



**CODICE POSIZIONE**  
POSITION CODE

**AzD12\_DIMEC\_MISS**

**DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA**  
DEPARTMENT OF MEDICINE AND SURGERY

## INQUADRAMENTO SCIENTIFICO / SCIENTIFIC FRAMEWORK

### Titolo del progetto di ricerca / Title of the research project

**Meccanismi di resistenza metabolica alla segnalazione del TGF- $\beta$  nelle cellule NK infiltranti l'HCC: machine learning e targeting terapeutico**

*Metabolic resistance mechanisms to TGF- $\beta$  signaling in HCC-infiltrating NK cells: machine learning-based discovery and therapeutic targeting*

### Descrizione del progetto di ricerca / Description of the research project

Questo progetto studia i meccanismi metabolici che permettono ad alcune cellule Natural Killer (NK) di resistere alla soppressione mediata dal TGF- $\beta$  nel carcinoma epatocellulare (HCC). L'HCC è una delle principali cause di mortalità oncologica e il suo microambiente tumorale è fortemente immunosoppressivo, in particolare a causa dell'attivazione cronica del segnale TGF- $\beta$ , che riduce la funzione citotossica delle cellule NK.

Analisi preliminari di single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) su cellule NK infiltranti il tumore hanno identificato nove sottopopolazioni distinte con differenti profili funzionali e metabolici. Alcune mantengono attività citotossica nonostante un'elevata segnalazione TGF- $\beta$ , mentre altre mostrano disfunzione metabolica ed esaurimento funzionale. Tramite machine learning (regressione elastic-net) è stata identificata una firma metabolica associata alla resistenza al TGF- $\beta$ . Le NK resistenti presentano aumento della glicolisi, attivazione di meccanismi antiossidanti e del metabolismo lipidico, insieme a una regolazione selettiva dei mitocondri che limita lo stress ossidativo.

Gli obiettivi del progetto sono:

- (1) Validare la firma metabolica di resistenza in coorti indipendenti di HCC.
- (2) Dimostrare il nesso causale tra segnalazione TGF- $\beta$  e disfunzione metabolica delle NK tramite modelli in vitro con cellule primarie umane.
- (3) Confermare la firma di resistenza in NK isolate da tumori HCC e da fegato non tumorale associato.
- (4) Identificare combinazioni terapeutiche sinergiche tra inibitori del TGF- $\beta$  e modulatori metabolici per ripristinare la funzione citotossica delle NK.

Il progetto integra analisi bioinformatiche di dataset pubblici con validazione sperimentale mediante citometria a flusso multiparametrica su NK da donatori sani e pazienti HCC.

Verranno testati inibitori del pathway TGF- $\beta$  in combinazione con farmaci che modulano glicolisi, ROS mitocondriali, ossidazione degli acidi grassi e biosintesi di NAD<sup>+</sup>.

L'impatto atteso comprende un avanzamento significativo nella comprensione dei meccanismi immuno-metabolici che regolano la funzione delle NK nell'HCC, l'identificazione di nuovi target terapeutici, lo sviluppo di strategie immunoterapiche razionali combinate, la definizione di biomarcatori per la medicina personalizzata e potenziali applicazioni brevettuali.

*This project investigates the metabolic mechanisms that allow certain Natural Killer (NK) cells to resist TGF- $\beta$ -mediated suppression in hepatocellular carcinoma (HCC). HCC is a highly lethal liver cancer in which the tumor microenvironment strongly inhibits immune responses, particularly through chronic activation of TGF- $\beta$  signaling, a major suppressor of NK cell cytotoxic function.*



*Preliminary single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) analysis of NK cells from HCC tumors identified nine distinct NK cell subsets with varying functional and metabolic profiles. Among them, some subsets retain cytotoxic activity despite high TGF- $\beta$  signaling, while others show metabolic dysfunction and exhaustion. Machine learning (elastic-net regression) identified a metabolic gene signature associated with resistance to TGF- $\beta$ -induced dysfunction. Resistant NK cells show enhanced glycolysis, antioxidant responses, and lipid metabolism, together with selective mitochondrial regulation that limits oxidative stress.*

*The project aims to:*

- 1) *Validate the machine learning-derived metabolic resistance signature in independent HCC scRNA-seq datasets.*
- 2) *Establish a causal link between TGF- $\beta$  signaling and NK cell metabolic dysfunction using in vitro models with primary human NK cells.*
- 3) *Confirm the resistance signature in NK cells isolated from HCC tumors and matched non-tumoral liver tissue.*
- 4) *Identify synergistic therapeutic strategies combining TGF- $\beta$  inhibitors with metabolic modulators to restore NK cytotoxic function.*

