitocondriali. I risultati ottenuti fino ad oggi, hanno dimostrato che il fentanile e 2-cloro-4,5 MDMA inducono un incremento dei livelli di specie reattive dell'ossigeno con conseguente morte cellulare per apoptosi andando ad alterare i livelli dell'espressione delle proteine coinvolte nella regolazione di questo meccanismo di morte cellulare. In particolare, l'analisi l'espressione della proteina Bax (proteina pro-apoptotica) e di Bcl-2 (proteina anti-apoptotica) ha mostrato un incremento dell'espressione di Bax e una diminuzione di Bcl-2 rispetto alle cellule non trattate. Inoltre, è stata valutata l'attività della caspasi-3 insieme al potenziale di membrana mitocondriale. Come aspettato, il trattamento con fentanile e con il 2-cloro-4,5 MDMA ha indotto un aumento dell'attività della caspasi-3 accompagnato da un'iperpolarizzazione della membrana mitocondriale indicando un aumento di cellule apoptotiche. Sebbene preliminari, questi dati suggeriscono che queste sostanze inducono neurotossicità causando apoptosi coinvolgendo la disfunzione mitocondriale.

-Inoltre, la dott.ssa Paola Caria, grazie alle conoscenze acquisite su saggi di vitalità e di citotossicità ha contribuito la stesura delle seguenti pubblicazioni:

-Kumar A, Pintus F, Di Petrillo A, Medda R, **Caria P**, Matos MJ, Viña D, Pieroni E, Delogu F, Era B, Delogu GL, Fais A. Novel 2-phenylbenzofuran derivatives as selective butyrylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2018 Mar 13;8(1):4424. doi: 10.1038/s41598-018-22747-2.

-Piras S, Sanna G, Carta A, Corona P, Ibba R, Loddò R, Madeddu S, **Caria P**, Aulic S, Laurini E, Fermeglia M, Pricl S. Dichloro-Phenyl-Benzotriazoles: A New Selective Class of Human Respiratory Syncytial Virus Entry Inhibitors. *Front Chem.* 2019 Apr 16;7:247. doi: 10.3389/fchem.2019.00247. eCollection 2019.

- Rosa, A., Isola, R., Pollastro, F., **Caria, P.**, Appendino, G., Nieddu, M. The dietary flavonoid eupatilin attenuates *in vitro* lipid peroxidation and targets lipid profile in cancer HeLa cells. *Food & function*, 24 June 2020, Pages 5179-5191.

4) *Partecipazione come relatore a convegni di carattere scientifico nazionali e internazionali*

-**P. Caria**, L.Tronci, T. Dettori, D.V. Frau, S. Mai, L. Atzori, R. Vanni. A multidisciplinary approach to the characterization of cancer stem-like cells of papillary thyroid carcinoma: a pilot study. XVIII Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Biologia e Genetica (AIBG), 21-22 Settembre 2018, Ferrara.

-**P. Caria**, T. Dettori, D.V. Frau, D. Lichtenzstejn, F. Pani, R. Vanni and S. mai. Characterizing the three-dimensional organization of telomeres in papillary thyroid carcinoma cells. The 4th Canadian Symposium on telomeres and Genome Integrity, May 22-25th,2018, Sainte-Adele, QC, Canada.

-**Caria Paola**, Tinuccia Dettori, Aline Rangel Pozzo, Daniela Virginia Frau, Daniel Lichtenzstejn, John Gartner, Roberta Vanni and Sabine Mai. **Three-dimensional telomere architecture in NIFTP for improved molecular diagnosis: a pilot study.** XVIII Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Biologia e Genetica (AIBG), 21-22 Settembre 2019, Milano.

5) *Collaborazioni nazionali e internazionali*

- Prof. Luigi Atzori, Università di Cagliari.
- Dott. Alessio Squassina, Università di Cagliari.
- Prof.ssa Valeria Sogos, Università di Cagliari
- Dott.ssa Paola Castelli, Università di Cagliari
- Prof.ssa Sabine Mai, Research Institute in Oncology and Hematology (RIOH), CancerCare Manitoba, Winnipeg, Canada.
- Dott.ssa Lorena Lorefice, Dirigente Medico di Neurologia, Centro Regionale Sclerosi Multipla, Ospedale R. Binaghi, ASSL Cagliari.

6) *Responsabilità di studi e ricerche scientifiche affidati da qualificate istituzioni pubbliche e private*

-Partecipazione in qualità di **responsabile di unità** del progetto Fondazione Banco di Sardegna, annualità 2018, responsabile del progetto la dott.ssa Lorena Lorefice (Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, UNICA), dal titolo: Pregnancy and postpartum period in multiple sclerosis: an explorative project to combined characterization of these reproductive phases by using quantitative and qualitative approaches.

