



Finanziato
dall'Unione
europea
NextGenerationEU



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

Progetto di ricerca/ Research project	<i>“Deciphering the FUS RNA interactome and its implications for neuronal homeostasis” DIMET.1</i>
Tipo/Type	Borsa di Ateneo / University scholarship
Borse/Scholarships	1
Abstract	<p>ENG</p> <p>The project aims at understanding how the RNA-binding protein FUS regulates neuronal homeostasis via the interaction with long noncoding RNAs, an emerging class of regulators of gene expression. FUS is a multifunctional protein involved in transcription, processing and transport of mRNAs, as well as in DNA repair. Misregulation of FUS expression or disruption of its function due to mutations or sequestration into nuclear or cytoplasmic inclusions have been linked to the pathogenesis of neurodegenerative disorders such as amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia.</p> <p>To project will exploit cutting-edge techniques to characterize the biological functions of RNA-binding proteins. These approaches include (but are not limited to) genome editing, NGS, proteomics, and in vivo imaging,</p>
Specific IPR rules: STANDARD	



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

<p>Progetto di ricerca/ Research project</p>	<p><i>“Studio di varianti genetiche che predispongono a disturbi neuropsichiatrici mediante l'utilizzo di organoidi cerebrali derivati da cellule staminali umane”</i> DIMET.2</p> <p><i>“Modelling of genetic risk variants predisposing for neuropsychiatric disorders using human stem cells-derived brain organoids”</i> DIMET.2</p>
<p>Tipo/Type</p>	<p>Borsa dipartimentale / Department scholarship</p>
<p>Borse/Scholarships</p>	<p>1</p>
<p>Abstract</p>	<p>ITA</p> <p>Recenti progressi hanno portato all'identificazione di centinaia di varianti genetiche associate a (e spesso condivise tra) disturbi neuropsichiatrici (tra cui disabilità intellettiva, disturbo dello spettro autistico e schizofrenia). Mentre l'analisi di pathways suggerisce la convergenza di questi geni su varie funzioni di sviluppo neurologico (tra cui la proliferazione e la differenziazione delle cellule staminali neurali, i processi sinaptici e la segnalazione neuroimmunologica), le basi molecolari e cellulari di queste condizioni rimangono poco conosciute. Abbiamo recentemente sviluppato sistemi di organoidi corticali derivati da cellule staminali che riproducono in coltura aspetti chiave del neurosviluppo. Il dottorando selezionato utilizzerà queste innovative piattaforme sperimentali umane per eseguire studi funzionali su geni e varianti patogenetiche. Per valutare direttamente l'impatto di queste varianti sui processi di sviluppo neurologico, il dottorando selezionato genererà iPSC portatrici di tali varianti e le differenzierà in vari organoidi corticali cerebrali per indagare le disfunzioni cellulari e molecolari sottostanti. Verranno valutate l'identità cellulare, la composizione degli organoidi, la morfologia, la vitalità, la proliferazione, la funzionalità e l'espressione genica. Questa ricerca sarà completata da studi meccanicistici in vari sistemi di coltura per comprendere meglio le funzioni molecolari delle proteine codificate dai geni presi in esame. Complessivamente, questo programma di ricerca contribuirà a collegare con precisione geni specifici e varianti patogenetiche a fenotipi di sviluppo neurologico cellulare definiti e a migliorare la comprensione dei meccanismi patogenetici alla base dei disturbi neuropsichiatrici.</p> <p>ENG</p> <p>Recent progress has led to the identification of hundreds of genetic variants associated with (and often shared between) neuropsychiatric disorders (including Intellectual disability, Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia). While pathway analysis suggests convergence of these genes onto various neurodevelopmental functions (including neural stem cell proliferation and differentiation, synaptic processes and neuroimmune signaling), the cellular and molecular basis underlying these conditions remain poorly understood. We have recently developed stem-cells derived cortical organoid systems that reproduce in culture key aspects of neurodevelopment. The selected PhD candidate will employ these innovative human experimental platforms to perform functional studies of disease genes and variants. To directly assess the impact of gene risk variants onto various neurodevelopmental processes, the selected PhD candidate will generate iPSCs</p>



