

**Documento aggiornato in data 26/06/2023
Correzioni o aggiornamenti sono riportati in rosso**

***Document updated on 26/06/2023
Amendments or updates are in red***

ALLEGATO 1 / ANNEX 1

**Corso di Dottorato in
Scienze Farmaceutiche e Biomolecolari**
***PhD Programme in
Pharmaceutical and Biomolecular Sciences***

Coordinatore / Coordinator	Prof. Roberta CAVALLI
Email Coordinatore/Coordinator's email	roberta.cavalli@unito.it
Dipartimento / Department	Scienza e Tecnologia del Farmaco
Durata Corso di Dottorato / Programme Length	3 anni / 3 years
Sito web Corso di Dottorato / Programme website	https://dott-sfb.campusnet.unito.it/do/home.pl
Data inizio attività / Programme start date	1° novembre 2023 / 1 st November 2023
Strutture / Departments	Dipartimento di Scienza e Tecnologia del Farmaco, Dipartimento di Scienze della Vita e Biologia dei Sistemi, Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute, Dipartimento di Chimica, Dipartimento Scienze Sanità Pubblica e Pediatriche, Dipartimento di Neuroscienze / <i>Departments: Drug Science and Technology, Life Sciences and System Biology, Biotechnology and Health Sciences, Chemistry, Public Health and Pediatrics, Neurosciences.</i>

<p>Totali posti disponibili: n. 18, di cui n. 2 posti con borsa riservati ai/lle laureati/e all'estero / Total number of available positions: no. 18, of which no. 2 with scholarship reserved to candidates holding a foreign degree</p>	
<p align="center">BORSE D.M. 117/2023</p> <p align="center">DOTTORATI INNOVATIVI CHE RISPONDANO AI BISOGNI DI INNOVAZIONE DELLE IMPRESSE (M4C2 I. 3.3)</p> <p align="center">PhD IN COOPERATION WITH INDUSTRIAL PARTNERS (M4C2 I. 3.3)</p>	
<p>N. 3 posti con borsa DM 117/2023 / No. 3 positions with D.M. 117/2023 scholarships¹</p>	<p>Di cui / Of which:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n. 3 borse M4C2 I. 3.3 (vincolata a progetto n. 1, 17 and 19 / no. 3 M4C2 I. 3.3 scholarships (bound to projects no. 1, 17 and 19)
<p align="center">BORSE D.M. 118/2023</p> <p align="center">TRANSIZIONI DIGITALI E AMBIENTALI (M4C1 I. 3.4) RICERCA PNRR , PUBBLICA AMMINISTRAZIONE E IL PATRIMONIO CULTURALE (M4C1 I. 4.1)</p> <p align="center">DIGITAL AND ENVIRONMENTAL TRANSITIONS (M4C1 I. 3.4) NRRP RESEARCH, PUBLIC ADMINISTRATION AND CULTURAL HERITAGE (M4C1 I. 4.1)</p>	
<p>N. 3 posti con borsa DM 118/2023 / No. 3 positions with D.M. 118/2023 scholarships²</p>	<p>Di cui / Of which:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n. 3 borse M4C1 I. 4.1 (vincolate a progetti n. 2, n. 3 e n. 18) / no. 3 M4C1 I. 4.1 scholarships (bound to projects no. 2, no. 3 and no. 18)
<p align="center">POSIZIONI ORDINARIE</p> <p align="center">STANDARD POSITIONS</p>	
<p>N. 10 posti con borsa di studio / No. 10 PhD scholarships³</p>	<p>Di cui / Of which:</p> <ul style="list-style-type: none"> - n. 9 borse di Ateneo / No. 9 PhD scholarships funded by the University of Torino; - n. 1 borsa finanziata dal Dipartimento di Biotecnologie Molecolari e Scienze per la Salute - DBMSS (progetto

¹ Si noti che le borse D.M. 117/2023 sono vincolate alla presentazione di progetti specifici, i cui titoli sono elencati al fondo del documento / Please, note that D.M. 117/2023 scholarships are bound to specific projects listed at the end of the sheet.

