



Corso di dottorato in Scienze Biomolecolari
PhD in Biomolecular Sciences
Ciclo 42 / Cycle 42
A.Y. 2026-2027

Borse a tematica vincolata / Reserved scholarships and fellowships

Borse aggiuntive / Additional places with scholarship

J	Regolazione post-trascrizionale e metabolica degli immune checkpoint nelle cellule Natural Killer nelle neoplasie ematologiche / <i>Post-transcriptional and metabolic regulation of immune checkpoints in Natural Killer cells in hematological malignancies</i>
K	Determinanti molecolari dell'amiloidogenicità delle catene leggere delle immunoglobuline: dalla predizione computazionale alla validazione sperimentale e all'identificazione di bersagli terapeutici (PROGETTO PRIMAL) / <i>Molecular determinants of immunoglobulin light chain's amyloid potential: from computational prediction to experimental validation and identification of therapeutic targets (PRIMAL PROJECT)</i>



Scholarship J

Post-transcriptional and metabolic regulation of immune checkpoints in Natural Killer cells in hematological malignancies

Regolazione post-trascrizionale e metabolica degli immune checkpoint nelle cellule Natural Killer nelle neoplasie ematologiche

Funded by: University of Trento – Department CIBIO - AIL RBP-NK Provenzani - CUP E63C26000970007
Laboratory of Genomic Screening (<https://www.cibio.unitn.it/89/laboratory-of-genomic-screening>)

Principal Investigator: Alessandro Provenzani (alessandro.provenzani@unitn.it)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Immunotherapy has been a constantly evolving field in recent years. The discovery of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 immune checkpoint blockade as effective therapeutic strategies has revolutionized cancer treatment. As the field moves forward, several additional immune checkpoints are emerging as key regulators of anti-tumor immunity, making it crucial to further characterize the biological mechanisms underlying their expression and regulation in the immune-cancer setting. Immune checkpoints are inhibitory molecules frequently upregulated on immune cells within the tumor microenvironment, where they contribute to the suppression of anti-tumor immune responses. In particular, their expression on Natural Killer cells can impair NK-mediated cytotoxicity and favor immune evasion by malignant cells. However, the molecular mechanisms controlling immune checkpoint expression in Natural Killer cells, especially in the context of hematological malignancies, are still not completely understood. We will investigate the regulatory mechanisms controlling the expression of selected immune checkpoints expressed in Natural Killer cells, including TIGIT, LAG-3, TIM-3 and NKG2A. In particular, the project will focus on the role of RNA Binding Proteins as post-transcriptional regulators of immune checkpoint expression, aiming to identify both positive and negative RBP-mediated regulatory pathways in NK cells. In addition, the project will explore the metabolic mechanisms contributing to immune checkpoint modulation in NK cells. By characterizing how metabolic cues and changes in the hematological tumor microenvironment influence immune checkpoint mRNA and protein expression, this work aims to provide a broader understanding of the molecular and metabolic control of NK cell inhibitory pathways. These findings could be exploited in NK cell-hematological malignancy coculture settings to modulate immune checkpoint expression and improve NK cell cytotoxicity against malignant blood cells.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

