

della green e/o blue economy	

BORSA n. 3

A. RICERCA PROPOSTA	
<p>1) Tema della ricerca e coerenza con la Strategia Nazionale di Specializzazione Intelligente (SNSI) approvata dalla Commissione Europea</p>	<p>Impatto del microbiota sulla vaccinazione antitumorale Negli ultimi tre anni sono stati pubblicati una serie di lavori di altissimo livello scientifico che evidenziano come le terapie in essere contro i tumori extra-intestinali siano influenzate dalla composizione del microbiota intestinale. Inoltre, dati precedenti indicano che le interazioni sono bidirezionali, non solo quindi i batteri influenzano lo stato del sistema immunitario ma questo a sua volta esercita un controllo e selezione sulla popolazione batterica intestinale. Un ulteriore livello di complessità è introdotto dalla terapia oncologica che ha un impatto sulle risposte immunitarie ma anche sul microbiota. Lo studio affronterà questa complessità analizzando come questi 3 componenti (microbiota, risposta immunitaria, tumori) si influenzano tra di loro nella terapia oncologica basata sui vaccini tumorali. I soggetti proponenti operano nel settore da molti anni avendo contribuito con pubblicazioni scientifiche di alto livello nell'immunologia dei tumori in collaborazione con altre realtà di ricerca private e con istituzioni di ricerca pubbliche tra cui università sia italiane che estere. Assume particolare rilevanza il contributo in proprietà intellettuale che potrebbe essere alla base di un eventuale sviluppo commerciale. Sulla base di una consolidata esperienza di ricerca e sviluppo nel campo dei vaccini tumorali si ritiene rilevante approfondire le recenti scoperte che hanno evidenziato un ruolo importante delle interazioni tra l'ospite, i batteri commensali dell'intestino noti come microbiota e le terapie oncologiche. Il progetto si propone di individuare i meccanismi alla base di tali interazioni al fine di sviluppare nuove modalità di interventi che tengano conto di queste variabili nel contesto dell'immunoterapia dei tumori, in particolare dei vaccini tumorali. Solo recentemente si comincia a capire l'importanza nella popolazione umana della variabilità interindividuale che rappresenta il microbiota. La comprensione degli effetti della disbiosi (alterazione della flora batterica) sulla terapia farmacologica o immunologica hanno delle ricadute più generali. Anche se le cause principali delle disbiosi nei paesi occidentali sono dovute all'uso degli antibiotici, nei paesi in via di sviluppo queste sono associate ad alimentazione sbagliata, denutrizione e mancanza di igiene. Queste condizioni, per altro molto diffuse, potrebbero a loro volta concorrere all'inefficacia delle terapie e dei vaccini.</p>
<p>2) Attività di ricerca proposta, metodologie e contenuti</p>	<p>I tumori sottocutanei in cui si è osservato un ruolo del microbiota nella terapia oncologica sono diversi ed includono sarcomi, tumori del colon ed il melanoma. Per la caratterizzazione del microbiota si utilizzeranno le tecniche di genomica di ultima generazione (Next Generation Sequencing, NGS) che consentiranno di acquisire una rappresentazione completa e quantitativa della diversità. Lo stesso approccio sarà utilizzato per i modelli tumorali dove permetterà di conoscere nel complesso quali geni sono mutati e a che livello sono espresse queste mutazioni. L'NGS ha permesso di scoprire una nuova classe di antigeni tumorali, i neoantigeni, che sono quelle mutazioni espresse e presentate al sistema immunitario. Questi giocano un ruolo rilevante nel meccanismo di azione dei farmaci inibitori dei checkpoint immunologici. Queste osservazioni rendono plausibile la possibilità di usare i neoantigeni come target della medicina di precisione attraverso i vaccini ricombinanti tumore-specifici. Potenzialmente questa tecnologia potrebbe essere associata agli inibitori dei checkpoint nei casi in cui questi non sono efficaci. Al fine di comprendere come avviene il cross-talk tra il microbiota, i vaccini tumorali ed il sistema immunitario si analizzeranno i modelli tumorali per l'espressione dei neoantigeni tramite NGS in modo da disegnare dei vaccini specifici. Topi che riceveranno l'inoculo tumorale saranno trattati con antibiotici ad ampio spettro e il microbiota ricostituito con i batteri immunogenici riportati in letteratura. In questo contesto sperimentale si procederà a stabilire eventuali correlazioni di efficacia. Inoltre si procederà a fenotipizzare le risposte immunitarie indotte dai vaccini tramite la citofluorimetria a flusso (FACS) multiparametrica. Tale analisi riguarderà l'infiltrato intratumorale, gli organi linfoidi e il sangue periferico. L'analisi genomica e immunologica produrrà una complessa massa di dati in cui si cercherà di correlare il tipo di microbiota con l'effetto terapeutico e la cross-reattività degli epitopi batterici con quelli tumorali compresi i neoantigeni. Ai fini di comprendere il meccanismo di azione del microbiota, gli esperimenti verranno ripetuti in ceppi murini knock-out per mediatori noti della risposta immunitaria, come i Toll-like Receptors e i recettori per interferone e le chemochine. Sulla base dei dati ottenuti e delle indicazioni di letteratura si prenderanno in considerazione i metaboliti del microbiota come possibili immunomodulatori della risposta cellulo-mediata. Un esempio noto sono gli acidi grassi a catena corta (short-chain fatty acid, SCFA), il prodotto della degradazione dei carboidrati complessi, che hanno mostrato un impatto sulla produzione di anticorpi dipendenti dalle cellule T CD4. Questa fase si concentrerà quindi sulla ricerca di quali metaboliti sono misurabili nella circolazione periferica ed il loro eventuale effetto in saggi immunologici in vitro e sulla risposta immunitaria in vivo.</p>