- Partecipazione in qualità di **partecipante**/ Collaboratore al progetto PRIN 2017 (Codice del Progetto: 201LYTE9M) responsabile del progetto e dell' Unità di Ricerca: Prof.ssa Micaela Morelli (UNICA), dal titolo: Molecular and imaging prodromal markers of dopamine neuron degeneration in animal models of Parkinson's disease: pathophysiology and clinical perspective.

-Partecipazione in qualità di **collaboratore** al progetto dal titolo " Novel approaches to stratifying risk in thyroid cancer sub-types ", finanziato dal programma Rady Innovation Fund 2018, responsabile scientifico Prof.ssa Sabine Mai , Università di Manitoba.

-Beneficiario Fondo Integrativo per la Ricerca (FIR) 2018 e 2019 Fondi assegnati sulla base della produzione scientifica dall'Università degli Studi di Cagliari

7) *Direzione o partecipazione a comitati editoriali di riviste di riconosciuto prestigio*

- Revisore per la rivista Cancers (2018-oggi)
- Revisore per la rivista Gene Chromosomes and Cancer (2018-oggi)
- Revisore per la rivista Cancer Management and Research (2018-oggi)
- Revisore per la rivista Scientific Reports (2018-oggi)

-Revisore per la rivista International Journal of Molecular Science (2018-oggi)

8) *Formale attribuzione di incarichi di insegnamento o di ricerca (fellowship) presso qualificati atenei e istituti di ricerca esteri o sovranazionali*

-Visiting Scientist volta presso il laboratorio The Genomic Centre for Cancer Research and Diagnosis (GCCRD) and Research Institute in Oncology and Hematology (RIOH), CancerCare Manitoba, Winnipeg, Canada, responsabile scientifico Prof. Sabine Mai, nell'ambito degli studi mirati alla caratterizzazione tridimensionale dell'architettura nucleare delle cellule tumorali tiroidee. I dati ottenuti hanno fornito i risultati preliminari per la stesura del progetto dal titolo "Novel approaches to stratifying risk in thyroid cancer sub-types ", finanziato dal programma Rady Innovation Fund 2018, responsabile scientifico Prof.ssa Sabine Mai, Università di Manitoba (28-04-2018 -31-05-2018).

-Visiting Scientist volta presso il laboratorio The Genomic Centre for Cancer Research and Diagnosis (GCCRD) and Research Institute in Oncology and Hematology (RIOH), CancerCare Manitoba, Winnipeg, Canada, responsabile scientifico Prof. Sabine Mai, nell'ambito del progetto dal titolo "Novel approaches to stratifying risk in thyroid cancer sub-types ", finanziato dal programma Rady Innovation Fund 2018, responsabile scientifico Prof.ssa Sabine Mai , Università di Manitoba Lo scopo della visita è stato quello di formare Dr. Aline Rangel Pozzo per lo svolgimento della parte sperimentale della 3D - Q-FISH relativa all'analisi del profilo telomerico (08-04-2019-19-04-2019)

Dichiara, inoltre, di aver utilizzato per l'accesso al posto da ricercatore tdb, i seguenti contratti:

1) *Indicare la tipologia di contratto e le attività svolte*

-Titolare di **contratto di diritto privato** (5 mesi) presso il laboratorio di Patogenomica dei Tumori Solidi, responsabile scientifico Prof.ssa Roberta Vanni, Università degli studi di Cagliari nell'ambito del progetto di ricerca "Instabilità genomica in lesioni superficiali della vescica: applicazione e verifica della potenzialità di un nuovo parametro di diagnosi precoce (04-10-2004 al 04-01-2005)

-Vincitrice di **4 borse di ricerca** presso il laboratorio di Patogenomica dei Tumori Solidi, responsabile scientifico Prof.ssa Roberta Vanni, Università degli studi di Cagliari nell'ambito dei seguenti progetti di ricerca (01-04-2006 al 02-03-2012):

- progetto di ricerca finanziato dalla Fondazione Banco di Sardegna dal titolo "Correlazione tra fumo di sigaretta e tumore vescicale: indagine non invasiva per la determinazione precoce di lesioni vescicali in soggetti con abitudine al fumo";
- progetto di ricerca finanziato dalla Regione Autonoma della Sardegna, dal titolo "Tumori papillari della tiroide: ricerca di parametri citogenetico-molecolari discriminanti, utilizzabili nella diagnosi prechirurgica";
- progetto di ricerca finanziato dalla Fondazione Banco di Sardegna dal titolo " Ruolo dell'instabilità genomica nell'origine dei carcinomi differenziati della tiroide";
- progetto di ricerca finanziato dalla Regione Autonoma della Sardegna, "Mappaggio molecolare della traslocazione cromosomica t(16;17)(p13.3q21.3) correlata con la proliferazione di cellule mesenchimali".

