

Medicina Traslazionale e Molecolare - DIMET

Traslational and Molecular Medicine - DIMET

Progetto di ricerca Research project	<p>ITA: “Analisi di nuovi bersagli terapeutici coinvolti nella modulazione della risposta infiammatoria nella Fibrodisplasia Ossificante Progressiva” (DIMET.1)</p> <p>ENG: “<i>Analysis of new therapeutic targets involved in the modulation of the inflammatory response in Progressive Ossificans Fibrodysplasia</i>” (DIMET.1)</p>
Tipo/Type	Borsa Dipartimentale/ Department Scholarship
Borse/Scholarships	1
Abstract	<p>ITA: La Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP) è una rara condizione genetica in cui i tessuti molli, come muscoli e tendini, si trasformano gradualmente in osso, causando limitazione nei movimenti e dolore grave. Questa condizione nasce da una mutazione genetica che attiva anormalmente specifica via di segnale nelle nostre cellule. Un'altra interessante osservazione è che certe cellule del nostro sistema immunitario, chiamate macrofagi, giocano un ruolo significativo nell'inizio di questa formazione ossea, in particolare dopo traumi o infezioni. Per approfondire la nostra comprensione del microambiente delle prime lesioni di FOP, in particolare dell'interazione tra le cellule del sistema immunitario e i precursori osteogenici, abbiamo utilizzato un approccio di trascrittomica a singola cellula. L'analisi del sequenziamento dell'RNA a singola cellula sui tessuti muscolari di topi affetti da FOP e topi di controllo 5 e 7 giorni dopo l'induzione di osso eterotopico (HO) ha rivelato un aumento dei monociti e dei macrofagi nei topi affetti da FOP in entrambi gli intervalli di tempo. L'analisi dell'arricchimento di insiemi di geni all'interno del cluster dei macrofagi ha indicato che i macrofagi di FOP esprimono livelli più elevati di geni legati a pathway come l'ipossia, la differenziazione degli osteoclasti e la glicolisi. Va notato che questi pathway caratterizzano un profilo pro-infiammatorio aumentato nei macrofagi di FOP, il quale è stato anche associato all'ossificazione endocondrale. Il progetto di dottorato verterà sull'analisi funzionale delle vie di differenziamento osteoclastico e di ipossia nel contesto della FOP per identificare nuovi bersagli terapeutici e verificare l'azione di molecole, precedentemente identificate, su questi processi</p> <p>ENG: Fibrodysplasia ossificans progressive (FOP) is a rare genetic condition in which soft tissues, such as muscles and tendons, gradually transform into bone, causing movement limitation and severe pain. This condition arises from a genetic mutation that abnormally activates specific signaling pathways in our cells. Another interesting observation is that certain cells of our immune system, called macrophages, play a significant role in initiating this bone formation, particularly after trauma or infections. To deepen our understanding of the microenvironment of early FOP lesions, especially the interaction between immune cells and osteogenic precursors, we used a single-cell transcriptomics approach. Single-cell RNA sequencing analysis on muscle tissues of FOP-afflicted mice and control mice 5 and 7 days after heterotopic bone (HO) induction revealed an increase in monocytes and macrophages in FOP mice at both time intervals. Analysis of gene set enrichment within the macrophage cluster indicated that FOP macrophages express higher levels of genes linked to pathways such as hypoxia, osteoclast differentiation, and glycolysis. It is worth noting that these pathways characterize an increased pro-inflammatory profile in FOP macrophages, which has also been associated with endochondral ossification. The PhD project will focus on the functional analysis of osteoclast differentiation pathways and hypoxia in the context of FOP to identify new therapeutic targets and validate the action of molecules previously identified in these processes</p>
Tutor	<i>Da definirsi/To be defined</i>

Medicina Traslazionale e Molecolare - DIMET Traslational and Molecular Medicine - DIMET