<p>3) Grado di innovazione della ricerca proposta per il settore di intervento</p>	<p>L'innovazione della ricerca proposta riguarda tre aspetti: la conoscenza dei meccanismi di base, il loro impatto sulle terapie oncologiche ed in ultimo il loro impiego come biomarcatori. La letteratura ha mostrato che la terapia oncologica è dipendente, almeno in parte, dalle interazioni tra il microbiota e il tumore ma non ha investigato quali meccanismi sono coinvolti. Questo studio mira ad identificare quali mediatori molecolari e/o cellulari sono influenzati dal microbiota o dal tumore, al fine di ottimizzare la terapia ed eventualmente contenere gli effetti collaterali. Queste informazioni di base possono essere tradotte in applicazioni cliniche sia per migliorare l'immunoterapia non solo dal punto di vista dell'efficienza terapeutica ma anche per ridurre i danni collaterali. Il livello di innovazione dello studio è dato dalla grande rilevanza che il microbiota ha mostrato di recente sulla terapia oncologica. In generale ci sono molti lavori sul ruolo del microbiota nella risposta anticorpale indotta dai vaccini orali ma molto poco riguardo all'impatto sulla vaccinazione genetica mirata ad indurre una risposta T citotossica. E' ragionevole pensare che ci sia un effetto come suggeriscono i recenti lavori del gruppo della Dott.ssa Zitvogel e di altri. In questi esperimenti l'efficacia dei chemioterapici o degli immunomodulatori è mediata dal microbiota e dipende dalle cellule T citotossiche, che sono il target dei vaccini antitumorali. Oggi quindi possiamo cercare di capire se anche la diversa efficacia dei vaccini tumorali sia dovuta, almeno in parte, dalla variabilità del microbiota usando le moderne tecniche genomiche. Si possono immaginare interventi di vario tipo compreso l'uso di probiotici o prebiotici nonché l'uso di antibiotici selettivi in grado di favorire la presenza di commensali utili alla terapia in atto, tali interventi sono compatibili con un applicazione clinica e rappresentano quindi un valore per la medicina traslazionale. Ultimo aspetto, non meno importante, è l'osservazione che, almeno nei modelli murini, microbioti associati ad un miglior effetto terapeutico sono molto ben tollerati e non causano coliti. Se queste osservazioni si confermeranno anche in altri modelli, ed in ultimo nella pratica clinica, potrebbero rapidamente essere implementate. L'oncologia ha un grande bisogno di comprendere le variabili che determinano l'efficacia dei trattamenti. In primo luogo per poter indirizzare un paziente verso la migliore terapia con un impatto decisivo sulla sopravvivenza e la qualità della vita. In secondo luogo per l'aspetto economico, dato che la medicina di precisione basata sia su un approccio immunologico che farmacologico, potrebbe rivelarsi più efficace e meno costosa. Ridurre le variabili in gioco, conoscendo le interazioni tra microbiota trattamento terapeutico e risposte immunitarie, migliorerà la qualità delle cure e ridurrà i costi associati rendendo possibili il trattamento di un più ampio spettro di pazienti.</p>
<p>4) Coerenza del tema di ricerca con l'ambito</p>	<p>Il progetto è pienamente coerente con l'ambito disciplinare e gli obiettivi del corso di dottorato in Oncologia Molecolare e Traslazionale e tecnologie medico-chirurgiche innovative. Nello specifico, il tema della ricerca proposta è in sintonia con gli scopi dei curricula "Oncologia molecolare" ed "Oncologia clinica e traslazionale", che mirano a fornire</p>

disciplinare del Dottorato e con la composizione del Collegio dei docenti	<p>ai dottorandi competenze multidisciplinari nello sviluppo di tecnologie e strategie innovative per la terapia del cancro. Il Collegio dei docenti del dottorato questo comprende esperti di biochimica, biologia molecolare, genetica, bioinformatica, proteomica, oncologia sperimentale e clinica con particolare esperienza nel campo dell'immunologia dei tumori ed immunoterapia.</p> <p>Va sottolineato infine che il Prof. Ciliberto, responsabile scientifico di questo progetto, ha una lunga esperienza scientifica, organizzativa e di management nello sviluppo di farmaci innovativi in un contesto industriale presso l'Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare di cui è stato direttore, nonché in quello della sperimentazione clinica in qualità di Direttore scientifico dell'IRCCS Fondazione Pascale di Napoli.</p>
5) Fattibilità tecnica della proposta e cronoprogramma di attuazione	<p>La fattibilità tecnica della proposta sperimentale è documentata dalle precedenti pubblicazioni dei diversi gruppi di ricerca coinvolti. Dal punto di vista tecnico si tratterà di lavorare con modelli murini sia per trattamenti in vivo come il gavaggio di antibiotici e dei probiotici che in vitro in saggi immunologici con tessuti espantati. Cronologicamente si procederà inizialmente a sviluppare i vaccini tumorali. In seguito le ipotesi verranno verificate in modelli murini con background genetici modificati. Infine si studieranno i metaboliti e prodotti batterici associati agli effetti sui vaccini tumorali dal punto di vista analitico per spettrometria di massa.