



**Richiesta per borsa di studio da attivare ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021**

Il sottoscritto Francesca Sacco qualifica (associato) \_\_di Genetica\_\_\_\_\_ afferente al Dipartimento di \_\_Biologia\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ Interno \_\_4599\_\_\_\_\_ email \_\_francesca.sacco@uniroma2.it\_\_\_\_\_

**CHIEDE**

l'attivazione di una borsa di studio di dottorato ai sensi di quanto disposto dal D.M. n. 1061 del 10/08/2021. A tal fine comunica quanto segue:

La borsa sarà attivata sul seguente corso di dottorato accreditato per il XXXVII ciclo: Biologia Cellulare e Molecolare\_\_\_\_\_

Area per la quale si presenta la richiesta (selezionare solo una delle due):

Innovazione

Green

Tipologia di cofinanziamento (pari ad euro 8000 una tantum):

Nome dell'Ente finanziatore pubblico o privato: \_\_AIRC Startup Grant\_\_\_\_\_

Persona di Riferimento: \_\_Marcello Brancato\_\_\_\_\_ Telefono\_\_ 0672594377\_\_\_\_\_

Email\_\_ marcello.brancato@uniroma2.it\_\_\_\_\_

Fondi di ricerca dipartimentali

Progetto di Ricerca (massimo 10.000 battute complessive spazi inclusi) che comprenda

**Descrizione del Progetto:**

**Creazione di modelli matematici paziente-specifici per combattere la chemioresistenza delle leucemie mieloidi acute.**

Il recente sviluppo nel campo delle biotecnologie ha rivoluzionato il settore della medicina. Ci ha permesso infatti di ottenere un'enorme quantità di dati clinici e biologici a livello del singolo paziente. Ora siamo in grado di conoscere la sequenza dei 23,000 geni, incluse le eventuali alterazioni geniche, il loro livello di espressione e modificazioni post-traduzionali dei prodotti genici in specifiche cellule o tessuti di pazienti. Tutto ciò insieme ai "real world data", ovvero dati acquisiti nella pratica clinica quotidiana, come informazioni diagnostiche derivate da test sui biomarcatori, e dati derivati da dispositivi indossabili e app mobili, rappresentano un'estimabile fonte di conoscenza che sta tuttora cambiando il futuro della medicina. L'analisi di questi dati ci ha rivelato che ciascun individuo ha un diverso patrimonio genetico che ha un impatto sulla predisposizione ad eventuali patologie, sull'efficacia e sulla sicurezza di determinati trattamenti farmacologici.



Da queste osservazioni nasce quindi l'idea della Medicina Personalizzata o di Precisione, che propone di sfruttare i *big data*, ovvero l'enorme quantità di dati clinici e biologici disponibili per paziente, per personalizzare gli approcci preventivi, diagnostici e terapeutici sulla base dello specifico profilo di ciascun individuo. Strategie di medicina personalizzata sono ormai applicate in tutti i campi, incluse malattie cardiovascolari, neurogenerative e tumori. Si stima infatti che nuovi approcci terapeutici basati sulla medicina personalizzata siano applicati in circa il 20% dei tumori. Per il restante 80% dei tumori e per altre patologie complesse, la maggiore limitazione consiste nello sviluppare nuovi algoritmi computazionali in grado di sfruttare al meglio i *big data* per generare modelli predittivi "paziente-specifici" che ci permettano di identificare il miglior approccio terapeutico personalizzato.

**Questo progetto di dottorato ha lo scopo di contribuire a sviluppare nuove strategie computazionali per generare modelli predittivi paziente-specifici e identificare approcci di cura personalizzati.** Nello specifico questo progetto si inquadra in un contesto di ricerca del mio gruppo che mira a identificare nuovi approcci terapeutici per aumentare l'efficacia della chemioterapia in pazienti affetti da leucemia mieloide acuta. Nello specifico, nel mio gruppo di ricerca caratterizziamo dal punto di vista genetico, molecolare e biochimico cellule di leucemia mieloide acuta resistenti e sensibili alla chemioterapia attraverso esperimenti di trascrittomica, di proteomica e fosfoproteomica. I dati sperimentali generati vengono quindi integrati a reti di segnalazione derivate dallo studio della letteratura, attraverso la generazione di modelli matematici in grado di predire il miglior approccio terapeutico per aumentare l'efficacia della chemioterapia. Attraverso questo tipo di approccio sperimentale sviluppato durante la mia permanenza al Max Plank Institute di Biochimica (Martinsried, Monaco di Baviera) ho individuato un nuovo potenziale target terapeutico per la cura del diabete di tipo 2 (*Sacco et al., Cell Metabolism 2019*). Grazie al Programma Giovani Ricercatori Rita Levi Montalcini, ho stabilito il mio gruppo di ricerca all'Università di Tor Vergata, dove integriamo approcci sperimentali e computazionali per identificare nuove strategie terapeutiche nel campo della leucemia mieloide acuta.

