



Corso di dottorato in Scienze Biomolecolari

PhD in Biomolecular Sciences

Ciclo 37 / Cycle 37

A. Y. 2021-2022

Borse e Assegni a tematica vincolata / Reserved scholarships and fellowships

Borse aggiuntive / Additional places with scholarship

A	Analisi del microbioma in coorti di trapianto fecale e metanalisi di dati disponibili pubblicamente per studiare i collegamenti tra microbioma umano e risposta all'immunoterapia (nell'ambito dei progetti Ministero della Salute Bando Ricerca Finalizzata 2018 - Progetto GR-2018-12365734 CUP C54I19001990001 e NIH numero 1U01CA230551-01A1) - <i>Microbiome analysis of fecal microbiota transplantation cohorts and meta-analysis of publicly available datasets for elucidating the links between the human microbiome and response to immunotherapy (for the projects Ministero della Salute GR-2018-12365734 CUP C54I19001990001 and NIH Grant Number 1U01CA230551-01A1).</i>
B	Meta analisi di dati metagenomici per rivelare i collegamenti tra il microbioma e malattie umane con particolare riferimento a biomarcatori microbici in ambito oncologico - <i>Meta-analysis of metagenomic data to uncover disease-microbiome relationships with specific focus on cancer-related microbial signatures</i>
C	Caratterizzazione molecolare delle vescicole extracellulari isolate dal plasma di pazienti con cancro alla prostata - <i>Molecular characterization of extracellular vesicles (EVs) isolated from prostate cancer patients' plasma</i>
D	Studio delle Proprietà biofisiche della cromatina in malattie genetiche - <i>Dissecting the Biophysical properties of chromatin in genetic diseased</i>
E	L'epigenetica computazionale nella riprogrammazione delle cellule tumorali - <i>Computational Epigenetics in cancer cell reprogramming</i>
F	Modelli predittivi interpretabili di intelligenza artificiale per dati integrati omici e di immagini biomediche - <i>XAI in integrative bioimaging&omics</i>
G	Modellazione quantitativa dei processi molecolari implicati nel misfolding e nella aggregazione della alfa-sinucleina nelle malattie neurodegenerative - <i>Quantitative modeling of the molecular mechanisms underlying Alpha-synuclein misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases</i>
H	Metodi computazionali per la quantificazione del carico di malattia in pazienti con tumori ormone-dipendenti a partire da profili epigenetici di campioni di biopsia liquida <i>Computational methods for the estimation of tumor content in patients with hormone-dependent tumors from the epigenetics analysis of liquid biopsy samples</i>
I	Cooperative/competitive interactions between effectors of the RNA m6A modification <i>Descrizione disponibile nell'Allegato 3 - Description available in Attachment 3</i>
J	Drugging the YTH reader proteins in m6A epitranscriptomic signaling <i>Descrizione disponibile nell'Allegato 3 - Description available in Attachment 3</i>
K	Meccanismi di (mis)comunicazione intercellulare nelle patologie caratterizzate da accumulo della proteina TDP-43 - <i>Intercellular (mis)communication in TDP-43 pathologies</i>



UNIVERSITÀ
DI TRENTO



Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata - CIBIO
Corso di Dottorato in Scienze Biomolecolari

L	Sviluppo di degradatori farmacologici per la proteina prionica cellulare - <i>Developing Pharmacological Degradars for the Cellular Prion Protein</i>
---	---



Scholarship A

Microbiome analysis of fecal microbiota transplantation cohorts and meta-analysis of publicly available datasets for elucidating the links between the human microbiome and response to immunotherapy (for the projects Ministero della Salute GR-2018-12365734 CUP C54I19001990001 and NIH Grant Number 1U01CA230551-01A1).

Analisi del microbioma in coorti di trapianto fecale e metanalisi di dati disponibili pubblicamente per studiare i collegamenti tra microbioma umano e risposta all'immunoterapia (nell'ambito dei progetti Ministero della Salute Bando Ricerca Finalizzata 2018 - Progetto GR-2018-12365734 - CUP C54I19001990001 e NIH numero 1U01CA230551-01A1)

Funded by: University of Trento – Department CIBIO
Laboratory of Computational Metagenomics (<https://www.cibio.unitn.it/147/laboratory-of-computational-metagenomics>)

Principal Investigator: **Nicola Segata** (nicola.segata@unitn.it)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

The project aims at understanding what are the clinical and microbiological effects of fecal microbiota transplantation (FMT) on: (i) a specific clinical trial on FMT to improve efficacy of immune checkpoint inhibitors in patients with advanced renal cell carcinoma at the Gemelli hospital and on (ii) other FMT trials with metagenomic data available from public repository. The microbiological effects will be studied with the development of new strain-level engraftment computational techniques.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

Il progetto si propone di investigare gli effetti clinici e microbiologici del trapianto fecale in: (i) un trial clinico specifico sull'efficacia del trapianto fecale per il trattamento con immune checkpoint inhibitors del carcinoma a cellule renali avanzato all'Ospedale Gemelli, e (ii) altri trial sul trapianto fecale con dati metagenomici disponibili pubblicamente. Gli effetti microbiologici saranno studiati anche grazie allo sviluppo di nuovi metodi metagenomici computazionali a livello di ceppo per testare la colonizzazione del microbiota del donatore.

Ideal candidate (skills and competencies):

The ideal candidate has previous experience in the analysis of metagenomic data, and a strong background in computational biology.