-Assegnista di Ricerca presso l'Università di Cagliari, nell'ambito del progetto dal titolo "Caratterizzazione citogenetico-molecolare di proliferazioni di tessuti solidi di origine epiteliale" all'interno del programma Master and Back 2007 finanziato della Regione Autonoma della Sardegna. (28-01-2009 al 27-01-2011).

-Dottorato di Ricerca in Scienze Morfologiche, Università degli Studi di Cagliari. Tesi dal titolo "Isolamento e caratterizzazione biologico-molecolare di cellule simil-staminali da una linea cellulare derivata da un carcinoma papillare tiroideo" (25-02-2009 al 02-03-2012).

-Ricercatore a Tempo Determinato di tipo A, settore scientifico disciplinare BIO/13 Biologia Applicata, Università degli Studi di CAGLIARI - Struttura Dip. L.240/2010 Scienze Biomediche (31-10-2012 al 30-10-2016).

Attività svolte

-2005-2006: nell'ambito del progetto dal titolo "Instabilità genomica in lesioni superficiali della vescica: applicazione e verifica della potenzialità di un nuovo parametro di diagnosi precoce", la dott.ssa Caria si è occupata dello studio dell'instabilità genomica in lesioni superficiali della vescica umana. In particolare, è stata studiata la presenza di instabilità cromosomica (CIN) mediante la FISH (ibridazione in situ fluorescente) nei tumori e nei corrispondenti liquidi di lavaggio vescicale effettuati al momento della resezione del tumore. I nostri dati, pur mettendo in evidenza in alcuni casi una certa discrepanza tra i risultati di FISH tra tumore e corrispondente liquido di lavaggio, hanno confermato la validità dell'approccio citogenetico molecolare come mezzo di valutazione dello stato neoplastico ribadendone un'efficienza superiore a quella della sola valutazione citologica.

-2006-2007: nell'ambito del progetto dal titolo "Correlazione tra fumo di sigaretta e tumore vescicale: indagine non invasiva per la determinazione precoce di lesioni vescicali in soggetti con abitudine al fumo", la dott.ssa Caria ha approfondito lo studio iniziato negli anni precedenti. Nello specifico, ha portato avanti una ricerca sulla possibile presenza di CIN nell'urotelio di individui con forte abitudine al fumo di sigaretta, nel tentativo d'individuare quelli che, pur non manifestando alcun sintomo clinico di neoplasia, cominciassero a presentare sporadiche ma significative anomalie caratteristiche dell'urotelio canceroso. L'indagine è stata effettuata su cellule di sfaldamento dell'urotelio. La comparazione dei dati ottenuti tra soggetti forti fumatori e soggetti di controllo ha dimostrato nei fumatori un significativo aumento, sebbene in forma sporadica (quindi con frequenza nettamente inferiore a quella trovata nei tumori vescicali), degli sbilanci cromosomici e genici associati al tumore vescicale. Tra questi, una significativa percentuale di lesioni aveva diagnosi citologica positiva per presenza di atipia. Il follow-up ha confermato la persistenza dello stesso tipo di anomalie osservate nel primo prelievo. All'interno della coorte di fumatori quindi coloro che hanno presentato cellule con aneuploide e atipia cellulari potrebbe rappresentare individui con diminuita capacità di riparo del danno provocato dai carcinogenetici presenti nel fumo di sigaretta e propensione alla deregolazione della stabilità del genoma.

-2007-2008: nell'ambito del progetto dal titolo "Tumori papillari della tiroide: ricerca di parametri citogenetico-molecolari discriminanti, utilizzabili nella diagnosi pre-chirurgica" la dott.ssa Caria ha studiato a livello citogenetico molecolare cellule di agoaspirati di noduli della tiroide umana. La ricerca è stata portata avanti sulla base degli eventi molecolari noti coinvolti nella carcinogenesi tiroidea. Lo studio ha permesso d'identificare una classe di noduli tiroidei con la trisomia 17 negativi per tutti gli altri parametri molecolari e cromosomici specifici dei tumori tiroidei con una prognosi più fausta rispetto a quelli che, presentando una morfologia sovrapponibile ma non il bio-marcatore, hanno una prognosi infausta.