Progetto di ricerca Research project	<p>ENG: “Deciphering the genetic basis of primary sclerosing cholangitis pathogenesis: integrative genomics and functional analysis” (DIMET.2)</p> <p>ITA: “Studio delle basi genetiche della patogenesi della colangite sclerosante primitiva: genomica integrativa e analisi funzionale” (DIMET.2)</p>
Tipo/Type	Borsa Dipartimentale/Department Scholarship
Borse/Scholarships	1
Abstract	<p>ITA: La colangite sclerosante primitiva (PSC) è una malattia genetica complessa dei dotti biliari e dell'intestino, in cui molteplici fattori genetici e ambientali interagiscono nel causare infiammazione e fibrosi. Nonostante le ricerche approfondite che durano da oltre 50 anni, rimane una malattia complessa con opzioni terapeutiche e strumenti diagnostici limitati. Sebbene gli studi genetici abbiano identificato 22 loci di suscettibilità, principalmente all'interno del complesso HLA, essi spiegano solo una piccola parte della predisposizione alla malattia. Inoltre, è stato dimostrato che la PSC condivide somiglianze genetiche con le malattie autoimmuni e le malattie infiammatorie intestinali (IBD), in particolare la colite ulcerosa, ma presenta caratteristiche distinte che suggeriscono che potrebbe rappresentare un'entità separata denominata PSC-IBD.</p> <p>I recenti progressi nelle tecnologie genetiche, come il sequenziamento di nuova generazione, offrono l'opportunità di identificare varianti rare con effetti deleteri da lievi a gravi, che possono probabilmente contribuire a tratti complessi e sono generalmente trascurate dagli studi di associazione sull'intero genoma (GWAS).</p> <p>Pertanto, è giustificato condurre uno studio genetico completo sulla PSC a causa delle significative implicazioni cliniche, del potenziale di progressi terapeutici e della necessità di una comprensione più profonda dei meccanismi della malattia per migliorare i risultati dei pazienti.</p> <p>Gli obiettivi del progetto di dottorato sono: Determinare la frequenza dei portatori di varianti patogene e probabilmente patogene identificate da WES nei geni responsabili della malattia epatica e che potrebbero provocare colestasi in pazienti con diagnosi di colangite sclerosante primitiva; Esaminare l'arricchimento di varianti rare identificate da WES in geni specifici in pazienti con colangite sclerosante senza IBD rispetto ai pazienti con PSC-IBD e pazienti con IBD senza PSC e il database della popolazione generale mediante test Burden e ProXECAT; Studiare l'impatto funzionale di nuove varianti identificate nella coorte analizzata mediante l'uso di cellule staminali pluripotenti indotte derivate dal paziente (iPSC); Studiare l'interazione epitelio-matrice delle stenosi biliari di pazienti con PSC rispetto a pazienti PSC senza IBD con trascrittoma spaziale su campioni di tessuto dei dotti biliari per verificare l'ipotesi che siano coinvolte diverse vie patogenetiche e per trovare nuovi bersagli terapeutici</p> <p>ENG: Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a complex genetic disease of the bile ducts and the bowel, in which multiple genetic and environmental factors interact in causing inflammation and fibrosis. Despite extensive research spanning over 50 years, it remains a challenging disease with limited therapeutic options and diagnostic tools. While genetic studies have identified 22 susceptibility loci, primarily within the HLA complex, they explain only a small fraction of disease liability. Moreover, it has been shown that PSC shares genetic similarities with autoimmune diseases and inflammatory bowel disease (IBD), particularly ulcerative colitis, but</p>

	<p>exhibits distinct features suggesting it may represent a separate entity termed PSC-IBD.</p> <p>Recent advances in genetic technologies, such as next-generation sequencing, offer opportunities to identify rare variants with high penetrance and mild-to-severe deleterious effects, which may likely contribute to complex traits and are typically overlooked by genome-wide association studies (GWASs).</p> <p>Therefore, conducting a comprehensive genetic study in PSC is warranted due to the significant clinical implications, potential for therapeutic advancements, and the need for a deeper understanding of disease mechanisms to improve patient outcomes.</p> <p>The aims of the PhD Project are: To determine the frequency of carriers of pathogenic and likely pathogenic variants identified by WES in genes responsible for liver disease and possibly resulting in cholestasis in patients with a diagnosis of primary sclerosing cholangitis; To examine the enrichment of rare variants identified by WES in specific genes in patients with sclerosing cholangitis without IBD as compared to PSC-IBD patients and IBD patients without PSC and the general population database by Burden tests and ProXECAT; To investigate the functional impact of novel variants identified in the cohort analysed by the use of patient derived Induced pluripotent stem cells (iPSCs); To study the epithelia-matrix interaction of biliary strictures of patients with PSC as compared to PSC without IBD with spatial transcriptomics on bile ducts tissue samples to test the hypothesis that different pathogenetic pathways are involved and to find novel therapeutic targets</p>
<p>Tutor</p>	<p><i>Da definirsi/To be defined</i></p>