² Si noti che le borse D.M. 118/2023 sono vincolate alla presentazione di progetti specifici, i cui titoli sono elencati al fondo del documento / Please, note that D.M. 118/2023 scholarships are bound to specific projects listed at the end of the sheet. .

³ Eventuali borse aggiuntive e contratti di Apprendistato di Alta Formazione e Ricerca (Art. 45 D.lgs 81/2015), finanziati in tempi successivi alla pubblicazione del presente bando, saranno resi noti mediante pubblicazione sul [sito della Scuola di Dottorato](#), entro la data di scadenza del bando/Any additional scholarships and apprenticeship contracts (Legislative Decree no. 81/2015 art.45), which may become available after the publication of this Call, will be announced on the [Doctoral School website](#) until the Call's deadline.

	20) / no. 1 scholarship funded by <i>Department of Molecular Biotechnology and Health Sciences (bound to project no. 20).</i>
N. 2 posto riservato a dipendenti di impresa o enti pubblici / <i>no. 2 position reserved to employees from a private company or a public institution</i>	di cui: - n. 1 posto riservato a dipendenti dell'impresa ABEL NUTRACEUTICALS S.R.L. (abbinato a progetto n° 13) / <i>no. 1 position reserved to employees from the company ABEL NUTRACEUTICALS S.R.L. (bound to project no. 13);</i> - n. 1 posto riservato a dipendenti dell'impresa Bracco Imaging Spa (abbinato a progetto n° 16) / <i>no. 1 position reserved to employees from the company Bracco Imaging Spa (bound to project no. 16).</i>

***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)

	<i>Punteggio massimo / Score max</i>	<i>Informazioni/ Documentazione per la candidatura Information/ Application documents</i>
TITOLI / QUALIFICATIONS	40	
CV	15	CV redatto come da modello (allegato 2) / <i>CV as per template (annex 2)</i> Incluse le pubblicazioni da caricare su piattaforma domanda (massimo 2) / <i>Including publications to be uploaded on application platform (max 2)</i>
Progetto di Ricerca / <i>Research Project</i>	25	Il Progetto di Ricerca deve essere scelto tra quelli proposti nella lista e non deve superare le 400 parole (bibliografia esclusa) / <i>The research project must be selected from the list</i> Il candidato nel progetto deve sviluppare i seguenti punti: a) stato dell'arte; b) obiettivi del progetto;

		<p>c) risultati attesi; d) fattibilità e aricolazione nei 3 anni.</p> <p><i>/ The research project must be selected from the list and must comprise no more than 400 words (references excluded). The project should include:</i></p> <p>e) <i>the state of the art;</i> f) <i>the project goals</i> g) <i>the expected results;</i> h) <i>d)the feasibility and the organization in he 3 years</i></p>
Soglia minima per l'accesso al colloquio/ <i>Threshold to be admitted to the interview</i>	25	
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: D.M. 117 (M4C2 I. 3.3)
Dottorato di Ricerca in Scienze Farmaceutiche e Biomolecolari**

***Research Projects bound to scholarships: D.M. 117 (M4C2 I. 3.3)
PhD Programme in Pharmaceutical and Biomolecular Sciences***

Per maggiori informazioni, contattare il referente scientifico / For any further information concerning the research projects, please, contact the scientific director

