



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

Modulo richiesta incarico di ricerca ai sensi dell'art. 22 ter legge 240/2010

TUTOR Prof. Riccardo Masetti
TITOLO DEL PROGETTO DI RICERCA Revealing vulnerabilities in early hematopoietic stages to identify novel therapeutic targets in pediatric non-DS AMKL
DESCRIZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA Il progetto valuterà la risposta farmacologica delle AML con riarrangiamento di NUP98 (NSD1 e KDM5A) utilizzando una strategia preclinica integrata. In breve, gli studi in vitro saranno condotti su linee cellulari di AML e cellule AML primarie coltivate ex vivo per testare regimi basati su venetoclax–azacitidina in combinazione con inibitori di menin, consentendo la valutazione della sensibilità ai farmaci, della risposta apoptotica e dell'attività combinatoria di venetoclax, azacitidina e inibitori di menin. Per aumentare la rilevanza traslazionale e la capacità predittiva di questi studi, il sistema in vitro verrà ulteriormente raffinato mediante l'implementazione di un modello tridimensionale (3D) di nicchia midollare, che integri componenti stromali e microambientali chiave, permettendo di ricapitolare in modo più fedele le interazioni tra cellule leucemiche e nicchia (Borella G. et al, Blood 2021). I dati ottenuti in vitro guideranno la progettazione degli studi in vivo, che saranno condotti in collaborazione con il laboratorio di Padova diretto dalla Prof.ssa Martina Pigazzi, utilizzando modelli murini immunodeficienti xenotrapiantati con AML primarie. I topi NSG verranno espansi per generare coorti di trattamento e randomizzati a ricevere veicolo, terapia basata su venetoclax–azacitidina, inibitore di menin in monoterapia o regimi combinati, consentendo una valutazione dell'efficacia terapeutica e di potenziali interazioni sinergiche, in linea con le più recenti evidenze sul targeting combinatorio delle dipendenze apoptotiche e trascrizionali nell'AML. La progressione della leucemia e la risposta al trattamento saranno monitorate longitudinalmente in vivo mediante analisi del sangue periferico e/o mediante quantificazione delle cellule leucemiche umane tramite bioluminescenza o citofluorimetria, permettendo una valutazione dinamica del burden di malattia. La sopravvivenza globale verrà analizzata come endpoint primario post-trattamento per determinare la durabilità delle risposte terapeutiche. Al raggiungimento dell'endpoint di malattia o al termine dell'esperimento, midollo osseo, milza e sangue periferico saranno raccolti per analisi molecolari e cellulari successive, fornendo una piattaforma per studi meccanicistici sulla risposta ai farmaci e sui meccanismi di resistenza. Complessivamente, questo approccio consentirà una robusta validazione preclinica di strategie terapeutiche basate su venetoclax–azacitidina e inibizione di menin in AML ad alto rischio guidate da NUP98::NSD1 e KDM5A.

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

DESCRIZIONE DEL PROGETTO DI RICERCA (eventuale) in inglese

We will investigate the therapeutic vulnerability of NUP98::NSD1- and KDM5A-driven AML using an integrated preclinical strategy. Briefly, we will use AML cell lines and primary ex vivo AML cells to test venetoclax–azacitidine–based regimens combined with menin inhibition. In vitro studies will be performed on genetically and biologically representative AML cell lines and on patient-derived AML samples, enabling the assessment of drug sensitivity, apoptotic response, and combinatorial activity of venetoclax, azacitidine, and menin inhibitors, with a specific focus on cooperative effects that impair leukemia cell survival and self-renewal programs. To increase the translational relevance and predictive value of these assays, we will further refine the in vitro system by implementing a 3D bone marrow niche–mimicking model (Borella G. et al Blood 2021), incorporating key stromal and microenvironmental components to better recapitulate leukemic cell–niche interactions and treatment responses observed in vivo. Data generated from these in vitro studies will inform the design of in vivo experiments, which will be conducted in collaboration with the Padova laboratory led by Prof. Martina Pigazzi, using immunodeficient mouse models engrafted with primary AML cells. AML-PDXs will be expanded to generate treatment cohorts and randomly assigned to receive vehicle, venetoclax–azacitidine–based therapy, menin inhibitor alone, or combined regimens, enabling unbiased evaluation of therapeutic efficacy and potential synergistic interactions, in line with recent evidence supporting combinatorial targeting of apoptotic and transcriptional dependencies in AML (Umeda et al., 2025). Leukemia progression and treatment response will be longitudinally monitored in vivo by peripheral blood analysis and, where applicable, bioluminescence or flow cytometry–based quantification of human leukemic cells, allowing dynamic assessment of disease burden. Overall survival will be evaluated post-treatment as a primary endpoint to determine the durability of therapeutic responses. At disease endpoint or experimental termination, bone marrow, spleen, and peripheral blood will be collected for downstream molecular and cellular analyses, providing a platform for mechanistic studies of drug response and resistance. Together, this approach will enable robust preclinical validation of venetoclax–azacitidine and menin-based therapeutic strategies in high-risk AML driven by NUP98::NSD1 and KDM5A alterations.

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

PIANO DELLE ATTIVITÀ DEL TITOLARE DI INCARICO DI RICERCA

Il/la borsista sarà responsabile dell'esecuzione degli studi in vitro su linee cellulari e cellule AML primarie, incluso l'utilizzo del modello 3D di nicchia midollare per la valutazione di venetoclax–azacitidina e inibitori di menin. Inoltre, contribuirà agli esperimenti in vivo supportando l'espansione dei modelli xenotrapantati, la gestione dei trattamenti e il monitoraggio della progressione leucemica, nonché alla raccolta e analisi dei campioni biologici post-trattamento.

PIANO DELLE ATTIVITÀ DEL TITOLARE DI INCARICO DI RICERCA (eventuale) in inglese

The fellow will be responsible for performing in vitro studies on AML cell lines and primary patient-derived cells, including the use of a 3D bone marrow niche model to evaluate responses to venetoclax–azacitidine and menin inhibitors. In addition, the fellow will contribute to in vivo xenograft experiments, supporting model expansion, treatment administration, disease monitoring, and the collection and analysis of biological samples for post-treatment studies.

SEDE PREVALENTE ATTIVITÀ DI RICERCA

Oncologia ed Ematologia Pediatrica - IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it



ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

DIPARTIMENTO
DI SCIENZE MEDICHE
E CHIRURGICHE

Commissione proposta 3 Commissari + 1 Supplente	<i>Prof. Riccardo Masetti</i>
	<i>Prof. Arcangelo Prete</i>
	<i>Dott.ssa Elena Lara Legnani</i>
	<i>Dott.ssa Tamara Belotti</i>

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DEL TITOLARE DI INCARICO DI RICERCA/N. ORE SETTIMANA (max 18 ore settimanali) – DESCRIZIONE ATTIVITÀ
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI IL TITOLARE DI INCARICO DI RICERCA SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ

L'impegno formale del responsabile della struttura sanitaria a far svolgere l'attività assistenziale al titolare dell'incarico è in via di acquisizione

SETTORE PERSONALE

UFFICIO PERSONALE NON STRUTTURATO

c/o Policlinico di Sant'Orsola, via Massarenti 9 – Pad. 11 | 40138 Bologna | Italia

Responsabile del procedimento: Luisa Romagnoli | sam.nonstrutturati@unibo.it