

ALLEGATO 1 / ANNEX 1

Corso di Dottorato in Complex Systems for Quantitative Biomedicine

PhD Programme in Complex Systems for Quantitative Biomedicine

Coordinatore / Coordinator	Prof. Enzo MEDICO
Email Coordinatore/Coordinator's email	enzo.medico@unito.it
Dipartimento / Department	Oncologia / <i>Oncology</i>
Durata Corso di Dottorato / Programme Length	3 anni / 3 years
Sito web Corso di Dottorato / Programme website	https://phd-csqb.campusnet.unito.it/do/home.pl
Strutture / Departments involved in the PhD programme	<p>Dipartimento di Fisica, Dipartimento di Oncologia, Dipartimento di Scienze della Vita e Biologia dei Sistemi, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Dipartimento di Informatica, Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Dipartimento di Scienze Mediche, Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Dipartimento di Matematica "Giuseppe Peano", Politecnico di Torino.</p> <p>/</p> <p><i>Department of Physics, Department of Oncology, Department of Life Science and Systems Biology, Department of Clinical and Biological Science, Department of Computer Science, Department of Molecular Biotechnology and Health Science, Department of Pharmaceutical Science and Technology, Department of Clinical Science, Department of Neuroscience "Rita Levi Montalcini", Department of Mathematics "Giuseppe Peano", Polytechnic of Turin</i></p>

BORSE D.M. 351/2022 - PERCORSI DEDICATI

**TRANSIZIONI DIGITALI E AMBIENTALI (M4C1 – Inv. 3.4) e RICERCA PNRR,
PUBBLICA AMMINISTRAZIONE, PATRIMONIO CULTURALE (M4C1 – Inv. 4.1)**

D.M. 351/2022 SCHOLARSHIPS

**DIGITAL AND ENVIRONMENTAL TRANSITIONS (M4C1 – Inv. 3.4) AND PUBLIC
ADMINISTRATION AND CULTURAL HERITAGE (PNRR FUNDED RESEARCH - M4C1
– Inv. 4.1)**

Posti disponibili / Positions offered by the PhD Programme

n. 1 posto con borsa D.M. 351/2022 (M4C1 – Inv. 4.1) / Ricerca PNRR
n. 1 PhD scholarship D.M. 351/2022 (M4C1 – Inv. 4.1) / PNRR Research

*I documenti richiesti possono essere prodotti in inglese o italiano/
The required documents can be provided in English or Italian*

MODALITÀ' DI AMMISSIONE

(titoli incluso progetto di ricerca + colloquio) /

ADMISSION PROCEDURE

(qualifications, including research project + interview)

	Punteggio massimo / Score max	Informazioni/ Documentazione per la candidatura Information/ Application documents
TITOLI / QUALIFICATIONS	40	
CV	15	CV redatto come da modello (allegato 2) / CV as per template (annex 2) Includere le pubblicazioni da caricare su piattaforma domanda (massimo 2) / Including publications to be uploaded on application platform (max 2)
Progetto di Ricerca / Research Project	25	Il Progetto di Ricerca deve essere scelto tra quelli proposti nella lista / The research project must be selected from the list
Soglia minima per l'accesso al colloquio/ Threshold to be admitted to the interview	25	Il Progetto di Ricerca deve essere scelto tra quelli proposti nella lista / The research project must be selected from the list Va allegato documento in inglese di massimo 8000 caratteri spazi inclusi, contenente le seguenti sezioni:

		<p>I. (4000 caratteri): Progetto, con stato dell'arte, obiettivi, piano sperimentale, metodi, risultati attesi, bibliografia;</p> <p>II. (3000 caratteri): una breve lettera motivazionale;</p> <p>III. (1000 caratteri): un breve riassunto della tesi magistrale.</p> <p><i>Please provide a document in English of maximum 8000 characters including spaces, containing the following sections:</i></p> <p><i>I. (4000 characters): The project, with: state of the art, objectives, plan, methods, expected results, bibliography;</i></p> <p><i>II. (3000 characters): a short motivational letter;</i></p> <p><i>III. (1000 characters): a short summary of the master thesis.</i></p>
COLLOQUIO / INTERVIEW	60	Il colloquio verterà sugli argomenti del progetto di ricerca / <i>The interview will focus on the research project</i>
Soglia minima per il superamento del colloquio / <i>Threshold to pass the interview</i>	40	

**Titoli dei progetti di ricerca abbinati a borse: DM 351 (M4C1 – Inv. 4.1)
Dottorato di Ricerca in Complex Systems for Quantitative Biomedicine**

***Research Topics bound to scholarships: DM 351 (M4C1 – Inv. 4.1)
PhD Programme in Complex Systems for Quantitative Biomedicine***

Per maggiori informazioni, contattare il referente scientifico / For any further information concerning the research topics, please, contact the supervisor.