### **Obiettivi formativi:**

Il progetto proposto per questa borsa di dottorato mira a fornire una preparazione altamente interdisciplinare, in quanto integra la conoscenza di approcci biotecnologici a tecniche di bioinformatica di modelling e analisi statistica. L'obiettivo è di fornire le competenze necessarie per svolgere in modo autonomo, innovativo e con rigore scientifico attività di ricerca nell'ambito dell'area di specializzazione Salute, alimentazione e qualità della vita. In particolare, questo percorso di dottorato mira a preparare specialisti nel campo della medicina di precisione, preventiva, personalizzata e partecipativa (4P Medicine) attraverso la stretta collaborazione con un'azienda leader nel campo (Healx company, UK) e con l'eccellente e rinomata Università di Heidelberg (Prof. Julio Saez-Rodriguez).

### **Attività previste:**

1. *Generare modelli logici predittivi di leucemia mieloide acuta.* In questa prima fase, il dottorando in collaborazione con il gruppo del Prof. Julio Saez-Rodriguez (Università di Heidelberg), imparerà a generare modelli basati sulla logica Booleana. In particolare, due diverse tipologie di dati saranno integrate in questi modelli: le reti di segnalazione presenti in cellule umane (derivate dalla banca dati Signor sviluppata nel nostro gruppo) e i nostri dati sperimentali, in cui l'attività e la concentrazione di migliaia di proteine è misurata in cellule di leucemia mieloide acuta con diversa sensibilità alla chemioterapia (ottenuti da esperimenti di proteomica e fosfoproteomica).



2. *Applicare approcci di Machine Learning per generare modelli paziente-specifici.* Attraverso la stretta collaborazione con la company Healx, il dottorando acquisirà le competenze necessarie per applicare approcci di machine learning. In questo caso, dati di trascrittomica e proteomica in blasti di pazienti con la leucemia mieloide acuta verranno integrati alla rete di segnalazione per ottenere modelli paziente-specifici. Questi modelli verranno utilizzati per simulare *in silico* la perturbazione che aumenta l'efficacia della chemioterapia o per identificare nuovi target terapeutici. Le predizioni saranno quindi testate nei sistemi cellulari di leucemia mieloide acuta disponibili nel nostro laboratorio.

*Sviluppare una nuova piattaforma bioinformatica per generare modelli paziente-specifici.* Gli algoritmi sviluppati nelle prime due fasi saranno quindi accessibili alla comunità scientifica e medica che avranno la possibilità di utilizzare dati -omici (genomica, trascrittomica, proteomica o fosfoproteomica) di pazienti o linee cellulari per ottenere modelli di rete di segnalazione paziente-specifici.

#### **Attinenza del progetto all'area indicata:**

Il progetto è pertinente all'area "Innovazione", in quanto:

- mira a favorire la formazione di un profilo professionale con una preparazione in campo biotecnologico e digitale.
- mira a identificare nuovi algoritmi computazionali per proporre strategie terapeutiche mirate e personalizzate in campo oncologico
- promuove la ricerca sui temi dell'innovazione, del digitale e delle tecnologie abilitanti, fornendo le risorse e gli strumenti per ottenere modelli predittivi a partire da *big data*.

Inoltre, gli obiettivi del progetto sono conformi al corso di Dottorato di Biologia Cellulare e Molecolare della nostra Ateneo. In finale, il progetto proposto favorisce l'interscambio tra il mondo della ricerca e il mondo produttivo attraverso la stretta collaborazione del nostro gruppo di ricerca con l'Università di Heidelberg e l'azienda farmaceutica Healx. Il progetto è pertinente all'area tematica "Salute, alimentazione, qualità della vita" e alle traiettoria di sviluppo "Medicina rigenerativa, predittiva e personalizzata" e "Biotecnologie, bioinformatica e sviluppo farmaceutico".

#### **Risultati attesi:**

Lo svolgimento di questo progetto porterà allo sviluppo di algoritmi accessibili alla comunità scientifica in grado di sfruttare al meglio i *big data* (sempre più disponibili per ciascun paziente) per generare modelli predittivi e quindi proporre nuovi approcci terapeutici personalizzati. Tali risultati porteranno ad un avanzamento nel campo della salute e della digitalizzazione. Inoltre, le predizioni saranno testate e validate nelle linee cellulari di leucemia mieloide acuta disponibili nel nostro laboratorio, avanzando quindi la nostra conoscenza dei meccanismi molecolari alla base della resistenza ai chemioterapici. Lo sviluppo di tool bioinformatici per identificare nuove terapie farmacologiche innovative ed efficaci ha un'importante ricaduta sulla sostenibilità del Sistema Sanitario Nazionale e sulla riduzione di tempi e costi di ospedalizzazione.

#### **Azienda pubblica o privata coinvolta nazionale o straniera in cui si prevede di far svolgere il periodo obbligatorio da 6 a 12 mesi previsto dal Decreto Ministeriale:**

Healx Company, Charter House, 66-68 Hills Rd, Cambridge CB2 1LA, UK. Healx è una compagnia biotecnologica con la missione di sfruttare approcci di intelligenza artificiale e machine learning per individuare trattamenti terapeutici personalizzati per pazienti affetti da malattie rare,



**TOR VERGATA**  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA

**Direzione II – Ricerca, Terza Missione, Procedure Elettorali**  
Divisione I – Ricerca Nazionale  
Ripartizione III – Scuola di Dottorato

sfruttando le informazioni annotate in database pubblici e curando dati dalla letteratura. Healx collabora con ospedali, altre compagnie private e gruppi accademici ed è considerata la più efficiente piattaforma al mondo in questo ambito.

**Firma**

*F. Colonna Sacco*