

**TITOLO DEL PROGETTO:** Identificazione di fattori di crescita con effetto mitogeno su cellule muscolari cardiache

**TUTOR:** Dr.ssa Carmen Miano

**PROGETTO DI RICERCA**

*(max 800 parole)*

**Obiettivi**

Lesioni cardiache gravi, come quelle derivanti dall'infarto miocardico, sono irreversibili a causa della bassissima capacità proliferativa delle cellule muscolari cardiache, anche conosciute come cardiomiociti, nell'età adulta. Una strategia rigenerativa innovativa ed emergente si basa sulla stimolazione di specifici meccanismi molecolari che possono indurre il dedifferenziamento e la proliferazione delle cellule muscolari cardiache sopravvissute all'evento di danno.

Poco dopo la nascita, la maggior parte dei cardiomiociti nei mammiferi esce definitivamente dal ciclo cellulare, perdendo così la propria capacità rigenerativa. Questo progetto valuterà il ruolo di specifici fattori di crescita, i cui livelli si riducono poco dopo la nascita, nella modulazione del dedifferenziamento e proliferazione dei cardiomiociti. L'obiettivo della ricerca è fornire le basi per lo sviluppo di nuove strategie nella medicina rigenerativa cardiaca.

**Materiali e metodi**

Il progetto prevede la coltura e il trattamento di cardiomiociti primari isolati da modelli murini neonatali e post-mitotici. Per valutare la proliferazione delle cellule muscolari cardiache coltivate ex vivo, saranno condotte analisi di immunofluorescenza utilizzando anticorpi specifici per l'identificazione dei cardiomiociti (ad esempio, proteine sarcomeriche come la troponina cardiaca T o I), accoppiati a marcatori di proliferazione cellulare (come, ad esempio, Ki67 per il rientro nel ciclo cellulare e fosfo-istone 3 per la mitosi). Poiché i cardiomiociti possono andare incontro a divisione nucleare (cariocinesi) senza divisione citoplasmatica (citocinesi), portando così a binucleazione e differenziamento terminale dei cardiomiociti, sarà esaminato anche l'effetto dei fattori di crescita selezionati sulla separazione finale dei due cardiomiociti utilizzando l'analisi di immunofluorescenza della proteina Aurora B, che si localizza sul fuso centrale durante l'anafase e sul solco di scissione durante la citocinesi. Infine, per visualizzare direttamente le divisioni cellulari dei cardiomiociti, sarà utilizzata la tecnica del time-lapse imaging in coltura di cardiomiociti marcati con coloranti fluorescenti. Per valutare il dedifferenziamento dei cardiomiociti ad uno stato immaturo, considerato un prerequisito per la proliferazione dei cardiomiociti post-mitotici, sarà analizzato lo stato sarcomerico (livelli di espressione e organizzazione complessivi) e l'espressione di marcatori di dedifferenziamento cellulare. I recettori e i trasduttori del segnale dei fattori di crescita selezionati saranno identificati attraverso analisi della loro attivazione (ad esempio, western blotting di isoforme attive) e saggi funzionali (ad esempio, analisi della proliferazione in seguito a silenziamento o inibizione del fattore molecolare di interesse).

**Risultati/impatto attesi**

Lo studio proposto condurrà all'identificazione e alla caratterizzazione molecolare di fattori di crescita con effetti proliferativi e quindi rigenerativi sulle cellule muscolari cardiache. Il progetto svilupperà una linea di ricerca innovativa nel campo della medicina rigenerativa, gettando le basi per lo sviluppo di strategie efficaci e potenzialmente trasferibili come terapia per pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Questo progetto genererà inoltre nuovi dati e rafforzerà le relazioni per la partecipazione a future opportunità di finanziamento competitivo.

