

## **PhD project 1/PhD Progetto 1**

### - Title of the PhD project

Establishment of CRISPR/Cas9-based murine models to study the impact of genetic lesions and microenvironmental signals in chronic lymphocytic leukemia

### - Titolo del progetto PhD

Generazione di modelli murini basati su CRISPR/Cas9 per studiare l'impatto delle lesioni genetiche e dei segnali del microambiente nella leucemia linfatica cronica

### - Brief abstract of the PhD project

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a common B cell malignancy characterized by the progressive accumulation of autoreactive B lymphocytes. The disease is driven by signals generated by B cell receptor and other microenvironmental stimuli that interact with various recurrent genetic lesions. The majority of the genetic lesions are relatively infrequent and their functional role and clinical relevance are still unknown. The overall goal of this project is to understand the relative contribution of selected genetic lesions during the oncogenic process and their impact on CLL progression and treatment response. These questions will be addressed by introducing patient-specific mutations in B cells derived from a transgenic murine model of CLL. We have recently developed a CRISPR/Cas9-based procedure that allows for efficient introduction of such genetic lesions, both singularly and in combination. The candidate will investigate how these genetic lesions cooperate with each other and with various microenvironmental signals during the oncogenic process and will test rational drug combinations that target these lesions.

### - Breve descrizione del progetto

La Leucemia Linfatica Cronica (LLC) è una neoplasia comune caratterizzata dall'accumulo progressivo di linfociti B autoreattivi. La malattia è guidata da segnali generati dal recettore delle cellule B (BCR) e altri stimoli del microambiente che interagiscono con le diverse lesioni genetiche ricorrenti. La maggioranza delle lesioni genetiche sono relativamente infrequenti e il loro ruolo funzionale e la rilevanza clinica sono ancora ignoti. Lo scopo generale di questo progetto consiste nel comprendere il contributo relativo di specifiche lesioni genetiche durante il processo oncogenetico e valutare il loro impatto sulla progressione della CLL e la risposta al trattamento farmacologico. Questi interrogativi verranno risolti attraverso l'introduzione di mutazioni paziente-specifiche nelle cellule B derivate da un modello murino trasgenico di LLC. Abbiamo recentemente sviluppato una procedura basata su CRISPR/Cas9 che permette una introduzione efficiente delle suddette

lesioni genetiche, sia singolarmente che in combinazione. Il candidato investigherà come queste lesioni genetiche cooperano tra di loro e con i vari segnali del microambiente durante il processo oncogenetico e testerà combinazioni razionali di farmaci che abbiano come bersaglio queste specifiche lesioni.

- Brief description of the ideal candidate (skills and competencies)

The ideal candidate should have a strong background in cell and molecular biology and prior experience with primary hematopoietic cell cultures, flow cytometry, fluorescence microscopy, Western Blotting and Real Time PCR. Given the international framework of the institution, strong written and verbal communications skills in English are essential. Prior research experience in the field of hematological malignancies or cancer research will be considered an asset.

- Breve descrizione del candidato ideale

Il candidato ideale dovrebbe avere un solido background nella biologia cellulare e molecolare e una pregressa esperienza con colture di cellule ematopoietiche primarie, citofluorimetria a flusso, immunofluorescenza, Western Blotting e Real Time PCR. Dato il carattere internazionale dell'istituto, è essenziale una solida conoscenza dell'inglese scritto e parlato. Precedenti esperienze di ricerca nel campo dell'oncologia ematologica o nella ricerca sul cancro saranno considerate come un valore aggiunto.