

**MODELLO PER IL  
CURRICULUM VITAE**

**INFORMAZIONI PERSONALI**

<b>Nome</b>	Anna Bagnato
<b>Data di nascita</b>	16 Maggio 1960
<b>Qualifica</b>	Dirigente Biologo
<b>Amministrazione</b>	Istituto Nazionale Tumori Regina Elena-IFO
<b>Incarico attuale</b>	Dirigente 1 Livello Lab A Aggr. Dip. Sviluppo Programmi Terapeutici
<b>Numero telefonico dell'ufficio</b>	0652662586- 0652662565
<b>Fax dell'ufficio</b>	0652662600
<b>E-mail istituzionale</b>	bagnato@ifo.it

**TITOLI DI STUDIO E  
PROFESSIONALI ED ESPERIENZE  
LAVORATIVE**

<b>Titolo di studio</b>	1984 Laurea in Scienze Biologiche, Università "La Sapienza", Roma (quinquennale)
<b>Altri titoli di studio e professionali</b>	1985 Abilitazione professione Biologo, Iscrizione Albo Ordine Biologi; 1989 Specializzazione in Patologia Generale, Università "La Sapienza", Roma
<b>Esperienze professionali (incarichi ricoperti)</b>	1985-1989 Borsista e Contrattista presso l'Istituto Regina Elena di Roma  1989-1991 <i>Visiting Scientist</i> presso il National Institute of Health, Endocrinology and Reproduction Research Branch, Bethesda, MD, USA.  1991 a tutt'oggi Dirigente di I livello e Responsabile di ricerca presso l'Istituto Regina Elena di Roma, Centro Ricerca Sperimentale
<b>Capacità linguistiche</b>	Ottima conoscenza lingua Inglese, Buona conoscenza Lingua francese
<b>Capacità nell'uso delle tecnologie</b>	Area di ricerca: Studio dei meccanismi molecolari attraverso cui l'endotelina modula la crescita, la sopravvivenza, l'invasività cellulare e l'angiogenesi di tumori, quali il melanoma e il carcinoma dell'ovaio, con particolare riguardo all'identificazione di un nuovo bersaglio molecolare antitumorale: il recettore dell'endotelina. In modelli tumorali preclinici è stata dimostrata l'efficacia terapeutica di una nuova molecola specifica per il recettore dell'endotelina, che, nel bloccare il meccanismo d'azione dell'endotelina, inibiscono la crescita e la progressione tumorale e potenziano anche l'effetto terapeutico di farmaci citotossici e molecolari collocandosi nell'emergente area di ricerca traslazionale rivolta allo sviluppo di terapie combinate molecolari.
<b>Altro (partecipazione a convegni e seminari, pubblicazioni, collaborazioni a riviste, ecc. ed ogni altra informazione che il dirigente ritiene di dover pubblicare)</b>	<b><u>ATTIVITA' PROFESSIONALI</u></b>  Attività di Reviewing in riviste internazionali indexate ed in agenzie di assegnazioni fondi per la ricerca nazionali ed internazionali  Partecipazione a convegni e seminari in qualità di Comitato Organizzatore, Moderatore e Relatore (Invitato) (2001-pres.)  Ricercatore Responsabile di molti fondi di ricerca di agenzie private e pubbliche e da industrie (1992-pres)  Tutor e relatore esterno di studenti per la preparazione della tesi di laurea e

dottorato dell' Università "La Sapienza" e dell' Università "Roma 3", di Roma (2001-pres.)

Interviste , comunicazioni con media, articoli, comunicati stampa (2003-pres.)

#### **Società Professionali**

Membro Società Italiana di Cancerologia

Membro European Association for Cancer Research

Membro American Association Cancer Research

Membro International Cancer Microenvironment Society

#### **PREMI**

Nature Review Cancer Poster Prize CNIO Cancer conference, Cadherins, Catenins and Cancer, Madrid, November 19-December 1, 2004.