</p> <p>Sviluppo di modelli murini (Laboratori Takis, mesi 1-12)</p> <p>La parte dei modelli tumorali condizionati con diversi microbiota sarà effettuata presso i laboratori della Takis srl. Qui si analizzeranno gli effetti del microbiota sui tumori e sull'efficacia dei vaccini tumorali. Un esempio può essere rappresentato dalle cellule MC38, modello murino di tumore del colon. Presso Takis si sono sviluppati vaccini a base di DNA sia contro i neoantigeni specifici per questa linea che contro TAA umani. Topi singenici C57/B6 saranno trattati con antibiotici e successivamente con probiotici quindi sottoposti a vaccinazione. Verranno confrontati la qualità e l'intensità delle risposte immunitarie indotte dal vaccino in funzione della composizione del microbiota. In seguito si procederà a studiare l'impatto sulla crescita tumorale. I modelli tumorali saranno caratterizzati per la presenza delle sottopopolazioni immunitarie nel tumore, negli organi linfoidi e nel sangue periferico.</p> <p>Esperimenti in modelli murini geneticamente modificati (Laboratorio Prof Dietmar Zehn mesi 13-22)</p> <p>Le evidenze sperimentali saranno ulteriormente validate nel laboratorio del Prof. Zehn in modelli preclinici con diversi background genetici al fine di consolidare i risultati raggiunti. Nel laboratorio di Monaco sono a disposizione un a serie di modelli murini che mancano di meccanismi chiave per l'induzione della risposta immunitaria, come i Toll-like receptors (TLR) e la risposta mediata dall'Interferone (IFN).</p> <p>Analisi dei mediatori solubili (Università di Catanzaro mesi 23-36)</p> <p>Al fine di comprendere quali mediatori siano implicati nel cross talk tra il microbiota, i vaccini e tumori si prenderà in esame la presenza dei metaboliti batterici nei diversi campioni biologici attraverso l'analisi per spettrometria di massa che è fortemente sviluppata presso l'università di Catanzaro (Prof. G. Cuda). Per esempio il PSA o SCFA oppure altre mediatori solubili che mostreranno una correlazione positiva con la terapia saranno selezionati per ulteriori studi in vitro, in saggi immunologici quali produzione di citochine effettrici come IFN-γ o TNF-α da cellule T antigene specifiche, ed in vivo, come fattori adiuvanti dei vaccini.</p>
6) Sinergie rispetto all'eventuale successivo impiego dei dottori di ricerca (in rapporto al mondo del lavoro)	<p>Il programma di dottorato proposto ha lo scopo di coordinare sinergie didattiche, organizzative e logistiche tra l'Università di Catanzaro, la biotech italiana di ricerca e sviluppo Takis e la Technical University of Munich.</p> <p>Risponde a due considerazioni fondamentali: la prima riguarda l'attuale necessità di fornire competenze di base dell'immunologia dei tumori; la seconda riguarda l'esigenza di multidisciplinarietà, interdisciplinarietà e complementarietà della ricerca biomedica rappresentate dalle istituzioni coinvolte. L'entità dei finanziamenti e la disponibilità di strutture e strumentazione di alta tecnologia sono coerenti con l'espletamento delle ricerche e per l'istruzione del dottorando. Questo programma si propone quindi di fornire non solo la capacità di contribuire al progresso della ricerca di base ma anche di inserirsi negli ambienti lavorativi che applicano dal punto di vista commerciale tali conoscenze. La possibilità di trascorrere un significativo periodo di tempo in ambienti di ricerca industriale, collegati con il mondo accademico attraverso collaborazioni di ricerca e sviluppo, renderà più facile un eventuale inserimento a fine corso.</p> <p>Il dottorando dovrà essere in grado di sviluppare capacità di tipo progettuali, sperimentali e analitiche fino al raggiungimento di autonomia di ricerca e gestione di progetti, in particolare:</p> <p>Capacità decisionali: lo studente avrà modo di vedere diverse soluzioni sperimentali e sarà quindi chiamato a scegliere quale soluzione adottare sulla base delle sue conoscenze, delle risorse a sua disposizione e con le modalità che riterrà più opportune.</p> <p>Competenze relazionali: il programma proposto è un'esperienza di appartenenza ad un gruppo, il dottorando si confronterà con realtà diverse tra loro e con le quali dovrà stabilire relazioni proficue al fine di raggiungere risultati utili. In questo senso avrà bisogno di trovare un ruolo in unità operative complesse non solo in relazione alla ricerca scientifica ma anche per i diversi ruoli e competenze delle figure professionali con cui si relazionerà; è un'occasione di conoscenza in cui il dottorando ha l'occasione di apprezzare persone, ambienti, strutture, di confrontarsi con motivazioni e stimoli di un contesto lavorativo. Incremento di conoscenze, capacità e competenze personali indispensabili nell'ambito del proprio sviluppo professionale: competenze relazionali con colleghi e referenti scientifici; capacità di comprendere e gestire le dinamiche di gruppo; capacità di problem solving in situazioni complesse; capacità di lavorare in gruppo; capacità di lavorare per obiettivi; competenze in comunicazione orale scritta e per via telematica.</p> <p>Crescita culturale: è un'occasione di crescita personale e di arricchimento culturale che stimola il dottorando a constatare personalmente l'enorme ricchezza dei contesti in cui opera.</p>
B. ATTIVITA' DA SVOLGERE PRESSO L'IMPRESA con sede nell'intero territorio nazionale	