L'immunoterapia è stata un campo in costante evoluzione negli ultimi anni. La scoperta del blocco degli immune checkpoint PD-1/PD-L1 e CTLA-4 come strategie terapeutiche efficaci ha rivoluzionato il trattamento del cancro. Con il progredire del settore, diversi immune checkpoint aggiuntivi stanno emergendo come regolatori chiave dell'immunità antitumorale, rendendo cruciale caratterizzare ulteriormente i meccanismi biologici alla base della loro espressione e regolazione nel contesto immuno-oncologico. Gli immune checkpoint sono molecole inibitorie frequentemente sovraesprese sulle cellule immunitarie all'interno del microambiente tumorale, dove contribuiscono alla soppressione delle risposte immunitarie antitumorali. In particolare, la loro espressione sulle cellule Natural Killer può compromettere la citotossicità mediata dalle NK e favorire l'evasione immunitaria da parte delle cellule maligne. Tuttavia, i meccanismi molecolari che controllano l'espressione degli immune checkpoint nelle cellule Natural Killer, soprattutto nel contesto delle neoplasie ematologiche, non sono ancora completamente compresi. Nel progetto verranno studiati i meccanismi regolatori che controllano l'espressione di specifici immune checkpoint espressi nelle cellule Natural Killer, tra cui TIGIT, LAG-3, TIM-3 e NKG2A. In particolare, il progetto si concentrerà sul ruolo delle RNA Binding Proteins come regolatori post-trascrizionali dell'espressione degli immune checkpoint, con l'obiettivo di identificare vie regolatorie mediate da RBP sia positive sia negative nelle cellule NK. Inoltre, il progetto esplorerà i meccanismi metabolici che contribuiscono alla modulazione degli immune checkpoint nelle cellule NK. Attraverso la caratterizzazione di come segnali metabolici e cambiamenti nel microambiente tumorale ematologico influenzino l'espressione di mRNA e proteine degli immune checkpoint, questo lavoro mira a fornire una comprensione più ampia del controllo molecolare e metabolico delle vie inibitorie delle cellule NK. Questi risultati potrebbero essere sfruttati in sistemi di co-cultura tra cellule NK e neoplasie ematologiche per modulare l'espressione degli immune checkpoint e migliorare la citotossicità delle cellule NK contro le cellule ematologiche maligne.

Candidate's profile (skills and competencies)

Degree in Biology, Biotechnology or Pharmaceutical Chemistry.

Preferred expertise: previous experience with CRISPR/Cas9 screening and genetic manipulation of NK cells, and previous work in the field of immunotherapy.

Mandatory expertise: basic techniques of molecular biology (PCR, gene cloning and western blotting) and of cell biology (cell culturing, phenotypic assays).

Profilo del/la candidato/a

Laurea in Biologia, Biotecnologie o Chimica Farmaceutica.



Competenze preferenziali: esperienza pregressa con screening CRISPR/Cas9 e manipolazione genetica di cellule NK, nonché esperienza nel campo dell'immunoterapia.
Competenze obbligatorie: tecniche di base di biologia molecolare (PCR, clonaggio genico e western blot) e di biologia cellulare (colture cellulari, saggi fenotipici).

Scholarship K

Molecular determinants of immunoglobulin light chain's amyloid potential: from computational prediction to experimental validation and identification of therapeutic targets (PRIMAL PROJECT)

Determinanti molecolari dell'amiloidogenicità delle catene leggere delle immunoglobuline: dalla predizione computazionale alla validazione sperimentale e all'identificazione di bersagli terapeutici (PROGETTO PRIMAL)

Funded by: University of Trento – Department CIBIO – AIL PRIMAL Racanelli - CUP E63C26000970007

Principal Investigator: Vito Racanelli (<https://webapps.unitn.it/du/it/Persona/PER0264996/Pubblicazioni>)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Light chain (AL) amyloidosis is caused by the misfolding and aggregation of monoclonal immunoglobulin light chains (LCs), with organ toxicity — particularly cardiac — representing the main prognostic determinant. An unresolved issue in its pathogenesis is that monoclonal LC overproduction alone does not predict disease, and that the molecular determinants of cardiotoxicity remain confounded: in patient-derived LCs, the propensity to form fibrils (cross- β structure), the conformational dynamics of the native state, and the toxicity of soluble species tend to covary, making their dissection impossible. Moreover, organ toxicity appears dissociated from mature fibrillar deposition, pointing to a role for soluble pre-fibrillar species whose identity remains debated.

The project proposes to employ a generative model of LC sequences as a tool to explore regions of molecular space that are rare in nature, yielding synthetic chains in which the fibrillogenic and conformational properties are decoupled. The generated sequences, produced as full-length dimers, will be characterised along independent, parallelisable axes — Thioflavin T kinetics for fibrillation, and limited proteolysis susceptibility as a proxy for interface dynamics/accessibility — and organised in a factorial design. The mode of damage will be explored through a two-tier toxicity model (economical high-throughput screening followed by confirmation on human iPSC-derived cardiomyocytes for selected candidates), with calibration against well-characterised reference LCs.