-2008-2009: nell'ambito del progetto dal titolo "mappaggio molecolare della traslocazione cromosomica t(16;17)(p13.3;q21.3) correlata con la proliferazione di cellule mesenchimali" la dott.ssa Caria si è occupata della definizione dei punti di rottura implicati in una traslocazione presente nelle cellule di neoplasie di tipo mesenchimale: le neoformazioni cardiache ed i cosiddetti fibroistiocitomi. Riguardo le prime è ancora un problema diagnostico la distinzione tra lesioni miofibroblastiche infiammatorie (inflammatory myofibroblastic tumours, IMT), e lesioni miofibroblastiche pseudo sarcomatose (pseudosarcomatous myofibroblastic proliferation, PMP). L'assenza della rottura del gene ALK, caratteristico delle prime, e la presenza di alterazioni cromosomiche numeriche (entrambe testate con tecnica FISH) è stata di ausilio nella classificazione di una lesione altrimenti non riconducibile ai PMP. I fibroistiocitomi sono anch'essi lesioni di origine mesenchimale, spesso cutanee di cui tuttavia si conoscono varianti profonde che possono recidivare e metastatizzare. Nessuna di queste ultime è mai stata caratterizzata dal punto di vista citogenetico, né, tanto meno, molecolare. Il caso studiato in questo progetto era quindi, il primo istiocitoma profondo per il quale sia stata documentata l'acquisizione clonale di una unica traslocazione reciproca apparentemente bilanciata t(16;17)(p13.3;q21.3).

-2009-2011: nell'ambito del progetto dal titolo "Caratterizzazione citogenetico-molecolare di proliferazioni di tessuti solidi di origine epiteliale" la dott.ssa Caria ha proseguito gli studi sulla patobiologia tiroidea. In particolare, è stata affrontata una specifica problematica, a tutt'oggi non del tutto chiarita, che riguarda il rapporto tra tiroidite di Hashimoto (malattia autoimmuni che porta alla colonizzazione della ghiandola tiroidea da parte dei linfociti T) e propensione allo sviluppo di tumori tiroidei, in particolare nei PTC. I risultati dello studio effettuato su 329 ago-aspirati ha evidenziato che i riarrangiamenti *RET-PTC* erano ugualmente frequenti tra soggetti affetti da tiroide di Hashimoto e non affetti, al contrario della mutazione *BRAF^{V600E}*, presente in più del 50% dei carcinomi dei soggetti con carcinoma tiroideo. Inoltre, è stato osservato che la rottura di *RET* era più frequente nei noduli classificati a livello citologico come indeterminati, sospetti o maligni (13,0%) rispetto ai benigni (2,3%). Un'altra problematica biologica ancora aperta riguardo i tumori tiroidei è la possibile associazione tra specifiche anomalie molecolari e quadri d'instabilità cromosomica. Per aumentare le conoscenze a questo riguardo è stato intrapreso uno studio su linee cellulari derivate da tumori papillari tiroidei caratterizzate da alterazioni molecolari differenti. Il rationale della ricerca si ritrova nell'osservazione della presenza di alterazioni geniche mutuamente esclusive in neoplasie tiroidee papillari, alcune delle quali sono associate a aneuploidie ed a fenotipo aggressivo. Con tecniche d'immunofluorescenza abbiamo studiato le caratteristiche dei centrosomi e le anomalie mitotiche in tre linee cellulari ognuna contraddistinta da una particolare alterazione genica: presenza di *RET/PTC1*, mutazione *BRAF^{V600E}* allo stato eterozigote o allo stato omozigote. I risultati hanno indicato che l'attività oncogenica di *RET/PTC1* non è correlata al deterioramento degli eventi mitotici, mentre, sulla base delle consistenti differenze nel tipo e nella frequenza delle anomalie dei centrosomi e del fuso mitotico osservate tra le linee con la mutazione *BRAF^{V600E}*, sembra che lo stato di etero- o omozigosità non sia irrilevante rispetto all'instabilità cromosomica osservata. Un ulteriore aspetto correlato allo studio della carcinogenesi della ghiandola tiroidea è la comprensione del comportamento biologico dei carcinomi papillari tiroidei familiari (fPTC). Questi tumori sono assai rari, caratterizzati da ricorrenza familiare e fenotipo più aggressivo rispetto ai carcinomi tiroidei sporadici (sPTC). Con approccio sia citogenetico classico che molecolare, i risultati dello studio hanno evidenziato che i cromosomi dei linfociti dei soggetti con fPTC hanno un significativo aumento di associazioni e fusioni telomeriche rispetto a quelli dei soggetti senza tumore o con tumori sporadici e che questa era una caratteristica esclusiva dei pazienti con fPTC. La Q-FISH (quantitative-FISH) ha evidenziato un consistente raccorciamento dei telomeri dei pazienti con tumore rispetto ai sani, senza evidenziare differenze significative tra fPTC e sPTC. Questi risultati hanno quindi contribuito a definire gli fPTC come un gruppo di lesioni caratterizzata da instabilità telomerica. Inoltre, abbiamo dimostrato un'associazione tra accorciamento

telomeric, presenza della mutazione *BRAF*^{V600E} e amplificazione del gene *HER2* nella forma di forma familiare del carcinoma papillare tiroideo (fPTC).