Poster Prize "18<sup>th</sup> Pezcoller Symposium "Tumor Microenvironment: heterotypic interactions" Trento 27-29 Giugno, 2006.

Poster Prize "The 4<sup>th</sup> International Conference on Tumor Microenvironment: Progression, therapy and prevention" Firenze, 6-10 Marzo, 2007.

Poster Prize "19<sup>th</sup> Pezcoller Symposium "Hypothesis driven clinical investigation in cancer" Trento 14-16 Giugno, 2007.

#### **Fondi di Ricerca:**

- L'endotelina come fattore di crescita autocrino/paracrino nel carcinoma ovarico

*AIRC 1993-1994 Principal Investigator (PI)*

- Meccanismo di traduzione del segnale dell'endotelina: un nuovo fattore di crescita autocrino/paracrino del carcinoma ovarico

*AIRC 1995-1997 (PI)*

- L'endotelina-1: un nuovo fattore di crescita autocrino/paracrino della cellula tumorale

*MINISTERO SANITA' 1996 (PI)*

- Endothelin-1 as autocrine/paracrine regulator of ovarian carcinoma

*AIRC 1998-1999 (PI)*

- Valutazione dell'effetto di ABT 627, un antagonista specifico per il recettore ET<sub>A</sub> dell'endotelina in colture primarie di cellule tumorali.

*ABBOTT 1999 (PI)*

- Ruolo dell'endotelina-1 nella progressione del carcinoma ovarico: nuove prospettive terapeutiche.

*CNR-MIUR 2002-2004 (PI)*

- Il blocco del recettore A dell'endotelina come nuovo approccio terapeutico antitumorale

*MINISTERO SALUTE 2003-2005 (PI)*

- Expanding the therapeutic repertoire of endothelin A receptor blockade in ovarian cancer

*AIRC 2004-2006 (PI)*

- Endothelin A receptor pathways and related factors in ovarian cancer progression: therapeutic implication

*AIRC 2007-2009 (PI)*

- Blockade of multiple molecular pathways as a strategy to improve the treatment of ovarian carcinoma

*AIRC REGIONALE 2005-2007 (Co-applicant)*

- Endothelin A receptor blockade as a novel antitumoral approach

*ABBOTT, USA 2004 (PI)*

- The anti-tumoral effects of ZD4054 alone and in combination in ovarian carcinoma

*ASTRAZENECA 2004 (PI)*

- Antitumor effect of ZD4054 in combination with Iressa in ovarian carcinoma

*ASTRAZENECA 2005 (PI)*

- Combined ZD4054 and gefitinib treatment represents a novel strategy for overcoming resistance to EGFR inhibitors in ovarian cancer

*ASTRAZENECA 2007 (PI)*

- Meccanismo d'azione ed efficacia di molecole biologiche e farmaci citotossici di ultima generazione e loro interazione

*MINISTERO SALUTE 2006 (Co-applicant)*

- Endothelin A receptor pathways and related factor in ovarian cancer chemoresistance: therapeutic implication

*NEW IDEA AWARD 2008 REGINA ELENA CANCER INSTITUTE (PI)*  
- Exploratory Biomarkers study of phase II, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, Randomised Study of ZD4054 plus Carboplatin and Paclitaxel or Placebo plus Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Advanced Ovarian Cancer Sensitive to Platinum-based Chemotherapy  
*ASTRAZENECA 2009 (PI)*

### **Trials Clinici**

Principale Ricercatore Traslazionale

Dr.ssa Anna Bagnato

“A phase II, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-centre, Randomised Study of ZD4054 plus Carboplatin and Paclitaxel or Placebo plus Carboplatin and Paclitaxel in Patients with Advanced Ovarian Cancer Sensitive to Platinum-based Chemotherapy”

### **BIBLIOGRAFIA**

Castelli M., Guadagni S., Bagnato A., Pistoia M.A., Carboni M., Segal E. Evaluation of carcinoembryonic antigen levels in gastric juice, stomach mucosa and plasma in high-risk and gastric cancer patients. *Oncology* 43:149-153, 1986.