Finanziato
dall'Unione
europea
NextGenerationEU



	<p>carrying disease risk variants and differentiate them into cerebral cortical organoids to investigate underlying cellular and molecular dysfunctions. Analysis of cell identity and organoid composition, morphology, viability, proliferation, functionality and gene expression will be assessed. This research will be complemented by mechanistic studies in culture systems to gain insight into the molecular functions of the encoded proteins. Altogether, this research program will help precisely link specific genes and pathogenic variants to defined cellular neurodevelopmental phenotypes and improve our understanding of the pathomechanisms underlying neuropsychiatric disease.</p>
<p>Specific IPR rules: STANDARD</p>	



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

Progetto di ricerca/ Research project	<i>“Development of smart environmental pathogen (SEP) nanosensors for proximity medicine” DIMET.3</i>
Tipo/Type	Borsa PNC- progetto ANTHEM: AdvaNced Technologies for Human-centrEd Medicine (PNC0000003) / Scholarship PNC- project ANTHEM: AdvaNced Technologies for Human-centrEd Medicine (PNC0000003) B53C22006670001
Borse/Scholarships	1
Abstract	<p>ENG</p> <p>The project will be focused on: 1) the development of a sensitive and non-specific detection system for unidentified microorganism pathogens and 2) selective identification of individual pathogens in human skin and environment.</p> <p>Applied methodologies will involve the NPs functionalization with a protein suitable for pathogen capture and agglutination. Colorimetric and/or spectrophotometric analysis of samples will allow the determination of the presence of pathogens (e.g. bacteria, viruses, fungi).</p> <p>A universal method for protein conjugation to different types of light absorbing and luminescent nanoparticles, including gold particles, metal clusters, QDs and hybrid materials, will be developed and the protocol for the colorimetric tests in liquid samples will be developed and optimized.</p> <p>For the selective identification of individual pathogens (selected in the first part of the project), samples will be isolated and deposited on ready-to-use strips modified with the protein-immobilized pad. The selected optical probes will be employed to fabricate prototype sensors. The device will be tested in term of sensitivity, selectivity, reproducibility of data output, durability.</p>
Specific IPR rules: STANDARD	