Medicina Traslazionale e Molecolare - DIMET

Traslational and Molecular Medicine - DIMET

Progetto di ricerca Research project	<p>ITA: “Sviluppo di Applicazioni di Patologia Digitale e Computazionale per la Diagnostica di Patologie Rare” (DIMET.3)</p> <p>ENG: “Development of Digital and Computational Pathology applications for the diagnosis of rare diseases” (DIMET.3)</p>
Tipo/Type	<p>Borsa Dipartimento di Eccellenza IMPACT</p> <p>Scholarship Department of Excellence IMPACT</p>
Borse/Scholarships	1
Abstract	<p>ITA: Il progetto deve fornire gli strumenti per sviluppare un modello di patologia digitale per fronteggiare le sfide relative alla valutazione istologica in patologie rare. Nel dettaglio, la creazione di un tool computazionale/di intelligenza artificiale (AI) dovrebbe contribuire a minimizzare l’impatto della variabilità pre-analitica e inter-osservatore nella diagnostica istopatologica tradizionale, garantendo l’ottenimento di risultati robusti e riproducibili su cui basare le decisioni terapeutiche (precision medicine). Questo aspetto deve inserirsi nella prospettiva di una rete di patologia digitale integrata sul territorio nazionale che consenta di uniformare le possibilità di accesso alle cure da parte dei pazienti, migliorandone in ultima istanza l’outcome e la qualità di vita.</p> <p>ENG: The project must provide the tools to develop a digital pathology model to address the challenges related to histological evaluation in rare diseases. In detail, the creation of a computational/artificial intelligence (AI) tool should contribute to minimizing the impact of pre-analytical and inter-observer variability in traditional histopathological diagnostics, guaranteeing the obtainment of robust and reproducible results on which to base the therapeutic decisions (precision medicine). This aspect must be part of the perspective of an integrated digital pathology network across the national territory that allows patients to have equal access to care, ultimately improving their outcome and quality of life.</p>
Tutor	<i>Da definirsi/To be defined</i>

Medicina Traslazionale e Molecolare - DIMET

Traslational and Molecular Medicine - DIMET

Progetto di ricerca Research project	ITA: “Ricerca di Biomarcatori Predittivi tramite approccio mininvasivo multiomico” (DIMET.4) ENG: “ <i>Research of Predictive Biomarkers via multiomics approach</i> ” (DIMET.4)
Tipo/Type	Borsa Dipartimento di Eccellenza IMPACT Scholarship Department of Excellence IMPACT
Borse/Scholarships	1
Abstract	<p>ITA: Il progetto dovrà focalizzarsi sull' utilizzo di un approccio multiomico per l'identificazione di biomarcatori predittivi in tumori solidi, con particolare riferimento al carcinoma tiroideo e polmonare. In particolare, si dovrà prevedere l'analisi a carico del DNA sia di mutazioni puntiformi, inserzioni e delezioni e sia la valutazione della lunghezza dei frammenti (fragmentonica) che degli impianti di metilazione. I risultati dovranno essere integrati mediante tecniche di patologia computazionale e integrativa con il dato omico proveniente da altre metodiche come la trascrittomica e la proteomica. Le proposte dovrebbero valutare anche l'efficacia delle nuove metodiche di diagnosi in termini di miglioramento della qualità delle cure e degli esiti rilevanti per i pazienti.</p> <p>ENG: The project will focus on the use of a multiomics approach for the identification of predictive biomarkers in solid tumors, with particular reference to thyroid and lung cancer. In particular, DNA analysis of both point mutations, insertions and deletions and the evaluation of the length of the fragments (fragmentonics) and of the methylation patterns must be envisaged. The results will have to be integrated using computational and integrative pathology techniques with the omics data coming from other methods such as transcriptomics and proteomics. The proposals should also evaluate the effectiveness of the new diagnostic methods in terms of improving the quality of care and relevant outcomes for patients.</p>
Tutor	<i>Da definirsi/To be defined</i>