Ancora, la dott.ssa Caria e il gruppo di cui fa parte ha dimostrato la coesistenza nella stessa lesione di un clone normale, di un clone con riarrangiamento *RET-PTC* (specifico di alcuni PTC) e di un clone con alterazione *PPARg* (specifico di alcuni FTC). La visualizzazione delle rotture nei singoli nuclei ci ha permesso di dedurre che le due mutazioni pur presenti nello stesso tumore non coesistevano nella stessa cellula. Il tessuto studiato presentava aspetti morfologici misti ed è possibile che l'eterogeneità genetica dei cloni rispecchi l'eterogeneità fenotipica mostrata dalla lesione.

-2011-2012: nell'ambito del progetto dal titolo "Isolamento e caratterizzazione biomolecolare di cellule staminali tumorali tiroidee" la dott.ssa Caria continuando il suo filone di ricerca sullo studio della biologia cellulare dei tumori tiroidei ha impostato la tesi di dottorato sull'identificazione di cellule staminali tumorali tiroidee. Queste cellule sono considerate le cellule "iniziatrici" del tumore, probabilmente anche responsabili delle recidive e metastasi. È stato intrapreso uno studio morfo-funzionale e molecolare teso a identificare e caratterizzare cellule con proprietà simil-staminali dalla linea B-CPAP derivata da un carcinoma papillare tiroideo (PTC) e stabilizzata spontaneamente. Come linea di controllo, è stata utilizzata la linea N-Thy-ori-3 derivata da cellule follicolari e stabilizzata con l'uso del virus SV-40. Le tirosfere da cellule B-CPAP sono state propagate per più dieci generazioni, mentre quelle di N-THY-ORI 3-1 per quattro generazioni. Il profilo "stemness" è stato valutato mediante saggi funzionali e RT-PCR. L'efficienza di formazione delle sfere (SFE) nelle B-CPAP aumentava ad ogni generazione raggiungendo il valore massimo all'ottava. Al contrario, N-THY-ORI 3-1 questa capacità era diminuita progressivamente nel corso delle generazioni. L'analisi mediante RT-PCR ha mostrato un aumento dell'espressione genica di marcatori di cellule staminali (OCT4, NANOG, ABCG2) e di marcatori di differenziazione tardiva precoce e tiroidea (PAX8, TTF1,) nelle tirosfere B-CPAP. Le tirosfere dalla linea cellulare di controllo erano positive per l'espressione di mRNA dei marker delle cellule staminali (OCT4, NANOG, ABCG2,) e PAX8. Per isolare le cellule staminali simili a tumori e tirosfere normali, abbiamo usato il colorante fluorescente PKH26. Le di singole cellule ottenute dalle tirosfere sono state quindi analizzate al citofluorimetro (FACS). In base all'intensità della fluorescenza abbiamo selezionato due popolazioni: le cellule fluorescenti più luminose (PKH26 high), che costituiscono la popolazione di cellule staminali putative e le cellule fluorescenti più deboli (PKH26 low), che rappresentano cellule proliferanti e differenziate. Entrambe le popolazioni sono state in grado di formare la sfera, ma nella popolazione cellulare PKH26 high quest'attività era mantenuta per più di una generazione. L'analisi molecolare ha mostrato un' aumentata espressione genica dei marcatori di cellule staminali nelle PKH26 high rispetto alle cellule PKH26 low. Al contrario, TTF-1, PAX8 e TG erano più espressi nelle cellule PKH26 low. Nel complesso, i dati mostrano, per la prima volta, che le linee B-CPAP e N-THY-ORI contengono cellule con caratteristiche e proprietà delle cellule staminali.

-2012-2016: durante il percorso di ricercatore di tipo A la dott.ssa Caria, continuando la sua linea di ricerca intrapresa durante gli anni di dottorato ha continuato e approfondito lo studio sull'identificazione e caratterizzazione delle cancer stemm cells (CSCs) dei tumori differenziati tiroidei, in particolare sull'istotipo papillare (Papillary Thyroid Carcinoma, PTC). In dettaglio, sono state utilizzate tre linee cellulari derivate da PTC con alterazioni molecolari differenti. Allo scopo di capire se la presenza di tali alterazioni geniche potesse influenzare il comportamento biologico delle CSCs sono state identificate cellule con caratteristiche simil-staminali che mantengono le mutazioni driver specifiche dei loro tumori primari originali (*RET/PTC* o *BRAF*^{V600E}) e in campioni ex-vivo di PTC. La presenza di tali mutazioni è stata verificata e confermata, inoltre, abbiamo messo in evidenza la mutazione *hTERT* c228T nella linea B-CPAP e K1. I saggi funzionali hanno dimostrato la presenza di