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

<p>Progetto di ricerca/ Research project</p>	<p><i>“Identificazione mediante NGS di alterazioni geniche potenziali bersaglio di terapie personalizzate in pazienti pediatriche con ALL ricaduta e refrattaria a terapie convenzionali” DIMET.4</i></p> <p><i>“Identification by NGS of targetable lesions in relapsed/refractory paediatric ALL” DIMET.4</i></p>
<p>Tipo/Type</p>	<p>Borsa finanziata da ente esterno / Scholarship funded by external body Comitato Maria Letizia Verga ODV</p>
<p>Borse/Scholarships</p>	<p>1</p>
<p>Abstract</p>	<p>ITA</p> <p>La leucemia linfoblastica acuta (ALL) è il tumore pediatrico più frequente e la seconda causa di morte per tumore in età infantile, soprattutto dopo recidiva. Sebbene i tassi di guarigione a lungo termine superino l'80%, la malattia ancora refrattaria e recidivante (r/r) si verifica in circa il 15% di ALL. In Italia, su 360 nuove diagnosi di LLA all'anno, circa 50 sviluppano una forma r/r, e il 50% di esse ha scarse possibilità di sopravvivere alle cure attuali, rappresentando quindi un bisogno clinico urgente. Lo scopo di questa proposta è applicare le tecnologie più avanzate per affinare la caratterizzazione biologica della LLA r/r, identificando profili antigenici e genetici specifici del paziente che possano essere utilizzati sia come nuovi biomarcatori di stratificazione basata sul rischio per il trattamento delle recidive, che come potenziali bersagli per nuove terapie. Inoltre, verrà applicata un'ampia profilazione della risposta in vitro ed ex vivo a una libreria di farmaci già in uso in studi clinici avanzati. Saranno selezionati solo casi di ALL resistente/recidivante ad altissimo rischio, vale a dire: pazienti con T-ALL in recidiva, recidive dopo terapia cellulare CAR-T o dopo SCT, pazienti con ALL a precursori delle cellule B (BCP) con recidive molto precoci (<18 mesi dalla diagnosi), pazienti che, dopo la terapia di induzione, hanno un valore MRD >5x10⁻²; pazienti che manifestano una seconda o ulteriore recidiva di malattia. Ulteriori criteri di inclusione saranno la mancanza di un trattamento standard disponibile o protocollo di studio, il consenso informato. Sulla base di queste caratteristiche, ci aspettiamo di studiare nella durata del progetto di ricerca circa 25-30/a, corrispondenti ad un numero totale di 75/90 pazienti. Questo studio ha l'obiettivo di creare il gold standard per l'applicazione clinica di un programma di medicina di precisione per bambini ad alto rischio, consentirà di ottimizzare una piattaforma per una partecipazione razionale a futuri protocolli clinici cooperativi di grandi dimensioni basati su un approccio di precisione e personalizzato, per la cura di un sottogruppo di bambini che rappresenta ancora un urgente bisogno clinico.</p> <p>ENG</p> <p>Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent pediatric cancer, and the second cause of death for tumor in the childhood age, mainly after relapse. Although long-term cure rates exceed 80%, still refractory and relapsed (r/r) disease occurs in approximately 15% of ALL. In Italy, out of 360 new ALL diagnosis per year, approximately 50 would develop a r/r form, and 50% of them have a poor chance to</p>



survive to current treatments, thus representing an urgent clinical need. The aim of this proposal is to apply the most advanced technologies to refine the biological characterization of r/r ALL, by identifying patient-specific antigenic and genetic profiles that can be used either as new biomarkers of risk-based stratification to relapse treatment as well as potential targets for new therapies. On top of this, an extensive profiling of the ex vivo response to a large library of drugs already in use in advanced clinical trials will be applied. In this 3-year study, only very high-risk resistant/relapsing ALL cases will be selected, namely: patients with r/r T-ALL, patients experiencing any relapse after either CAR-T cell therapy or after SCT, patients with B-cell precursor (BCP) ALL developing very early relapses (<18 months from diagnosis), patients that, after induction therapy, have an MRD value $>5 \times 10^{-2}$; patients experiencing second or further disease recurrence. Additional inclusion criteria: no available standard treatment or study protocol, informed consent. Based on these characteristics, we expect to recruit in the duration of the research project about 25-30/y, corresponding to a total number of 75/90. This comprehensive approach aims to set up the gold standard pipeline for the clinical application of a precision medicine program for high-risk children, to offer children with r/r ALL a platform for a rationale participation to future large cooperative clinical protocols based on a precision and personalized approach for the cure of a subgroup of children who still represents an urgent clinical need.