**Attività formativa dell'assegnista**

Le attività formative dell'assegnista prevedono l'approfondimento dello stato dell'arte e l'apprendimento o il perfezionamento di tecniche innovative per la ricerca nell'ambito della cardiologia molecolare. L'assegnista sarà incoraggiato al lavoro indipendente e di gruppo, allo sviluppo di nuove ipotesi di ricerca e alla formulazione del pensiero critico. Sono previste discussioni

periodiche con il tutor e gli altri membri del gruppo riguardo a questioni sperimentali, produzione e interpretazione dei dati e sviluppo di progetti scientifici. Inoltre, saranno favoriti gli incontri con collaboratori del progetto per stimolare il dialogo costruttivo. Sarà incoraggiata la partecipazione a seminari, corsi di formazione e congressi nazionali e/o internazionali per condividere i risultati della ricerca attraverso presentazioni di abstract, poster e/o comunicazioni orali. L'assegnista sarà inoltre coinvolto nella stesura di articoli scientifici per presentare la ricerca condotta e di revisioni della letteratura nell'ambito della rigenerazione cardiaca.

#### **Attività di ricerca dell'assegnista**

In questo progetto, saranno utilizzate tecniche di biologia cellulare e molecolare per identificare fattori di crescita con effetti proliferativi e rigenerativi sulle cellule muscolari cardiache. L'assegnista eseguirà procedure per isolare e coltivare cardiomiociti murini primari, trattamento con specifici fattori di crescita (o il loro silenziamento), e analisi del fenotipo e dell'espressione genica utilizzando tecniche di biologia cellulare e molecolare. L'assegnista caratterizzerà anche l'espressione dei fattori di crescita con effetti proliferativi a seguito di danni cardiaci in varie fasi dello sviluppo postnatale e in diverse popolazioni cellulari. Saranno inoltre condotte attività sperimentali volte a identificare recettori e trasduttori del segnale indotti da tali fattori. Le specifiche attività di ricerca dell'assegnista sono documentate nella sezione successiva.

### **PIANO DELLE ATTIVITA'**

*(max 400 parole)*

#### **Competenze richieste**

È richiesta esperienza nella preparazione di colture primarie di cardiomiociti e nell'esecuzione di analisi di proliferazione cellulare, imaging time-lapse e manipolazione di modelli murini. È inoltre necessaria familiarità con la letteratura riguardante la rigenerazione del tessuto cardiaco.

#### **Scansione temporale della formazione**

Sarà favorito il consolidamento della conoscenza della letteratura e l'indipendenza nell'esecuzione di tecniche di biologia molecolare applicate alla rigenerazione cardiaca. Sono previste discussioni periodiche con il supervisore, gli altri membri del gruppo e i collaboratori del progetto. Sarà incoraggiata la partecipazione a conferenze nazionali e internazionali per la condivisione dei dati e il confronto con altri ricercatori. Infine, l'assegnista sarà coinvolto nella stesura di articoli scientifici per presentare i risultati raggiunti.

#### **Scansione temporale dell'attività**

In una prima fase l'assegnista valuterà l'impatto di specifici fattori di crescita sulla proliferazione di cardiomiociti neonatali e post-mitotici. La progressione del ciclo cellulare sarà valutata attraverso analisi di immunofluorescenza per marcatori specifici (Ki67, fosfo-istone-3 e chinasi Aurora B) o saggi specifici (incorporazione di BrdU). Per distinguere i cardiomiociti da altre componenti cellulari cardiache, verrà utilizzata la co-marcatore con proteine sarcomeriche come Troponina T e Troponina I. Il dedifferenziamento dei cardiomiociti, considerato un prerequisito per la proliferazione dei cardiomiociti post-mitotici, sarà valutato attraverso l'analisi dello stato sarcomerico e l'espressione di specifici marcatori. In una seconda fase del progetto, attraverso silenziamento genico (siRNA), sarà valutato il ruolo endogeno dei fattori di crescita che mostrano i risultati più promettenti nella modulazione della proliferazione dei cardiomiociti. Successivamente, verrà caratterizzata l'espressione genica di tali fattori in diverse fasi postnatali e nelle diverse popolazioni cellulari cardiache. Inoltre, verrà valutato se il danno cardiaco induca l'espressione di queste citochine nelle varie popolazioni cardiache sia nella fase neonatale che in quella adulta, caratterizzate da diversa capacità rigenerativa. Nell'ultima fase del progetto, saranno condotti esperimenti per identificare recettori e trasduttori del segnale dei fattori di crescita selezionati, tramite analisi Western Blot per il rilevamento delle forme attive (ad esempio, fosforilate) di questi fattori molecolari. Infine, sarà analizzata la proliferazione dei cardiomiociti neonatali dopo silenziamento dei recettori e/o trasduttori del segnale identificati.