Candidato/a ideale:

Il candidato ideale ha esperienza pregressa nell'analisi di dati metagenomici, e una formazione solida in biologia computazionale.

Scholarship B

Meta-analysis of metagenomic data to uncover disease-microbiome relationships with specific focus on cancer-related microbial signatures.

Meta analisi di dati metagenomici per rivelare i collegamenti tra il microbioma e malattie umane con particolare riferimento a biomarcatori microbici in ambito oncologico

Funded by: University of Trento – Department CIBIO
Laboratory of Computational Metagenomics (<https://www.cibio.unitn.it/147/laboratory-of-computational-metagenomics>)

Principal Investigator: **Nicola Segata** (nicola.segata@unitn.it)



Synthetic description of the activity and expected research outcome

The project aims at establishing robust associations between human microbiome features and disease that are reproducible in different cohorts and conditions, and that are of biomedical relevance. To this end, the project will exploit the increasing richness of metagenomic data available in the public domain and from current large-scale research consortia using a meta-analysis approach. The approach will deal with multiple steps from the uniform processing of the diverse datasets to the final integrative and machine learning analysis. The project will particularly focus on the links between the human microbiome and cancer with specific topics such as the potential of the microbiome as a pre-screening tools for some cancers, and the stratification of the microbiome for the successful response to cancer immunotherapy

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

Il progetto si propone di definire associazioni statisticamente robuste tra aspetti del microbioma umano e malattie, che siano riproducibili in popolazioni e condizioni differenti, e che abbiano rilevanza biomedica. A tal fine, il progetto sfrutterà l'abbondanza crescente di dati metagenomici disponibili pubblicamente e da grandi consorzi di ricerca, adottando un approccio di meta-analisi. L'approccio affronterà vari passi dal processamento uniforme di dataset differenti all'analisi integrativa e di apprendimento automatico. Il progetto si focalizzerà in particolare sulle associazioni tra microbioma umano e cancro con aspetti specifici come il potenziale del microbioma come strumento di pre-screening, e la stratificazione basata sul microbioma per il successo delle cure immunoterapiche.

Ideal candidate (skills and competencies):

The ideal candidate has a solid background in statistics, computational biology, and machine learning. Experience in metagenomics and in the study of the human microbiome will also be important, but not strictly required.

Candidato/a ideale:

Il candidato ideale avrà un solido background in statistica, biologia computazionale, e machine learning. Esperienza in metagenomica e nello studio del microbioma umano è rilevante ma non strettamente necessaria.

Scholarship C

Molecular characterization of extracellular vesicles (EVs) isolated from prostate cancer patients' plasma

Caratterizzazione molecolare delle vescicole extracellulari isolate dal plasma di pazienti con cancro alla prostata

Funded by: University of Trento - Department CIBIO

Laboratory of Computational and Functional Oncology (<https://www.cibio.unitn.it/83/laboratory-of-computational-and-functional-oncology>)

Principal Investigator: **Francesca Demichelis** (f.demichelis@unitn.it)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

This project aims to characterize the subpopulations and the relevant cargos of extracellular vesicles (EVs) isolated from prostate cancer patients' plasma. High-throughput omics technologies in combination with functional molecular analysis will be used for an extensive examination of EVs – associated nucleic acids, proteins, molecular factors and metabolites. The ultimate goal of this study is the identification of novel circulating biomarkers associated with prostate cancer progression and response to therapy. This project is part of a program funded by an international multi-disciplinary 6M euros Accelerator Award sponsored by AIRC and CRUK and entitled "PRIME (Prostate cancer plasma Integrative multimodal evaluation)" (for more info visit: <https://www.cancerresearchuk.org/funding-forresearchers/research-features/2018-09-14-prime-time-how-teams-science-is-bringing-liquid-biopsies-into-the-clinic-for-prostate-cancer>). The overall program aims to develop a



multi-modal analysis of circulating cancer material to maximize the information obtained from liquid biopsies collected from patients with prostate cancer.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

Sviluppo, validazione, e applicazione di nuovi metodi computazionali

Questo progetto ambisce a caratterizzare le sottopopolazioni ed il relativo contenuto di vescicole extracellulari isolate dal plasma di pazienti con cancro alla prostata. Tecnologie 'omiche' in combinazione con analisi molecolari e funzionali saranno utilizzate per una caratterizzazione approfondita degli acidi nucleici, le proteine, i fattori molecolari e i metaboliti associati alle vescicole extracellulari. Il fine ultimo di questo studio è l'identificazione di nuovi biomarcatori circolanti associati alla progressione del tumore alla prostata e alla risposta alla terapia. Questo progetto è parte di un programma di natura internazionale e multidisciplinare finanziato da un Accelerator Award, sponsorizzato da AIRC e CRUK, denominato "PRIME (Prostate cancer plasma Integrative multimodal evaluation)" (per maggiori informazioni visitare: <https://www.cancerresearchuk.org/funding-for-researchers/research-features/2018-09-14-prime-time-how-teams-science-is-bringing-liquid-biopsies-into-the-clinic-for-prostate-cancer>). Il programma ambisce a sviluppare un'analisi multi-modale del materiale tumorale circolante allo scopo di massimizzare le informazioni ottenute dalle biopsie liquide prelevate dai pazienti con cancro alla prostata.