Progetto n. 1 / Project n. 1	
Titolo Progetto/ Research Topic	Analisi delle interazioni tra microambiente tumorale - canali del Ca ²⁺ nella progressione del PDAC / <i>Deciphering Tumor microenvironmental triggers and Ca²⁺ channels crosstalk in PDAC progression</i>
Referente scientifico / Scientific Director	Alessandra Fiorio Pla

Progetto n. 1 / Project n. 1	
Lingua progetto/ Project language	Inglese / English
Descrizione sintetica / Abstract	<p>La prognosi dell'adenocarcinoma duttale del pancreas (PDAC) è estremamente sfavorevole, con tassi di sopravvivenza a 5 anni solo dell'8% per i pazienti PDAC (in Europa). La prognosi sfavorevole deriva dal fallimento terapeutico dovuto al suo comportamento metastatico aggressivo e alla diagnosi tardiva. Nonostante l'intensa attività di ricerca, il PDAC è ancora uno dei tumori più aggressivi e intrattabili. Nuovi approcci terapeutici sperimentali rimangono quindi urgenti per il trattamento e la diagnosi del PDAC. Uno dei fattori più importanti che ne determinano l'esito negativo è il microambiente tumorale (TME) estremamente ipovascolarizzato, caratterizzato da particolari proprietà fisico-chimiche, tra cui abbondanti quantità di proteine della matrice extracellulare (ECM) all'interno del tumore (desmoplasia) e un microambiente altamente acido e ipossico. L'eccessiva produzione di una ECM rigida ha un forte impatto sulle proprietà meccaniche del PDAC, che a sua volta si ripercuote sulle cellule tumorali (stroma). In questo contesto, i canali del Ca²⁺ rappresentano dei candidati target ideali grazie alla loro capacità di integrare i segnali provenienti dal TME. I canali del Ca²⁺ sono infatti mecano-sensori e le alterazioni dell'omeostasi del Ca²⁺ e dell'espressione dei canali del Ca²⁺ nella progressione del cancro e nella vascolarizzazione sono state ampiamente riportate da diversi gruppi, tra cui il nostro. Le evidenze emergenti indicano che ciò è particolarmente rilevante nel cancro, compreso il PDAC. Questi risultati hanno portato a considerare lo sviluppo e la progressione del cancro come una forma speciale di "canalopatia". L'obiettivo principale del presente progetto è quello di decifrare il crosstalk tra lo stress meccanico del TME e la segnalazione del Ca²⁺ nel PDAC al fine di (i) progredire nella conoscenza dei meccanismi di segnalazione stroma/tumore alla base della progressione del PDAC e (ii) progettare terapie combinate più efficaci per superare la chemioresistenza.</p> <p><i>The prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is extremely poor with 5-year survival rates of only 8% for European PDAC patients. The poor prognosis results from therapeutic failure due to its aggressive metastatic behavior and late diagnosis. Despite intensive research, PDAC is still one of the most aggressive and intractable cancers. New experimental therapeutical approaches remain therefore urgent for the treatment and/diagnosis of PDAC. One of the most prominent factors determining its very poor outcome is the extremely hypovascularized tumor microenvironment (TME) characterized by special physical-chemical properties including abundant amounts of extracellular matrix (ECM) proteins within the tumor (desmoplasia) and a highly acidic and hypoxic microenvironment. The excessive production of a stiff ECM has a major impact on the mechanical properties of PDAC which in turn feeds back onto the tumor (stroma) cells. In this context, Ca²⁺ channels represent ideal target candidates due to their ability to integrate signals from the TME. Ca²⁺ channels are indeed mechano-sensors and alterations in Ca²⁺ homeostasis and Ca²⁺ channel expression in cancer progression and vascularization have been extensively reported by several groups including our group. Emerging evidence indicates that this is particularly relevant in cancer, including PDAC. These results gave rise to consider cancer development and</i></p>