**Obiettivi primari e secondari**

Obiettivo primario dello studio sarà la valutazione del ruolo di specifici fattori di crescita nella regolazione della capacità proliferativa e rigenerativa cardiaca e identificazione dei meccanismi molecolari coinvolti. Obiettivo secondario sarà la caratterizzazione dell'espressione di fattori di crescita con effetto rigenerativo in seguito a danno cardiaco a varie fasi dello sviluppo postnatale e in differenti popolazioni cellulari.

**PROJECT TITLE:** Identification of growth factors with mitogenic effect on cardiac muscle cells

**TUTOR:** Dr. Carmen Miano

## **RESEARCH PROJECT**

### **Objectives**

Severe cardiac injuries, such as those resulting from myocardial infarction, are irreversible due to the very low proliferative capacity of cardiac muscle cells, also known as cardiomyocytes, in adulthood. An innovative and emerging regenerative strategy relies on stimulating specific molecular mechanisms that can induce dedifferentiation and proliferation of surviving cardiac muscle cells following injury.

Shortly after birth, most cardiomyocytes in mammals permanently exit the cell cycle, thus losing their regenerative capacity. This project will assess the role of specific growth factors, whose levels decrease shortly after birth, in modulating the dedifferentiation and proliferation of cardiomyocytes. The research aim is to lay the groundwork for the development of new strategies in cardiac regenerative medicine.

### **Materials and methods**

The project involves the culture and treatment of primary cardiomyocytes isolated from neonatal and post-mitotic murine models. To assess the proliferation of cultured cardiac muscle cells *ex vivo*, immunofluorescence analyses will be conducted using specific antibodies for identifying cardiomyocytes (e.g., sarcomeric proteins like cardiac troponin T or I), coupled with cell proliferation markers (e.g., Ki67 for cell cycle re-entry and phospho-histone 3 for mitosis). Since cardiomyocytes can undergo nuclear division (karyokinesis) without cytoplasmic division (cytokinesis), leading to binucleation and terminal differentiation of cardiomyocytes, the effect of selected growth factors on the final separation of the two cardiomyocytes will also be examined using immunofluorescence analysis of the Aurora B protein, which localizes to the central spindle during anaphase and to the cleavage furrow during cytokinesis. Finally, to directly visualize cardiomyocyte cell divisions, the time-lapse imaging technique in culture of cardiomyocytes labeled with fluorescent dyes will be used. To assess the dedifferentiation of cardiomyocytes to an immature state, considered a prerequisite for the proliferation of post-mitotic cardiomyocytes, sarcomeric status (overall expression and organization levels) and the expression of cell dedifferentiation markers will be analyzed. Receptors and transducers of signaling from selected growth factors will be identified through analyses of their activation (e.g., western blotting of active isoforms) and functional assays (e.g., proliferation analysis following silencing or inhibition of the molecular factor of interest).

### **Results/Expected impact**

The proposed study will lead to the identification and molecular characterization of growth factors with proliferative and therefore regenerative effects on cardiac muscle cells. The project will develop an innovative research line in regenerative medicine, laying the foundation for effective and potentially translatable cardiac regeneration strategies for patients with heart failure. This project will also generate new data and strengthen relationships for participation in future competitive funding opportunities.