Scholarship D

Dissecting the Biophysical properties of chromatin in genetic diseased

Studio delle Proprietà biofisiche della cromatina in malattie genetiche

Funded by: University of Trento – Department CIBIO

Laboratory of Chromatin Biology & Epigenetics (<https://www.cibio.unitn.it/675/laboratory-of-chromatin-biology-epigenetics>)

Principal Investigator: **Alessio Zippo** (alessio.zippo@unitn.it)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Mutations in chromatin regulators can lead to multiple pathological conditions which are commonly referred as chromatinopathies (CPs). The project –funded by Telethon Foundation- is centered on determining the mechanisms and functional implications of mutations in chromatin regulators observed in CPs by adopting biophysical approaches. The herein program aims to define the role of chromatin-associated condensates in determining the nuclear mechanical properties and their impacts on nuclear architecture in CPs. The successful candidate will combine biochemical and single-molecule dynamics technologies with quantitative data analysis and biophysical modeling. His/Her project will benefit from working within an interdisciplinary framework, favoring cross-contamination of ideas and research discussions.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

Le mutazioni nei regolatori della cromatina possono portare a molteplici condizioni patologiche che vengono comunemente chiamate cromatinopatie (CP). Il progetto - finanziato dalla Fondazione Telethon - è incentrato sulla determinazione dei meccanismi e delle implicazioni funzionali delle mutazioni nei regolatori della cromatina osservate nei CP adottando approcci biofisici. Il presente programma mira a definire il ruolo dei condensati associati alla cromatina nel determinare le proprietà meccaniche nucleari e il loro impatto sull'architettura nucleare nelle CP. Il candidato prescelto combinerà tecnologie per misurare la dinamica molecolare della cromatina con analisi quantitative dei dati insieme a modelli biofisici. Il suo progetto trarrà vantaggio dal lavorare in un quadro interdisciplinare, promuovendo la contaminazione di idee, stimolando il confronto scientifico.

Ideal candidate (skills and competencies):

We are seeking highly motivated and enthusiastic candidates, willing to challenge an innovative project by adopting a pro-active attitude and an analytical approach. The candidate is requested to have experience in biophysics



and/or molecular biology, aiming to investigate the organization and the dynamic assembly of condensates. The successful candidate will be involved in an interdisciplinary project with research being conducted at the crossroad between computational science, biophysics and molecular biology. Given the international framework, the candidate should also have good communication skills and a team-oriented working attitude.

Qualifications:

- A high level of motivation and interest.
- Master degree in Physics, Biophysics, Bioengineering, Computer science, Biology or in related fields
- Prior research experience in one of these topics: macromolecule biophysics, soft matter physics, phase transition and/or molecular biology.
- Proficiency in scripting environments for statistics and data analysis, and/or able to quickly acquire Bioinformatics computational skills
- Excellent communication skills and good team spirit with the ability to solve problems independently
- Knowledge in chromatin biology or molecular biology will be considered a relevant plus.

Candidato/a ideale:

Cerchiamo candidati altamente motivati ed entusiasti, disposti a sfidare un progetto innovativo adottando un atteggiamento proattivo e un approccio analitico. Al candidato è richiesta esperienza in biofisica e/o biologia molecolare, con l'obiettivo di indagare l'organizzazione e l'assemblaggio dinamico dei condensati. Il candidato prescelto sarà coinvolto in un progetto interdisciplinare, con una linea di ricerca condotta al crocevia tra scienza computazionale, biofisica e biologia molecolare. Dato il quadro internazionale, il candidato dovrebbe anche avere buone capacità di comunicazione e un atteggiamento lavorativo orientato al team.

Titoli di studio:

- Un alto livello di motivazione e interesse.
- Laurea Magistrale in Fisica, Biofisica, Bioingegneria, Informatica, Biologia o in ambiti affini
- Precedente esperienza di ricerca in uno di questi argomenti: biofisica delle macromolecole, fisica della materia morbida, transizione di fase e/o biologia molecolare.
- Competenze computazionali per l'analisi statistica dei dati e/o capacità di acquisire rapidamente competenze bioinformatiche
- Ottime capacità di comunicazione e buon spirito di squadra con la capacità di risolvere i problemi in modo indipendente
- La conoscenza della biologia della cromatina o della biologia molecolare sarà considerata un vantaggio rilevante.

Scholarship E

Computational Epigenetics in cancer cell reprogramming

L'epigenetica computazionale nella riprogrammazione delle cellule tumorali

Funded by: University of Trento – Department CIBIO

Laboratory of Chromatin Biology & Epigenetics (<https://www.cibio.unitn.it/675/laboratory-of-chromatin-biology-epigenetics>)

Principal Investigator: **Alessio Zippo** (alessio.zippo@unitn.it)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

The project – funded by the Italian Association for cancer research, AIRC foundation- is centered on determining the contribution of epigenetic reprogramming in promoting tumor progression and metastasis formation. The objective of this proposal is to define the contribution of oncogenic enhancers to tumor heterogeneity during breast cancer progression and metastasis formation. By using cutting edge technologies and computational approaches, the herein program aims to solve enhancer-centered chromatin domains to gain insights on epigenetic heterogeneity and its impact on cancer cell plasticity during tumor progression.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi



Il progetto – finanziato dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro, fondazione AIRC – è incentrato sulla determinazione del contributo della riprogrammazione epigenetica nel promuovere la progressione tumorale e la formazione di metastasi. L'obiettivo di questa proposta è definire il contributo degli Enhancers "oncogeni" all'eterogeneità del tumore durante la progressione del cancro al seno e la formazione di metastasi. Utilizzando e sviluppando approcci computazionali, il presente programma mira a risolvere la struttura 3D della cromatina per ottenere informazioni sull'eterogeneità epigenetica e sul suo impatto sulla plasticità delle cellule tumorali durante la progressione del tumore.

