

INFORMAZIONI PERSONALI**Martina Gentile**

☎ 0773690763 📠 3278635965

✉ gen_mart@libero.it – martina.gentile@uniroma1.it

CODICE FISCALE:

Sesso F | Data di nascita | **Luogo di nascita** |

Nazionalità Italiana

Occupazione per la quale si concorre

Borsa di studio Senior per l'attività di ricerca nell'ambito del progetto di ricerca *"Analisi dei dati clinico/biologici/molecolari dei pazienti con neoplasia ematologica arruolati in studi clinici"*.

Istruzione e formazione

A.A.2018-in corso

Dottorato di Ricerca in Morfogenesi e Ingegneria Tissutale, XXXIV ciclo – Università di Roma "La Sapienza". Scuola Dottorale in Biologia e Medicina Molecolare. Titolo del progetto: "Epigenetic role of microRNAs in normal and neoplastic hematopoiesis". Tutors: Prof.ssa Clara Nervi, Dr.ssa Elisabetta De Marinis.

A.A.2016-2017

Laurea Magistrale in Scienze delle Professioni Sanitarie Tecniche Diagnostiche (classe LM/SNT3) - Facoltà di Farmacia e Medicina conseguita presso l'Università di Roma "La Sapienza" con votazione **107/110**. Tesi sperimentale con titolo "Sviluppo di nuovi approcci sperimentali per la diagnostica molecolare delle neoplasie mieloproliferative croniche", relatore: Prof.ssa Elena De Falco, correlatore: Prof.ssa Clara Nervi

A.A.2013-2014

Laurea di Primo Livello in Tecniche di Laboratorio Biomedico (L/SNT3) - Facoltà di Farmacia e Medicina conseguita presso l'Università di Roma "La Sapienza" con votazione **101/110**. Tesi sperimentale in Patologia Clinica con titolo "Diagnostica di laboratorio nello Scompenso Cardiaco. Uso della Troponina HS vs Troponina T", relatore: Prof.ssa Maria Santulli.

A.S. 2010-2011

Diploma di Maturità Scientifica - conseguito presso il Liceo Scientifico Statale "G.B. Grassi" di Latina con votazione **88/100**

Formazione Scientifica e Accademica

- 01/11/2018 – 31/10/2021 **Dottoranda** presso il Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico-Chirurgiche, Università di Roma “La Sapienza” (Polo Pontino, Latina), nell’ambito del progetto di ricerca dal titolo “Epigenetic role of microRNAs in normal and neoplastic hematopoiesis”, sotto la supervisione della Prof.ssa Clara Nervi e della Dott.ssa Elisabetta De Marinis.
- Luglio 2016 – Ottobre 2018 **Borsa di studio** presso il Dipartimento di Scienze e Biotechnologie Medico-Chirurgiche, Università di Roma “La Sapienza”, Polo Pontino, Latina. Laboratorio di ematopoiesi e leucemogenesi (responsabile Prof.ssa Clara Nervi). Partecipazione in un progetto di ricerca volto allo sviluppo di nuovi approcci sperimentali per la diagnosi molecolare delle neoplasie mieloproliferative croniche. Messa a punto di saggi per l’identificazione delle mutazioni dei geni Janus Kinase 2 (JAK2) e Calreticulina (CALR) e per la quantificazione assoluta del gene mutato. Utilizzo di metodi di PCR qualitativa allele-specifica, PCR quantitativa in tempo reale (qRT-PCR) e Droplet Digital PCR (ddPCR), Sequenziamento Sanger e Fragment Analysis.
- Giugno-Novembre 2014 **Tesista** presso il Laboratorio DEA del Policlinico Umberto I di Roma. Studio dei dosaggi ad alta sensibilità dei biomarcatori Troponina HS e Troponina T nella diagnosi di Infarto acuto del miocardio (IMA).
- Settembre 2013–Giugno 2014 **Tirocinio formativo in Anatomia Patologica** presso il laboratorio di Anatomia Patologica dell’istituto ICOT di Latina. Pratica nell’assistenza al medico patologo, verifica e fissazione dei campioni, inclusione e taglio al microtomo. Conoscenza delle colorazioni e delle diverse metodiche istochimiche più utilizzate oltre all’allestimento e processazione dei preparati citologici.
- Settembre 2012-Giugno 2013 **Tirocinio formativo in Medicina Trasfusionale** presso il Centro Trasfusionale dell’Ospedale S.M. Goretti di Latina. Pratica nelle mansioni di frazionamento, trattamento, qualificazione e storage di emocomponenti.
- Gennaio-Luglio 2012 **Tirocinio formativo in Chimica Clinica** presso la U.O.C. di Patologia Clinica dell’Ospedale S.M. Goretti di Latina. Conoscenza di analizzatori automatici in Chimica Clinica, incluse preparazione, calibrazione e controlli. Autonomia nella preparazione di soluzioni tampone, nella colorazione di strisci di sangue.