### **Research fellow's training activities**

The fellow's training activities involve deepening the state of the art and learning or refining innovative techniques for molecular research in molecular cardiology. The fellow will be encouraged to work independently and in groups, develop new research hypotheses, and formulate critical thinking. Regular discussions with the supervisor and other group members regarding experimental issues, data production and interpretation, and the development of scientific projects are planned. Additionally, encounters with project collaborators will be facilitated to stimulate constructive dialogue. Participation in seminars, training courses, as well as national and/or international conferences to share the research results through abstract presentation, posters, and/or oral presentations will be encouraged. The fellow will also be involved in writing scientific articles to present the conducted research and reviews on the literature in cardiac regeneration.

## **Research fellow's activities**

In this project, cellular and molecular biology techniques will be used to identify growth factors with proliferative and regenerative effects on cardiac muscle cells. The fellow will perform procedures for isolating and culturing primary murine cardiomyocytes, treatment with specific growth factors (or their silencing), and analysis of phenotype and gene expression using cellular and molecular biology techniques. The fellow will also characterize the expression of growth factors with proliferative effects following cardiac damage at various stages of postnatal development and in different cellular populations. Experimental activities aimed at identifying receptors and transducers of the signaling induced by such factors will also be carried out. The specific research activities of the fellow are documented in the following section.

## **ACTIVITIES PLAN**

### **Required Skills**

Experience in setting up primary cultures of cardiomyocytes and conducting analyses of cell proliferation, time-lapse imaging, and manipulation of murine models is required. Familiarity with literature regarding cardiac tissue regeneration is also necessary.

### **Training Timeline**

The consolidation of knowledge of the literature and independence in executing molecular biology techniques applied to cardiac regeneration will be favored. Regular discussions with the supervisor, other group members, and project collaborators are planned. Participation in national and international conferences for data sharing and comparison with other researchers will be encouraged. Finally, the fellow will be involved in drafting scientific articles to present the achieved results.

### **Activity Timeline**

In the first phase, the fellow will assess the impact of specific growth factors on the proliferation of neonatal and post-mitotic cardiomyocytes. Cell cycle progression will be evaluated through immunofluorescence analysis for specific markers (Ki67, phospho-histone-3, and Aurora B kinase) or specific assays (BrdU incorporation). To distinguish cardiomyocytes from other cardiac cellular components, co-labeling with sarcomeric proteins as Troponin T and Troponin I will be used. The dedifferentiation of cardiomyocytes, considered a prerequisite for the proliferation of post-mitotic cardiomyocytes, will be assessed through analysis of sarcomeric status and expression of specific markers.

In a second phase of the project, through gene silencing (siRNA), the endogenous role of growth factors showing the most promising results in modulating cardiomyocyte proliferation will be evaluated. Subsequently, the gene expression of these growth factors will be characterized in different postnatal stages and in the various cellular populations composing the heart. Additionally, it will be assessed whether cardiac damage induces the expression of these cytokines in the various cardiac populations, both in the neonatal and in the adult phase, characterized by a different regenerative capacity. In the final phase of the project, experiments will be conducted to identify receptors and signal transducers of the selected growth factors, through Western Blot analysis to detect the active forms (e.g., phosphorylated) of these molecular factors. Finally, the proliferation of neonatal cardiomyocytes after silencing of the identified receptors and/or signal transducers will be analyzed.

### **Primary and Secondary Objectives**

The study's main objective will be to evaluate the role of specific growth factors in regulating cardiac proliferative and regenerative capacity and identifying the molecular mechanisms involved. The secondary objective will be to characterize the expression of growth factors with regenerative effects following cardiac damage at various stages of postnatal development and in different cellular populations.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

*Modulo richiesta assegno*

<b>TUTOR</b>	<b>Carmen Miano</b>		
<b>PRODUZIONE SCIENTIFICA TUTOR</b>			
Punteggio VRA	N/A (neoassunta RTDa da marzo 2023)		

<b>Commissione proposta</b> 3 commissari + 1 supplente	Dott.ssa Carmen Miano
	Prof. Gabriele Matteo D'Uva
	Dott.ssa Donatella Romaniello
	Prof.ssa Mattia Lauriola