Bianchi C., Bagnato A., Paggi M.G., Floridi A. Effect of adriamycin on electron transport in rat heart, liver, and tumor mitochondria. *Exp Mol Pathol* 46:123-135, 1987.

Floridi A., Nista A., Paggi M.G., Pellegrini P.L., Bagnato A., Fanciulli M., Caputo A. Effect of hyperthermia on electron transport in Ehrlich ascites tumor mitochondria. *Exp Mol Pathol* 46:279-293, 1987.

Floridi A., Bianchi C., Bagnato A., Gambacurta A., Paggi M.G., Silvestrini B., Caputo A. Lomidamine-induced outer membrane permeability and susceptibility of mitochondria to inhibition by adriamycin. *Anticancer Res* 7:1149-1152, 1987.

Bagnato A., Bianchi C., Caputo A., Silvestrini B., Floridi A. Enhancing effect of lonidamine on the inhibition of mitochondrial respiration by adriamycin. *Anticancer Res* 7:799-802, 1987.

Floridi A., Bagnato A., Bianchi C., Fanciulli M., Silvestrini B., Caputo A. Lomidamine-induced membrane permeability and the effect of adriamycin on the energy metabolism of Ehrlich ascites tumor cells. *Ann N Y Acad Sci* 551:270-272, 1988.

Floridi A., Gambacurta A., Bagnato A., Bianchi C., Paggi M.G., Silvestrini B., Caputo A. Modulation of adriamycin uptake by lonidamine in Ehrlich ascites tumor cells. *Exp Mol Pathol* 49:421-431, 1988.

Moretti C., Bagnato A., Solan N., Frajese G., Catt K.J. Receptor-mediated actions of growth hormone releasing factor on granulosa cell differentiation. *Endocrinology* 127:2117-2126, 1990.

Bagnato A., Moretti C., Frajese G., Catt K.J. Gonadotropin-induced expression of receptors for growth hormone releasing factor in cultured granulosa cells. *Endocrinology* 128:2889-2894, 1991.

Bagnato A., Moretti C., Ohnishi J., Frajese G., Catt K.J. Expression of the growth hormone-releasing hormone gene and its peptide product in the rat ovary. *Endocrinology* 130:1097-1102, 1992.

Bagnato A., Tecce R., Moretti C., Di Castro V., Spiegel D.J., Catt K.J. Autocrine actions of endothelin-1 as a growth factor in human ovarian carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 1: 1059-1066, 1995.

Bagnato A., Venuti A., Di Castro V., Marcante M.L. Identification of the ET<sub>A</sub> receptor subtype that mediate endothelin induced autocrine proliferation of normal human keratinocytes. *Biochem Biophys Res Comm* 209: 80-86, 1995.

Bagnato A., Tecce R., Di Castro V., Catt K.J. Activation of mitogenic signaling by endothelin-1 in ovarian carcinoma cells. *Cancer Res* 57: 1306-1311, 1997.

Venuti A., Marcante M.L., Flamini S., Di Castro V., Bagnato A. The autonomous growth of human papillomavirus type 16-immortalized keratinocytes is related to endothelin-1 autocrine loop. *J Virol* 71: 6898-6904, 1997.

Bonifati C., Mussi A., Carducci M., Pittarello A., D'Auria L., Venuti A., Bagnato A., Salani D., Fazio M., Ameglio F. Serum endothelin-1 levels are increased in psoriatic Patients and correlate with disease severity. *Int J Immunopath Pharmacol* 10:81-82,1997.

Bagnato A., Catt K.J. Endothelins as autocrine regulators of tumor cell growth. *Trends Endocrinol Metab.* 9: 378-383, 1998.