Competenze personali

Attività di Ricerca

Progetti di ricerca attualmente in corso

Studio dei meccanismi trascrizionali ed epigenetici alla base del differenziamento ematopoietico.

Presso il Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico-Chirurgiche dell'Università di Roma "La Sapienza", con la supervisione della Prof.ssa Clara Nervi, sono attualmente impegnata in progetti di ricerca volti allo studio dei meccanismi molecolari che regolano l'ematopoiesi normale e patologica. In particolare, nell'ambito del mio progetto di dottorato, stiamo studiando il ruolo dei microRNA (miRNA) nell'ematopoiesi normale e patologica. Evidenze sperimentali indicano che la de-regolazione della loro attività possa essere alla base dell'insorgenza e della progressione di alcune neoplasie ematologiche. Il ruolo classico dei miRNA è quello di regolare l'espressione genica a livello post-trascrizionale, e molti di essi sono coinvolti in circuiti regolativi che comprendono anche importanti fattori di trascrizione. Tuttavia risultati di studi più recenti suggeriscono che alcuni miRNA si localizzano nel nucleo dove legano sequenze di DNA a loro complementari. Interagendo con i rimodellatori cromatinici, tali miRNA nucleari sono in grado di regolare direttamente la trascrizione genica. In quest'ambito stiamo investigando a livello di "whole genome", con approcci di "next generation sequencing", analisi bioinformatica e studi in vitro, il legame diretto dei miRNA al DNA e la loro interazione con i rimodellatori cromatinici a livello di sequenze a loro complementari per identificare i promotori di geni da loro regolati la cui attività potrebbe rivelarsi fondamentale per il corretto programma di differenziamento ematopoietico. Queste interazioni potrebbero essere alterate in alcune leucemie e, conseguentemente, fornire nuove indicazioni sulla patogenesi di tali neoplasie aprendo nuove strade per la diagnosi e il trattamento di questi tumori.

Identificazione di microRNA coinvolti nella patogenesi delle neoplasie mieloproliferative croniche.

Le neoplasie mieloproliferative croniche (MPNs), sono caratterizzate dall'espansione clonale di una cellula staminale/progenitrice ematopoietica che presenta un vantaggio proliferativo grazie all'acquisizione di una o più mutazioni somatiche. In particolare, la lesioni genetiche più frequenti nelle MPNs sono la mutazione puntiforme nel gene della tirosina chinasi JAK2 (JAK2V617F) e la mutazione del gene CALR. Seppur tali patologie siano ampiamente studiate dal punto di vista genetico, non sono ben noti quali siano i meccanismi alla base del loro blocco differenziativo e della loro proliferazione clonale. Inoltre, essendo le MPNs un gruppo di malattie definite "preleucemiche", il loro studio riveste un ruolo più generale nella comprensione della trasformazione neoplastica. La seconda parte del mio progetto di dottorato mi vede pertanto impegnata, nell'ambito delle MPNs, in uno studio relativo al ruolo della regione 3'UTR del gene della calreticulina in

