*Modulo richiesta assegno*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **TUTOR** | **SIMONA SOVERINI** |  |  |
| **PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR NELL’ULTIMO QUADRIENNIO** |
|  | ARTICOLO (autori, titolo, rivista, anno) | INDICE UNICO | *Punti* |
| **3** lavori in extenso su riviste indicizzate con valutazione indice unico da VRA2022 | **Soverini S**, Bavaro L, De Benedittis C, Martelli M, Iurlo A, Orofino N, Sica S, Sorà F, Lunghi F, Ciceri F, Galimberti S, Baratè C, Bonifacio M, Scaffidi L, Castagnetti F, Gugliotta G, Albano F, Russo Rossi AV, Stagno F, di Raimondo F, D'Adda M, di Bona E, Abruzzese E, Binotto G, Sancetta R, Salvucci M, Capodanno I, Girasoli M, Coluzzi S, Attolico I, Musolino C, Calistri E, Annunziata M, Bocchia M, Stella S, Serra A, Errichiello S, Saglio G, Pane F, Vigneri P, Mignone F, Laginestra MA, Pileri SA, Percesepe A, Tenti E, Rosti G, Baccarani M, Cavo M, Martinelli G. Prospective assessment of NGS-detectable mutations in CML patients with nonoptimal response: the NEXT-in-CML study. Blood. 2020 Feb 20;135(8):534-541. | 0,98 |  |
| **Soverini S**, Martelli M, Bavaro L, De Benedittis C, Sica S, Sorà F, Iurlo A, Bonifacio M, Pregno P, Galimberti S, Lunghi F, Albano F, D'Adda M, Crugnola M, Capodanno I, Castagnetti F, Gugliotta G, Papayannidis C, Rosti G, Percesepe A, Mignone F, Baccarani M, Martinelli G, Cavo M. BCR-ABL1 compound mutants: prevalence, spectrum and correlation with tyrosine kinase inhibitor resistance in a consecutive series of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients analyzed by NGS. Leukemia. 2021 Jul;35(7):2102-2107. | 0,96 |  |
| Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP, Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Saußele S, **Soverini S**, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. Leukemia. 2020 Apr;34(4):966-984. | 0,98 |  |
| **Totale**  |  |
| **DISSEMINAZIONE SCIENTIFICA E ATTIVITÀ DI TERZA MISSIONE TUTOR NELL’ULTIMO QUADRIENNIO** |
| **Tipologia** (seminario, congresso nazionale, congresso internazionale, attività di terza missione inserita su catalogo IRIS) | **Titolo**  | Punti |
| Congresso internazionale | Relazione dal titolo: “Non BCR::ABL1 mutations in CML: do they matter?”al 10th Annual Meeting of the Society of Hematological Oncology (SOHO) 2022 (Houston, September 28 - October 1, 2022) |  |
| Congresso internazionale | Relazione dal titolo: “Mutational landscape in CML” al 2022 Korean Society of Hematology International Conference (ICKSH) (Seoul, March 31 – April 2, 2022) |  |
| Congresso internazionale | Relazione dal titolo: “Current understanding on mutation assessment and significance in CML” alla 24th Annual John Goldman Conference on Chronic Myeloid Leukemia: Biology and Therapy organizzata dalla European School of Hematology (ESH)(Mandelieu, October 21-23, 2022) |  |
| Congresso internazionale | Relazione dal titolo: “Molecular Testing in CML Patients in 2021: between Old and New Tools” al al 9h Annual Meeting of the Society of Hematological Oncology (SOHO) 2021 (virtual; September 8-11, 2021) |  |
| **Totale** |  |

|  |  |
| --- | --- |
| **Commissione proposta**3 commissari + 1 supplente | Prof.ssa Simona Soverini |
| Dott.ssa Lucia Catani |
| Dott.ssa Cristina Papayannidis |
| Prof.ssa Nicoletta Testoni |

|  |
| --- |
| **TITOLO DEL PROGETTO** |
| **IL RUOLO DELL’ONCOSOPPRESSORE SETD2 IN RELAZIONE ALL’EFFICACIA CLINICA DI MIDOSTAURINA E AVAPRITINIB NELLA MASTOCITOSI SISTEMICA / ROLE OF SETD2 TUMOR SUPPRESSOR IN RELATION TO THE CLINICAL EFFICACY OF MIDOSTAURIN AND AVAPRITINIB IN SYSTEMIC MASTOCYTOSIS** |
| ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO*(barrare la casella corrispondente)* | □ SI | X 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*) | X Ottenuto | □ Da ottenere |
| **DESCRIZIONE DEL PROGETTO** *(max 800 parole)* | *Punti* |