Venuti A., Salani D., Manni V., Poggiali F., Bagnato A. The E5 oncoprotein of human papillomavirus type 16 enhances the endothelin-1 induced keratinocyte growth. *Virology* 248: 1-5, 1998.

Bonifati C., Mussi A., Carducci M., Pittarello A., D'Auria L., Venuti A., Bagnato A., Salani D., Fazio M., Ameglio F. Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with the disease severity. *Acta Derm Venereol* 78: 22-26, 1998.

Bagnato A., Salani D., Di Castro V., Wu-Wong K.R., Tecce R., Nicotra M.R., Venuti A., Natali P.G. Expression of endothelin-1 and endothelin A receptor in ovarian carcinoma: evidence for an autocrine role in tumor growth. *Cancer Res* 59: 1-8, 1999.

Vacca F., Bagnato A., Catt K.J., Tecce R. Transactivation of the epidermal growth factor receptor in endothelin-1-induced mitogenic signaling in human ovarian carcinoma cells. *Cancer Res* 60: 5310-5317, 2000.

Venuti A., Salani D., Manni V., Poggiali F., Bagnato A. Expression of endothelin-1 and endothelin a receptor in HPV-associated cervical carcinoma: new potential targets for anticancer therapy. *FASEB J* 14: 2277-2283, 2000.

Salani D., Taraboletti G., Rosanò L., Di Castro V., Borsotti P., Gavazzi R., Bagnato A. Endothelin-1 induces an angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Am J Pathol* 157: 1703-1711, 2000.

Salani D., Di Castro V., Nicotra M.R., Rosanò L., Tecce R., Venuti A., Natali P.G., Bagnato A. Role of endothelin-1 in neovascularization of ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 157: 1537-1547, 2000.

Bagnato A., Rosanò L., Di Castro V., Albini A., Salani D., Varmi M., Nicotra M.R., Natali P.G.. Endothelin receptor blockade inhibits proliferation of Kaposi's sarcoma cells. *Am J Pathol* 158: 841-847, 2001.

Rosanò L., Varmi M., Salani D., Di Castro V., Spinella F., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin-1 induces proteinase activation and invasiveness of ovarian carcinoma cells. *Cancer Res* 61:8340-8346,2001.

Del Bufalo D., Di Castro V., Biroccio A., Varmi M., Salani D., Rosanò L., Triscioglio D., Spinella F., Bagnato A. Endothelin-1 protects ovarian carcinoma cells against paclitaxel-induced apoptosis: requirement for Akt activation. *Mol. Pharmacol* 61:524-532, 2002.

Spinella F., Rosanò L., Di Castro V., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin-1 induces Vascular Endothelial Growth Factor by increasing Hypoxia-inducible

Factor-1 $\alpha$  in ovarian carcinoma cells. J.Biol. Chem. 277:27850-27855, 2002.

Salani D., Rosanò L., Di Castro V., Spinella F., Venuti A., Padley R.J., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A. ABT-627, a potent endothelin receptor A antagonist, inhibits ovarian carcinoma growth in vitro. Clin Sci (Lond) 103:318S-21S, 2002.

Venuti A., Salani D., Cirilli A., Simeone P., Muller A., Flamini S., Padley R., Bagnato A. Endothelin receptor blockade inhibits the growth of human papillomavirus-associated cervical carcinoma. Clin Sci (Lond) 103 :310S-3S,2002.

Rosanò L., Salani D., Di Castro V., Spinella F., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin-1 promotes proteolytic activity of ovarian carcinoma. Clin Sci (Lond) 103:306S-309S,2002.

Del Bufalo D., Di Castro V., Biroccio A., Salani D., Rosanò L., Spinella F., Bagnato A. Endothelin-1 acts as a survival factor in ovarian carcinoma cells. Clin Sci (Lond) 103:302S-305S, 2002.

