



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TITOLO DEL PROGETTO: "Tackling Ponto-Cerebellar Hypoplasia 6 due to mitochondrial RARS2 defect in patients' derived stem cells: from disease mechanism of tissue-specificity to novel experimental therapies"			
TUTOR Prof.ssa Caterina Garone			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE	Ministero dell'Università e della Ricerca -PRIN2022		
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Biomedico		
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere	
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>			
(1)obiettivi, (2)materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricerca dell'assegnista			
<p>La nostra ipotesi centrale è che RARS2 abbia un ruolo sia nel precoce sia nel commitment iniziale delle cellule staminali pluripotenti verso la microglia e i line neurali, sia nel mantenimento delle cellule staminali neurali e dei neuroni maturi. Per dimostrare la nostra ipotesi, genereremo per la prima volta cellule staminali pluripotenti e le differenzieremo in cellule neurali e microgliali differenziate in linee neurali e microgliali. Una biobanca di sei linee cellulari di fibroblasti di pazienti portatori di varianti patogene di RARS2 è già disponibile nei nostri istituti di ricerca. Ai nostri modelli di malattia sarà applicata un'analisi combinata di biochimica, genetica molecolare e analisi spaziale a singola cellula per modelli di malattia per consentire l'identificazione degli attori chiave responsabili della specificità tissutale dei disturbi (obiettivo 1). Per sviluppare terapie sperimentali, procederemo con un duplice approccio a: a. tecnologia CRISPR prime editing con una libreria di RNA guida singoli per modificare le varianti genetiche; b. screening di farmaci ad alto rendimento con composti approvati dalla FDA (Obiettivo 2). Il primo approccio rappresenterà una prova di principio per la terapia genica, mentre il secondo approccio ha il potenziale per essere immediatamente traducibile in uso umano. I risultati del nostro progetto consentiranno di comprendere il meccanismo della malattia</p>			



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

RARS2 e di sviluppare strategie terapeutiche che possano lo sviluppo di strategie terapeutiche potenzialmente in grado di influenzare altri difetti di mt-AARS.

Le attività di formazione e di ricerca dell'assegnista si svolgeranno come descritto nel paragrafo successivo.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA

*(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)*

*(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)*



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Competenze richieste: tecniche di biologia molecolare e cellulare
Formazione: 1. Supervisione da parte del tutor e dei senior di laboratorio per l'acquisizione di tecniche di culture cellulari e di caratterizzazione genetico molecolare e biochimica (primi 6 mesi); 2. Partecipazione a seminari, congressi e lab meeting (tutto il periodo dell'assegno).
Attività dell'assegnista: nel primo mese di ricerca verranno riprogrammati fibroblasti di pazienti con patologie RARS2 in cellule staminali pluripotenti. Nei successivi 6 mesi verranno differenziate le cellule pluripotenti staminali in diverse linee cellulari e caratterizzate con tecniche di omica e di biochimica sia le cellule indifferenziate che differenziate.
Obiettivi primari: generare nuovi modelli malattia per la patologia da RARS2 ed identificare target terapeutici
Obiettivi secondari: acquisire nuove informazioni sui meccanismi mitocondriali di regolazione della neurogenesi.

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Prof.ssa Caterina Garone
	Dr.ssa Sara Carli
	Dr.ssa Monica De Luise
	Supplente: Dr.ssa Chiara Diquigiovanni

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA (max 18 ore)
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.