Ideal candidate (skills and competencies):

We are seeking highly motivated and enthusiastic candidates, willing to challenge an innovative project by adopting a pro-active attitude and an analytical approach. The candidate is requested to have experience and/knowledge on bioinformatics methodologies and biostatistics to integrate diverse biological data retrieved from NGS- and imaging-based datasets. The candidate should have a strong interest in interdisciplinary collaboration. The PhD will have the opportunity to work in close proximity with experimental researchers, having the possibility gaining a unique skill set required for future quantitative biology studies. The successful candidate will be involved in an interdisciplinary project with research being conducted at the crossroad between computational science, biophysics and molecular biology.

Qualifications:

- A high level of motivation and interest.
- Master in Bioinformatics, Computer science, Biophysics, Bioengineering, Biology or in related fields
- Prior research experience in either Bioinformatics, quantitative advanced imaging and/or NGS data analysis will be recommended
- Proficiency in scripting environments for statistics and data analysis, and/or able to quickly acquire Bioinformatics computational skills
- Excellent communication skills and good team spirit with the ability to solve problems independently
- Knowledge in chromatin biology or molecular biology will be considered a relevant plus.

Candidato/a ideale:

Cerchiamo candidati altamente motivati ed entusiasti, disposti a sfidare un progetto innovativo adottando un atteggiamento proattivo e un approccio analitico. Il candidato deve avere esperienza e/conoscenza sulle metodologie bioinformatiche e sulla biostatistica per integrare diversi dati biologici ottenuti da datasets basati sia su NGS che imaging. Il candidato deve avere un forte interesse per la collaborazione interdisciplinare. Il dottorando avrà l'opportunità di lavorare a stretto contatto con ricercatori sperimentali, avendo la possibilità di acquisire un set di abilità unico richiesto per futuri studi di biologia quantitativa. Il candidato prescelto sarà coinvolto in un progetto interdisciplinare con una ricerca condotta all'incrocio tra scienza computazionale, biofisica e biologia molecolare.

Titoli di studio:

- Un alto livello di motivazione e interesse.
- Master in Bioinformatica, Informatica, Biofisica, Bioingegneria, Biologia o in campi correlati
- Sarà raccomandata una precedente esperienza di ricerca in bioinformatica, imaging quantitativo avanzato e/o analisi dei dati NGS
- Competenza in ambienti di scripting per statistiche e analisi dei dati e/o in grado di acquisire rapidamente competenze computazionali di Bioinformatica
- Ottime capacità comunicative e buon spirito di squadra con la capacità di risolvere i problemi in autonomia
- La conoscenza della biologia della cromatina o della biologia molecolare sarà considerata un plus rilevante.

Scholarship F

XAI in integrative bioimaging&omics

Modelli predittivi interpretabili di intelligenza artificiale per dati integrati omici e di immagini biomediche

Funded by: FBK – Fondazione Bruno Kessler



Laboratory of predictive models for biomedicine and environment (<https://ict.fbk.eu/units/mpba/>)

Principal Investigator: **Giuseppe Jurman** (jurman@fbk.eu)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Interpretability has become a crucial requirement to support translation of reliable AI models into clinical practice. Throughout the graduate course, the candidate will explore how to make a DL model interpretable and reproducible, and she/he will test such methodologies comparing predictive models trained on integrated imaging (CT/PET/MRI or Digital Pathology), omics and clinic data, both publicly available and original, with the final goal of defining a framework or a pipeline leading from the available data to the explainable and repeatable models.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

L'interpretabilità è recentemente divenuta un requisito cruciale per supportare la traslazione di modelli affidabili di AI nella pratica clinica. Durante il presente percorso di dottorato, il/la candidat* esplorerà come rendere un modello DL interpretabile e riproducibile, e testerà tali metodologie comparando modelli predittivi addestrati su dati integrati di immagini biomediche (TAC/RMN/PET o Patologia Digitale), dati omici e dati clinici sia pubblicamente disponibili che originali, con l'obiettivo finale di definire una piattaforma o un processo che partendo dai dati disponibili porti alla costruzione di modelli interpretabili e riproducibili.

Ideal candidate (skills and competencies):

The ideal candidate will have:

- Interest in machine learning predictive models applied to biomedical sciences and computational biology.
- Good background of the principles of data analysis, machine learning and artificial intelligence.
- Good knowledge of basics in linear algebra and calculus.
- Good knowledge of the different data types in computational biology: omics, bioimaging and clinical data.
- Basic programming skills and knowledge of the *nix environment.
- Aptitude in interaction with interdisciplinary scientific teams.
- Fluency in English and basic experience in technical/scientific writing.

Most desirable are already acquired experiences with R/Python/PyTorch

Candidato/a ideale:

Il/la candidat* ideale dovrà mostrare:

- Interesse a sviluppare modelli predittivi di machine learning per la biomedicina e la biologia computazionale.
- Buona conoscenza dei principi di data analysis, machine learning e artificial intelligence.
- Buona conoscenza dei fondamenti di algebra lineare e analisi matematica.
- Buona conoscenza dei differenti tipi di dati in biologia computazionale: dati omici, immagini biomediche e dati clinici.
- Discrete abilità nella programmazione and conoscenza degli ambienti *nix.
- Attitudine al lavoro in team su argomenti interdisciplinari.
- Buona padronanza della lingua inglese and esperienza di base nella stesura di testi tecnico/scientifici.

