*Modulo richiesta assegno*

|  |  |
| --- | --- |
| **TUTOR** | **Riccardo Masetti** |
| Fascia VRA | **(compilazione a cura della Giunta)** | *Punti* |
| **PRODUZIONE SCIENTIFICA ASSEGNISTI NELL’ULTIMO QUADRIENNIO** | *Punti* |
| Nome e n° mesi assegnista 1 |  |
| **Max. 4** lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed |  |
|  |
|  |
|  |
| Nome e n° mesi assegnista 2 |  |
| **Max. 4** lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed |  |
|  |
|  |
|  |
| Nome e n° mesi assegnista 3 |  |
| **Max. 4** lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed |  |
|  |
|  |
|  |
| Nome e n° mesi assegnista 4 |  |
| **Max. 4** lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed |  |
|  |
|  |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Commissione proposta**3 commissari + 1 supplente | MASETTI RICCARDO |
| ARCANGELO PRETE |
| TAMARA BELOTTI |
| ELENA FACCHINI  |

|  |
| --- |
| **TITOLO DEL PROGETTO: Studio degli stadi precoci dell’ematopoiesi per identificare nuovi target terapeutici nell’ambito delle non-DS-AMKL pediatriche** |
|  |
| ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO*(barrare la casella corrispondente)* | XSI | □NO | *Punti* |
| SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L’ENTE FINANZIATORE  |  |
| PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE*(es. sperimentazione profit)* | □SI | X NO |
| CARATTERISTICHE DEL PROGETTO (*biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare*) | Biomedico |
| STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO (*se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente*) | □ Ottenuto | □Da ottenere |
| **DESCRIZIONE DEL PROGETTO***(max 800 parole)* | *Punti* |
| **Stato dell’Arte e Razionale**Le leucemie megacarioblastiche acute non associate a sindrome di Down (non-DS-AMKL) rappresentano circa il 4-15% delle leucemie mieloidi acute pediatriche (AML). Un terzo delle non-DS-AMKL sono caratterizzate dalla presenza di geni di fusione, tra i quali MLL-AF9, associato a prognosi infausta. È stato dimostrato che non-DS-AMKL recanti questo gene di fusione vengono diagnosticate ad un età significativamente più bassa rispetto ad altri pazienti con AML. Inoltre, studi recenti hanno evidenziato che l’ematopoiesi fetale è più suscettibile alla trasformazione neoplastica a AMKL, sottolineando il ruolo chiave delle cellule staminali progenitrici derivate dalla via fetale nella trasformazione neoplastica. Durante lo sviluppo embrionale sono almeno tre le vie ematopoietiche che si possono distinguere: l’ematopoiesi extraembrionale da sacco vitellino che dà origine alla via primitiva e ai EMP (progenitori eritro-mieloidi) seguita dal programma definitivo intra-embrionale, che dà origine alle cellule staminali ematopoietiche e a tutte le tipologie cellulari che ritroviamo nel sangue dell’adulto. I progenitori derivanti da ognuna di queste vie si muovono verso il fegato fetale per completare la loro maturazione, e ricerche recenti hanno confermato che qui ritroviamo due distinte popolazioni di progenitori megacariocitici-eritroidi-mastocitici, una delle quali è una popolazione altamente ciclante, il che suggerisce che possa essere quella più suscettibile alla trasformazione maligna.L’ipotesi del progetto è che i precursori ematopoietici derivanti da diverse vie dello sviluppo ematopoietico mostrino un diverso grado di suscettibilità ad aberrazioni genetiche e a conseguente trasformazione in AMKL. Sulla base delle conoscenze attuali basate su modelli murini e su dati di *sequencing* relativi a progenitori ematopoietici di fegato fetale, si ipotizza che l’ematopoiesi extraembrionale date le sue proprietà in termini di *self*-*renewal* possa contribuire in maniera significativa nell’esordio di questa leucemia.**Obiettivi**L’obiettivo del progetto è di creare un modello preclinico in grado di riprodurre le caratteristiche molecolari e cellulari delle non-DS-AMKL pediatriche, grazie all’utilizzo di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC). L’espressione in queste cellule di uno dei geni di fusione più ricorrenti in questa patologia, MLL-AF9, renderà possibile lo studio approfondito dell’ematopoiesi replicando ciò che avviene nei primi stadi di sviluppo fetale, valutando l’ origine della trasformazione neoplastica.**Metodologia (*descrizione del campione, principali tecniche utilizzate, aspetti biostatistici, fattibilità…*)**Attraverso la manipolazione di vettori virali e *genome* *editing,*  cellule iPSC derivate da donatore sano verranno ingegnerizzate a esprimere il gene di fusione MLL-AF9. Queste cellule verranno differenziate in senso ematopoietico sfruttando diversi protocolli, basati sull’utilizzo di combinazioni diverse di specifiche citochine, così da esaminare in particolare due vie ematopoietiche precoci extraembrionali derivanti dal sacco vitellino, la via primitiva e quella EMP (progenitori eritro-mieloidi). La caratterizzazione del modello avverrà grazie all’analisi dell’immuno fenotipo mediante citofluorimetria, nonché utilizzando saggi clonogenici per testare la proliferazione in presenza o meno del gene di fusione.**Risultati attesi**Lo studio si propone di caratterizzare l’effetto del gene di fusione MLL-AF9 nelle diverse fasi dello sviluppo ematopoietico, e nelle diverse vie, riuscendo a identificare la sottopopolazione di progenitori responsabili della trasformazione verso non-DS-AMKL. La generazione di un modello permetterà in seguito di identificare nuovi possibili target terapeutici, necessari per questo sottogruppo di pazienti la cui prognosi rimane ad ora infausta e la cui risposta alle terapie convenzionali è scarsa. |
| **DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL’ASSEGNISTA***(per i* ***nuovi*** *assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell’attività, obiettivi primari e secondari)**(per i* ***rinnovi****: max 600 parole – da integrare con la relazione dell’assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell’attività durante il rinnovo)* | *Punti* |
| Le attività del titolare dell’assegno saranno svolte nel laboratorio di oncologia ed ematologia pediatrica.Competenze richieste: comprovata esperienza nella coltivazione, generazione e manipolazione di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) e nell’induzione del loro differenziamento nel *lineage* ematopoietico, come modello cellulare per lo studio delle leucemie mieloidi acute; esperienza in tecniche di *genome editing*; esperienza in studi di biologia cellulare, in particolare in tecniche di clonaggio, e di biologia molecolare; capacità di condurre in modo autonomo studi di ricerca in laboratorio nel campo delle malattie oncoematologiche. Il piano delle attività prevede: * Produzione vettori virali per successiva manipolazione in iPSC;
* *Genome Editing* di iPSC per esprimere il gene di fusione MLL-AF9;
* Differenziamento ematopoietico nelle diverse vie;
* Caratterizzazione immunofenotipica delle cellule ematopoietiche derivate da iPSC;
* Analisi statistiche e interpretazione dei dati raccolti.
 |

SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL’ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.

*Scheda attività assistenziale (se prevista)*

|  |
| --- |
| **ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL’ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA** |
|  |
|  |
|  |
| AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L’ATTIVITÀ |
|  |

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull’impiego nell’attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l’Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.