cui abbiamo precedentemente riscontrato la presenza di nuove mutazioni in alcuni pazienti affetti da MPN in studio nel nostro laboratorio. Seppure la struttura della proteina non risulta mutata, la delezione in questa regione conservata del 3'-UTR può portare a delle alterazioni strutturali del trascritto che ne alterano la stabilità e quindi l'espressione. In particolare è stato osservato un nuovo ruolo per questa regione non codificante del mRNA nella regolazione della eritropoiesi. L'analisi bioinformatica ha evidenziato che la regione affetta dalla delezione sembrerebbe essere il sito di legame per un microRNA, il miR-1972. Questo suggerisce un ruolo per questo miRNA nel programma di differenziazione dei progenitori mieloidi e nel controllo dei livelli di espressione del gene di CALR.

Nell'ambito delle MPN sono inoltre coinvolta in un progetto che studia, nel trattamento di alcune leucemie, l'effetto dell'acido valproico in linee cellulari e in cellule primarie provenienti da donatori o pazienti MPN, molecolarmente e geneticamente caratterizzati grazie alla collaborazione con la UOC Ematologia con Trapianto, dell'ospedale S. Maria Goretti di Latina. I primi risultati ottenuti dimostrano che l'acido valproico determina una inibizione della proliferazione del clone neoplastico sia in vitro che in vivo modulando l'espressione di un microRNA, il miR-101, i cui target post-trascrizionali sono coinvolti nel meccanismo patogenetico delle MPN (es. JAK2, STAT5, EZH2, DNMT3a).

Progetti di ricerca e attività precedenti

Inquadramento nel progetto nazionale JAKNet

Considerata l'importanza diagnostica e prognostica delle mutazioni driver in pazienti affetti da neoplasie mieloproliferative e la necessità di standardizzare il più possibile i mezzi diagnostici, nel Marzo 2016 è stato istituito dalla fondazione GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) con il supporto di Novartis, il progetto "JAKNet". Tale progetto ha l'obiettivo di definire e diffondere a livello nazionale dei percorsi comuni per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio dei pazienti con disordini mieloproliferativi (Myeloproliferative Neoplasms, MPN) e di creare degli standard condivisi per uniformare le valutazioni diagnostiche fra i singoli centri, in modo particolare per le mutazioni driver più frequenti: JAK2 V617F e CALR.

Screening mutazionale di JAK2V617F e CALR in pazienti con sospetto diagnostico di sindrome mieloproliferativa.

In collaborazione con la U.O.C. Ematologia con Trapianto dell'Ospedale Santa Maria Goretti di Latina (responsabile Prof. G. Cimino) abbiamo effettuato uno screening per la presenza di mutazioni JAK2V617F e CALR nelle neoplasie mieloproliferative con le seguenti metodiche: Real Time PCR, Droplets Digital PCR, Sequenziamento Sanger e Fragment Analysis. In particolare è stata ottimizzato il saggio di analisi mutazionale in droplet digital PCR per JAK2V617F, per la quantizzazione assoluta del numero di copie mutate e calcolo dell'allelic burden, definito come percentuale di copie mutate rispetto al numero di copie totali.

Identificazione e caratterizzazione di nuovi meccanismi molecolari alla base dell'ematopoiesi normale e patologica.

Partecipazione in un progetto di ricerca finanziato dall'Associazione Italiana

per la ricerca sul Cancro (AIRC) volto all'identificazione e caratterizzazione di nuovi regolatori epigenetici dell'ematopoiesi normale e patologica, quali fattori di trascrizione, microRNA e 3' UTR mRNA. Sono state utilizzate metodiche di microscopia ottica e confocale; colture cellulari, estrazione di RNA e analisi Real Time PCR e Droplets Digital PCR; tecniche di immunofissazione (Western Blot e immunofluorescenza) con l'utilizzo di anticorpi specifici.