1) Attività di ricerca da svolgere presso l'impresa	<p>(MAX 3.000 caratteri):</p> <p>La società Takis Biotech metterà a disposizione l'esperienza accumulata nell'ambito dell'immunologia dei tumori fornendo quindi le tecnologie e i modelli. In particolare, le competenze immunologiche con i modelli murini e l'analisi al FACS con pannelli di anticorpi validati. Lo studente di dottorato sarà quindi seguito da esperti del settore, dal disegno di vaccini genetici ricombinanti, alla costruzione con metodi avanzati di biologia molecolare. Nel campo delle colture cellulari sarà possibile generare linee cellulari modificate attraverso l'uso dell'ingegneria genetica e la loro espansione per gli inoculi tumorali. I modelli tumorali saranno validati in vivo in topi immunocompetenti attraverso modelli sottocutanei ed ortotopici per i quali sono disponibili metodiche di imaging che consentono di ridurre il numero di animali utilizzato nella sperimentazione. L'analisi delle risposte immunitarie così come la crescita tumorale saranno oggetto di training specifici al fine di rendere i candidati autonomi nella loro ricerca. Gli esperimenti di genomica saranno condotti in laboratori esterni con i quali esistono rapporti consolidati di collaborazione. I campioni biologici per le analisi saranno prima analizzati in azienda per verificare che siano rispettati i parametri qualitativi richiesti per le singole analisi. L'analisi dei dati generati da questi complessi esperimenti di omica saranno coadiuvati dai bioinformatici di Takis Biotech e le osservazioni più promettenti sottoposte ad ulteriore verifica con tecniche sperimentali indipendenti da quelle usate per generare il dato iniziale.</p> <p>I primi esperimenti saranno mirati a caratterizzare le interazioni tra i vaccini tumorali e il microbiota. Una prima analisi riguarderà l'impatto della vaccinazione sulla composizione del microbiota. Ceppi murini verranno stabulati per almeno due settimane in modo da stabilizzare il microbiota, sarà quindi analizzata la composizione del microbiota per NGS prima e dopo la vaccinazione effettuata tramite elettroporazione del DNA ricombinante. Successivamente si cercherà di capire se i probiotici identificati in letteratura hanno un impatto sui vaccini. I modelli preclinici saranno quindi trattati con antibiotici e sottoposti a trattamento con probiotici. Verrà quindi valutato l'impatto di queste condizioni sulle risposte immunitarie mediante analisi al FACS. In particolare si procederà a verificare se in topi trattati con antibiotici la vaccinazione genetica è meno efficace rispetto agli stessi ceppi di topi stabulati in condizioni standard.</p> <p>Successivamente verrà preso in considerazione l'impatto di queste vaccinazioni in funzione dei probiotici sulla crescita tumorale.</p>

2) Denominazione dell'impresa presso cui verrà svolta l'attività relativa al tema di ricerca	Takis s.r.l.
3) Settore e attività di ricerca dell'impresa	<p>Takis s.r.l. è una Biotech nata nel 2009 da un gruppo di ricercatori dell'ex IRBM P. Angeletti, centro di ricerca della multinazionale Merck & Co. Il gruppo ha esperienza nella scoperta di nuove molecole, che hanno contribuito allo sviluppo di nuovi farmaci per il trattamento del cancro e delle malattie virali. Il team è inoltre riconosciuto a livello internazionale per la concezione e l'attuazione di una serie di tecnologie innovative.</p> <p>In sintesi le competenze di Takis sono:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esperienza ultradecennale nel campo dell'oncologia molecolare. • Sviluppo di nuovi farmaci sperimentali per l'immunoterapia dei tumori con i seguenti obiettivi: <ul style="list-style-type: none"> A) generazione di vaccini antitumorali B) generazione di anticorpi monoclonali a scopo terapeutico. • Valutazione di immunomodulatori • Studio di marcatori tumorali • Selezione di bersagli terapeutici e sviluppo di farmaci e saggi basati su nuovi biomarcatori.
4) Sede legale dell'impresa (Città, Provincia, indirizzo)	<p>Città: Roma</p> <p>Provincia: RM</p> <p>Indirizzo: via di Castel Romano 100</p>
5) Sede operativa principale (e se pertinente unità organizzativa) presso cui è svolta l'attività di ricerca del dottorando	<p>Città: Roma</p> <p>Provincia: RM</p> <p>Indirizzo: via di Castel Romano 100</p>
6) Nome, cognome e riferimenti del tutor aziendale	<p>Nome: Luigi</p> <p>Cognome: Aurisicchio</p> <p>Ruolo: Direttore Scientifico</p> <p>Email: Aurisicchio@takisbiotech.it</p> <p>Telefono: 06-50576077</p>
7) Contributo dell'impresa all'attività di ricerca	<p>Takis è una azienda la cui attività è al 100% ricerca e sviluppo, per conto proprio e per conto terzi. Takis metterà a disposizione del dottorando il know-how, i laboratori, la strumentazione e il materiale di consumo necessari al raggiungimento degli obiettivi prefissati. Inoltre Takis ha recentemente istituito il programma "Takis Educazione" dove scienziati di alto livello contribuiscono alla formazione dei ricercatori facilitando una rete di collaborazione tra vari istituti di ricerca.</p> <p>Takis ha a disposizione reagenti e strutture (biologia molecolare, biochimica, stabulario, colture cellulari) richiesti per progetti di Oncologia e Immunologia. Attualmente, impiega 15 dipendenti di cui 10 PhD. Le attrezzature principali sono: 1 stanza di colture cellulari con 3 cappe sterili, centrifughe ed incubatori; 1 stanza di tipo BSL2 (Biosafety Level 2) per la produzione di virus ricombinanti quali adenovirus e lentivirus con 2 cappe sterili ed incubatori dedicati; 1 laboratorio di biochimica con HPLC e 2 FPLC; 1 laboratorio di Biologia molecolare; 1 laboratorio di immunologia con 1 FACS a 13 colori, 1 FACS a 4 colori ed un Elispot reader. Sono in fase di allestimento 2 nuovi laboratori con fermentatori dedicati alla produzione su larga scala di plasmidi e di anticorpi. In ambito di modelli animali dispone della tecnologia Cliniporator per l'elettroporazione dei tessuti, del Caliper IVIS 200 per la visualizzazione in vivo di cellule tumorali, dell'irradiatore Gilardoni RadGil ed infine del sistema Aerosol Inexpose Scireq Pulmonary System per la somministrazione di farmaci e agenti biologici.</p> <p>Un Tutor aziendale seguirà il dottorando in tutti i passi necessari per l'esecuzione del progetto. In aggiunta, quando presso il laboratorio di Parigi o presso l'Università di Catanzaro, continue teleconferenze consentiranno di ottenere aggiornamenti finalizzati alla pubblicazione e sfruttamento dei risultati.</p>