Specific IPR rules: STANDARD



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

<p>Progetto di ricerca/ Research project</p>	<p><i>“Caratterizzazione della ricostituzione linfocitaria nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cellule staminali” DIMET.5</i> <i>“Dissecting lymphocyte regeneration kinetics in pediatric hematopoietic stem cell transplant” DIMET.5</i></p>
<p>Tipo/Type</p>	<p>Borsa finanziata da ente esterno / Scholarship funded by external body Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p>
<p>Borse/Scholarships</p>	<p>1</p>
<p>Abstract</p>	<p>ITA</p> <p>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 TCD4+ senza tenere conto di alcuna valutazione funzionale e senza caratterizzazioni fenotipiche dei linfociti. In questo progetto proponiamo di studiare la IR post-TCSE focalizzandoci soprattutto sui linfociti rigeneranti (in particolare cellule T naive, recent thymic emigrants e cellule B immature) mediante l’utilizzo di piattaforme citofluorimetriche multicolore nei pazienti pediatrici sottoposti a TCSE. Ipotizziamo infatti che focalizzarci sui linfociti rigeneranti consentirà una valutazione molto più precisa dello stato di ricostituazione immunologica di quanto non consentano le conte delle CD4+ totali. Il candidato contribuirà a disegnare e validare una nuova piattaforma citofluorimetrica nel contesto del Consorzio Euroflow. In parallelo, per studiare dal punto di vista funzionale queste popolazioni cellulari, verranno effettuati test in vitro e verrà effettuata l’analisi del repertorio del TCR e immunoglobuline mediante next generation sequencing (NGS). L’integrazione dei dati ottenuti consentirà per la prima volta di ottenere un’immagine dettagliata dell’immunoricostituzione post-TCSE nei pazienti pediatrici con un focus particolare sull’attività timica e la rigenerazione linfocitaria.</p> <p>ENG</p> <p>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, we propose to study post-HSCT IR focusing on regenerating lymphocyte subsets (i.e. naïve T cells, recent thymic emigrants (RTEs) and immature B cells) by multicolor flow cytometry in pediatric HSCT patients. We hypothesize that a focus on newly generated subsets will allow a more precise evaluation of IR process compared to standard CD4+ T cell counts. The candidate will contribute to design and validation of a novel panel developed in the context of Euroflow Consortium. In parallel, to gain functional insights on IR, the candidate will perform functional in vitro studies on selected immune cell subsets (in particular, RTEs) and analysis of TCR/IG repertoire on newly generated subsets via next generation sequencing (NGS). The integration of obtained data will provide for the first time an in-depth overview of IR process in pediatric HSCT patients with a special focus on thymic activity and lymphocyte regeneration.</p>
<p>Specific IPR rules: STANDARD</p>	



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

<p>Progetto di ricerca/ Research project</p>	<p><i>“Terapie cellulari innovative mirate a nuovi antigeni mieloidi e linfoidi in leucemie e linfomi” DIMET.6</i></p> <p><i>“Innovative cell therapy strategies for targeting novel myeloid and lymphoid antigens in leukemias and lymphomas” DIMET.6</i></p>
<p>Tipo/Type</p>	<p>Borsa finanziata da ente esterno / Scholarship funded by external body</p> <p>Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p>
<p>Borse/Scholarships</p>	<p>1</p>
<p>Abstract</p>	<p>ITA</p> <p>La terapia con cellule CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T) ha mostrato risultati senza precedenti in pazienti con malattie ematologiche recidivanti/refrattarie, in particolare per neoplasie linfoidi B come la leucemia linfoblastica acuta a cellule B (B-ALL) e il linfoma non Hodgkin (NHL). Tuttavia, i pazienti continuano a manifestare recidiva della malattia, spesso caratterizzata dalla perdita dell'antigene contro cui agiscono i CAR-T. Un'altra causa di recidiva di malattia dopo la terapia con cellule CAR-T è rappresentata dalla perdita della persistenza di CAR-T o dall'esaurimento di CAR-T. Possibili strategie per superare queste limitazioni sono rappresentate dall'uso di cellule CAR-T a doppio bersaglio o “armate” con citochine (IL18 o IL15) o dall'uso concomitante di inibitori dei check point (nivolumab, pembrolizumab). Inoltre, sono disponibili pochissimi protocolli per le neoplasie mieloidi, come la leucemia mieloide acuta (LMA), in cui le cellule leucemiche condividono la maggior parte dei marcatori con i normali marcatori di cellule staminali ematopoietiche (HSC). Lo scopo di questo progetto è sviluppare un nuovo approccio immunoterapico per diverse neoplasie ematologiche utilizzando la piattaforma della cellula T allogenica secondo il protocollo di differenziazione delle cellule killer indotte dalle citochine (CIK) modificato utilizzando un vettore non virale al fine di aumentare citotossicità e persistenza cellulare.</p> <p>ENG</p> <p>Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cell therapy has shown unprecedented results in patients with relapsed/refractory hematological diseases, especially for B lymphoid malignancy such as B cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), and non-Hodgkin’s lymphoma (NHL). However, patients still experience disease recurrence, often characterized by the loss of specific antigen targeted by the CAR T cells, such as the loss of CD19 marker on the lymphoblasts. The other cause of disease recurrence after CAR T cell therapy is represented by the loss of CAR T persistence or the CAR T exhaustion. Possible strategies to overcome these limitations are represented by the use of dual targets CAR T cells or of CAR-T armored with cytokines (IL18 or IL15) or by the concomitant use of check point inhibitors (nivolumab, pembrolizumab). Moreover, very few protocols are available for myeloid malignancies, such as acute myeloid leukemia (AML) where the leukemic cells share the majority of markers with normal hematopoietic stem cells (HSC) markers. The aim of this project is to develop a novel immunotherapy approach for different hematological malignancies using the platform of allogeneic T cell according to the cytokine induced killer (CIK) cell</p>