*Methodologically, the study integrates bioinformatic analysis of public datasets with experimental validation through multiparametric flow cytometry on primary NK cells from healthy donors and HCC patients. Pharmacologic inhibition of TGF- $\beta$  signaling will be combined with drugs targeting glycolysis, mitochondrial ROS, fatty acid oxidation, and NAD<sup>+</sup> biosynthesis. The expected impact includes improved understanding of immune-metabolic adaptations of NK cells in HCC, identification of new therapeutic targets, development of rational combination immunotherapies, potential biomarker discovery for patient stratification.*

**Responsabile della Ricerca / Research Manager**

Prof. Gabriele MISSALE

**OGGETTO E CARATTERISTICHE DELL'INCARICO / OBJECT AND CHARACTERISTICS OF THE ASSIGNMENT**

**Tipologia di incarico / Type of position**

Incarico di Ricerca ex art. 22 ter della L. 240/2010

*Research assignment pursuant to art. 22 ter of Law 240/2010*

**Titolo dell'incarico oggetto della selezione / Title of the position subject to the selection**

Meccanismi di resistenza metabolica alla segnalazione del TGF- $\beta$  nelle cellule NK infiltranti l'HCC: machine learning e targeting terapeutico

*Metabolic resistance mechanisms to TGF- $\beta$  signaling in HCC-infiltrating NK cells: machine learning-based discovery and therapeutic targeting*

**Gruppo Scientifico Disciplinare (GSD) / Group Disciplinary Sector**

06/MEDS-10 – GASTROENTEROLOGIA, MALATTIE INFETTIVE E MALATTIE CUTANEE

*06/MEDS-10 – GASTROINTESTINAL, INFECTIOUS AND SKIN DISEASES*

**Settori Scientifici Disciplinari (SSD)**

**Scientific Disciplinary Sectors**

MEDS-10/A – Gastroenterologia

*MEDS-10/A – Gastroenterology*

MEDS-10/B – Malattie Infettive

*MEDS-10/B – Infectious Diseases*

**Tutor dell'incarico / Tutor**

Prof. Gabriele MISSALE



**Obiettivi dell'incarico / Objectives of the assignment**

Sviluppo di un progetto di ricerca finalizzato alla identificazione dei meccanismi di resistenza metabolica dei linfociti NK al signalling indotto da TGF- $\beta$  nei pazienti con epatocarcinoma (HCC).

*Development of a research project aimed at identifying the mechanisms of metabolic resistance of NK lymphocytes to TGF-  $\beta$ -induced signaling in patients with hepatocellular carcinoma (HCC).*

**Principali attività di assistenza alla ricerca / Main research assistance activities**

<b>Attività 1</b>	Isolamento cellulare: Isolamento di cellule mononucleate da sangue periferico (PBMC) e Colture in vitro.
<b>Attività 2</b>	Saggi di citotossicità in-vitro con effettori e target.
<b>Attività 3</b>	Citofluorimetria Multiparametrica con Immunofenotipizzazione.
<b>Attività 4</b>	Analisi Single-cell RNA-seq.
<b>Attività 5</b>	Analisi Statistica.
<b>Activity 1</b>	<i>Cell Isolation: Isolation of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and in vitro cultures.</i>
<b>Activity 2</b>	<i>In vitro cytotoxicity assays involving effectors and targets.</i>
<b>Activity 3</b>	<i>Multiparametric Flow Cytometry and Immunophenotyping.</i>
<b>Activity 4</b>	<i>Single-cell RNA-seq analysis.</i>
<b>Activity 5</b>	<i>Statistical Analysis.</i>

**Durata dell'incarico**

12 (dodici) mesi

**Duration of the assignment**

12 (twelve) months

**Sede di svolgimento / Location of the activities**

Dipartimento di Medicina e Chirurgia – Università di Parma

*Department of Medicine and Surgery– University of Parma*

**TRATTAMENTO ECONOMICO E FINANZIAMENTO / REMUNERATION AND FINANCING**

<b>Importo lordo percipiente annuo / Gross annual amount (recipient)</b>	<b>Costo complessivo (Lordo Ente) / Total cost (Gross for the University)</b>
22.500,00 €/anno (year)	27.756,00 €

**Fonti di finanziamento ed ente / Funding body**

- Ente finanziatore / *Funding body*: Università di Parma
- Programma / *Programme*: "Bando di Ateneo per la Ricerca 2025 – Azione D"
- Atto di approvazione / *Approval decree*: Decreto Rettorale n. 302/2026, prot. n. 82392 del 02.03.2026

**Dettagli Contabili e Codice Unico Progetto (CUP) / Accounting Details and CUP**

<b>Progetto contabile / Accounting Project</b>	<b>CUP</b>	<b>Importo / Amount</b>
FIL_INCENTIVANTE_2025_COFIN_D_MISSALE	D93C26000090001	27.756,00 €



**TITOLO DI STUDIO E CONOSCENZE LINGUISTICHE / EDUCATION AND LANGUAGE SKILLS**

**Titolo di studio richiesto per l'ammissione / Educational qualification required for admission**

Titolo di **Laurea Magistrale (LM)**, conseguito ai sensi D.M. 270/2004, appartenente a una delle seguenti classi:

- **LM – 6 BIOLOGIA**
- **LM – 8 BIOTECNOLOGIE INDUSTRIALI**
- **LM – 9 BIOTECNOLOGIE MEDICHE, VETERINARIE E FARMACEUTICHE**

o titolo di studio dichiarato equipollente/equiparato ai sensi della normativa vigente, in ogni caso, **purché conseguito** - alla data di scadenza del termine utile per la presentazione delle domande di partecipazione - **da non più di 6 (sei) anni**.