cellule con capacità di auto-rinnovamento in tutte e tre le linee tumorali e di controllo, e mettono in evidenza un'efficienza di formazione delle sfere molto diversa. La linea B-CPAP mostra un'efficienza molto più elevata rispetto sia alla K-1 che alla TPC-1, che invece hanno un'efficienza sovrapponibile a quella delle cellule della linea di controllo. Per approfondire le caratteristiche staminali delle tirofere abbiamo studiato l'espressione genica e proteica di diversi marcatori di staminalità (OCT4, NANOG, ABCG2 ALDH1A1, CD44 e SSEA-1). I nostri dati hanno mostrato che tra i differenti marcatori di staminalità utilizzati, il marcatore SSEA-1 è risultato utile per identificare cellule con caratteristiche di staminalità per tutte e tre le linee cellulari utilizzate, e che quindi può essere considerato un ottimo marcatore per CSCs dei tumori tiroidei differenziati.

- Le attività di ricerca svolte sopra descritte sono documentate dalle seguenti pubblicazioni e abstracts presentati a congressi nazionali e internazionali:

Pubblicazioni *in extenso*:

1. Frau D, Usai P, Dettori T, **Caria P**, Delisa A, Vanni R. A comparative study of FISH patterns in newly diagnosed superficial bladder lesions and corresponding bladder washings. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006 Aug;169(1):21-6. PubMed PMID: 16875932.
2. Frau DV, Lai ML, **Caria P**, Dettori T, Coni P, Faa G, Morandi L, Tallini G, Vanni R. Trisomy 17 as a marker for a subset of noninvasive thyroid nodules with focal features of papillary carcinoma: cytogenetic and molecular analysis of 62 cases and correlation with histological findings. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jan;93(1):177-81. Epub 2007 Oct 23. PubMed PMID: 17956956.
3. Nemolato S, Dettori T, **Caria P**, Frau DV, Faa G, Vanni R. Would a morphomolecular approach help in defining pseudosarcomatous myofibroblastic proliferations? A study of a heart polypoid lesion. *J Clin Pathol.* 2009 Apr;62(4):377-9. doi: 10.1136/jcp.2008.060608. Epub 2008 Dec 3. PubMed PMID:19052027.
4. Frau D V, Erdas E, **Caria P**, Rossano A, Dettori T, Faa G, Fletcher CD, Vanni R. Deep Fibrous Histiocytoma with a clonal karyotypic alteration: molecular cytogenetic characterization of a t(16;17)(p13.3;q21.3). *Cancer Genet Cytogenet.* 2010 Oct 1;202(1):17-21. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.06.012.
5. **Caria P** and Vanni R. Cytogenetic and molecular events in adenoma and well-differentiated thyroid follicular-cell neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2010 Nov;203(1):21-9. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.08.025. Review. PubMed PMID: 20951315.
6. Maric I, Viaggi S, **Caria P**, Frau DV, Degan P, Vanni R. Centrosomal and mitotic abnormalities in cell lines derived from papillary thyroid cancer harboring specific gene alterations. *Mol Cytogenet.* 2011 Nov 16;4:26. doi: 10.1186/1755-8166-4-26. PubMed PMID: 22087789; PubMed Central PMCID: PMC3248874.
7. Cantara S, Pisu M, Frau DV, **Caria P**, Dettori T, Capezzone M, Capuano S, Vanni R, Pacini F. Telomere Abnormalities and Chromosome Fragility in Patients Affected by Familial Papillary Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jul;97(7):E1327-31. doi: 10.1210/jc.2011-2096. Epub 2012 Apr 26. PubMed PMID: 22539583..
8. **Caria P**, Dettori T, Frau D V, Di Oto E, Morandi L, Parmeggiani A, Tallini G, Vanni R. Simultaneous occurrence of *PAX8-PPAR γ* and *RET-PTC3* rearrangements in a follicular variant papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2012 Sep;36(9):1415-20. doi: 10.1097/PAS.0b013e318264bdd6. PubMed PMID: 22895275.