8) Modalità di supervisione tutoriale dei dottorandi	<p>Il dottorando avrà un supervisore di riferimento per il training sulle nuove tecnologie e per la pianificazioni del lavoro sperimentale. L'attività di laboratorio prevede un confronto collettivo con gli altri ricercatori ai quali presenterà regolarmente gli avanzamenti della ricerca. Oltre al risultato scientifico sarà posta attenzione alla cura degli aspetti regolativi e di relazione rispetto alla platea che in questo caso sarà la comunità del laboratorio. Queste riunioni saranno anche un'occasione per vedere come gli altri conducono i progetti e sviluppare sinergie di gruppo. La formazione del candidato sarà stimolata dalla discussione collegiale di articoli scientifici. In ultimo verrà valutata la partecipazione ai congressi in funzione della novità dei risultati raggiunti. Nella fase finale del progetto sarà cura del supervisore coinvolgere il dottorando nella stesura di eventuali brevetti e pubblicazioni scientifiche a secondo della rilevanza dei dati prodotti.</p>
9) Durata di permanenza in impresa del dottorando titolare della borsa aggiuntiva PON (minimo 6 mesi, massimo 18)	12 mesi
10) Impiego dei risultati e delle ricadute dell'attività di ricerca per l'accrescimento delle abilità del dottorando con riferimento al settore di intervento	<p>Il dottorando avrà modo durante il percorso di studio di comprendere come la scoperta dei processi di base della biologia, l'identificazione di nuovi meccanismi e la loro verifica in modelli preclinici complessi è strutturato in un contesto biofarmaceutico. Non meno rilevante è la possibilità di apprendere i principi e le modalità di gestione delle tecnologie di -omica più avanzate come l'NGS e come questa ricerca venga condotta in un team di scienziati di altissimo livello in collaborazione con l'accademia nazionale ed internazionale. Il percorso formativo prevede un periodo sufficientemente lungo da consentire non solo l'apprendimento di nuove tecnologie ma anche i percorsi attraverso cui la ricerca di base trova applicazione nello sviluppo industriale, mantenendo allo stesso tempo un alta produttività scientifica e brevettuale, ingredienti essenziali di un'economia avanzata.</p> <p>La rilevanza di una specializzazione nel settore dell'immunologia dei tumori è testimoniato dalla forte espansione dei finanziamenti della Comunità Economica Europea, i.e.H2020, e negli USA sia da agenzie private che governative. Dal</p>

	punto di vista della ricerca clinica è evidente che con la continua approvazione di nuove indicazioni terapeutiche per l'immunoterapia ci sarà sempre più bisogno di ricercatori in grado di studiare i meccanismi alla base di queste terapie per altro molto costose che richiedono quindi applicazioni mirate. La figura dell'Oncoimmunologo che studia nuovi meccanismi per il controllo del tumore da parte del sistema immunitario o che fornisca le sue competenze in un team clinico per una più appropriata applicazione delle terapie immunologiche sarà sempre più richiesto nel prossimo futuro.
11) Lettera di intenti da parte dell'impresa con l'impegno a garantire la disponibilità della sede operativa per l'attività di ricerca indicata e la supervisione tutoriale del dottorando (su carta intestata dell'impresa, firmata dal legale rappresentante o suo delegato)	File allegato: LetterUniCZ_ITA.pdf
C. ATTIVITA' ALL'ESTERO	
1) Attività di ricerca da svolgere all'estero	<p>Il laboratorio del Prof Zehn si è distinto per la caratterizzazione della risposta T citotossica e i meccanismi che la governano. La su competenza sarà molto utile per capire quali interazioni si generano quando composti citostatici come la ciclofosfamide inducono una perforazione dell'intestino con conseguente migrazione dei batteri intestinali nel circolo sanguigno e nei tessuti immunologici. Il lavoro nei modelli preclinici è sostanziato da molte evidenze che includono modelli geneticamente modificati e l'uso di animali germ free. In linea con questi dati si è visto che anche la risposta antitumorale indotta da CpG è dipendente dalla presenza del microbiota. Queste osservazioni sono state recentemente riportate anche nei trattamenti con immunomodulatori, gli anticorpi anti CTLA-4 e anti PD-1 esercitano il loro effetto in presenza di alcuni ceppi batterici e non di altri. In questi ultimi lavori si sono cominciati a vedere i primi dati con campioni umani: pazienti che rispondono al CTLA-4 presentano una modificazione del microbiota e questo microbiota, quando viene trasferito ai topi Potenzia l'azione degli immunomodulatori. Questi dati ci dicono che il cross-talk tra microbiota e immunoterapia avviene in entrambe le direzioni e che potrebbe avere un ruolo nei pazienti, anche se non sappiamo attraverso quale meccanismo.