Medicina Traslazionale e Molecolare - DIMET

Molecular and Translational Medicine – DIMET

<p>Progetto di ricerca</p> <p>Research project</p>	<p>ITA: “Identificazione di nuove molecole in grado di rimodellare il microambiente tumorale tramite riprogrammazione dei macrofagi M2 in macrofagi M1 pro-infiammatori per l’immunoterapia della leucemia linfoblastica acuta infantile” (DIMET.5)</p> <p>ENG: “<i>Identification of new molecules remodeling tumor microenvironment via reprogramming M2 into M1 pro-inflammatory macrophages for childhood Acute Lymphoblastic Leukemia immunotherapy</i>” (DIMET.5)</p>
<p>Tipo/Type</p>	<p>Borsa finanziata da Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p> <p>Scholarship funded by Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p>
<p>Borse/Scholarships</p>	<p>1</p>
<p>Abstract</p>	<p>ITA La chemioterapia multifarmaco ad alte dosi contro le cellule leucemiche ha portato il tasso di sopravvivenza libera da eventi a cinque anni della leucemia linfoblastica acuta da precursori delle cellule B (BCP-ALL) a oltre l'85% per i bambini e a circa il 40% per gli adulti. Il fallimento dei trattamenti potrebbe essere dovuto al ruolo protettivo del microambiente alterato del midollo osseo leucemico (BM), un santuario in cui le cellule stromali, le cellule B neoplastiche e il sistema immunitario interagiscono tra loro. Noi e altri gruppi abbiamo recentemente indicato che le cellule del sistema immunitario con funzione alterata possono contribuire, insieme agli elementi del midollo osseo stromale, alla sopravvivenza delle cellule leucemiche e alla chemioprotezione. In questo contesto, i macrofagi sono emersi come una sotto-popolazione cellulare alterata all’interno della nicchia del midollo osseo leucemico. In particolare, abbiamo dimostrato un aumento del numero di macrofagi nelle biopsie del midollo osseo ottenute da pazienti con B-ALL al momento della diagnosi della malattia. È interessante notare che i macrofagi associati alla B-ALL esprimevano principalmente i tipici marcatori di polarizzazione pro-tumorali di tipo M2. Lo scopo generale del progetto sarà quello di identificare nuove molecole in grado di convertire il microambiente immunosoppressivo, che promuove il tumore, in un microambiente antitumorale mediante riprogrammazione dei macrofagi M2 in macrofagi pro-infiammatori M1. Riteniamo che i macrofagi possano essere un bersaglio ideale per ripristinare il microambiente alterato del midollo osseo e migliorare l’efficacia delle strategie terapeutiche anti-leucemia. In particolare, il ripristino dei macrofagi M2 rappresenta una strategia innovativa per migliorare il microambiente tumorale immunosoppressore migliorando l’immunità anti-leucemia innata e adattiva.</p> <p>ENG High doses multidrug chemotherapy against leukemic cells led the five-year event free survival rate of B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (BCP-ALL) increase to more than 85% for children and approximately 40% for adults. Treatment failure might be due to the protective role of the altered leukemic bone marrow (BM) microenvironment, a sanctuary in which stromal cells, neoplastic B cells and immune system interact with each others. Indeed, we and others recently indicated that deregulated immune-related components can contribute, along with stromal BM elements, to leukemic cell survival and chemoprotection. In this context, macrophages have emerged as an altered cell subset within the leukemic BM niche. In particular, we demonstrated an increased numbers of macrophages in BM biopsies obtained from B-ALL patients at disease diagnosis. Interestingly, B-ALL associated macrophages mainly expressed the typical pro-tumoral M2-like</p>

	<p>polarization markers. The general aim of the project will be to identify new molecules able to convert tumor-promoting immune suppressive microenvironment into an anti-tumor micro environment by reprogramming M2 into M1 pro-inflammatory macrophages. We believe that macrophages could be an ideal target to restore the altered BM microenvironment and improve the efficacy of anti-leukemia therapeutic strategies. In particular, resetting M2 macrophages represents an innovative strategy to ameliorate the immunosuppressive tumor microenvironment by improving innate and adaptive anti-leukemia immunity.</p>
<p>Tutor</p>	<p><i>Da definirsi/To be defined</i></p>

Medicina Traslazionale e Molecolare - DIMET
Molecular and Translational Medicine – DIMET