Bagnato A., Cirilli A., Salani D., Simeone P., Muller A., Nicotra M.R., Natali P.G., Venuti A. Growth inhibition of cervix carcinoma cells *in vivo* by endothelin A receptor blockade. Cancer Res 62: 6381-6384, 2002.

Bagnato A., Spinella F. Emerging role of endothelin-1 in tumor angiogenesis. Trends Endocrinol Metab 14:44-50, 2003.

Rosanò L., Spinella F., Salani D., Di Castro V., Venuti A., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A. Therapeutic targeting of the endothelin A receptor in human ovarian carcinoma. Cancer Res 63: 2447-2453, 2003.

Nelson J., Bagnato A., Battistini B., Nisen P. The endothelin axis: emerging role in cancer. Nature Review Cancer 3:110-116, 2003.

Rosanò L., Spinella F., Di Castro V., Nicotra M.R., Albini A., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin receptor blockade inhibits molecular effectors of tumor invasion in Kaposi's sarcoma. Am J Pathol 163:753-762, 2003.

Spinella F., Rosanò L., Di Castro V., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin-1 decreases gap-junctional intercellular communication by inducing phosphorylation of connexin 43 in human ovarian carcinoma cells. J Biol Chem 278: 41294-41301, 2003.

Bagnato A. Therapies for cancer targeting endothelin receptors. Drugs Future 28: 983-989, 2003.

Bagnato A., Rosanò L., F.Spinella F., Di Castro V., Tecce R., and Natali P.G. Endothelin B receptor blockade inhibits dynamics of cell interactions and communications in melanoma cell progression. Cancer Res 64:1436-1443, 2004.

Spinella F., Rosanò L., Di Castro V., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A. Inhibition of cyclooxygenase-1 and-2 expression by targeting the endothelin A receptor in ovarian carcinoma cells. Clin Cancer Res 10: 4670-4679, 2004.

Bagnato A., Natali P.G. Endothelin receptors as novel targets in tumor therapy. J Transl Med 2: 16, 2004.

Spinella F., Rosanò L., Di Castro V., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin-1-induced prostaglandin E2-EP2,EP4-signaling regulates vascular endothelial growth factor production and ovarian carcinoma cell invasion. J Biol Chem 279:46700-46705, 2004.

Rosanò L., Spinella F., Genovesi G., Di Castro V., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin B receptor blockade inhibits molecular effectors of melanoma cell progression. J Cardiovasc Pharmacol 44: S136-S139, 2004.

Rosanò L., Spinella F., Di Castro V., Natali P.G., Bagnato A. Therapeutic targeting of the endothelin A receptor in human ovarian carcinoma: efficacy of the cytotoxic agents is markedly enhanced by coadministration with atrasentan.

J Cardiovasc Pharmacol 44: S132-S135, 2004.

Spinella F., Rosanò L., Elia G., Di Castro V., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin-1 stimulates cyclooxygenase-2 expression in human ovarian carcinoma cells through multiple signaling pathways: evidence for involvement of the epidermal growth factor receptor. J Cardiovasc Pharmacol 44: S140-S143,2004.

Cirilli A., Simeone P., Muller A, Bagnato A. Venuti A., Targeting the endothelin receptor A in human cervical carcinoma cells. J Cardiovasc Pharmacol, 44: S72-S75, 2004.

Rosano` L., Spinella F, Di Castro V., Nicotra M.R., Dedhar S., Garcia de Herrerros A., Natali PG, Bagnato A. Endothelin-1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition in human ovarian cancer cells Cancer Res 2005; 65: 11649-11657, 2005.

Bagnato A., Spinella F. and Rosano L Emerging role of the endothelin axis in ovarian tumor progression Endocr Relat. Cancer 12: 761-772, 2005.

Rosanò L., Di Castro V., Spinella F., Decandia S., Natali P.G., Bagnato A. ZD4054, a potent endothelin receptor A antagonist, inhibits ovarian carcinoma cell proliferation. Exp. Biol. Med. 23:1132-5, 2006.

