



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



Allegato 1)

CUP: E66C18001250007

Id. proposta: AIM1848940

linea di attività: attività 2)

Area di specializzazione SNSI: SALUTE

1 contratto ricercatore a tempo determinato Linea 1

Settore concorsuale:	06/A2 Patologia generale e patologia clinica
Dipartimento (sede operativa dell'attività di ricerca)	Dipartimento di Scienze Biomediche e biotecnologiche
Lingua straniera	inglese
Specifici requisiti di ammissione	Dottorato di ricerca nell'ambito delle Scienze oncologiche o discipline affini
Numero massimo di pubblicazioni che ciascun candidato può presentare:	12 (dodici). In caso di superamento del numero massimo, si avverte che la commissione prenderà in considerazione esclusivamente le prime 12 pubblicazioni inserite nell' "elenco sottoscritto delle pubblicazioni"
Periodo obbligatorio fuori sede	6 mesi
Descrizione delle attività previste:	
<p>Il piano di intervento proposto è basato sulla caratterizzazione biomolecolare dei tumori utile allo sviluppo di strategie diagnostiche e terapeutiche innovative e sarà realizzato attraverso due approcci complementari, uno focalizzato sullo studio di polimorfismi e mutazioni genetiche associate al tumore e l'altro mirato allo studio epigenetico del miRNoma e del metiloma.</p> <p>Per lo sviluppo di questo piano d'intervento si farà riferimento a tecnologie avanzate che tengano conto del sequenziamento genomico e delle analisi trascrittomiche ed epigenomiche nei campioni tumorali e nei corrispondenti tessuti sani (Barresi et al. J Inorg Biochem 2016; Barresi et al. FEBS Open Bio. 2016; Barresi et al. Cancer Genet. 2017; Falzone et al. Oncotarget, 2016; Falzone et al. Aging, 2018). Parallelamente, attraverso lo studio degli esosomi circolanti, sarà possibile identificare alcuni marcatori coinvolti nell'angiogenesi tumorale nonché validare quanto individuato attraverso le analisi trascrittomiche ed epigenomiche. I campioni biotipici tissutali e le relative biopsie liquide dei principali tumori umani (colonretto, mammella, prostata, vescica, linfomi, ecc) e dei relativi tessuti sani, in parte disponibili presso la bio-banca della LILT locata all'interno dei laboratori del Dipartimento, saranno anche raccolti presso i centri tumori con cui sono in atto attive collaborazioni.</p> <p>Infine, per l'analisi dei dati di sequenziamento ed espressione genica verranno realizzati appositi modelli computazionali avvalendosi delle collaborazioni con riconosciuti centri esteri.</p> <p>Nel dettaglio, verranno effettuate analisi integrate di dati di citogenomica e trascrittomica e analisi mutazionali su campioni biotipici tumorali.</p> <p>Tramite sequenziamento NGS Ion Torrent PGM e MiSeq Illumina, verranno identificate le variazioni genetiche somatiche associate al tumore con proprietà "driver e founder" così da individuare potenziali biomarcatori o bersagli molecolari per lo sviluppo di farmaci innovativi e studi funzionali in vitro. Il significato funzionale delle varianti genomiche e trascrittomiche verrà infatti validato in modelli cellulari tumorali mediante studi di mutagenesi sito-specifica. Inoltre, le varianti genetiche identificate mediante le analisi genome-wide verranno ricercate e validate in campioni di siero o plasma ottenuti mediante biopsia liquida mini-invasiva per la determinazione di biomarcatori associati al tumore e direttamente rilevabili dal sangue periferico.</p> <p>La caratterizzazione epigenetica di ciascun tumore, verrà effettuata mediante un'analisi su tre livelli, ovvero, una prima fase di analisi computazionale studiando i dati di metilazione ed espressione di miRNA presenti in</p>	



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



datasets pubblici, una seconda fase di analisi sui campioni biotici mediante piattaforme microarray GeneChip™ miRNA 4.0 Assay Affymetrix per l'analisi del profilo di espressione dell'intero miRNoma (2578 miRNA maturi) e piattaforme Illumina HumanMethylation450 BeadChip per l'analisi di metilazione. I dati derivati dalla prima e dalla seconda fase verranno tra loro integrati tramite appositi modelli computazionali per selezionare i biomarcatori da studiare nella terza fase, ovvero la fase di conferma e validazione dei biomarcatori proposti, ricorrendo all'analisi in ddPCR negli stessi campioni di siero o plasma ottenuti mediante biopsia liquida ed utilizzati nella precedente analisi delle varianti geniche. Anche per la caratterizzazione epigenetica dei tumori verranno effettuati studi funzionali di metilazione/demetilazione genica e silenziamento e over-espressione di miRNAs in modelli in vitro. Tali analisi permetteranno di individuare marcatori precoci associati allo sviluppo del tumore in quanto le modificazioni epigenetiche rappresentano un evento precoce della trasformazione neoplastica.