Progetto n. 1 / Project n. 1	
Titolo Progetto/ Research Project	Ottimizzazione dello sviluppo di candidati farmaci ad attività antitumorale ed antiinfettiva in preparazione alla sperimentazione preclinica certificata /
Referente scientifico / Scientific Director	Prof. Marta Giorgis
Lingua progetto/ Project language	<i>Italiano o Inglese /Italian or English</i>
Descrizione sintetica / Abstract	<p>La presente proposta progettuale, che si inserisce nell'area delle Life Sciences Technologies delle Key Enabling Technologies, mira a supportare lo sviluppo di candidati farmaci con attività antitumorale e antiinfettiva. Il/la dottorando/a dovrà analizzare e ottimizzare le proprietà correlate alla sviluppabilità in campo farmaceutico di candidati farmaci in avanzato stato preclinico. Idealmente, affinché un candidato farmaco possa superare con successo le fasi di sperimentazione preclinica certificata ed arrivare quindi alla sperimentazione clinica, deve possedere numerosi requisiti: una struttura semplice ottenuta con uno schema di sintesi breve, proprietà chimico-fisiche appropriate, una buona solubilità in ambienti acquosi, una semplice formulabilità, alta selettività per il target molecolare, buona biodisponibilità, alta stabilità metabolica e ridotte complicazioni tossicologiche. Attraverso l'utilizzo di diversi sistemi in vitro ad alta efficienza il/la dottorando/a misurerà i principali parametri chimico fisici e mimerà il più possibile le interazioni tra le molecole candidate farmaco e i sistemi biologici presenti nell'uomo e negli animali utilizzati in laboratorio nelle fasi di sperimentazione preclinica. In base ai risultati ottenuti si passerà alla fase di ottimizzazione, in cui si cercheranno di migliorare le proprietà risultate non ottimali sia attraverso modifiche della struttura lead, sia utilizzando formulazioni più adeguate atte a migliorare la biodisponibilità della molecola. La scelta di un opportuno modello animale, che deve essere il più predittivo possibile degli effetti sull'uomo, rappresenta un punto fondamentale nell'avvicinamento alla fase clinica. Nel presente progetto verranno anche approfonditi tutti gli elementi necessari per mettere a punto protocolli di sperimentazione animale idonei. Questo lavoro di Ricerca permetterà di arrivare alla fase di sperimentazione preclinica certificata con struttura molecolare e protocolli ottimizzati, apportando vantaggi in termini di efficienza, per diminuzione di tempi e costi, di scelte etiche, in quanto si ottimizzerà il numero di animali utilizzati, e di probabilità di successo in vista della presentazione dell'IND (Investigational New Drug), necessaria per ottenere l'autorizzazione al passaggio alla sperimentazione sull'uomo. L'impresa ospitante, Drug Discovery and Clinic s.r.l. o DDC, è uno Spin-off</p>

	dell'Università di Torino la cui mission attuale è di portare alla sperimentazione clinica una sua molecola nel campo delle patologie tumorali o antivirali. Il presente progetto di dottorato è perfettamente in linea con la volontà di innovazione dell'azienda che intende acquisire nuove tecnologie e implementare le proprie competenze nell'ambito dello sviluppo preclinico, suo principale ambito di azione.
--	--

Progetto n. 17 / Project n. 17	
Titolo Progetto/ Research Project	Dalla ricerca di base alla "real world evidence": focus sulle strategie farmacologiche per le malattie metaboliche e infiammatorie / From basic research to real world evidence: focus on pharmacological strategies for metabolic and inflammatory diseases
Referente scientifico / Scientific Director	Prof. Elisa Benetti
Lingua progetto/ Project language	<i>Italiano o Inglese / Italian or English</i>
Descrizione sintetica / Abstract	<p>Lo scopo di questo progetto è quello di ottimizzare la ricerca nell'ambito delle malattie metaboliche e infiammatorie attraverso due approcci differenti ma complementari e sinergici.</p> <p>Da un lato la ricerca di base, con il fine di identificare nuovi target terapeutici e quindi nuove strategie farmacologiche per malattie che sono sempre più diffuse e impattanti nella nostra comunità. In particolare il focus del progetto saranno le malattie metaboliche ed infiammatorie, per le quali le strategie terapeutiche disponibili sono spesso scarse o, come nel caso del diabete di tipo 2, non consentono a tutti i pazienti di raggiungere il goal terapeutico, rendendo quindi la ricerca una necessità imprescindibile.</p> <p>Il secondo approccio riguarda la "real word evidence" (RWE), cioè l'evidenza derivante dall'elaborazione dei dati generati nella pratica clinica sui percorsi diagnostici terapeutici dopo l'immissione di un farmaco in commercio o semplicemente riferiti alla patologia da intendersi come diagnosi, impatto sociale, costo etc. Gli studi osservazionali sono da sempre importanti per valutare il setting di utilizzo delle terapie disponibili.</p> <p>E' però oggi chiaro che l'utilità della RWE non sia solo limitata a questo, perché un'accurata analisi dei dati ottenuti nel mondo reale fornisce anche preziose informazioni al fine di migliorarne l'appropriatezza d'uso. Inoltre, la RWE può avere importanti ricadute anche in fasi molto precoci dello sviluppo dei farmaci in quanto aiuta a disegnare studi che rispondano nel modo più aderente possibile ai bisogni dei pazienti e dei clinici</p> <p>Il potenziamento della ricerca di base e lo studio della <i>real word evidence</i> sono due aspetti essenziali al fine di rendere più efficace ed efficiente la presa in carico del paziente da parte del clinico e quindi potenziare la capacità di cura del nostro Sistema Sanitario. / The aim of this project is to optimize the research on metabolic and inflammatory diseases through two different but</p>