<p>Progetto di ricerca Research project</p>	<p>ITA: “Armare le cellule CAR T per superare la resistenza alla leucemia mieloide acuta” (DIMET.6)</p> <p>ENG: “Armoring CAR T-cells for overcoming acute myeloid leukemia resistance” (DIMET.6)</p>
<p>Tipo/Type</p>	<p>Borsa finanziata da Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p> <p>Scholarship funded by Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p>
<p>Borse/Scholarships</p>	<p>1</p>
<p>Abstract</p>	<p>ITA Le cellule T del recettore chimerico dell'antigene (CAR-T) hanno avuto un successo notevole nel trattamento delle neoplasie delle cellule B e risultati comparabili nella leucemia mieloide acuta (LMA) sono altamente auspicabili. La mancanza di efficacia nella leucemia mieloide acuta è parzialmente dovuta alle caratteristiche biologiche uniche del microambiente del midollo osseo (BM) che compromettono l'accesso, l'attivazione e la persistenza delle CAR-T nel sito del tumore. Per affrontare questi ostacoli, il progetto sarà concentrato sullo sfruttamento delle proprietà di homing al midollo osseo dei CAR-T ingegnerizzati con recettori delle chemochine per massimizzare, attraverso diverse strategie, la loro attività nella nicchia leucemica. Il nostro recente studio ha, infatti, dimostrato che armare i CAR-T anti-AML con un recettore per una chemochina coinvolta nell'interazione tra blasti leucemici e il microambiente alterato è una strategia fattibile per migliorare la veicolazione in vivo al midollo osseo e successivamente controllare la malattia nella nicchia. L'utilizzo di questa piattaforma per il traffico dei CAR-T nella nicchia consentirà di combinare questo approccio con ulteriori implementazioni volte da un lato a migliorare la fitness dei CAR-T stessi e dall'altro a contrastare i meccanismi di immunosoppressione che indeboliscono l'efficacia dei CAR-T nella nicchia.</p> <p>ENG Chimeric antigen receptor (CAR) T-cells (CAR-Ts) have been extremely successful in the treatment of B-cell malignancies and comparable results in acute myeloid leukemia (AML) are highly desirable. The lack of efficacy in AML is partially due to the unique biological characteristics of its bone marrow (BM) microenvironment which impairs CAR-T access, activation, and persistence at the tumor site. To tackle these obstacles, we are focused on leveraging the BM homing properties of chemokine receptor-armed CAR-Ts to maximize, through different strategies, their activity into the leukemic niche. Our recent study demonstrated that arming anti-AML CAR-Ts with a receptor for a chemokine involved in the cross-talk between leukemic blasts and the altered microenvironment is a feasible strategy to enhance <i>in vivo</i> homing to the BM and subsequently control the AML burden in the niche. The use of this platform to traffic CAR-Ts into the niche will allow us to combine this approach with further implementations aimed on one hand at improving the fitness of the CAR-Ts themselves and on the other at counteracting immunosuppression mechanisms that weaken the effectiveness of CAR-Ts in the niche.</p>
<p>Tutor</p>	<p><i>Da definirsi/To be defined</i></p>

Medicina Traslazionale e Molecolare – DIMET
Molecular and Translational Medicine – DIMET