Conoscenza dell'ambiente statistico R e del linguaggio Python (con pacchetto Pytorch) costituiscono elemento preferenziale

Scholarship G

Quantitative modeling of the molecular mechanisms underlying Alpha-synuclein misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases

Modellazione quantitativa dei processi molecolari implicati nel misfolding e nella aggregazione della alfa-sinucleina nelle malattie neurodegenerative

Funded by: The Microsoft Research - University of Trento Centre for Computational and Systems Biology (COSBI, www.cosbi.eu)



Principal Investigator: **Enrico Domenici** (domenici@cosbi.eu)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease (PD) and Alzheimer's disease are becoming increasingly common as a result of increasing longevity in the population of the modern world. Their main characteristics are the deposition and spreading of aggregated proteins causing neuronal loss, ultimately leading to motor and cognitive deficits. Alpha-synuclein (ASYN) is a small protein expressed in neurons and presynaptic nerve terminals. The assembly of monomeric ASYN into amyloid fibrils that form Lewy bodies (LBs) is a hallmark of PD, but the molecular mechanisms underlying this phenomenon are not fully understood and their comprehension can be crucial for supporting a rational development of therapies.

Within the project, the candidate will focus on the development and implementation of a mathematical model to improve our quantitative understanding of the role of ASYN perturbation processes, including abnormal ASYN protein misfolding and aggregation, in neurodegeneration. The research work will start from an extraction of all the mechanistic information available in the literature to identify the key biological processes involved in ASYN biology that will constitute the basis for the model. Different versions of the model will be developed in a stepwise manner to test the role of the identified biological processes in scenarios of increasing complexity and evaluate the possibility of including additional neurodegeneration biomarkers. These models will be then merged to form a quantitative computational platform providing a system-level description of the processes of ASYN misfolding and aggregation in neurodegenerative diseases.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

I disturbi neurodegenerativi come la malattia di Parkinson (PD) e di Alzheimer stanno diventando sempre più comuni a causa della crescente longevità nella popolazione del mondo moderno. Le loro caratteristiche principali sono la formazione e la diffusione di proteine aggregate che causano la Perdita neuronale, portando infine a deficit motori e cognitivi. L'alfa-sinucleina (ASYN) è una piccola proteina espressa nei neuroni e nei terminali dei nervi presinaptici. L'aggregazione dell'alfa-sinucleina monomeric

in fibrille amiloidi che formano corpi di Lewy è un segno distintivo del PD, ma i meccanismi molecolari alla base di questo fenomeno non sono completamente compresi e la loro comprensione può essere cruciale per supportare uno sviluppo razionale delle terapie.

Nell'ambito del progetto, il candidato si concentrerà sullo sviluppo e l'implementazione di un modello matematico per migliorare la nostra comprensione quantitativa del ruolo dei processi di perturbazione dell'alfa-sinucleina, inclusi il misfolding e la sua aggregazione anomala, nella neurodegenerazione. Il lavoro di ricerca partirà dall'estrazione di tutte le informazioni meccanicistiche disponibili in letteratura per identificare i processi biologici chiave coinvolti nella biologia dell'alfa-sinucleina che costituiranno la base del modello. Diverse versioni del modello saranno sviluppate in modo graduale per testare il ruolo dei processi biologici identificati in scenari di crescente complessità e valutare la possibilità di includere ulteriori biomarcatori di neurodegenerazione. Questi modelli verranno poi uniti per formare una piattaforma computazionale quantitativa che fornirà una descrizione a livello di sistema dei processi di misfolding e aggregazione dell'alfa-sinucleina nelle malattie neurodegenerative.

Ideal candidate (skills and competencies):

The ideal candidate will be a highly motivated student with good communication skills, possessing an MSc in Quantitative Computational Biology, Bioinformatics, Mathematics, Physics, Computer Science, or equivalent degrees, ideally with previous experience in mathematical modeling and solid programming skills (e.g., Matlab or R), who will be willing to explore a rapidly advancing and interdisciplinary field of research. The candidate is expected to work both independently and in multidisciplinary teams in close collaboration with COSBI scientists and external institutions

Candidato/a ideale:

Il candidato ideale sarà uno studente altamente motivato, in possesso di una laurea magistrale in Biologia Computazionale Quantitativa, Bioinformatica, Matematica, Fisica, Informatica, o titoli equivalenti, idealmente con precedente esperienza in modellazione matematica e solide competenze di programmazione (ad esempio Matlab o R), che sarà disposto a esplorare un campo di ricerca interdisciplinare in rapido avanzamento. Si prevede che il candidato lavori sia in modo indipendente che in team multidisciplinari in stretta collaborazione con ricercatori di COSBI e istituti esterni



Scholarship H

Computational methods for the estimation of tumor content in patients with hormone-dependent tumors from the epigenetics analysis of liquid biopsy samples

Metodi computazionali per la quantificazione del carico di malattia in pazienti con tumori ormone-dipendenti a partire da profili epigenetici di campioni di biopsia liquida

Funded by: Fondazione Sandro Pitigliani per la lotta contro i tumori - ONLUS

Principal Investigator: **Francesca Demichelis** (f.demichelis@unitn.it) – **Matteo Benelli**

