**Progetto di ricerca**

Gli snoRNA sono piccoli RNA non codificanti che guidano la pseudouridilazione sito specifica dell’uridina nell’rRNA. È noto che queste modifiche influenzano la struttura e le proprietà funzionali dell’rRNA. Recenti studi hanno identificato frequenti alterazioni dei geni degli snoRNA in diversi tipi di tumore dell'uomo. Ipotizziamo che alterazioni negli snoRNA nei tumori umani siano responsabili di variazioni della pseudouridilazione dell’rRNA che modificano la funzionalità ribosomiale e il controllo della traduzione. Per verificare questa ipotesi studieremo linee cellulari di carcinoma mammario e campioni di tessuto tumorale al fine di ottenere un elenco di snoRNA che modificano l’rRNAnel cancro umano. Poi caratterizzeremo l'effetto funzionale di queste alterazioni in linee cellulari tumorali in diverse fasi di trasformazione. Infine, integreremo le informazioni ottenute per bersagliare le cellule di carcinoma mammario recanti alterazioni specifiche degli snoRNA con farmaci specifici.

**Piano delle Attività**

*Disegno sperimentale*

Il progetto di ricerca proposto è articolato in 2 diversi obiettivi:

1. Identificazione e validazione funzionale di snoRNA di box H/ACA che influenzano la funzione ribosomiale in modelli sperimentali di deplezione della pseudouridina sintasi DKC1;

2. La valutazione della relazione tra alterazioni degli snoRNA e modifiche dell'rRNA nei tumori primitivi della mammella.

risultati attesi

L'approccio combinato degli obiettivi 1 e 2 dovrà fornire un elenco di H/ACA snoRNA validati funzionalmente in grado di influenzare la attività ribosomiale nelle cellule di cancro della mammella.

*Piano Formativo*

Le attività del presente assegno di ricerca prevedono l’acquisizione delle seguenti conoscenze specifiche:

Capacità di valutare i livelli di espressione degli snoRNA H/ACA box

Capacità di valutare in maniera sito-specifica la pseudouridilazione dell’rRNA

Capacità di manipolare in vitro colture cellulari in cui modulare l’espressione di specifici H/ACA snoRNA mediante RNAi o CRISPR/Cas9 e di valutare l’effetto di queste modifiche sulla attività ribosomiale.

Capacità di valutare la funzione ribosomiale in modelli cellulari e in sistemi acellulari anche in risposta al trattamento con diversi inibitori.