Progetto di ricerca Research project	ITA: “Studio della resistenza-indotta dal metabolismo cellulare nelle leucemie pediatriche” (DIMET.7) ENG: “Study of metabolic-induced resistance in pediatric leukemia” (DIMET.7)
Tipo/Type	Borsa finanziata da Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS Scholarship funded by Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS
Borse/Scholarships	1
Abstract	<p>ITA La riprogrammazione metabolica è un processo fondamentale per l’ematopoiesi normale e patologica. La capacità delle cellule leucemiche di adattarsi alla pressione indotta dalla terapia e dallo stress del microambiente tumorale si riflette nella loro elevata flessibilità metabolica. Sfruttando questa flessibilità, le cellule leucemiche sono in grado di attivare strategie per sfuggire all'immuno-sorveglianza, e la comprensione di questi meccanismi potrebbe aprire nuove opportunità terapeutiche basate sulla modulazione del metabolismo. Inoltre, il microambiente tumorale alterato influisce anche il metabolismo delle cellule immunitarie. Questo aspetto è attualmente un ambito di ricerca ancora parzialmente inesplorato.</p> <p>In questo contesto, il candidato imparerà a eseguire saggi metabolici mediante Seahorse per testare le dipendenze metaboliche delle cellule leucemiche in presenza di nutrienti diversi. Inoltre, il candidato studierà strategie innovative per migliorare le attuali terapie con cellule CAR-T modulandone il profilo metabolico. Queste analisi saranno integrate con analisi genomiche e proteomiche (RNA-Seq e CyTOF) effettuate sulle cellule leucemiche e sulle cellule CAR-T. Questo approccio multi-omico permetterà di identificare nuovi bersagli metabolici implicati nella sopravvivenza delle cellule leucemiche e al contempo migliorare l’efficacia e la persistenza in vivo delle cellule CAR-T.</p> <p>ENG Metabolic programs play a fundamental role in both normal and pathological hematopoiesis. The ability of leukemic cells to adapt to therapy-related pressure and environmental stress is reflected by their high metabolic flexibility. Exploiting this capability, leukemic cells may employ strategies to elude immunosurveillance, paving the way for innovative, metabolism-based therapeutic interventions. Concurrently, the immune cells within the microenvironment undergo metabolic rewiring in response to stimuli, requiring further characterization.</p> <p>Within this context, the candidate will acquire expertise in conducting metabolic assays using Seahorse and quantifying metabolites to assess the metabolic dependencies of leukemic cells in different nutrient conditions. Additionally, the candidate will explore ways to enhance current CAR-T immunotherapeutic strategies by modulating their metabolic dependencies. The metabolic analysis will be complemented with sequencing and proteomic information (RNA-Seq and CyTOF) obtained from both leukemic and CAR-T cells. This comprehensive, multi-omic approach aims to identify molecular targets or nutrient-driven vulnerabilities in leukemic cells as well as to enhance CAR-T efficacy and in vivo persistence.</p>
Tutor	<i>Da definirsi/To be defined</i>

Medicina Traslazionale e Molecolare – DIMET

Molecular and Translational Medicine – DIMET

Progetto di ricerca Research project	<p>ITA: “Validazione di un nuovo test diagnostico citofluorimetrico per valutare in modo efficiente l’immunoricostituzione dopo trapianto di cellule staminali per leucemia linfoblastica acuta” (DIMET.8)</p> <p>ENG: “Establishment of a novel flow cytometric diagnostic assay to effectively evaluate immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia” (DIMET.8)</p>
Tipo/Type	<p>Borsa finanziata da Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p> <p>Scholarship funded by Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p>
Borse/Scholarships	1
Abstract	<p>ITA L’immunoricostituzione (IR) dopo trapianto di cellule staminali (TCSE) è un fattore prognostico cruciale che ha impatto sulla prognosi del paziente. Attualmente l’IR viene valutata mediante conta totale dei linfociti T CD4+ senza tenere conto di alcuna valutazione funzionale e senza caratterizzazioni fenotipiche dei linfociti. In questo progetto, finanziato dal consorzio EuroFlow, l’obiettivo è di validare una nuova piattaforma citofluorimetrica multicolore (34 colori) per studiare l’IR post-TCSE. La piattaforma proposta è focalizzata allo studio di marcatori di funzionalità delle cellule T e della rigenerazione timica. Il candidato avrà il compito di validare e ottimizzare la piattaforma. In seguito, il pannello verrà applicato ad una coorte prospettica di pazienti sottoposti a TCSE per leucemia linfoblastica acuta. I dati raccolti verranno analizzati per identificare quali siano le sottopopolazioni di cellule immunitarie che hanno un ruolo nello sviluppo delle principali complicanze post-TCSE. Queste verranno sfruttate per disegnare un pannello da utilizzare a scopo diagnostico nella pratica clinica. Il candidato sarà attivamente coinvolto e adeguatamente istruito nell’analisi di dati utilizzando FlowSOM, un algoritmo di clustering che consente analisi high-throughput. Infine, il candidato sarà parte attiva nel disegno e nello sviluppo del pannello diagnostico.</p> <p>ENG Immune reconstitution (IR) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a crucial prognostic factor impacting on patients' outcome. Currently, IR is assessed basing on total CD4+ T cell count without any regard for the phenotype and function of the cells. In this project, which is sponsored by EuroFlow Consortium, we aim at establishing an innovative multiparameter (34-colors) flow cytometric platform to assess post-HSCT IR. The proposed platform is designed to focus on immunophenotypic surrogates of T cell function and thymic functional regeneration. The candidate will be in charge of validating and optimizing the platform. Subsequently, this flow cytometric panel will be applied to a prospective multicentric cohort of acute lymphoblastic leukemia patients who undergo HSCT. Together, collected data will allow to identify which are the immune cell subsets that play a role in major post-HSCT complications and will be exploited to design a diagnostic tool to be applied in clinical routine. The candidate will be actively involved and trained in data analysis, which will be performed using FlowSOM, a clustering algorithm that allows high-throughput analysis. Finally, the candidate will be active part of the design of the novel diagnostic assay.</p>
Tutor	<i>Da definirsi/To be defined</i>