</p> <p>Nei primi studi, la traslocazione batterica fuori dall'intestino spiegava in gran parte le risposte immunitarie contro il tumore, una generale infiammazione causata dai batteri rendeva più efficace anche una risposta citotossica adattativa. In questi ultimi studi con anti CTLA-4 e anti PD1 il meccanismo sembra più complesso. I batteri non sono stati trovati in circolo e paradossalmente i batteri "buoni" danno una minore infiammazione intestinale. Queste osservazioni spingono a pensare che ci siano altri fattori che sono da ricercare per spiegare come la risposta immunitaria tragga vantaggio dalla presenza di alcune specie batteriche.</p> <p>Il laboratorio di Monaco ha a disposizione una serie di ceppi murini geneticamente modificati che consentiranno di confermare le osservazioni fatte in Italia. Una delle ipotesi è che componenti batterici che agiscano come ligandi per i Toll-like receptors (TLR). Come esempio possiamo prendere il polisaccaride A (PSA) che è prodotto da vari batteri tra cui il Bacteroides fragilis. Il PSA interagisce con il TLR-2 espresso sulle cellule dendritiche che a loro volta presentano gli antigeni alle cellule T. Al fine di capire se il PSA abbia un ruolo nella vaccinazione tumorale gli esperimenti verranno condotti in topi knock-out per TLR-2.</p>
2) Denominazione del soggetto ospitante all'estero (università, ente di ricerca pubblico o privato, impresa);	Technische Universitaet Muenchen
3) Sede legale del soggetto ospitante all'estero	<p>Città: Monaco</p> <p>Germania</p> <p>Indirizzo: Weihestephaner Berg 3, 85354 Freising, Germany</p>
4) Sede operativa principale (e se pertinente unità organizzativa) presso cui è svolta l'attività di ricerca all'estero	<p>Città: School of Life Sciences Weihestephan, Division of animal hphysiology and immunology</p> <p>Germania</p> <p>Indirizzo: Weihestephaner Berg 3, 85354 Freising, Germany</p>
5) Nome, cognome, ruolo e contatti del tutor del soggetto ospitante	<p>Nome: Dietmar</p> <p>Cognome: Zehn</p> <p>Ruolo: Professor, Chairman of the Division of animal hphysiology and immunology</p> <p>Email: dietmar.zehn@tum.de</p> <p>Telefono: : +49 8161 71 3508</p>
6) Durata della permanenza all'estero (minimo 6 mesi, massimo 18 mesi)	12 mesi
7) Programmazione e finalità relative allo svolgimento del periodo all'estero	La programmazione del periodo all'estero sarà determinata, almeno in parte, dai risultati ottenuti nei primi 12 mesi a Takis Biotech. In virtù delle osservazioni fatte sarà possibile indirizzare i 12 mesi previsti all'Estero verso i modelli sperimentali più significativi per confermare le osservazioni riportate in modelli murini immunocompetenti. In particolare qui ricordiamo i modelli murini knock out per i recettori TLR-2 e TLR-4 e altri modelli che potranno essere acquisiti come i topi knock out per i recettori GPR41 e GPR43 che legano gli SCFA.

	<p>Ad oggi è difficile delineare con esattezza i migliori modelli di studio per la complessità della ricerca proposta e delle variabili in gioco.</p> <p>All'Università di Catanzaro sarà possibile identificare possibili metaboliti sulla base dei risultati ottenuti dalle due precedenti esperienze.</p>
<p>8) Impiego dei risultati e delle ricadute dell'attività di ricerca per l'accrescimento delle abilità del dottorando con riferimento al settore di intervento</p>	<p>Il laboratorio del Prof. ZEHN è uno dei laboratori di punta di immunologia a livello mondiale non solo per il livello di pubblicazioni prodotte ma anche per la capacità di attrarre talenti da diversi paesi europei ed extra europei. Essere esposti ad un ambiente così competitivo è una sfida che richiede il massimo dell'impegno, determinazione e rigore scientifico. Dal punto di vista dell'accrescimento delle capacità tecniche e scientifiche è rilevante notare che questo laboratorio ha diversi filoni di ricerca tra cui lo studio della risposta contro le infiammazioni croniche che hanno molti aspetti in comune con la risposta contro i tumori. Questo laboratorio ha caratterizzato i meccanismi che determinano una efficace risposta immunologica citotossica ed ha quindi i requisiti per contribuire a capire i meccanismi di interazione tra il microbiota e i vaccini tumorali.</p>
<p>9) Lettera di intenti da parte del soggetto ospitante con l'impegno a garantire la disponibilità della sede operativa per l'attività di ricerca indicata e la supervisione tutoriale del dottorando (su carta intestata del soggetto ospitante, firmata dal legale rappresentante o suo delegato)</p>	<p>File allegato: Prof Morrone Confirmation Letter.pdf</p>
<p>D. ATTIVITA' FORMATIVA PRESSO L'UNIVERSITA'</p>	
<p>1) Modalità di svolgimento e contenuti delle attività integrative di formazione destinate al dottorando (oltre a quelle già previste dal corso di dottorato) rilevanti per il percorso individuato</p>	<p>Presso l'Università Magna Graecia esiste un intenso programma formativo interdisciplinare coordinato dalla Scuola dei dottorati di ricerca "Scienze e tecnologie della vita" alla quale afferiscono i tre dottorati di ricerca dell'area biomedica, che offre una varietà di corsi teorico-pratici in tutte le aree scientifiche di interesse dei dottorati. Queste attività saranno integrate, sia all'Università Magna Graecia che durante il soggiorno nelle Istituzioni partner, da altre iniziative formative specificamente disegnate sulla base delle esigenze del progetto.</p> <p>Il dottorando avrà il compito di caratterizzare i metaboliti del microbiota dei diversi fluidi prelevati nei modelli preclinici. A tale scopo sarà formato nelle tecniche di spettroscopia di massa al fine di comprendere le problematiche associate all'analisi di diverse matrici biologiche, le potenzialità e i limiti di questa tecnologia ed eventuali applicazioni in futuri studi traslazionali nell'uomo.