Progetto n. 1 / Project n. 1	
	<p><i>progression as a special form of "channelopathy". The main objective of the present project is to decipher the crosstalk between TME mechanical stress and Ca²⁺ signalling in PDAC in order to (i) advance in the knowledge of stroma/tumor signaling mechanisms underlying PDAC progression and (ii) design more effective combination therapies overcoming chemoresistance.</i></p>
<p>Coerenza con aree tematiche PNRR e PNR / Consistency with PNRR and PNR thematic areas</p>	<p>Il progetto è coerente con il PNRR, Missione 4, componente 1 “Potenziamento dell’offerta dei servizi di istruzione: dagli asili nido all’Università” - Investimento 3.4 “Didattica e competenze universitarie avanzate” e Investimento 4.1 “Estensione del numero di dottorati di ricerca e dottorati innovativi per la pubblica amministrazione e il patrimonio culturale”.</p> <p>Per quanto riguarda il PNR il progetto risponde alla priorità del PNR “consolidamento della ricerca fondamentale”. In questo contesto di particolare interesse è la cura della formazione: perseguire la relazione tra la ricerca e l’educazione è necessario per generare nella popolazione la capacità di produrre ricercatrici e ricercatori e di identificarne il valore. Il riconoscimento generale del valore culturale della scienza discende oltre che dagli evidenti effetti sulla società, dalla capacità di comprendere la sua sfida alle convenzioni e alle verità date per assodate. Il presente progetto soddisfa il criterio di internazionalizzazione in quanto prevede un soggiorno di 6 mesi all’estero presso (Università di Saragoza)</p> <p>Più nel dettaglio, il progetto si inserisce nell’ambito 1 “Salute” principalmente nell’ambito dell’oncologia (ambito 2 articolazione 1).</p> <p>Il progetto è focalizzato sullo studio dei meccanismi responsabili delle correnti ioniche transmembrana e alla mappatura del network funzionale delle relative proteine-canale che caratterizzano le diverse fasi della progressione tumorale, al fine di ideare nuove strategie terapeutiche basate sul “targeting” di specifici canali ionici.</p> <p>Il contributo di canali e trasportatori nel contesto di malattie multifattoriali come il cancro, malattie degenerative e cardiovascolari è infatti supportato da diverse evidenze sperimentali, così come mutazioni geniche di canali e/o trasportatori sono alla base di molteplici patologie identificate come canalopatie. La caratterizzazione fenotipica dei canali ionici espressi nei tumori e la parallela ricerca di mutazioni e polimorfismi a livello genetico possono quindi assumere un ruolo chiave nella comprensione delle risposte individuali ai trattamenti, contribuendo a favorire la nascita di nuovi percorsi di diagnosi e terapia di precisione.</p> <p>Il targeting dei canali ionici e/o dei meccanismi di trasporto e comunicazione da essi sottesi può inoltre rappresentare il punto di partenza per la realizzazione di una teranostica di precisione basata sull’uso di nanovettori fotoattivabili nello spettro dell’infrarosso (NIR) in grado di coniugare proprietà di imaging diagnostico con un elevato potenziale terapeutico.</p> <p>Lo studio del trasportoma viene affrontato utilizzando tecniche di omica (in particolare trascrittomica), piattaforme bioinformatiche per l’analisi dati e ulteriori strumenti di biologia computazionale per l’analisi dei segnali. In parallelo l’indagine funzionale viene condotta tramite tecniche avanzate di ion imaging del calcio e del pH intracellulare per misure di concentrazioni citosoliche o relative a specifici compartimenti subcellulari e applicabili sia a sistemi biologici planari che 3D (organoidi e colture su scaffold di matrice</p>

Progetto n. 1 / Project n. 1

extracellulare).

The project is consistent with the PNRR, Mission 4, Component 1 'Strengthening the supply of education services: from kindergartens to universities' - Investment 3.4 'Advanced university teaching and skills' and Investment 4.1 'Expanding the number of PhDs and innovative PhDs for public administration and cultural heritage'.

As far as the PNR is concerned, the project responds to the priority 'Consolidation of fundamental research'. In this context of particular interest is the focus on education: pursuing the relationship between research and education is necessary to generate in the population the ability to produce researchers and to identify their value. The general recognition of the cultural value of science derives not only from the obvious effects on society, from the ability to understand its challenge to conventions and taken-for-granted truths. This project fulfils the internationalisation criterion as it involves a 6-month stay abroad at (University of Zaragoza)

In more detail, the project fits into strand 1 'Health' mainly in the area of oncology (strand 2 articulation 1).

The project is focused on the study of the mechanisms responsible for transmembrane ionic currents and the mapping of the functional network of related protein-channels that characterise the different phases of tumour progression, in order to devise new therapeutic strategies based on the 'targeting' of specific ion channels.

The contribution of channels and transporters in the context of multifactorial diseases such as cancer, degenerative and cardiovascular diseases is indeed supported by several experimental evidences, just as gene mutations of channels and/or transporters underlie multiple pathologies identified as channelopathies. The phenotypic characterisation of ion channels expressed in tumours and the parallel search for mutations and polymorphisms at the genetic level can therefore play a key role in understanding individual responses to treatments, contributing to the emergence of new pathways for diagnosis and precision therapy.

The targeting of ion channels and/or the transport and communication mechanisms underlying them can also be the starting point for the realisation of precision theranostics based on the use of photo-activatable nanovectors in the infrared (NIR) spectrum that can combine diagnostic imaging properties with high therapeutic potential.

The study of the transportome is addressed using omics techniques (in particular transcriptomics), bioinformatics platforms for data analysis and additional computational biology tools for signal analysis. In parallel, functional investigation is conducted using advanced ion imaging techniques of intracellular calcium and pH for measurements of cytosolic or specific subcellular compartment concentrations and applicable to both planar and 3D biological systems (organoids and extracellular matrix scaffold cultures).