| **(1)obiettivi, (2)materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricerca dell’assegnista**Obiettivi: La mastocitosi sistemica (MS) è una neoplasia ematologica rara ed eterogenea caratterizzata da espansione clonale e iperattivazione di mastociti aberranti. La MS include forme aggressive caratterizzate da danno d’organo e prognosi infausta. L’avvento di inibitori (midostaurina e avapritinib) della tirosin-chinasi KIT, riconosciuta come principale driver della MS, ha rivoluzionato la terapia, ma non tutti i pazienti rispondono in modo soddisfacente. La ricerca si sta dunque concentrando sull’ottimizzazione della scelta dell’inibitore o del timing con cui effettuare un eventuale switch e sull’individuazione di nuovi bersagli terapeutici. Recentemente, il nostro laboratorio ha scoperto che i pazienti con MS, in particolare quelli con forme avanzate, possono presentare una perdita di funzione dell’oncosoppressore SETD2 (codificante per un’istone-metiltransferasi già nota per essere implicata nei carcinomi renali a cellule chiare e in diverse altre forme di tumori solidi, dove si associa a maggior aggressività e a chemioresistenza) ascrivibile ad un’aumentata degradazione della proteina (quindi reversibile). Questo progetto si propone di valutare: 1) l’impatto della perdita di funzione di SETD2 sulla patogenesi delle forme avanzate di MS; 2) l’impatto della perdita di funzione di SETD2 sulla risposta alla terapia con midostaurina/avapritinib.Materiali e metodi: gli studi verranno condotti su linee cellulari di MS e su campioni di midollo osseo di pazienti afferenti all’UO Ematologia “Seràgnoli” già raccolti previa firma di consenso informato nell’ambito del protocollo tissutale ‘Hemaomics’ (112/2014/U/Tess). I metodi che verranno utilizzati includono: co-immunoprecipitazione, Western blotting, citofluorimetria, saggi di sensibilità a farmaci in vitro e real time PCR, come sotto descritto.Risultati/impatto attesi: ci si attende di comprendere: a) quale sia l’impatto della perdita di SETD2 sulla biologia dei mastociti neoplastici; b) se vi sia un cross-talk fra i pathways deregolati dall’attivazione costitutiva di KIT e quelli perturbati dalla perdita di funzione di SETD2; c) se il trattamento con midostaurina o avapritinib influisca sui livelli di espressione e sulla funzionalità di SETD2; d) se esista una correlazione tra ripristino funzionale di SETD2 e la risposta alla terapia con midostaurina o avapritinib. Il progetto ha inoltre le potenzialità per alimentare ulteriori filoni di ricerca, ad esempio miranti a valutare se la perdita di funzione di SETD2 possa essere direttamente o indirettamente bersagliabile farmacologicamente a potenziamento dell’efficacia degli inibitori di KIT. Il tutto potrà contribuire ad ottimizzare l’utilizzo di midostaurina ed avapritinib e a delineare nuove strategie terapeutiche per pazienti resistenti/refrattari.Attività formativa: l’assegnista consoliderà le proprie competenze nell’analisi e nell’interpretazione e validazione di dati di trascrittomica e interattomica e nelle tecniche di biologia cellulare e molecolare previste dal progetto. L’attività formativa dell’assegnista prevederà inoltre la partecipazione a congressi nazionali ed internazionali incentrati sulla SM e la presentazione sotto forma di poster ed eventualmente comunicazioni orali dei risultati della ricerca.Attività di ricerca: l’assegnista condurrà le seguenti tasks: *Task 1) analisi e interpretazione dei dati già disponibili di espressione genica differenziale in modelli SETD2 on-off e di spettrometria di massa sull’interattoma di SETD2.