The aim is mechanistic: to establish which process drives cardiotoxicity, distinguishing the contribution of fibrillation from that of conformational dynamics, and to generate a panel of validated, known-phenotype synthetic chains as a basis for the subsequent mapping of the structural domains and residues involved. The project integrates computational biology, biophysics, and translational medicine, and lends itself to collaboration with national reference centres for amyloidosis.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

L'amiloidosi a catene leggere (AL) è causata dal misfolding e dall'aggregazione di catene leggere immunoglobuliniche (LC) monoclonali, con tossicità d'organo — in particolare cardiaca — che rappresenta il principale determinante prognostico. Un nodo irrisolto della patogenesi è che la sola sovrapproduzione di LC monoclonale non predice la malattia, e che i determinanti molecolari della cardiotoxicità restano confusi: nelle LC dei pazienti, la propensione a formare fibrille (struttura cross- β), la dinamica conformazionale dello stato nativo e la tossicità delle specie solubili tendono a covariare, rendendone impossibile la dissezione. Inoltre la tossicità d'organo appare dissociata dalla deposizione fibrillare matura, suggerendo un ruolo delle specie solubili pre-fibrillari la cui identità resta dibattuta.

Il progetto propone di impiegare un modello generativo di sequenze di LC come strumento per esplorare regioni dello spazio molecolare rare in natura, ottenendo catene sintetiche in cui le proprietà fibrillogenica e conformazionale risultino disaccoppiate. Le sequenze generate, prodotte come dimero full-length, saranno caratterizzate lungo assi indipendenti e parallelizzabili — cinetica di Thioflavina T per la fibrillazione, suscettibilità alla proteolisi limitata come proxy della dinamica/accessibilità delle interfacce — e organizzate in un disegno fattoriale. La modalità del danno sarà esplorata con un modello di tossicità a due livelli (screening economico ad alto throughput e conferma su cardiomiociti umani derivati da iPSC sui candidati selezionati), con calibrazione su LC di riferimento ben caratterizzate.

L'obiettivo è meccanicistico: stabilire quale processo guidi la cardiotoxicità, distinguendo il contributo della fibrillazione da quello della dinamica conformazionale, e generare un panel di catene sintetiche validate e a fenotipo noto come base per il successivo mappaggio dei domini e residui strutturali determinanti. Il progetto integra competenze di biologia computazionale, biofisica e medicina traslazionale, e si presta a collaborazioni con i centri di riferimento nazionali per l'amiloidosi.

Candidate's profile (skills and competencies)



Background in biological, biotechnological, biochemical, pharmaceutical, medical, or related disciplines, with solid laboratory experience. Hands-on skills in molecular biology and protein biochemistry are required. Preferential (although not mandatory) qualifications include experience with aggregation and protein-characterisation assays, familiarity with cellular and/or toxicity models, and knowledge of structural biophysics. An aptitude for interdisciplinary work and an interest in engaging with the computational component of the project (computational biology, generative models) are welcome, although advanced programming skills are not required. Experimental autonomy, methodological rigour, problem-solving skills, and a good command of scientific English will be regarded favorably.

Profilo del/la candidato/a

Formazione in discipline biologiche, biotecnologiche, biochimiche, farmaceutiche, mediche o affini, con solida esperienza di laboratorio. Sono richieste competenze pratiche in biologia molecolare e biochimica delle proteine. Costituiscono titolo preferenziale (ma non requisito necessario) esperienza con saggi di aggregazione e caratterizzazione proteica, familiarità con modelli cellulari e/o di tossicità, e conoscenze di biofisica strutturale. È gradita una predisposizione al lavoro interdisciplinare e l'interesse a interfacciarsi con la componente computazionale del progetto (biologia computazionale, modelli generativi), pur senza che siano richieste competenze avanzate di programmazione. Si valuteranno positivamente autonomia sperimentale, rigore metodologico, capacità di problem solving e buona padronanza dell'inglese scientifico.