9. Mainini V, Pagni F, Garancini M, Giardini V, De Sio G, Cusi C, Arosio C, Roversi G, Chinello C, **Caria P**, Vanni R, Magni F. An alternative approach in endocrine pathology research: MALDI-IMS in papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol.* 2013 Dec;24(4):250-3. doi: 10.1007/s12022-013-9273-8. PubMed PMID: 24142502.
10. **Caria P**, Dettori T, Frau DV, Borghero A, Cappai A, Riola A, Lai ML, Boi F, Calò P, Nicolosi A, Mariotti S, Vanni R. Assessing RET/PTC in thyroid nodule fine-needle aspirates: the FISH point of view. *Endocr Relat Cancer.* 2013 Jun 27;20(4):527-36. doi: 10.1530/ERC-13-0157. Print 2013 Aug. PubMed PMID: 23722226.
11. **Caria P** and Vanni R. FISH molecular testing in cytological preparations from solid tumors. *Mol Cytogenet.* 2014 Aug 22;7:56. doi: 10.1186/s13039-014-0056-9. eCollection 2014. PubMed PMID: 25478010; PubMed Central PMCID: PMC4255722.
12. **Caria P**, Frau DV, Dettori T, Boi F, Lai ML, Mariotti S, Vanni R. Optimizing detection of RET and PPARγ rearrangements in thyroid neoplastic cells using a home-brew tetracolor probe. *Cancer Cytopathol.* 2014 May;122(5):377-85. doi: 10.1002/cncy.21397. Epub 2014 Feb 7. PubMed PMID: 24510380; PubMed Central PMCID: PMC4231233.
13. C. Evangelisti, Dario de Biase, Ivana Kurelac, Claudio Ceccarelli, Holger Prokisch, Thomas Meitinger, **Paola Caria**, Roberta Vanni, Giovanni Romeo, Giovanni Tallini, Giuseppe Gasparre and Elena Bonora. A mutation screening of oncogenes, tumor suppressor gene *TP53* and nuclear encoded mitochondrial complex I genes in oncocytic thyroid tumors. *BMC Cancer.* 2015 Mar 21;15:157. doi: 10.1186/s12885-015-1122-3. PubMed PMID: 25880213; PubMed Central PMCID: PMC4374372.
14. Squassina A, Pisanu C, Congiu D, **Caria P**, Frau D, Niola P, Melis C, Baggiani G, Lopez JP, Cruceanu C, Turecki G, Severino G, Bocchetta A, Vanni R, Chillotti C, Del Zompo M. Leukocyte telomere length positively correlates with duration of lithium treatment in bipolar disorder patients. *Neuropsychopharmacol.* 2016 Jul;26(7):1241-7. doi: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.020. Epub 2016 Apr 12. PubMed PMID: 27084304.
15. **Paola Caria**, Silvia Cantara, Daniela Virginia Frau, Furio Pacini, Roberta Vanni and Tinuccia Dettori. Genetic Heterogeneity of HER2 Amplification and Telomere Shortening in Papillary Thyroid Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2016 Oct 21;17(10). pii: E1759. PubMed PMID: 27775641; PubMed Central PMCID: PMC5085783.
16. **Paola Caria**, Rita Pillai, Tinuccia Dettori, Daniela Virginia Frau, Patrizia Zavattari, Gabriele Riva, Gabriele Romano, Fabiana Pani, Angela Bentivegna, Roberto Giovannoni, Fabio Pagni, Valeria Sogos, Roberta Vanni. Thyrospheres from B-CPAP Cell Line with BRAF and TERT promoter mutations have Different Functional and Molecular Features than Parental Cells. *J. Cancer* 2017; 8(9): 1629-1639. doi:10.7150/jca.18855.

Abstract come comunicazioni orali e presentazione a congressi:

1. **Caria P.**, Lai M.L., Dettori T., Frau D.V., Coni P.P., Faa G., Vanni R.
Trisomia e assenza di fusione genica PAX8-PPARγ1 in lesioni tiroidee benigne che sviluppano caratteristiche citologiche di carcinoma papillare/variante follicolare. IX Congresso A.I.B.G. (Associazione Italiana Biologia e Genetica), Massalubrense (NA), 11-13 Settembre 2006).
2. **Caria P.**, Dettori T., Frau D.V., Mula A., Tallini G., Vanni R.
Correlazione genotipo-morfotipo: attivazione di oncogeni diversi in cloni differenti in un tumore maligno differenziato della tiroide. X Congresso A.I.B.G. (Associazione Italiana Biologia e Genetica), Torino, 20-22 Settembre 2007.