Synthetic description of the activity and expected research outcome

The Demichelis laboratory in Computational and Functional Oncology is currently seeking a computational PhD student to be involved in a project funded by the Fondazione "Sandro Pitigliani" per la lotta contro i tumori - ONLUS and in collaboration with Dr Matteo Benelli's group at the Medical Oncology Unit of the Hospital of Prato. The project aims to develop new computational methods for the analysis of circulating cell-free DNA-methylation material to improve the detection and the monitoring of the disease burden in patients with breast and prostate cancer.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

Il laboratorio di Oncologia Computazionale e Funzionale di Prof. Francesca Demichelis sta cercando uno studente di dottorato per un progetto finanziato dalla Fondazione "Sandro Pitigliani" per la lotta contro i tumori - ONLUS e in collaborazione con il gruppo del Dr Matteo Benelli presso la SOC Oncologia Medica dell'ospedale di Prato. Il progetto è mirato allo sviluppo di nuovi metodi computazionali per l'analisi di profili di metilazione di DNA in circolazione al fine di migliorare l'identificazione e il monitoraggio del carico di malattia in pazienti con tumore mammario o prostatico.

Ideal candidate (skills and competencies):

The computational PhD student will focus on the analysis of circulating cell-free DNA-methylation profiles obtained from the liquid biopsy of patients with breast and prostate cancer. High-throughput sequencing technologies will be used to generate genome-wide DNA-methylation profiling of the collected material. Novel computational methods will be developed for the estimation of tumor content from the data generated within the project. The tumor content estimations will be associated with relevant clinical data, including tumor subtype, response to therapy and prognosis.

Candidato/a ideale:

La/lo studente di dottorato si dedicherà all'analisi di profili di metilazione di DNA circolante ottenuti da campioni di biopsia liquida di pazienti con tumore mammario o prostatico. I dati di metilazione del DNA a livello genomico (genome-wide) saranno generati utilizzando metodiche di sequenziamento ad alta produttività. La/lo studente si occuperà di sviluppare un nuovo metodo computazionale per la stima del carico tumorale utilizzando i dati generati all'interno del progetto. Le stime di contenuto tumorale saranno associate con informazioni cliniche rilevanti come il sottotipo tumorale, la risposta alla terapia e la prognosi.

Fellowship I

Cooperative/competitive interactions between effectors of the RNA m6A modification

Funded by: Marie Skłodowska-Curie ITN ROPES - CUP E62F20000270005

Principal Investigator: **Erik Dassi** (erik.dassi@unitn.it)



Descrizione disponibile nell'Allegato 3 - Description available in Attachment 3

Fellowship J

Drugging the YTH reader proteins in m6A epitranscriptomic signalling

Funded by: Marie Skłodowska-Curie ITN ROPES - CUP E62F20000270005

Principal Investigator: **Alessandro Quattrone** (alessandro.quattrone@unitn.it)

Descrizione disponibile nell'Allegato 3 - Description available in Attachment 3

Scholarship K

Intercellular (mis)communication in TDP-43 pathologies

Meccanismi di (mis)comunicazione intercellulare nelle patologie caratterizzate da accumulo della proteina TDP-43

Funded by: University of Trento - Department CIBIO

Laboratory of Transcriptional Neurobiology (<https://www.cibio.unitn.it/172/laboratory-of-transcriptional-neurobiology>)

Principal Investigator: **Manuela Basso** (manuela.basso@unitn.it)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), frontotemporal dementia, and traumatic brain and spinal cord injury share the presence of TDP-43 positive protein inclusions in the vulnerable tissues. There are several hypotheses about common pathological processes. Our group is focused in deciphering how an altered intercellular communication in the spinal cord between neurons and glial cells contributes to neurodegeneration. One of the possible ways in which cell-to-cell communicate is with extracellular (EV) vesicles that carry proteins, lipids, and nucleotides from one cell to another. A deep -omic characterization of EVs derived from astrocytes overexpressing the mutated protein TDP-43 (Q331K) revealed the importance of the EV proteome in mediating neuronal toxicity. The candidate will work to establish mediators of toxicity with the use of cutting-edge technologies of cellular and molecular neurobiology.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA), la demenza frontotemporale e le lesioni traumatiche in cervello e midollo spinale condividono la presenza di inclusioni proteiche arricchite della proteina TDP-43. Ci sono diverse ipotesi su comuni processi patologici. Il nostro gruppo è interessato a comprendere come un'alterata comunicazione intercellulare nel midollo spinale tra neuroni e cellule gliali possa contribuire ai fenomeni neurodegenerativi. Uno dei possibili modi in cui avviene la comunicazione cellula-cellula è attraverso vescicole extracellulari (EV) che trasportano proteine, lipidi e nucleotidi da una cellula all'altra. Una caratterizzazione -omica profonda di EV derivati da astrociti che sovraesprimono la proteina mutata TDP-43 (Q331K) ha rivelato l'importanza del proteoma delle EV nella mediazione della tossicità neuronale. Il candidato lavorerà per stabilire i mediatori della tossicità con l'uso di tecnologie all'avanguardia di neurobiologia cellulare e molecolare.

Ideal candidate (skills and competencies):

The ideal candidate should have experience in cell culture, molecular and cellular biology along with basic skills in analyzing -omics data. An excellent knowledge of neurodegenerative diseases is considered a plus. A good expertise



in confocal microscopy is highly appreciated. The optimal candidate should be proficient in written and spoken English.