</p> <p>Tra i metaboliti rilevanti per lo studio ricordiamo gli SCFA. A livello locale la produzione di SCFAs da parte dei batteri quali Bifidobacterium longum conferisce resistenza ad altri batteri patogeni. Questo meccanismo indiretto protegge quindi l'organismo dalla traslocazione di tossine nella circolazione sistemica. Gli SCFA possono essere misurati in circolo attraverso l'analisi per massa. Si ritiene che abbiano effetti antiinfiammatori e che il loro meccanismo di azione è anche mediato dall'induzione di cellule T regolatorie. Oltre agli SCFA verranno studiati anche i ligandi del recettore per aryl hydrocarbon receptor (AHR) espresso su molte cellule immunitarie. Solo alcune specie batteriche come il Lactobacilli spp. possono metabolizzare il triptofano e generare questi ligandi che portano alla produzione di una serie di citochine. In ultimo si caratterizzeranno le poliammine, che hanno mostrato un impatto sulla risposta immunitaria sia nativa che adattativa.</p>
<p>2) Elementi di progettazione o intervento diretto da parte dell'impresa</p>	<p>Nell'ambito delle sue linee programmatiche di ricerca, l'azienda Takis si propone di sviluppare nuovi vaccini antitumorali ed immunomodulatori. Le strategie che mirano ad aumentare ed ottimizzare la risposta immunitaria ed antitumorale rientrano dunque nel core business aziendale. I risultati del progetto potranno quindi avere ricadute per lo sviluppo di nuovi prodotti e sono prevedibili ed auspicabili investimenti futuri in termini di risorse umane e materiali nel settore della modulazione del microbiota.</p> <p>Takis stabilirà delle collaborazioni con altre aziende farmaceutiche che producono antibiotici e probiotici al fine di valutare l'impatto sulla crescita tumorale di prodotti già in commercio o in via di sviluppo. Da una ricerca preliminare risulta che probiotici immunogenici sono disponibili sul mercato anche se il loro impatto sulla crescita tumorale non è noto. La caratterizzazione in ambito oncologico di questi prodotti potrebbe essere oggetto di sviluppo a Takis ma potrebbe anche avere una ricaduta occupazionale da parte delle aziende produttrici al fine di commercializzazione questi prodotti in nuovi mercati.</p>
<p>3) Grado di rispondenza della proposta rispetto alla domanda di alta formazione per garantire le adeguate competenze richieste dal tessuto produttivo</p>	<p>Negli ultimi anni il peso della ricerca nel campo biotecnologico nel mondo della farmaceutica è aumentato mentre il resto del settore produttivo industriale ha visto un arretramento consistente. Nel settore delle biotech si è assistito ad un aumento del 29% contro una diminuzione media del 15%.</p> <p>L'espansione di questo settore della ricerca nel mondo della produzione è giustificata dal successo dei farmaci biologici a cominciare dagli anticorpi terapeutici che nel 49% dei casi riguardano la ricerca oncologica. Un altro settore che ha avuto, e continua ad avere, un impatto fondamentale per la salute sono i vaccini, oggi la maggior parte di essi sono prodotti della biotecnologia, da proteine ricombinanti a vaccini genetici. Solo per citare alcuni esempi, l'allarme dell'OMS su Zika di quest'anno e lo scorso anno su Ebola, hanno trovato le risposte rapide ed efficaci dalle biotecnologie con il contributo in prima linea anche una biotech italiana.</p> <p>Nel campo specifico della ricerca sul microbioma negli ultimi 15 anni si è assistito ad una vera e propria escalation di attività. Mentre all'inizio era un settore di ricerca per microbiologi, scienza della nutrizione e industria del cibo l'introduzione della ricerca genomica ha dato un impulso enorme al settore anche grazie ai progetti di agenzie governative come l'NIH che ha promosso questa ricerca. L'introduzione dell'NGS ha poi permesso di studiare facilmente popolazioni batteriche anaerobiche che erano difficili da coltivare. A testimonianza della ricaduta nel settore produttivo questo contesto di ricerca ha visto il raddoppio dei brevetti ogni 2 anni dal 2009 al 2013. Le industrie del cibo rimangono tra i principali detentori di brevetti probabilmente perché le applicazioni cliniche da parte delle industrie farmaceutiche sono ancora agli inizi. Nel campo normativo il National Institute of Health (NIH) ha regolamentato l'uso clinico dei probiotici con una terminologia specifica Live Biotherapeutic Products (LBPS) e le relative procedure di produzione e controllo.</p> <p>Il quadro della ricerca nel settore presenta tutte le condizioni necessarie per ulteriori sviluppi con probabili ricadute occupazionali. Il programma di dottorato mira ad intercettare questa domanda sia nel settore della ricerca di base ma anche in quella di R&S. Nel campo della terapia oncologica è sempre più diffusa la consultazione con nuove figure</p>

professionali dal bioinformatico, al biologo molecolare e quindi è ragionevole prevedere un ruolo della metagenomica, ossia lo studio dell'insieme del genoma dell'ospite e dei suoi commensali, i.e. il microbiota. Nel campo biomedico si aprono opportunità di nuovi approcci terapeutici basati sui LBPS. In ultimo dobbiamo menzionare l'impatto educativo e di prevenzione che possono avere le politiche sanitarie basate su una ricerca scientifica di alto livello accompagnata da una regolamentazione normativa adeguata alle recenti scoperte in grado di favorire la salute della popolazione.