	<p>complementary and synergistic approaches.</p> <p>On the one hand, the basic research, aimed to identify new therapeutic targets/ new pharmacological strategies for diseases that are increasingly widespread and impacting in our community. In particular, the focus of the project will be the metabolic and inflammatory diseases, for which the available therapeutic strategies are often scarce or, as in the case of type 2 diabetes, do not allow all patients to reach the therapeutic goal, thus making the research an unavoidable necessity.</p> <p>The second approach concerns the "real word evidence" (RWE), i.e. the evidence deriving from the processing of data generated in clinical practice on therapeutic diagnostic pathways after a drug has been commercialized or simply referred to the pathology to be understood as a diagnosis , social impact, cost, etc. Observational studies have always been important to evaluate the setting for the use of available therapies.</p> <p>However, it is now clear that the utility of RWE is not only limited to this, because an accurate analysis of data obtained in the real world also provides valuable information in order to improve its appropriateness of use. Furthermore, RWE can have important implications even in very early stages of drug development as it helps to design studies that respond as closely as possible to the needs of patients and clinicians</p> <p>The strengthening of basic research and the study of real word evidence are two essential aspects in order to make the clinician's management of the patient more effective and efficient and therefore to enhance the treatment ability of our Health System.</p>
--	--

Progetto n. 19 / Project n. 19	
Titolo Progetto/ Research Project	Sviluppo di nuove tecnologie e protocolli eco-compatibili per l'intensificazione di processi chimici e biologici. Development of new eco-friendly technologies and protocols for the intensification of chemical and biological processes.
Referente scientifico / Scientific Director	Prof. Giancarlo Cravotto
Lingua progetto/ Project language	<i>Italiano e Inglese / Italian and English</i>

**Descrizione
sintetica /
Abstract**

Gnosis by Lesaffre studia e sviluppa ingredienti naturali bioattivi per formulazioni farmaceutiche e nutraceutiche attraverso processi fermentativi, biocatalitici e chimici. Fra questi i folati, la vitamina K2, il condroitin solfato, la SAMe (S-adenosil metionina), l'S-acetilglutazione e la silibina. Inoltre, produce una vasta gamma di probiotici e prebiotici e vari lieviti per alimenti funzionali. In seno ad un progetto che intende ampliare il portfolio di prodotti naturali bioattivi e di implementare le tecnologie estrattive e di downstream (frazionamento e purificazione) si intende avviare un dottorato di ricerca con i seguenti obiettivi formativi e scientifici.

1. Studio di nuove tecnologie di intensificazione processo per migliorare efficienza e qualità dei prodotti
2. Ricerca di nuove biomasse e sottoprodotti della filiera agroalimentare da valorizzare mediante processi estrattivi ad elevata selettivi ed efficienza
3. Miglioramento delle strategie interne di economia circolare per ridurre gli scarti di fermentazione e di biotrasformazione

Gnosis by Lesaffre investigates and develops natural bioactive ingredients for pharmaceutical and nutraceutical formulations by fermentation, biocatalytic and chemical processes. These include folate, vitamin K2, chondroitin sulphate, SAMe (S-adenosyl methionine), S-acetylglutathione and silybin. It also produces a wide range of probiotics and prebiotics, as well as various yeasts for functional foods. As part of a project to expand the portfolio of bioactive natural products and introduce extraction and downstream technologies (fractionation and purification), a PhD position will be established with the following educational and scientific objectives.