Candidato/a ideale:

Il candidato ideale dovrebbe avere esperienza in colture cellulari, biologia molecolare e cellulare insieme a competenze di base nell'analisi di dati -omici. Un'ottima conoscenza delle malattie neurodegenerative è considerata un plus. Una buona competenza in microscopia confocale è molto apprezzata. Il candidato ottimale dovrebbe essere competente in inglese scritto e parlato.

Scholarship L

Developing Pharmacological Degradable for the Cellular Prion Protein

Sviluppo di degradatori farmacologici per la proteina prionica cellulare

Co-funded by: University of Trento - Department CIBIO - PhD Program in Biomolecular Sciences and Dulbecco Telethon Laboratory of Prions and Amyloids (<https://www.cibio.unitn.it/95/dulbecco-telethon-laboratory-of-prions-and-amyloids>)

Principal Investigator: **Emiliano Biasini** (emiliano.biasini@unitn.it)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

The project. We have developed an approach for selectively reducing the level of target proteins by impairing their folding process rather than targeting their native conformations. This method, called Pharmacological Protein Inactivation by Folding Intermediate Targeting (PPI-FIT), is made possible by computational algorithms allowing the full atomistic reconstruction of folding and misfolding processes of polypeptides.¹ We have applied PPI-FIT to the cellular prion protein (PrP), a factor involved in transmissible neurodegenerative conditions known as prion diseases, and identified SM875, a small molecule capable of dose-dependently suppressing the expression of the protein in different cells.² The selected Ph.D. student will directly be involved in a project aimed at pursuing the chemical optimization and experimental validation of SM875 derivatives, with the precise goal of evaluating the therapeutic potentials of this new class of anti-prion compounds.

Related Publications:

1. Spagnolli, G. et al. PLoS Pathog 15, e1007864, doi:10.1371/journal.ppat.1007864 (2019).
2. Spagnolli G. et al. Commun Biol. 2021 Jan 12;4(1):62. doi: 10.1038/s42003-020-01585-x..

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

Il progetto. Abbiamo sviluppato un approccio per ridurre selettivamente il livello delle proteine bersaglio compromettendo il loro processo di ripiegamento piuttosto che prendendo di mira le loro conformazioni native. Questo metodo, chiamato Pharmacological Protein Inactivation by Folding Intermediate Targeting (PPI-FIT), è reso possibile da algoritmi computazionali che consentono la completa ricostruzione atomistica dei processi di folding e misfolding dei polipeptidi.¹ Abbiamo applicato PPI-FIT alla proteina prionica cellulare (PrP), un fattore coinvolto in condizioni neurodegenerative trasmissibili note come malattie da prioni, e identificato SM875, una piccola molecola in grado di sopprimere in modo dose-dipendente l'espressione della proteina in diverse cellule.² Lo studente selezionato sarà direttamente coinvolto in un progetto volto a perseguire l'ottimizzazione chimica e la validazione sperimentale dei derivati SM875, con il preciso obiettivo di valutare le potenzialità terapeutiche di questa nuova classe di composti anti-prionici.

Pubblicazioni correlate:

1. Spagnolli, G. et al. PLoS Pathog 15, e1007864, doi:10.1371/journal.ppat.1007864 (2019).
2. Spagnolli G. et al. Comune Biol. 2021 gennaio 12;4(1):62. doi: 10.1038/s42003-020-01585-x..

Ideal candidate (skills and competencies):

We are looking for someone enthusiastic and passionate about science, with a strong interest in understanding the molecular mechanisms underlying protein misfolding and their role in neurodegenerative disorders. The ideal



UNIVERSITÀ
DI TRENTO



Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata - CIBIO
Corso di Dottorato in Scienze Biomolecolari

candidate will possess a background in chemistry, biophysics, biochemistry and/or cellular biology. Proficiency in both spoken and written English is a requirement (Ph.D. courses at Dept. CIBIO are entirely in English).

Candidato/a ideale:

Cerchiamo una persona entusiasta e appassionata della scienza, con un forte interesse a comprendere i meccanismi molecolari alla base del misfolding delle proteine e il loro ruolo nei disturbi neurodegenerativi. Il candidato ideale possiede un background in chimica, biofisica, biochimica e/o biologia cellulare. La conoscenza della lingua inglese sia parlata che scritta è un requisito (i corsi di dottorato al Dip. CIBIO sono interamente in inglese).



Corso di dottorato in Scienze Biomolecolari

PhD in Biomolecular Sciences

Ciclo 37 / Cycle 37

A. Y. 2021-2022

Posti riservati a dipendenti di imprese impegnati in qualificata attività di ricerca e sviluppo

Positions reserved to employees of partner companies engaged in highly qualified research activities

Position AE

Design, generation and validation of novel immunocytokine products for the treatment of cancer and other diseases

Funded by: Philochem AG - www.philochem.ch

Principal Investigator: **Roberto De Luca** (roberto.deluca@philochem.ch)

Most of the drugs currently on the market are administered systemically. However, this administration route exposes the whole body to these therapeutic agents and can therefore cause severe side effects, often due to the uptake of the drug by healthy organs. This disadvantage is a particular problem for cancer patients, since they are exposed to these chemicals, leading to severe off-targets effects. In addition, the accumulation of those drugs at the tumor site is especially poor due to the high interstitial pressure in the tumor environment [Jain, R.K., (1987); Bosslet, K., et al., (1998)].