3. **Caria P.**, Dettori T., Frau D.V., Tallini G., Vanni R.
A papillary thyroid tumour of the follicular variant harbouring *RET/PTC* and *PAX8/PPAR γ* gene fusion in different clones. 11th EWCMST (European Workshop on Cytogenetics and Molecular Genetics of Solid Tumours), Bilbao, 6-9 Settembre, 2008.
4. **P. Caria**, T. Dettori, D. Frau, S. Nemolato, G. Faa, R. Vanni. Polysomies and lack of ALK rearrangement in pseudosarcomatous myofibroblastic proliferation of the heart. *Chromosome research* vol.17 pag. S129, Supplement 2009; (7th European Cytogenetics Conference, Stoccolma, Svezia, 4-7 Luglio).
5. **P. Caria**, D.V. Frau, T. Dettori, M.L. Lai, G. Faa, F. Boi, S. Mariotti, R. Vanni .
Identificazione e uso di sonde molecolari per una migliore caratterizzazione pre-chirurgica dei noduli tiroidei. III Congresso AIT (Associazione italiana della tiroide), Siena, 10-12 Dicembre 2009.
6. **Caria P**, Frau D, Dettori T, Borghero A, Cappai A, Riola A, Boi F, Lai M, Mariotti S, Vanni R.
Riarrangiamenti *RET/PTC* in noduli insorti in tiroidite d'Hashimoto. *J. Endocrinol. Invest*, vol. 34, OC130, supplement to N° 3, 2011.
7. **P. Caria**, R. Pillai, F. Saba, M. Arras, V. Sogos and R. Vanni.
Formation of thyrosphere with cancer stem properties from the B-CPAP human papillary thyroid carcinoma cell line. XIV Congresso A.I.B.G. (Associazione Italiana Biologia e Genetica), Assisi, 28-29 Settembre 2012
8. **P. Caria**. Carcinomi tiroidei differenziati familiari: aspetti genetici. Corso Teorico Pratico di Endocrinologia e Chirurgia dal titolo MALATTIE ENDOCRINE EREDITARIE: DIAGNOSI E TRATTAMENTO (20-21 Giugno 2014, Cagliari).
9. **P. Caria**, R. Pillai, D.V. Frau, T. Dettori, M. Arras, L. Militto, E. Morizio, V. Sogos, G. Calabrese, R. Vanni. Molecular and cytogenetic characterization of stem-like cells in human papillary thyroid carcinoma B-CPAP cell line. *Chromosome Research* (2013), Volume 21, supplement 1, ISSN 0967-3849; (9th European Cytogenetics Conference, Dublino 29 Giugno – 2 Luglio).
10. **P. Caria**, R. Pillai, R. Giovannoni, A. Bentivegna, E. Morizio, T. Dettori, M. Arras, V. Sogos, G. Calabrese, R. Vanni. Sphere-forming cells with cancer cells stem properties isolated from the differentiated thyroid carcinoma B-CPAP cell line. EMBO workshop “ Cancer stem cells 20 years later: achievements, controversies, emerging concepts and technologies”, 3-6 Ottobre 2014 Catanzaro.
11. **P. Caria**, R. Pillai, T. Dettori, D.V. Frau, V. Sogos, R. Vanni. Characterization of thyrospheres with cancer stem properties from thyroid human papillary carcinoma cell lines with distinct genetic mutations. XVI Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Biologia e Genetica (AIBG), 26-27 Settembre 2014, Napoli.
12. **P. Caria**, R. Pillai, T. Dettori, D.V. Frau, V. Sogos, R. Vanni. Genetic alterations distinguishing molecular subtypes of papillary thyroid tumors may influence the behaviour of the tumor corresponding stem-like cancer cells. *Chromosome Research* (2015), Volume 23, supplement 1, ISSN 0967-3849.
13. **P. Caria**, R. Pillai, T. Dettori, D.V. Frau, V. Sogos, R. Vanni. SSEA-1 stemness marker in thyrospheres from papillary thyroid carcinoma-derived cell lines. XVII Congresso nazionale dell'Associazione Italiana di Biologia e Genetica (AIBG), 30 Settembre-1 Ottobre 2016, Cagliari.
14. **Paola Caria**, Silvia Cantara, Daniela Virginia Frau, Furio Pacini, Roberta Vanni and Tinuccia Dettori. Thyroid Carcinoma. Accorciamento dei telomeri in associazione con mutazione *BRAF*^{V600E} e amplificazione di *HER2* nella forma familiare del carcinoma papillifero tiroideo "10° Congresso dell'Associazione Italiana della tiroide", 15- 17 Dicembre 2016, Cagliari.

Inoltre, la Dott.ssa Paola Caria dichiara di possedere i seguenti indici bibliometrici (dati aggiornati al 31/7/2020, fonte Scopus)

Pubblicazioni totali indicizzate: 25

Numero totale delle citazioni: 222

Indice H: 9

Letto, confermato e sottoscritto.

IL/LA DICHIARANTE

Cagliari, li 31/07/2020

Handwritten signature of Paola Caria in black ink.