1. Investigate new process intensification technologies to improve product efficiency and quality
2. Investigate new biomasses and by-products of the agri-food chain that can be valorised using highly selective and efficient extraction processes
3. Improve industrial circular economy strategies to reduce fermentation and bioprocess wastes

**Titoli dei progetti di ricerca abbinati a borse: D.M. 118 (M4C1 I. 4.1)
Dottorato di Ricerca in Scienze Farmaceutiche e Biomolecolari**

***Research Projects bound to scholarships: D.M. 118 (M4C1 I. 4.1)
PhD Programme in Pharmaceutical and Biomolecular Sciences***

Per maggiori informazioni, contattare il referente scientifico / For any further information concerning examinations, please, contact the scientific director

Progetto n. 2 / Project n. 2	
Titolo Progetto/ Research Project	Lipid nanosystems for intravitreal administration in age-related macular diseases
Referente scientifico / Scientific Director	Prof. Daniela Chirio
Lingua progetto/ Project language	<i>Italiano o Inglese</i>
Descrizione sintetica / Abstract	<p>With the aging of the population, it has been an increase in retinal chronic progressive neurodegeneration that can lead to different disorders of the eye such as age-related macular degeneration (AMD) and diabetic retinopathy (DR).</p> <p>Treating retinal diseases with injections into the vitreous body of the eye is a common practice in the ophthalmic clinic. Repeated intravitreal administration is part of the treatment of certain diseases such as AMD and DR. However, in addition to being unpleasant and a reason for low patient compliance, intravitreal injections can lead to complications, such as retinal detachment, vitreous hemorrhage, and endophthalmitis.</p> <p>The development of novel therapeutic systems able to release drugs for an extended period of time is therefore one of the most important goals in the field of ophthalmology. As a result of the increased permanence of the active ingredient in the posterior segment of the eye, fewer administrations would be required, making intravitreal therapies less invasive, more harmless and more comfortable for the patients.</p> <p>The project "Lipid nanosystems for intravitreal administration in age-related macular diseases" aims to develop drug-loaded (mainly anti-VEGF agents) lipid nanosystems (solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, exosomes, microemulsions, nanocomposite thermosensitive hydrogels) to prolong therapeutic drug levels within the vitreous. The development of long release formulations will allow the maintenance of adequate drug levels in eye tissues for long time, potentially decreasing the number of intravitreal injections.</p> <p>Solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers, microemulsions, nanocomposite thermosensitive hydrogels will be developed in our laboratories exploiting green technologies that don't need the use of solvents and complex apparatus. Exosomes will be provided thanks to a novel collaboration with the group of Pharmaceutical and Cosmetic Technology (DSF, University of Eastern Piedmont). All systems will be characterized for shape, mean sizes, Zeta Potential, drug loading, in vitro drug release, clearance and residence time in the site of administration.</p>

	<p>Drug elimination from the vitreous occurs mainly by the anterior aqueous outflow pathway and secondly by permeation through the retina via retinal-choroid-sclera (RCS) pathways. Clearance and resident time studies will be performed using a 3-compartment ocular eye flow cell designed to estimate drug pharmacokinetic parameters such as release and clearance mechanism from the developed nanosystems. Moreover, it can be equipped by a scaffold for retinal cell lines.</p> <p>Then, the different formulations will be tested in vivo by the NN-UMH group (Neuroprosthesis and Neuroengineering, University Miguel Fernandez Alicante-Elche, Spain). These studies will be performed first in rodent models of AMD. Formulations will be tested using standard procedures for intravitreal injections. Visual function will be studied using electroretinograms (ERG) and noninvasive behavioral tests to estimate visual acuity (Optomotor reflex) and a non-invasive in vivo assessment of eye structures will be studied using an Optical Coherence Tomography system.</p>
--	--