➔ Per i titoli di studio conseguiti all'estero fare riferimento a quanto indicato nel decreto di indizione della selezione.

*Master's Degree qualification, obtained pursuant to Ministerial Decree 270/2004, belonging to one of the following classes:*

- **LM – 6 BIOLOGY**
- **LM – 8 INDUSTRIAL BIOTECHNOLOGIES**
- **LM – 9 PHARMACEUTICAL, VETERINARY AND MEDICAL BIOTECHNOLOGIES**

*or qualification declared equivalent/equivalent pursuant to current legislation, in any case, **provided that it has been obtained** - on the date of expiry of the deadline for the submission of applications - **for no more than 6 (six) years**.*

➔ For qualifications obtained abroad, please refer to the information indicated in the call for applications.

**Conoscenze linguistiche accertate durante il colloquio / Language skills assessed during the interview**

- Lingua Inglese
- English language

**PUBBLICAZIONI E ALTRI PRODOTTI SCIENTIFICI / PUBLICATIONS AND OTHER SCIENTIFIC PRODUCTS**

**N. max di pubblicazioni /prodotti presentabili**

**Max no. of publications/products to submit**

5 (cinque)

5 (five)

**CALENDARIO E MODALITÀ DI SVOGLIMENTO DEL COLLOQUIO / INTERVIEW SCHEDULE AND PROCEDURES**

**Data e modalità di svolgimento del colloquio / Date and method of the interview**

L'elenco dei candidati e delle candidate ammessi/e a sostenere il colloquio, unitamente al punteggio ottenuto dagli stessi nella valutazione dei titoli, delle pubblicazioni e di altri prodotti scientifici, saranno resi noti mediante pubblicazione di apposito avviso sul sito web di Ateneo (Link: [Bandi Incarichi di Ricerca](#)), nella sezione dedicata alla presente procedura, con valore di notifica a tutti gli interessati, il giorno **9 SETTEMBRE 2026**.

Il colloquio, in forma pubblica, si svolgerà secondo il seguente **calendario**:

Data e orario	Modalità di svolgimento	Piattaforma e link per il collegamento
<b>16 SETTEMBRE 2026 ore 15:00 (ora italiana)</b>	<b>Telematica (*)</b>	La piattaforma utilizzata e il link per il collegamento saranno indicati nel sopracitato avviso, contestualmente all'elenco dei/delle candidati/e ammessi/e

(\*) La forma pubblica che contraddistingue il colloquio sarà garantita consentendo a chiunque di potervi assistere al momento del suo svolgimento, collegandosi al link della videoconferenza.



The **list of candidates admitted to the interview**, together with the score obtained by them in the evaluation of qualifications, publications and other scientific products, will be published by publishing a specific notice on the University website (Link: [Bandi Incarichi di Ricerca](#)), in the section dedicated to this procedure, with the value of notification to all interested parties, The day **SEPTEMBER 9, 2026**.

The interview, in public, will take place according to the following **calendar**:

<b>Date and time</b>	<b>Procedure</b>	<b>Platform and link for connection</b>
<b>SEPTEMBER 16, 2026</b> <b>3:00 pm</b> <b>(Italian time)</b>	<b>Telematics (*)</b>	The platform used and the link for the connection will be indicated in the aforementioned notice, together with the list of admitted candidates

(\*) The public form that distinguishes the interview will be guaranteed by allowing anyone to be able to attend it at the time of its development, by connecting to the videoconference link.

#### **NOTA DI RINVIO / REFERRAL NOTE**

Per le modalità di presentazione della domanda di ammissione, i criteri di valutazione e per tutto quanto non precisato si fa rinvio al contenuto del Decreto Rettorale di indizione della procedura "SELEZIONE PUBBLICA PER IL CONFERIMENTO, AI SENSI DELL' ART. 22-TER DELLA LEGGE 30.12.2010, N. 240, DI N. 32 INCARICHI DI RICERCA" (c.d. bando), di cui la presente scheda costituisce uno degli allegati.

For the procedures for submitting the application for admission, the evaluation criteria and for anything not specified, please refer to the content of the Rector's Decree announcing the procedure " SELEZIONE PUBBLICA PER IL CONFERIMENTO, AI SENSI DELL' ART. 22-TER DELLA LEGGE 30.12.2010, N. 240, DI N. 32 INCARICHI DI RICERCA " (so-called call), of which this sheet is one of the annexes.