E. CONTRIBUTO AL PERSEGUIMENTO DEI PRINCIPI ORIZZONTALI

<p>1) Eventuali iniziative che si intende mettere in atto per assicurare i principi di pari opportunità, antidiscriminazione, parità di genere ed accessibilità per le persone disabili sia in fase di accesso che di attuazione dei percorsi di dottorato</p>	<p>I candidati al progetto saranno selezionati, come è rigorosa prassi all'Università Magna Graecia, esclusivamente sulla base delle loro competenze tecnico-scientifiche e senza alcuna discriminazione di genere, razza, religione, nazionalità, convinzioni politiche, stato sociale o tendenze sessuali. Nel corso del programma sarà rigorosamente applicata parità di trattamento nell'accesso ad opportunità formative quali partecipazioni a congressi, eventi didattici e rappresentanza presso altre istituzioni. Inoltre nel rispetto del concetto di bottom up, i dottorandi saranno incoraggiati a discutere, alla pari con gli altri membri del gruppo di ricerca, nuove idee, soluzioni tecnologiche e proposte innovative nonché problemi logistici ed amministrativi al fine di promuovere un confronto utile alla crescita personale e collettiva. Infine, in collaborazione con le aree servizi informatici delle varie istituzioni partner, saranno implementate soluzioni in grado di garantire accesso remoto alle risorse bibliografiche ed agli altri strumenti informatici istituzionali anche nel corso di eventuali astensioni obbligatorie dal lavoro per maternità o motivi di salute, in modo da consentire ai dottorandi di mantenere il contatto con il gruppo di ricerca e di curare il proprio aggiornamento scientifico.</p>
<p>2) Presenza di soluzioni ecocompatibili nella realizzazione e gestione dei percorsi di Dottorato, includendo ad esempio la presenza di moduli specifici o contenuti formativi nel campo della green e/o blue economy</p>	<p>Non Applicabile</p>

Autorizzazione

Con la presentazione della presente proposta si accetta incondizionatamente che la trasmissione di ogni comunicazione inerente al bando avvenga esclusivamente per via telematica, attraverso il sito <http://dottorati.miur.it>

AMBITO: i settori scientifico disciplinari coerenti con gli obiettivi formativi del corso

Settori scientifico disciplinari interessati (SSD)	Indicare il peso percentuale di ciascun SSD nel progetto scientifico del corso	Settori concorsuali interessati	Macrosettore concorsuale interessato	Aree CUN-VQR interessate
FIS/07	% 2,00	FISICA APPLICATA, DIDATTICA E STORIA DELLA FISICA	02/D - FISICA APPLICATA, DIDATTICA E STORIA DELLA FISICA	02 - Scienze fisiche
CHIM/06	% 2,00	CHIMICA ORGANICA	03/C - ORGANICO, INDUSTRIALE	03 - Scienze chimiche
BIO/10	% 5,00	BIOCHIMICA GENERALE	05/E - BIOCHIMICA E BIOLOGIA MOLECOLARE SPERIMENTALI E CLINICHE	05 - Scienze biologiche
BIO/11	% 7,00	BIOLOGIA MOLECOLARE	05/E - BIOCHIMICA E BIOLOGIA MOLECOLARE SPERIMENTALI E CLINICHE	05 - Scienze biologiche
BIO/13	% 2,00	BIOLOGIA APPLICATA	05/F - BIOLOGIA APPLICATA	05 - Scienze biologiche
MED/03	% 2,00	GENETICA MEDICA	06/A - PATOLOGIA E DIAGNOSTICA DI LABORATORIO	06 - Scienze mediche
MED/04	% 21,00	PATOLOGIA GENERALE E PATOLOGIA CLINICA	06/A - PATOLOGIA E DIAGNOSTICA DI LABORATORIO	06 - Scienze mediche
MED/06	% 16,00	MALATTIE DEL SANGUE, ONCOLOGIA E REUMATOLOGIA	06/D - CLINICA MEDICA SPECIALISTICA	06 - Scienze mediche
MED/13	% 4,00	ENDOCRINOLOGIA, NEFROLOGIA E SCIENZE DELLA ALIMENTAZIONE E DEL BENESSERE	06/D - CLINICA MEDICA SPECIALISTICA	06 - Scienze mediche
MED/24	% 8,00	CHIRURGIA PLASTICA-RICOSTRUTTIVA, CHIRURGIA PEDIATRICA E UROLOGIA	06/E - CLINICA CHIRURGICA SPECIALISTICA	06 - Scienze mediche
MED/19	% 2,00	CHIRURGIA PLASTICA-RICOSTRUTTIVA, CHIRURGIA PEDIATRICA E UROLOGIA	06/E - CLINICA CHIRURGICA SPECIALISTICA	06 - Scienze mediche
MED/36	% 2,00	DIAGNOSTICA PER IMMAGINI, RADIOTERAPIA E NEURORADIOLOGIA	06/I - CLINICA RADIOLOGICA	06 - Scienze mediche
MED/40	% 10,00	GINECOLOGIA E OSTETRICIA	06/H - CLINICA GINECOLOGICA	06 - Scienze mediche
TOTALE	% 100,00			