LINGUA MADRE

Italiano

ALTRE LINGUE

Inglese

COMPRESIONE		PARLATO		PRODUZIONE SCRITTA
Ascolto B1	Lettura B1	Interazione B1	Produzione orale B1	B1

Livelli: A1/A2: Utente base - B1/B2: Utente intermedio - C1/C2: Utente avanzato
Quadro Comune Europeo di Riferimento delle Lingue

COMPETENZE
INFORMATICHE

Microsoft Windows, basi di sistemi operativi di tipo Unix
Pacchetto Microsoft Office; Softwares per l'analisi bioinformatica e banche dati genomiche e proteomiche (Galaxy, UCSC Genome Browser; SnapGene,); Softwares per l'analisi matematica e statistica di dati scientifici (GraphPad Prism; SigmaPlot)

**Abstract e
Pubblicazioni**

1. Quattrocchi A, Maiorca C, Billi M, **Gentile M** et al. "Genetic lesions disrupting calreticulin 3'-untranslated region in JAK2 mutation-negative polycythemia vera." Am J Hematol. 2020;10.1002/ajh.25911
2. De Marinis E., Cenfra N., Liberati D., Scerpa MC, Pagano F., Quattrocchi A., Tomassini S., **Gentile M.**, Ceccherelli A., Cicalini A., Fantasia F., Cimino G., Nervi C. "HDAC inhibition by valproic acid decrease JAK2V617F levels in myeloproliferative neoplasms via up-regulation of MIR-101, in vivo and in vitro" 23rd international congress of European Hematology Association (EHA). 14-18 Giugno 2018, Stoccolma. HEMASPHERE, 2018, Volume 2 – Issue S1
3. Quattrocchi A., Tomassini S., Scerpa M.C., Cenfra N., Pisanò S., De Marinis E., **Gentile M.**, Ceccherelli A., Maiorca C., Cicalini A., Fantasia F., Cimino G., Nervi C. "A novel germline CALR mutation affecting an evolutionary conserved region of 3'UTR in JAK2-negative siblings with Polycythemia Vera." 23rd international congress of European Hematology Association (EHA). 14-18 Giugno 2018, Stoccolma. HEMASPHERE, 2018, Volume 2 – Issue S1
4. Quattrocchi A., Tomassini S., Scerpa M.C., Cenfra N., Pisanò S., De Marinis E., **Gentile M.**, Ceccherelli A., Maiorca C., Cicalini A., Fantasia F., Di Capua E.N., Cimino G., Nervi C. "Characterization of CALR 3'UTR functions in normal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms." ABCD National PhD Meeting. 22-24 Aprile 2018, Salerno.
5. Quattrocchi A., Tomassini S., Billi M., Scerpa M.C., Cenfra N., **Gentile M.**, Maiorca C., Ceccherelli A., De Marinis E., Grignani F., Cimino G., Nervi C. "Novel germline mutation in the 3' untranslated region of calreticulin gene induces JAK/STAT signaling activation and erythrocytosis" XV Congress of the Italian Society of Experimental Hematology, 18-20 Ottobre, Rimini.
6. Quattrocchi A., Tomassini S., Scerpa M.C., Cenfra N., Pisanò S., De Marinis E., **Gentile M.**, Ceccherelli A., Maiorca C., Cicalini A., Fantasia F., Di Capua E.N., Cimino G., Nervi C. "Characterization of CALR 3'UTR functions in normal hematopoiesis and myeloproliferative neoplasms." ABCD congress, 21-23 Settembre 2017, Bologna.

Autorizzo il trattamento dei miei dati personali ai sensi del Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196 "Codice in materia di protezione dei dati personali".

Luogo e data,

Latina 19/11/2021

Firma