Rosanò L., Spinella F., Di Castro V., Decandia S., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin-1 is required during epithelial to mesenchymal transition in ovarian cancer progression. Exp. Biol. Med. 23:1128-31, 2006.

Spinella F., Rosanò L., Decandia S., Di Castro V., Albini A., Elia G., Natali P.G., Bagnato A. Antitumor effect of green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate in ovarian carcinoma cells: evidence for the endothelin-1 as a potential target. Exp. Biol. Med. 231:1123-7, 2006.

Rosanò L., Spinella F., Di Castro V., Dedhar S., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A. Integrin-linked kinase functions as a downstream mediator of endothelin-1 to promote invasive behavior in ovarian carcinoma. Mol Cancer Ther. 5:833-42, 2006.

Spinella F., Rosanò L., Di Castro V., Decandia S., Albini A., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits the endothelin axis and downstream signaling pathways in ovarian carcinoma. Mol Cancer Ther. 5:1483-92, 2006.

Bagnato A., Rosanò L. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer progression: a crucial role for the endothelin axis. Cells Tissues Organs 185: 85-94, 2007.

Spinella F., Rosanò L., Di Castro V., Decandia S., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin-1 and endothelin-3 promote invasive behavior via hypoxia inducible factor-1alpha in human melanoma cells. Cancer Res. 67: 1725-1734, 2007.

Rosanò L., Di Castro V., Spinella F., Tortora G., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A. Combined targeting of endothelin A receptor and epidermal growth factor receptor in ovarian cancer shows enhanced antitumor activity. Cancer Res. 67: 6351-6359, 2007.

Rosanò L., Di Castro V., Spinella F., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A. ZD4054, a specific antagonist of the endothelin A receptor, inhibits tumor growth and enhances paclitaxel activity in human ovarian carcinoma in vitro and in vivo. Mol. Cancer Ther. 6: 2003-2011, 2007.

Bagnato A., Spinella F., Rosano' L. The endothelin axis in cancer: the promise and the challenges of molecularly targeted therapy. Can. J. Physiol. Pharmacol. Aug;86:473-84, 2008.

Bagnato A., Rosano' L. The endothelin axis in cancer. Int. J. Biochem. Cell Biol.

40:1443-51, 2008.

Rosano' L., Cianfrocca R., Masi S., Spinella F., Di Castro V., Biroccio A., Salvati E., Nicotra M.R., Natali P.G., Bagnato A.  $\beta$ -arrestin links endothelin A receptor to  $\beta$ -catenin signaling to induce ovarian cancer cell invasion and metastasis. Proc Natl Acad Sci USA, 106(8):2806-11, 2009.

Spinella F., Garrafa E., Di Castro V., Rosanò L., Nicotra M.R., Caruso A., Natali P.G., Bagnato A. Endothelin-1 stimulates lymphatic endothelial cells and lymphatic vessels to grow and invade. Cancer Res. 69:2669-76, 2

Rosano' L., Bagnato A. Convergent pathways link the endothelin A receptor to the  $\beta$ -catenin: the  $\beta$ -arrestin connection. Cell Cycle 8: 1461-65, 2009.

#### **BOOK CHAPTERS**

Bagnato A., Natali P.G.: Targeting endothelin axis in cancer. In Molecular targeting and signal transduction. Edited by Kumar R: Kluwer Academic Publishers; 293-314, 2004.

Bagnato A. Therapeutic targeting of the endothelin receptor cancer. In: Cancer Therapy. Molecular Targets in Tumor-host Interactions. ed: G.F. Weber 169-186. Horizon Bioscience 2005.

Bagnato A. Tumori In "Antagonist recettoriali dell'endotelina quali composti e quali patologie" Eds A. Benigni, G. Remuzzi. Il pensiero Scientifico Editore pp. 77-86, 2008.