Finanziato
dall'Unione
europea
NextGenerationEU



	protocol of differentiation modified using a non-viral Sleeping Beauty transposon vector in order to increase cytotoxicity and cell persistence.
Specific IPR rules: STANDARD	



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

<p>Progetto di ricerca/ Research project</p>	<p><i>“Profilo genetico per guidare il trapianto di cellule ematopoietiche in pazienti con sindrome mielodisplastica” DIMET.7</i></p> <p><i>“Modern genetic profiling to guide hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome” DIMET.7</i></p>
<p>Tipo/Type</p>	<p>Borsa finanziata da ente esterno / Scholarship funded by external body</p> <p>Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p>
<p>Borse/Scholarships</p>	<p>1</p>
<p>Abstract</p>	<p>ITA</p> <p>Le sindromi mielodisplastiche (SMD) sono un gruppo di neoplasie mieloidi acquisite caratterizzate da proliferazione clonale di cellule staminali ematopoietiche, emopoiesi inefficace e un rischio variabile di evoluzione verso la leucemia mieloide acuta (AML). Poiché si tratta di un gruppo eterogeneo di malattie, che vanno da malattie con un'aspettativa di vita quasi normale ad altre vicine all'AML, il trattamento è adattato al rischio. Nei pazienti affetti da SMD a basso rischio l'obiettivo principale del trattamento è migliorare le citopenie e la qualità della vita, mentre nei pazienti a rischio più elevato il trattamento deve prevenire la progressione verso l'AML modificando la storia naturale della malattia. L'unico trattamento curativo è rappresentato dal trapianto allogenico di cellule emopoietiche (HCT). Il sistema di punteggio di rischio convenzionalmente utilizzato nella pratica clinica è l'IPSS-R che definisce cinque categorie di rischio in base alle anomalie citogenetiche, alla percentuale di blasti midollari, al livello di emoglobina, alla conta piastrinica e alla conta assoluta dei neutrofili. IPSS-R ha dimostrato di prevedere l'esito dei pazienti sottoposti a HCT. IPSS-R non considera la presenza di mutazioni geniche, che hanno dimostrato di avere un peso prognostico in diversi studi. La recente maggiore applicazione dell'NGS nella pratica clinica fornisce un'abbondanza di dati molecolari e pone la sfida di comprendere quale sia il loro ruolo nella stratificazione prognostica dei pazienti affetti da SMD. Un modello prognostico molecolare recentemente sviluppato chiamato IPSS-Molecular (IPSS-M) definisce sei categorie di rischio basate su fattori clinici tra cui livello di emoglobina, conta piastrinica e blasti midollari, categoria citogenetica IPSS-R, 17 caratteristiche binarie da 16 geni prognostici e una caratteristica che rappresenta il numero di geni mutati (Nres) da un gruppo residuo di 15 geni. Un confronto tra le categorie IPSS-R e IPSS-M ha portato a una migliore discriminazione in tutti gli endpoint. Lo scopo di questo progetto è quello di eseguire un pannello mieloide NGS di 30-50 marcatori, per ristraficare i pazienti affetti da SMD secondo il punteggio IPSS-M. Innanzitutto, intendiamo eseguire retrospettivamente l'analisi alla diagnosi e al momento dell'HCT. Dopo questa prima parte, utilizzeremo il punteggio IPSS-M in modo prospettico. L'obiettivo finale è includere lo strumento IPSS-M nell'algoritmo decisionale del trapianto, per definire in modo ottimale l'eleggibilità al trapianto dei pazienti con MDS.</p>