Medicina Traslazionale e Molecolare - DIMET

Molecular and Translational Medicine – DIMET

<p>Progetto di ricerca</p> <p>Research project</p>	<p>ITA: “Fenotipo clinico e biomolecolare dei “long survivors” della Malattia di Pompe tipo Infantile Classica” (DIMET.9)</p> <p>ENG: “Clinical and biomolecular phenotype of “long survivors” of Classical Infantile Pompe Disease” (DIMET.9)</p>
<p>Tipo/Type</p>	<p>Scholarship funded by Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma</p>
<p>Borse/Scholarships</p>	<p>1</p>
<p>Abstract</p>	<p>ITA <u>Introduzione:</u> La malattia di Pompe infantile classica è una malattia a trasmissione autosomica recessiva, causata dall’assenza dell’enzima lisosomiale alfa-glucosidasi; tale carenza porta ad un accumulo di glicogeno nei lisosomi, prevalentemente nel muscolo scheletrico e cardiaco. È una patologia a prognosi infausta che, se non trattata, porta a decesso entro il primo anno di vita per cardiomiopatia ipertrofica ed insufficienza respiratoria.</p> <p>Dal 2006 è stata autorizzata dall’EMA la terapia enzimatica sostitutiva (ERT) con alfa-glucosidasi ricombinante; questo farmaco ha cambiato la storia naturale della patologia, al punto che questi bambini sopravvivono oltre l’età adolescenziale. Tale sopravvivenza ha rivelato la natura multisistemica della malattia di Pompe infantile classica. Infatti, i 'long term survivors' presentano una residua debolezza muscolare, rinolalia, miopia, ipoacusia neurosensoriale, scoliosi, e un particolare coinvolgimento neurologico, caratterizzato da ritardo cognitivo, anomalie della sostanza bianca ed epilessia.</p> <p>L’attenzione della comunità scientifica è particolarmente rivolta al coinvolgimento neurologico, in quanto evidenzia il mancato passaggio del farmaco a livello della barriera ematoencefalica e sottolinea l’importanza di sviluppare una nuova generazione di farmaci che superi questa barriera.</p> <p><u>Progetto:</u> delineare l’outcome della coorte di pazienti seguita presso il nostro Centro, in termini di sopravvivenza, outcome motorio, outcome respiratorio, outcome neurologico-cognitivo. Valutare la presenza di fattori che possano aver influito sull’outcome, quali il dosaggio terapeutico, l’immunomodulazione, l’attività enzimatica residua.</p> <p>ENG <u>Introduction:</u> Classic infantile Pompe disease is an autosomal recessive disease caused by the absence of the lysosomal enzyme alpha-glucosidase; this deficiency leads to an accumulation of glycogen in lysosomes, predominantly in skeletal and cardiac muscle. It is a disease with a poor prognosis which, if not treated, leads to death within the first year of life due to hypertrophic cardiomyopathy and respiratory failure.</p> <p>Enzyme replacement therapy (ERT) with recombinant alpha-glucosidase has been authorized by the EMA since 2006; this drug has changed the natural history of the disease, to the point that these children survive beyond adolescence. Such survival revealed the multisystem nature of classic infantile Pompe disease. In fact, 'long term survivors' present residual muscular weakness, rhinolalia, myopia, sensorineural hearing loss, scoliosis, and a particular neurological involvement, characterized by cognitive delay, white matter anomalies and epilepsy.</p> <p>The attention of the scientific community is particularly focused on neurological involvement, as it highlights the failure of the drug to pass through the blood-brain barrier and underlines the importance of developing a new generation of drugs that</p>

	<p>overcome this barrier.</p> <p>Project: outline the outcome of the cohort of patients followed at our Center, in terms of survival, motor outcome, respiratory outcome, neurological-cognitive outcome. Evaluate the presence of factors that may have influenced the outcome, such as therapeutic dosage, immunomodulation, residual enzymatic activity.</p>
Tutor	<i>Da definirsi/To be defined</i>