

Tipologia di contratto	Ricercatore Universitario a tempo determinato tipo A
Regime di impegno	Tempo pieno
Oggetto del contratto <i>in italiano</i>	Scomporre gli adattamenti del microambiente degli stati pre-neoplastici per sviluppare terapie di precisione di nuova generazione contro i tumori del sangue.
Oggetto del contratto <i>in inglese</i>	Disentangling microenvironmental adaptations of pre-neoplastic states towards next-generation precision-therapies against blood tumors.
Programma di Ricerca <i>in italiano</i>	<p>I recenti progressi della microscopia ad alta risoluzione e delle omiche su “single-cells” hanno evidenziato un ruolo cruciale del microambiente nella regolazione dell'ecosistema del midollo osseo, sia nei tumori solidi che oncoematologici. Tuttavia, mentre la maggior parte degli studi recenti si è concentrata sui meccanismi cellulari e molecolari all'interno del microambiente tumorale (TME) quando si è già sviluppato un cancro del sangue conclamato (p.e. la leucemia mieloide acuta), molto poco si sa sui cambiamenti estrinseci delle cellule tumorali che potrebbe sovvertire la normale architettura dei tessuti prima dell'insorgenza della leucemia e potenzialmente guidare la leucemogenesi. “L'ematopoiesi clonale a potenziale indeterminato (CHIP)” è un processo preneoplastica età-dipendente, caratterizzato dall'acquisizione di mutazioni somatiche nei geni associati al cancro (come DNMT3A, TET2, ASXL1), che impone un vantaggio selettivo di crescita a una cellula ematopoietica/staminale progenitrice e quindi predisporre allo sviluppo di neoplasie mieloidi e linfoidi. Tuttavia, nonostante l'ematopoiesi clonale (CH) diventi prevalente con l'età, solo una parte delle mutazioni somatiche acquisite in una cellula ematopoietica risulterà nello sviluppo di una neoplasia del sangue, il che implica che altri meccanismi (come adattamenti del microambiente) sono necessari per l'insorgenza del tumore.</p> <p>Poiché molti dei geni associati alla CHIP sono coinvolti nella regolazione trascrizionale e sono anche noti per propagarsi in diverse componenti cellulari del TME (come ad esempio le cellule immunitarie), ci si può aspettare che i dialoghi funzionali tra il clone cellulare preneoplastico e il microambiente siano fondamentali per la creazione di una nicchia pretumorale che favorisca successivamente la trasformazione maligna. La comprensione di tali meccanismi di coevoluzione del clone delle cellule tumorali con il microambiente può essere determinante per la progettazione di terapie orientate alla nicchia dirette alle prime fasi della cancerogenesi. In particolare, sta diventando evidente come l'immunoterapia temporale nelle fasi iniziali di un tumore del sangue possa essere utile, poiché sia i farmaci immunoterapici che l'immunoterapia cellulare sono in grado di ridurre le cellule immunitarie precoci con disfunzionalità in modo più efficace.</p> <p>Questo progetto di ricerca mira a mettere in evidenza nuovi cross-talk cellulari e molecolari che si verificano in un</p>

	<p>microambiente pre-leucemico, guidati da geni già noti come associati alla leucemia, al fine di svelare nuovi meccanismi di regolazione della leucemia per una tempestiva e precisa targeted therapy.</p> <p>Il progetto intende anche coinvolgere ed essere tradotto nei protocolli del Laboratorio di Diagnostica Ematologica Molecolare dell'Ospedale Campus Bio-Medico.</p>
<p>Programma di Ricerca <i>in inglese</i></p>	<p>Recent advances from high-resolution microscopy and single-cell omics identify a crucial role of the microenvironment in the regulation of the bone marrow ecosystem both in normal and onco-haematological cancers. However, while the majority of recent studies have focused on the cellular and molecular mechanisms within the tumor microenvironment (TME) when an overt blood cancer (e.g. acute myeloid leukemia) has been already established, very little is known about tumor cell-extrinsic changes that could subvert the normal tissue architecture before leukemia onset and potentially drive leukemogenesis. Clonal haematopoiesis of indeterminate potential (CHIP) is an age-dependent preneoplastic process, characterized by the acquisition of somatic mutations in cancer-associated genes (as DNMT3A, TET2, ASXL1), which imposes a selective growth advantage to a haematopoietic/stem cell-progenitor cell and thus predispose to the development of both myeloid and lymphoid malignancies. However, despite clonal haematopoiesis (CH) becomes prevalent as we age, only a proportion of somatic mutations acquired in a haematopoietic cell will result in the development of a blood neoplasm, thereby implying that other mechanisms (as microenvironmental-mediated adaptations) are necessary for tumor onset.</p> <p>Since many of the genes associated with CHIP are involved in transcriptional regulation and are also known to propagate in different cell components of the TME (as for instance immune cells), one may expect that functional cross-talks between the preneoplastic cell clone and the microenvironment would be critical for the establishment of a pre-tumoral niche that would subsequently favor malignant transformation. Understanding such mechanisms of tumor-cell clone co-evolution with the microenvironment will be instrumental for designing niche-oriented therapies directed at dawn of a blood cancer. In particular, it is currently becoming apparent that timing immunotherapy at early stages of a blood cancer may be beneficial, since both immunotherapeutic drugs as well as cellular immunotherapy are able to re-educate early-dysfunctional immune cells more effectively.</p> <p>This research project aims at dissecting new cellular and molecular cross-talks occurring in a pre-leukemic microenvironment, which are driven by well-known leukemia-associated genes, in order to unveil new mechanisms of leukemia regulation that could be targeted timely and precisely. This project might also inform and be translated into the protocols of the Laboratory of Molecular Hematological</p>

	Diagnostics in the Campus Bio-Medico Hospital.
Settore concorsuale	06/A2 - Patologia Generale e Patologia Clinica
Settore Scientifico Disciplinare	MED/04 – Patologia Generale
Durata del contratto	Durata triennale, rinnovabile ai sensi dell'art 3, comma 1, lettera a) del Regolamento di Ateneo
Facoltà Dipartimentale di afferenza	Medicina e Chirurgia
Trattamento economico e previdenziale	Si rimanda al Regolamento per la disciplina dei Ricercatori a tempo determinato dell'Università Campus Bio-Medico.
Referente per l'attività di ricerca	Prof. Vito Michele Fazio
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	15
Conoscenze e competenze linguistiche	Inglese
Titoli	Dottorato di Ricerca di Area Medica ovvero Specializzazione di Area Medica su materia inerente il profilo di ricerca