Therefore, the development of targeted therapies remains one of the most challenging fields in cancer drug discovery. An attractive anticancer strategy consists of the targeted delivery of bioactive compounds to the tumor environments using ligands that are specific to tumor-associated antigens. Such an approach improves the efficacy of the drug through increased local concentrations at the site of disease and reduces its side effects, leading to a better therapeutic index of the drug. Both the identification of pathology-associated antigens, or targets, and the development of binding molecules such as antibodies, peptides and small organic molecules are crucial steps towards the development of ligand-based targeted therapies [Neri, D., Bicknell R., (2005)].

Conventional antibody-based cancer therapy relies on the use of intact immunoglobulins, usually in the IgG format [Walsh, G., (2014)]. Antibodies specific to immune checkpoints (CTLA-4 and PD-1) are an excellent example of this class of therapeutic products, for instance, Ipilimumab (anti-CTLA-4) and Nivolumab (anti-PD-1) have been approved by FDA for the treatment of patients with different malignancies [Larkin, J., et al., (2015)].

Cytokines are molecules able to modulate the activity of the immune system, indeed some cytokine products have gained marketing authorization for the treatment of cancer. To improve the therapeutic index of cytokine payloads, the generation of fusion proteins with antibodies specific to tumor associated antigens has been proposed. Antibody-cytokine fusion proteins ("immunocytokines") represent an emerging class of biopharmaceutical products [Pasche, N., et al., (2012); Hess, C., et al., (2014)].

Antibody-cytokine fusion proteins ("immunocytokines") represent a special class of armed antibodies, in which a tumor targeting immunoglobulin (or a fragment thereof) is fused with a cytokine payload [Pasche, N., et al., (2012)]. Several cytokines have been conjugated to antibodies and used as targeted products to increase the therapeutic activity of the cytokine payload at the site of disease. Based on excellent preclinical results, some of these products have entered clinical trials.

The aim of the PhD project is the generation of novel antibody-based therapeutics for cancer treatment and other diseases. The successful candidate will design, produce, and purify, using standard and advanced biomolecular procedures, prototypes, which will be tested both in vitro and in vivo. The student will be trained to:

- Design and plan scientific project related to R&D of new targeted biopharmaceutical
- Scientific presentation and communication.
- Write scientific articles and publish on peer-reviewed scientific journals.

Research location: SWITZERLAND



Position BE

Discovery, generation and characterization of novel antibody-cytokine fusion proteins with modulatory anti-cancer immunity properties

Funded by: Philochem AG - www.philochem.ch

Principal Investigator: **Sheila Dakhel Plaza** (Sheila.dakhel@philochem.ch)

Cytokines are small proteins acting as immunomodulators in various physiological processes and that have considerable clinical potential as anticancer agents [Lee et al. 2011; Dranoff et al. 2004] or to suppress inflammatory and autoimmune conditions [Moudgil et al. 2011]. Recombinant cytokine products on the market include interleukin-2 (IL-2) (Proleukin), IL-11 (Neumega), tumor necrosis factor (TNF; Beromun), interferon (IFN)- α (Roferon A, Intron A), IFN- β (Avonex, Rebif, Betaseron), IFN- γ (Actimmune), granulocyte colony-stimulating factor (Neupogen), and granulocyte macrophage colony-stimulating factor (Leukine). However, the medical use has been hampered by their intrinsic toxicity, when systemically administered, showing severe side effects like fever and chills, hypotension, fatigue and vascular leak syndrome [Dutcher et al. 2014; Quesada et al. 1986; Zaidi et al. 2011; Lasek et al. 2014]. This might be due to the fact that cytokines may exert biological activity in the sub-nanomolar concentration range limiting the maximum tolerated amount of the cytokine by a patient [Baldo et al. 2014].

One strategy to achieve higher therapeutic concentration of the cytokine at the site of the disease is by targeting the active payload and therefore decreasing systemic toxicity of the treatment. To this purpose, therapeutic proteins (termed immunocytokines) featuring cytokines fused tumor-homing antibodies have been generated and extensively tested in preclinical and clinical settings. In essence, the antibody moiety drives the selective accumulation of the payload to the site of the disease and help sparing healthy organs.

A valuable approach to decrease the toxicity of therapeutic cytokines foresees the fusion of these active moieties to a tumor-homing antibody, which drives the selective accumulation of the payload to the site of the disease while sparing healthy organs. Many preclinical and clinical studies have been performed to evaluate the anti-tumor effect of immunocytokines, both as monotherapy and in combination with other treatments, such as conventional chemotherapy [Hemmerle et al. 2013], antibodies [Schliemann et al. 2009], radiation [Van den Heuvel et al. 2015], immune check-point inhibitors [Zappasodi et al. 2018] and other immunocytokines [Gillies et al. 2005; Schwager et al. 2013] for the treatment of various types of malignancies.

The aim of the PhD project is the generation of novel antibody-based therapeutics for cancer treatment and other diseases. The successful candidate will design, produce, and purify, using standard and advanced biomolecular procedures, prototypes, which will be tested both in vitro and in vivo. The student will be trained to:

- Design and plan scientific project related to R&D of new targeted biopharmaceutical
- Scientific presentation and communication.
- Write scientific articles and publish on peer-reviewed scientific journals.

Research location: SWITZERLAND

Position CE

New technologies to map RNA modifications genome-wide

Funded by: Marie Skłodowska-Curie ITN ROPES - CUP E62F20000270005

Principal Investigator: **Immagine Biotechnology Srl** - (mclamer@immaginabiotech.com)

Descrizione disponibile nell'Allegato 3 - Description available in Attachment 3