Progetto n. 3 / Project n. 3	
Titolo Progetto/ Research Project	Ruolo dell'enzima AKR1C3 come potenziale bersaglio terapeutico nella cura dei tumori aggressivi, con prognosi infausta e/o resistenti alle terapie tradizionali.
Referente scientifico / Scientific Director	Prof. Simonetta Oliaro Bosso
Lingua progetto/ Project language	<i>Italiano o Inglese</i>
Descrizione sintetica / Abstract	<p>Il progetto di dottorato è coerente con la Missione 4 del PNRR "Istruzione e ricerca", in quanto favorisce l'accesso alla formazione universitaria di terzo livello di giovani ricercatori (M4C1) e rafforza le competenze del/la dottorando/a prevedendo un suo periodo di formazione in impresa, per favorire la transizione verso un'economia basata sulla conoscenza (M4C2). E' in linea, inoltre, con la Missione 6 "Salute", in quanto finalizzato all'accrescimento delle conoscenze e al potenziamento della ricerca scientifica, volte a implementare i risultati terapeutici in termini di sicurezza ed efficacia, per una sanità più sicura, equa e sostenibile (missione 6C2). Obiettivo del progetto è consolidare l'unione tra ricerca di base ed applicata per portare allo sviluppo di tecnologie sanitarie che migliorino il trattamento e la prognosi dei pazienti oncologici, superando la resistenza primaria o acquisita ai farmaci. Il periodo di formazione presso la DDC srl, uno Spin Off accademico di UniTO, favorirà, inoltre, il trasferimento tecnologico promuovendo la circolazione di conoscenza e competenze tra il mondo della ricerca ed il sistema produttivo delle piccole imprese. Le nuove tecniche diagnostiche e i nuovi strumenti terapeutici disponibili permettono oggi di aumentare il tasso di sopravvivenza dei pazienti oncologici, ma molti tumori aggressivi presentano ancora una prognosi infausta per la scarsità di efficaci terapie e/o per l'insorgenza di resistenza alle terapie standard, soprattutto in caso di recidiva e metastasi. In alcuni tumori l'overespressione degli enzimi AKR è alla base della prognosi infausta e della resistenza alle terapie anti-ormonali e ai chemioterapici in uso, attraverso un'azione diretta sul metabolismo dei farmaci o eliminando lo stress ossidativo cellulare da loro indotto. Tra gli enzimi AKRs coinvolti, AKR1C3 è risultato</p>

	<p>essere uno dei principali enzimi sovraregolato in molti tumori quali il tumore prostatico, mammario, il tumore del colon, nella leucemia mieloide acuta e in alcuni tumori rari. Dati di letteratura hanno mostrato come l'inibizione di AKR1C3 sensibilizzi alcune cellule tumorali ai chemioterapici, potenziando l'effetto della sola chemioterapia, e renda le cellule tumorali meno resistenti ai farmaci standard e alla radioterapia. Scopo del progetto è i) approfondire il ruolo e il meccanismo d'azione di AKR1C3, e di altri geni/enzimi ad esso correlati, nello sviluppo di tumori aggressivi con prognosi infausta e, in alcuni casi, farmaco-resistenti; ii) sviluppare e portare in fase preclinica nuove molecole attive nell'inibire AKR1C3 da utilizzare come farmaci antitumorali da soli o in combinazione con chemioterapici standard. In quest'ultimo caso, farmaci in grado di potenziare l'effetto della chemioterapia da sola, o superarne la resistenza. Il periodo di formazione in azienda permetterà di ottimizzare i profili farmacocinetici e farmacodinamici necessari allo sviluppo preclino/clinico di un farmaco, con l'intento di identificare un candidato farmaco le cui proprietà di ADME soddisfino i parametri accettati dalle industrie farmaceutiche. In questo progetto le competenze di biochimica si integreranno con quelle di chimica farmaceutica, farmacologia e di ricerca traslazionale per gli studi in vivo e clinici, promuovendo l'interdisciplinarietà e l'intersettorialità secondo quanto suggerito dal PNRR. Il progetto prevede inoltre la partecipazione ad un network di ricerca europeo e non, coerentemente anche con gli obiettivi di internazionalizzazione della ricerca del PNRR. Nel complesso il progetto risulta allineato alle missioni complessive del PNRR in tema di sviluppo della conoscenza, innovazione, ricerca e salute.</p>
--	--