ENG

Myelodysplastic syndromes (MDS) are a group of acquired myeloid neoplasms characterized by clonal proliferation of hematopoietic stem cells, ineffective hematopoiesis, and a variable risk of evolution to acute myeloid leukemia (AML). Since it is a heterogeneous group of disease, ranging from disease with a near-normal life expectancy to others close to AML, the treatment is risk-adapted. In low-risk MDS patients the main goal of treatment is to ameliorate cytopenias and improve the quality of life, while in the higher risk patients the treatment has to prevent progression to AML changing the natural history of disease. The only curative treatment is represented by allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT). The risk scoring system conventionally used in clinical practice is IPSS-R that defines five risk categories based on cytogenetic abnormalities, the percentage of marrow blasts, the hemoglobin level, the platelet count and the absolute neutrophil count. IPSS-R has been shown to predict the outcome of patients undergoing HCT. IPSS-R, however, do not consider the presence of gene mutations, that have been shown to have a prognostic weight in different studies. The recent broader application of NGS in clinical practice provides an abundance of molecular data and poses the challenge of understanding what is their role in the prognostic stratification of MDS patients. A recently developed molecular prognostic model called IPSS-Molecular (IPSS-M) defines six risk categories based on clinical factors including hemoglobin level, platelet count, and marrow blasts, IPSS-R cytogenetic category, 17 binary features from 16 prognostic genes and a feature representing the number of mutated genes (Nres) from a residual group of 15 genes. A comparison between the IPSS-R and IPSS-M categories resulted in improved discrimination across all end points. The aim of this project is to perform a NGS myeloid panel of 30-50 markers and to re-stratify MDS patients according to the IPSS-M score. First, we plan to perform the analysis at diagnosis and at the time of HCT in a retrospective fashion. After this first part, we will use the IPSS-M score in a prospective fashion. The final goal is to include the IPSS-M tool into the transplant decision algorithm, to best allocate patient to a specific treatment and to choose the best timing.