Infine, dagli stessi campioni di biopsia liquida precedentemente ottenuti, verrà effettuata la caratterizzazione del contenuto molecolare di esosomi rilasciati in circolo dalle cellule tumorali e dai tessuti circostanti. In particolare, verrà posta attenzione sullo studio dei fattori pro-angiogenici, come VEGFA, Angiopoietine e HIF-1 o miRNA angiogenici, veicolati dagli esosomi e in grado di favorire la formazione di neovasi tumorali. La definizione di nuovi marcatori correlati allo sviluppo di neovasi permetterà di ottenere importanti informazioni prognostiche e chiarire il duplice ruolo svolto dall'angiogenesi e correlato da un lato ad un vantaggio terapeutico dovuto ad una maggiore capacità dei farmaci di raggiungere le cellule tumorali, e dall'altro correlato ad una maggiore progressione e invasione tumorale (Caporarello et al. Mol Med Rep, 2017; Lupo et al. Frontiers Pharmacol, 2017).

Le metodologie appena descritte consentiranno di ottenere una grande quantità di dati bioinformatici (big data) la cui elaborazione necessita dell'implementazione di nuovi modelli computazionali per l'integrazione dei dati di sequenziamento ed espressione genica nonché per l'interpretazione e la trattazione statistica degli stessi. Verranno inoltre realizzate piattaforme computazionali di predizione utili a definire in silico gli effetti biologici che determinate mutazioni o alterazioni geniche (hotspot di metilazione e miRNA) determinano all'interno di specifici pathway molecolari coinvolti nei processi di trasformazione neoplastica. Infine, verrà realizzato un database nel quale depositare le informazioni relative a tutte le varianti geniche, mutazioni e hotspot di metilazione associate allo sviluppo tumorale, utile a tutti gli studiosi impegnati in questo ambito di ricerca. Il perseguimento di questo ultimo obiettivo trarrà giovamento dal periodo che i ricercatori di cui si chiede la dotazione dovranno svolgere all'estero presso Centri con cui già sussistono rapporti di collaborazione per lo sviluppo di modelli wet e in silico.

La realizzazione del presente piano di intervento dovrà avvalersi di due figure di ricercatore con specifiche competenze nei campi delle scienze tecniche di laboratorio biomedico e delle basi biochimiche dei tumori. Il profilo e il numero dei ricercatori, di cui si richiede la dotazione aggiuntiva, relativamente alle attività di mobilità, appaiono congrui rispetto al piano operativo di seguito proposto e alle competenze necessarie per il potenziamento di questa linea di ricerca.

Il suddetto piano di intervento verrà attuato presso i laboratori del Dipartimento e grazie ai fondi di ricerca che gli studiosi impegnati nel campo riescono ad attrarre. In particolare i suddetti laboratori sono forniti di tutte le strumentazioni di ultima generazione, tra cui tra cui sequenziatori NGS Ion Torrent e Illumina, ddPCR, sistemi microarray Affymetrix e termociclatori Real-Time, utili ad effettuare le analisi biomolecolari proposte.

Inoltre, la fattibilità tecnica e organizzativa del programma di attività è favorita anche dal supporto fornito dal Centro di Ateneo, Bio-nanotech Research And Innovation Tower BRIT (<http://www.brit.unict.it/>) che dispone di apparecchiature e professionalità convergenti con gli obiettivi del presente piano di intervento.

Tali attività prevedono inoltre il coinvolgimento di aziende biotech del territorio per favorirne lo sviluppo industriale. Gli approcci integrati qui descritti, utili per il miglioramento delle metodologie diagnostiche e per la progettazione di terapie innovative, presentano caratteristiche di originalità ed elevato profilo scientifico. In linea con il perseguimento dei principi orizzontali, la presente proposta ha l'obiettivo di caratterizzare il tumore per migliorare i percorsi diagnostici, prognostici e terapeutici dei pazienti riducendo l'impatto economico e sociale di tale patologia.

Nell'ambito della presente proposta, la parità di genere e la non discriminazione vengono considerati quali elementi costitutivi di uno sviluppo locale equo e sostenibile.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



*Ministero dell'Istruzione,
dell'Università e della Ricerca*



UNIVERSITÀ
degli STUDI
di CATANIA

Declaratoria 06/A2: PATOLOGIA GENERALE E PATOLOGIA CLINICA

Il settore si interessa dell'attività scientifica e didattico-formativa, nonché dell'attività assistenziale a esse congrua nel campo della Patologia generale e fisiopatologia generale; la ricerca di base e applicata del settore comprendono la medicina molecolare e lo studio della patologia cellulare con specifiche competenze nell'ambito della oncologia, immunologia e immunopatologia, e della patologia genetica, ultrastrutturale e molecolare. Il settore si interessa inoltre dell'attività scientifica e didattico - formativa, nonché dell'attività assistenziale a esse congrua nel campo della Patologia Clinica con particolare riferimento alla semeiotica e alla metodologia di laboratorio in citologia, citopatologia, immunoematologia e patologia genetica e nella applicazione delle metodologie cellulari e molecolari alla diagnostica in patologia umana. Il settore ha competenza anche negli aspetti biotecnologici e diagnostico-clinici nella medicina della riproduzione, nella medicina del mare e nella medicina delle attività motorie e sportive. Il settore si interessa infine all'attività scientifica e didattico – formativa nel campo della Storia della Medicina compresa l'epistemologia medica, la metodologia scientifica medica e la bioetica ed i suoi risvolti nelle attività cliniche ed assistenziali, la pedagogia medica, la museologia medica, la storia della medicina veterinaria e la paleopatologia.