Progetto n. 18 / Project n. 18	
Titolo Progetto/ Research Project	Studio e riprogrammazione dei fenomeni di deregolazione del pH nell'ambiente tumorale
Referente scientifico / Scientific Director	Daniela Delli Castelli
Lingua progetto/ Project language	<i>Inglese o Italiano / English or Italian</i>
Descrizione sintetica / Abstract	<p>Negli ultimi anni si è assistito al crescente interesse verso i fenomeni di deregolazione del pH che avvengono nel microambiente tumorale. Tale riprogrammazione metabolica comporta l'interazione tra diverse proteine, tra cui gioca un ruolo importante la famiglia delle anidrasi carboniche (CAII, CAIX e CAXII). L'azione concertata di queste proteine, unita ad altri fattori metabolici (effetto Warburg etc.), mantiene un pH intracellulare leggermente alcalino (pHi) ed un pH extracellulare acido (pHe). Questa inversione del gradiente di pH (pHi vs pHe) favorisce la crescita e la diffusione del tumore primitivo, portando alla formazione di metastasi. L'inibizione di uno o più di questi regolatori di pH con inibitori specifici provoca il ritorno alla normalità sia dei</p>

valori di pH_i che di pH_e , con conseguente compromissione della crescita tumorale. Inoltre, negli ultimi 10 anni sono stati riportati in letteratura diversi studi che dimostrano come la terapia alcalinizzante sia un efficace supporto alle terapie convenzionali con agenti chemioterapici o con farmaci che attivano il sistema immunitario. Obiettivo di questo progetto di dottorato sarà quello di sviluppare agenti teranostici (terapeutici e diagnostici) che abbiano come obiettivo lo studio e la riprogrammazione dei fenomeni di deregolazione del pH. L'efficacia delle sonde sviluppate sarà valutata su modelli preclinici *in vivo* di tumori mammari. Attualmente è in corso una collaborazione con l'istituto IBB del CNR relativo allo sviluppo di peptidi capaci di targettare il dominio PG-like della l'anidrasi carbonica IX (CA IX). In continuità con questa collaborazione lo studente potrà svolgere 6 mesi di tirocinio presso questo ente. Inoltre, per i sei mesi previsti presso un'università estera sarà scelto l'istituto Weizmann per le Scienze in Israele.

In recent years there has been a growing interest in pH deregulation phenomena that occur in the tumor microenvironment. This metabolic reprogramming involves the interaction between different proteins, among which the family of carbonic anhydrases (CAII, CAIX and CAXII) plays an important role. The concerted action of these proteins, combined with other metabolic factors (Warburg effect, etc.), maintains a slightly alkaline intracellular pH (pH_i) and an acid extracellular pH (pH_e). This inversion of the pH gradient (pH_i vs pH_e) favors the growth and spread of the primary tumor, leading to the formation of metastases. Inhibition of one or more of these pH regulators with specific inhibitors causes both pH_i and pH_e values to return to normal, resulting in impaired tumor growth. Furthermore, in the last 10 years several studies have been reported in the literature demonstrating how alkalizing therapy is an effective support to conventional therapies with chemotherapeutic agents or with drugs that activate the immune system. The aim of this PhD project will be to develop theranostic agents (therapeutic and diagnostic) which aim at the study and reprogramming of pH deregulation phenomena. The efficacy of the developed probes will be evaluated on *in vivo* preclinical models of breast cancer. A collaboration is currently underway with the IBB institute of the CNR relating to the development of peptides capable of targeting the PG-like domain of carbonic anhydrase IX (CA IX). In continuity with this collaboration, the student will be able to carry out a 6-month internship at this institution. In addition, the Weizmann Institute of Science in Israel will be chosen for the six months in a foreign university.

**Titoli dei progetti di ricerca abbinati a borse ordinarie
Dottorato di Ricerca in Scienze Farmaceutiche e Biomolecolari**

***Research Projects bound to standard scholarships
PhD Programme in Pharmaceutical and Biomolecular Sciences***

Per maggiori informazioni, contattare il referente scientifico / For any further information concerning examinations, please, contact the scientific director

