

Codice concorso: ARIC/04

Tipologia di contratto	Ricercatore Universitario a tempo determinato tipo A
Regime di impegno	Tempo pieno
Oggetto del contratto in italiano	Identificazione di profili di miRNA presenti negli esosomi circolanti come fattori predittivi di efficacia alle immunoterapie nel tumore del polmone non a piccole cellule in fase avanzata.
Oggetto del contratto in inglese	Identification of miRNA signatures in circulating exosomes as predictor of immunotherapy efficacy in advanced non-small cell lung cancer patients.
Programma di Ricerca in italiano	<p>Negli ultimi anni si è assistito a un cambio di paradigma nello scenario terapeutico del tumore del polmone non a piccole cellule in fase avanzata grazie al ruolo emergente delle immunoterapie basate sull'inibizione del "checkpoint" immunologico PD-1 (programmed death 1). Questo recettore espresso sulle cellule T attivate è stimolato dai ligandi PD-L1 e PD-L2 con conseguente inibizione linfocitaria ed evasione da parte del tumore dalla sorveglianza del sistema immunitario. Tuttavia un gran numero di pazienti affetti da tumore del polmone non traggono beneficio dalla terapia basata sul blocco PD-1/ PD-L1. Le cellule tumorali ed il loro microambiente producono microvescicole che vengono secrete nell'ambiente circostante e nei fluidi biologici. Appartenenti a tale classe, gli esosomi sono piccole vescicole derivate dalle membrane cellulari che permettono la comunicazione intercellulare mediante il trasferimento diretto di proteine lipidi, mRNAs e microRNAs (miRNAs). In particolare questi ultimi, una classe di piccoli RNA non codificanti a singolo filamento, sono emersi come fattori chiave nella modulazione del fenotipo delle cellule tumorali e, più recentemente, sono venuti alla luce come regolatori cruciali della risposta immunitarie innata ed adattativa. Pertanto il profilo di questi miRNA esosomiali circolanti potrebbe fornire informazioni rilevanti riguardo non solo la biologia del tumore, ma anche del suo microambiente incluso l'interazione con il sistema immunitario.</p> <p>Questo progetto mira a investigare se specifici profili di miRNA esosomiali circolanti possano predire l'efficacia e la tossicità alle immunoterapie permettendo così una migliore selezione del paziente. Verrà disegnato uno studio multicentrico esploratorio di fase II. Saranno dichiarati eleggibili pazienti in stadio IIIB o IV affetti da tumore polmonare non a piccole cellule di istologia squamosa e non squamosa candidati a ricevere agenti anti PD-1/PDL-1 come seconda linea di trattamento. Prelievi ematici verranno effettuati prima della prima somministrazione di agenti anti PD-1/PDL-1 e verranno collezionati campioni di plasma. Da quest'ultimi questi verranno isolati gli esosomi che saranno poi caratterizzati per l'espressione di marcatori specifici esosomiali come ALIX, CD63 e TSG101. Successivamente da questi verranno estratti ed analizzati simultaneamente 800 miRNA utilizzando la piattaforma Nanostring nCounter. Tutti i soggetti saranno seguiti ogni tre mesi al fine di correlare il profilo di miRNA esosomiali con la tossicità e l'outcome clinico.</p> <p>Nell'era della medicina personalizzata, la ricerca di biomarcatori in grado di selezionare il paziente che beneficerà della terapia con agenti anti PD-1/PDL-1 è di cruciale importanza per migliorare il beneficio clinico, prevenire gli effetti avversi e limitare la spesa derivata dagli alti costi di questi farmaci.</p>

<p>Programma di Ricerca in inglese</p>	<p>Recently, a paradigm shift in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) therapeutic scenario has occurred with the emerging role of immunotherapy based on immune checkpoint inhibitor programmed death 1 (PD-1). This receptor expressed on activated T cells is engaged by the tumor-expressed ligands PD-L1 and PD-L2 to down-regulate T-cell activation and promote tumor immunological escape. Nevertheless, a great amount of lung cancer patients failed to respond to the PD-1/ PD-L1 checkpoint blockades. Cancer cells and their microenvironment produce a heterogeneous mixture of vesicular, organelle-like structures (microvesicles, MVs) into their surroundings including blood and body fluids. Among MVs, exosomes are small membrane derived vesicles, which enable intercellular communication and molecular transfer facilitating the direct extracellular transfer of proteins, lipids, mRNAs and microRNAs (miRNAs) between cells. In particular miRNAs, a class of small, single-stranded non-coding RNAs, have emerged as key players in modulating cancer cell phenotype and, more recently, are coming to light as crucial regulators of innate and adaptive immune responses. Circulating exosomal miRNAs profile could provide relevant information regarding not only cancer cell biology, but also tumor microenvironment including tumor-immune system interaction. This project aim to investigate if circulating exosomal miRNA signatures could predict the efficacy and toxicity to cancer immunotherapy allowing better patient selection and improvement in therapeutic efficacy. A multicenter phase II exploratory study will be designed as follow:</p> <p>Patients with stage IIIB or IV squamous and non squamous-cell NSCLC will be eligible for participation in the study. Eligibility is restricted to patients that will receive anti PD-1/PDL-1 agents as second line of treatment. Blood samples will be drawn before the first dose of anti PD-1/PDL-1 agents and plasma will be collected. Exosomes will be isolated from plasma and characterized for exosomal markers expression such as ALIX, CD63 and TSG101. miRNA will be extracted and an 800 miRNAs panel will be simultaneously analyzed by Nanostring nCounter (Nanostring Technology, Seattle, WA). In order to correlate exosomal miRNA profile with toxicity and clinical outcomes all subjects will be followed every 3 months until death, lost to follow-up, or withdrawal of study consent. In the new era of precision medicine, the quest for predictive biomarkers able to select patients who would really benefit from immune checkpoint blockades is crucial to improve clinical benefit, prevent autoimmune adverse effects and limit economical burden of such agents.</p>
<p>Settore concorsuale</p>	<p>06/D3 - Malattie del Sangue, Oncologia e Reumatologia</p>
<p>Settore Scientifico Disciplinare</p>	<p>MED/06 - Oncologia Medica</p>
<p>Durata del contratto</p>	<p>Durata triennale, rinnovabile ai sensi dell'art 3, comma 1, lettera a) del Regolamento di Ateneo</p>
<p>Facoltà Dipartimentale di afferenza</p>	<p>Medicina e Chirurgia</p>
<p>Trattamento economico e previdenziale</p>	<p>Si rimanda al Regolamento per la disciplina dei Ricercatori a tempo determinato dell'Università Campus Bio-Medico.</p>
<p>Referente per l'attività di ricerca</p>	<p>Prof. Giuseppe Tonini</p>





Obiettivi di produttività	Gli obiettivi di produttività scientifica si sostanziano in: pubblicazioni scientifiche su riviste Internazionali indicizzate, partecipazioni a congressi nazionali ed internazionali come relatore, individuazione di linee di ricerca e avvio di collaborazioni scientifiche con Enti ed Istituzioni nazionali ed internazionali.
Impegno didattico	L'impegno annuo complessivo (didattica frontale, integrativa e servizio agli studenti) è pari a 350 ore annue, di cui fino a un massimo di 10 CFU di didattica frontale.
Numero massimo di pubblicazioni	20
Conoscenze e competenze linguistiche	Inglese
Titoli	Titolo di Dottore di ricerca in materia affine al programma di ricerca del presente bando, conseguito in Italia o all'estero; ovvero Diploma di Scuola di Specializzazione medica in Oncologia Medica.