Specific IPR rules: STANDARD



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

<p>Progetto di ricerca/ Research project</p>	<p><i>“La leucemia linfoblastica acuta infantile MLL-riarrangiata: studio dei geni chiave coinvolti nell’insorgenza e nella prognosi della malattia e identificazione di nuove strategie terapeutiche” DIMET.8</i></p> <p><i>“MLL-rearranged infant acute lymphoblastic leukemia: unravelling the genes crucially involved in leukemogenesis and identification of novel therapeutic strategies” DIMET.8</i></p>
<p>Tipo/Type</p>	<p>Borsa finanziata da ente esterno / Scholarship funded by external body Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p>
<p>Borse/Scholarships</p>	<p>1</p>
<p>Abstract</p>	<p>ITA</p> <p>Lo studio sarà focalizzato sulla leucemia linfoblastica acuta infantile (B-ALL) che presenta il riarrangiamento del gene MLL (MLLr), una forma di leucemia rara ma molto aggressiva ad insorgenza nel primo anno di vita (pazienti infant). Per questo tipo di leucemia, ad oggi, non esistono cure specifiche ed efficaci, e la prognosi dei pazienti infant affetti da MLLr B-LLA è infausta (con un tasso di mortalità del 40%). Il progetto di ricerca si propone di identificare il ruolo funzionale di specifici target terapeutici potenzialmente coinvolti nel processo di leucemogenesi e nella progressione della malattia, con particolare riferimento ai geni coinvolti nella resistenza ai farmaci e all’insorgenza di ricaduta. In parallelo, i risultati di un precedente screening farmacologico di una libreria di farmaci (attualmente già in uso in clinica) saranno utilizzati per identificare e validare potenziali nuovi approcci terapeutici tramite modelli cellulari e analisi molecolari in vitro e utilizzando studi ex vivo e in vivo su blasti primari di pazienti infant MLLr B-ALL.</p> <p>ENG</p> <p>The study will focus on infant acute lymphoblastic leukemia carrying the MLL gene rearrangement (MLLr infant ALL), a rare but very aggressive form of leukemia occurring within the first year of life. MLLr infant ALL is a very aggressive disease, typically associated to therapy resistance a high incidence of relapse. The prognosis is poor (40% event-free survival) and the identification of novel therapeutic targets is nowadays an urgent unmet need. The present project aims to identify the functional role of novel (and potentially druggable) genes involved in the process of MLL leukemogenesis and disease progression, with special regards to genes involved in drug resistance and disease relapse. In parallel, the results of a previous drug screening of a library of drugs (already used in clinic) will be used to identify and validate potential new therapeutic approaches by using cellular models in vitro, molecular analyses and a xenotransplantation mouse model in vivo.</p>
<p>Specific IPR rules: STANDARD</p>	



Medicina Traslazionale e Molecolare - DIMET

Molecular and Translational Medicine – DIMET

<p>Progetto di ricerca/ Research project</p>	<p><i>“Determinanti clinicamente rilevanti per l'uso delle cellule CAR-T (Chimeric Antigen Receptor-T): ottimizzazione della piattaforma non-virale di produzione di cellule CAR-T per le neoplasie ematologiche delle cellule B” DIMET.9</i></p> <p><i>“Clinically Relevant Determinants for Successful Use of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T cells: Improving Trasposon-Based CARCIK cell platform for B-cell hematological Malignancies” DIMET.9</i></p>
<p>Tipo/Type</p>	<p>Borsa finanziata da ente esterno / Scholarship funded by external body Fondazione M. Tettamanti M. De Marchi - ONLUS</p>
<p>Borse/Scholarships</p>	<p>1</p>
<p>Abstract</p>	<p>ITA</p> <p>L'avvento dell'immunoterapia ha cambiato il panorama del trattamento per i tumori maligni delle cellule B, ma nonostante l'elevato tasso di risposta, circa il 50% dei pazienti ricade e necessita di ulteriori cure. L'accumulo di dati riguardanti l'uso clinico delle cellule CAR-T suggerisce che diversi fattori possono influire sulla risposta clinica. A questo riguardo l'immunofenotipo del prodotto pre-infusione, rappresentato dal profilo della memoria e dall'espressione dei marcatori di senescenza/esaurimento, sembra influenzare l'espansione e l'efficacia delle cellule CAR-T in vivo, e queste caratteristiche possono essere a loro volta influenzate dalla durata del processo di produzione e dal grado di manipolazione. Uno degli obiettivi del progetto sarà quindi l'ottimizzazione della piattaforma di produzione di cellule CAR-T per migliorare le loro caratteristiche di staminalità e per ottenere prodotti con cellule meno differenziate. Oltre alla mancanza di espansione e persistenza delle cellule CAR-T, un'altra causa di fallimento della terapia è la down-regulation/perdita dell'antigene target. I dati “real world” nelle neoplasie ematologiche delle cellule B hanno dimostrato che il 30-50% delle recidive dopo il trattamento CAR-T è risultato CD19 negativo. Per affrontare questo problema è importante disporre di una strategia multi-targeting che identifichi nuovi antigeni diversi dal CD19, come, ma non solo, CD22 e BAFFR. L'analisi in corso su campioni primari (sia di recidiva trattata che di esordio) fornirà ulteriori target per le cellule CAR-T. L'attuale programma di immuno-monitoring dei pazienti trattati sta producendo nuove informazioni sulla cinetica di espansione e persistenza di CAR-T e sul loro profilo di memoria, consentendo l'identificazione dei fattori e determinanti più rilevanti della risposta clinica con l'obiettivo di migliorare la progettazione di protocolli clinici CAR-T di nuova generazione. Infine, la densità dell'antigene tumorale target sarà valutata prima dell'infusione al fine di identificare la soglia di densità dell'antigene sufficiente per innescare l'attivazione delle cellule T attraverso il CAR-T. Queste informazioni serviranno durante il monitoraggio post-infusione del paziente per tracciare i livelli di espressione dell'antigene target in modo quantitativo e per comprendere i meccanismi di resistenza. Il progetto si baserà sia sui dati accumulati nel nostro centro nel contesto degli studi con CARCIK-CD19, sia su un ampio piano sperimentale che include indagini in vitro e in vivo. L'obiettivo generale dello studio sarà l'ottimizzazione dell'attuale piattaforma CARCIK, migliorando le caratteristiche</p>