Numero Titolo/ Project number	Referente scientifico / Scientific director	Titolo del progetto / Research Project
n. 4	Prof. Massimo Maffei	Composti volatili organici microbici (mVOC) e loro effetto sull'accrescimento e sviluppo delle piante / <i>Microbial volatile organic compounds (mVOCs) and their effect on plant growth and development</i>
n. 5	Prof. Massimo Maffei	Magnetorecezione nelle piante / <i>Plant magnetoreception.</i>
n. 6	Prof. Sonia Visentin	Sviluppo di biomateriali basati sulla mucina per applicazioni farmaceutiche/ <i>Mucin-based biomaterials for pharmaceutical applications</i>
n. 7	Prof. Massimo Bertinaria	Sintesi e caratterizzazione biologica di molecole ad azione immunomodulatoria per il trattamento di patologie infiammatorie croniche / <i>Synthesis and biological characterization of small molecules immunomodulators for the treatment of chronic inflammatory diseases</i>
n. 8	Prof. Stefano Guglielmo	Progettazione e ottimizzazione di molecole mirate a interagire con recettori e trasportatori di membrana coinvolti in malattie tumorali / <i>Design and optimization, through state-of-the-art drug discovery methods, of molecules targeting receptors and transporters involved in cancer.</i>
n. 9	Prof. Massimo Collino	Validazione di nuove strategie farmacologiche per la modulazione della risposta infiammatoria in modelli sperimentali preclinici di danno cardiometabolico / <i>Preclinical validation of innovative pharmacological strategies for targeting inflammatory signatures in cardiometabolic disorders</i>
n. 10	Prof. Barbara Stella	Nanoparticelle polimeriche lipidiche ibride per il direccionamento attivo di sostanze ad attività terapeutica e diagnostica / <i>Lipid polymer hybrid nanoparticles for active targeting of therapeutic and diagnostic agents.</i>
n. 11	Prof. Francesco Turci	Metodologie in chimico per la valutazione della pericolosità dell'esposoma minerale/ <i>In Chemico</i>

		<i>Approaches to Hazard Assessment of Mineral Exposome</i>
n. 12	Prof. Gianfranco Gilardi	Approcci sostenibili nella produzione di molecole ad alto valore aggiunto da biomasse: ruolo di perossidasi e monoossigenasi / <i>Sustainable approaches in the production of high value chemicals from biomass: role of peroxidases and monoxygenases</i>
n. 13 Posto riservato ai dipendenti dell'impresa ABEL NUTRACEUTICALS S.R.L.	Prof. Patrizia Rubiolo	Valorizzazione di matrici vegetali attraverso l'indagine fitochimica, l'ottimizzazione di processi estrattivi sostenibili delle loro molecole bioattive e lo studio dei meccanismi biomolecolari connessi alla loro bioattività/ <i>Valorization of plant matrices through phytochemical investigation, optimization of sustainable extraction processes of their bioactive molecules and study of the biomolecular mechanisms connected to their bioactivity</i> <i>(posto riservato a dipendenti dell'impresa ABEL NUTRACEUTICALS S.R.L. / no. 1 position reserved to employees from the company ABEL NUTRACEUTICALS S.R.L.)</i>
n. 16 Posto riservato ai dipendenti dell'impresa di Bracco Posto riservato ai dipendenti dell'impresa	Prof. Enzo Terreno	Development of bioanalytical methods, in vitro assays, and in vivo preclinical models for evaluating the efficacy of new contrast agents for tumor imaging
n. 20 Posto abbinato a Borsa finanziata dal DBMSS	Prof. Enzo Terreno	Sviluppo di procedure MRI teranostiche basate sulla stimolazione acustica / <i>Development of MRI-guided theranostic procedures based on acoustic stimulation</i>

**Titoli dei progetti di ricerca abbinati a borse riservate ai laureati all'estero
Dottorato di Ricerca in Scienze Farmaceutiche e Biomolecolari**

***Research Projects bound to standard scholarships
PhD Programme in Pharmaceutical and Biomolecular Sciences***

Per maggiori informazioni, contattare il referente scientifico / For any further information concerning examinations, please, contact the scientific director

Numero Titolo/Project number	Referente scientifico / Scientific director	Titolo del progetto / Research project
-------------------------------------	--	---

n. 14	Prof. Enzo Terreno	Design of innovative probes for in vivo Molecular Imaging
n. 15	Prof. Giancarlo Cravotto	Green Technologies for the valorization of agro-industrial byproducts and isolation of bioactive metabolites