* Grazie a collaborazioni esterne, il laboratorio ospitante dispone di dati di espressione genica differenziale ottenuti mediante RNA-seq in linee cellulari di SM positive e negative per SETD2 (HMC-1.2 vs HMC-1.2 transfettate per SETD2; ROSA D816V vs ROSA D816V silenziate per SETD2). Ha inoltre ottenuto dati di spettrometria di massa volti a caratterizzare l’interattoma di SETD2 nelle linee di SM che esprimono fisiologicamente SETD2 (ROSA D816V) o in cui l’espressione di SETD2 è stata ripristinata (HMC-1.2 transfettate per SETD2). I dati verranno interrogati alla ricerca di geni e pathways chiave utili a dissezionare il ruolo patogenetico della perdita di funzione di SETD2 nei pazienti con forme aggressive e avanzate, e a individuare candidati potenzialmente utili come biomarcatori o bersagli terapeutici per studi successivi. Le interazioni più rilevanti verranno validate mediate co-immunoprecipitazione e Western blotting. La deregolazione trascrizionale verrà validata mediante real time PCR.*Task 2) valutazione degli effetti della perdita di funzione di SETD2 sul signaling di KIT.* L’attivazione dei pathways di signaling di KIT verrà indagata nei modelli cellulari SETD2 on/off sopra citati, già disponibili presso il laboratorio ospitante. L’espressione e la fosforilazione di KIT e dei suoi mediatori a valle verrà valutata mediante Western blotting.*Task 3) valutazione in vitro degli effetti del trattamento con midostaurina e avapritinib in linee cellulari di SM SETD2-positive e -negative.* Le modificazioni dei pathways di KIT, SETD2 e dei geni eventualmente individuati dalle analisi trascrittomiche e interattomiche in seguito al trattamento con midostaurina e avapritinib verranno valutate mediante real time PCR, Western blotting, citofluorimetria.*Task 4): validazione preliminare delle osservazioni in vitro su campioni primari di pazienti in trattamento con midostaurina o avapritinib.* I campioni verranno studiati al fine di validare le osservazioni ottenute durante la Task 3 e al fine di correlare se il ripristino di SETD2 o di altri geni e pathways chiave possa essere utilizzato per valutare la sensibilità alla terapia con midostaurina o avapritinib, correlando con altri parametri clinici o laboratoristici di risposta. |
| **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* |
| Competenze richieste: biologia molecolare: estrazione di acidi nucleici, real time PCR; biologia cellulare: isolamento di proteine, Western blotting, co-immunoprecipitazione; test di farmaci in vitro, saggi di vitalità cellulare, saggi di apoptosi, saggi clonogenici.Scansione temporale della formazione: mese 1: consolidamento e verifica delle competenze e dell’utilizzo in autonomia delle tecniche richieste per l’esecuzione del progetto mediante affiancamento al tutor o ad un senior member del gruppo di ricerca; mesi 2-12: discussione interattiva a cadenza settimanale dello status di avanzamento del progetto, dei risultati parziali, di eventuali ostacoli o criticità e delle loro possibili soluzioni, e pianificazione delle attività successive con il tutor e il resto del gruppo di ricerca; mesi 9-12: stesura e sottomissione sotto supervisione di abstracts riportanti i risultati del progetto; seminari interni all’UO di presentazione dei risultati. La frequenza di eventi formativi sulla SM a carattere nazionale o internazionale potrà avvenire nel corso di tutti i 12 mesi.Scansione temporale dell’attività: Task 1: mesi 2-3. Task 2: mesi 4-6. Task 3: mesi 7-9. Task 4: mesi 9-12.Obiettivi primari: consolidamento dell’autonomia nella gestione di un progetto di ricerca (pianificazione degli esperimenti, analisi dei risultati, troubleshooting, etc) e nella disseminazione dei risultati. Produzione di nuove conoscenze sul ruolo patogenetico di SETD2 in particolare nella biologia delle forme avanzate di MS.Obiettivi secondari: acquisizione di un bagaglio di competenze in merito a come la MS può essere diagnosticata, stratificata ed indirizzata alla terapia. |

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** |
| **NON PREVISTA** |
|  |
|  |
| 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.