finali, l'idoneità e l'efficacia delle cellule CARCIK dirette contro le cellule maligne nelle neoplasie ematologiche a cellule B.

ENG

Immunotherapy has changed the landscape of treatment for B cells malignancies, but despite the high response rate, about 50% of patients eventually relapse and need further treatment. The accumulation of data regarding the clinical use of CAR-T cells suggest that several factors may impact on the clinical response. In this regard the immunophenotype of the product, represented by the memory profile and the expression of senescence/exhaustion markers seemed influence the expansion and effectiveness of CAR-T cells in vivo, and this characteristics can be influenced by the duration and degree of manipulation of the manufacturing process. For this reason one of the goals of the project will be the optimization of CAR-T cells manufacturing platform to improve their stemness characteristics and to obtain less differentiated products. Besides the lack of expansion and persistence of CAR-T cells, another cause of therapy failure is the down-regulation/loss of the targeted antigen. Real world data in B-cell hematological malignancies showed how 30-50% of relapses after CAR-T treatment were CD19 negative. To face this issue will be important to implement a multitargeting strategy, identifying new antigens different from CD19, such as, but not limited to, CD22 and BAFFR. The ongoing analysis of primary patient's samples from relapse and untreated disease will provide further targets to be investigated. The current immune-monitoring program of treated patients will provide important information on the expansion kinetics and persistence of CAR-T and their memory profile allowing the identification of the most relevant factors and determinants of clinical response with the aim to improve the design of the next-generation CAR-T clinical trials. Finally tumor-target antigen density will be studied at screening prior to infusion in order to assess what antigen density threshold is sufficient to trigger T cell activation through the CAR-T. This information will be applied during post-infusion patient's monitoring to track the expression levels of the target antigen in a quantitative absolute fashion for understanding mechanisms of resistance. The project will be based on both the data accumulated in our center in the context of previous and current transposon-based CARCIK-CD19 trials and a large experimental plan including in vitro and in vivo investigations . The overall aim of the study will be the optimization of the current CARCIK platform, improving the final characteristics, fitness and effectiveness of CARCIK cells directed against known and novel target in the treatment of B-cell hematological malignancies.

Specific IPR rules: STANDARD