<b>TITOLO DEL PROGETTO</b>		
Identificazione di fattori di crescita con effetto mitogeno su cellule muscolari cardiache		
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 – PNRR Partenariato Esteso 6 (Diagnostica e terapie innovative nella medicina di precisione) intitolato “HEAL ITALIA - Health Extended ALLiance for Innovative Therapies, Advanced Lab-research, and Integrated Approaches of Precision Medicine” (cofinanziamento di 12.000€)	
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 checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

## **DESCRIZIONE DEL PROGETTO** (max 800 parole)

### **(1) obiettivi**

Lesioni cardiache gravi, come quelle derivanti dall'infarto miocardico, sono irreversibili a causa della bassissima capacità proliferativa delle cellule muscolari cardiache, anche conosciute come cardiomiociti, nell'età adulta. Una strategia rigenerativa innovativa ed emergente si basa sulla stimolazione di specifici meccanismi molecolari che possono indurre la dedifferenziazione e la proliferazione delle cellule muscolari cardiache sopravvissute all'evento di danno.

Poco dopo la nascita, la maggior parte dei cardiomiociti nei mammiferi esce definitivamente dal ciclo cellulare, perdendo così la propria capacità rigenerativa. Questo progetto valuterà il ruolo di specifici fattori di crescita, i cui livelli si riducono poco dopo la nascita, nella modulazione del dedifferenziamento e proliferazione dei cardiomiociti. L'obiettivo della ricerca è fornire le basi per lo sviluppo di nuove strategie nella medicina rigenerativa cardiaca.

### **(2) materiali e metodi**

Il progetto prevede la coltura e il trattamento di cardiomiociti primari isolati da modelli murini neonatali e post-mitotici. Per valutare la proliferazione delle cellule muscolari cardiache coltivate ex vivo, saranno condotte analisi di immunofluorescenza utilizzando anticorpi specifici per l'identificazione dei cardiomiociti (ad esempio, proteine sarcomeriche come la troponina cardiaca T o I), accoppiati a marcatori di proliferazione cellulare (come, ad esempio, Ki67 per il rientro nel ciclo cellulare e fosfo-istone 3 per la mitosi). Poiché i cardiomiociti possono andare incontro a divisione nucleare (cariocinesi) senza divisione citoplasmatica (citocinesi), portando così a binucleazione e differenziamento terminale dei cardiomiociti, sarà esaminato anche l'effetto dei fattori di crescita selezionati sulla separazione finale dei due cardiomiociti utilizzando l'analisi di immunofluorescenza della proteina Aurora B, che si localizza sul fuso centrale durante l'anafase e sul solco di scissione durante la citocinesi. Infine, per visualizzare direttamente le divisioni cellulari dei cardiomiociti, sarà utilizzata la tecnica del time-lapse imaging in coltura di cardiomiociti marcati con proteine fluorescenti. Per valutare il dedifferenziamento dei cardiomiociti ad uno stato immaturo, considerato un prerequisito per la proliferazione dei cardiomiociti post-mitotici, sarà analizzato lo stato sarcomerico (livelli di espressione e organizzazione complessivi) e l'espressione di marcatori di dedifferenziamento cellulare. I recettori e i trasduttori del segnale dei fattori di crescita selezionati saranno identificati attraverso analisi della loro attivazione (ad esempio, western blotting di isoforme attive) e saggi funzionali (ad esempio, analisi della proliferazione in seguito a silenziamento o inibizione del fattore molecolare di interesse).

### **(3) Risultati/impatto attesi**

Lo studio proposto condurrà all'identificazione e alla caratterizzazione molecolare di fattori di crescita con effetti proliferativi e quindi rigenerativi sulle cellule muscolari cardiache. Il progetto svilupperà una linea di ricerca innovativa nel campo della medicina rigenerativa, gettando le basi per lo sviluppo di strategie efficaci e potenzialmente trasferibili come terapia per pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Questo progetto genererà inoltre nuovi dati e rafforzerà le relazioni per la partecipazione a future opportunità di finanziamento competitivo.

### **(4) attività formativa**

Le attività formative dell'assegnista prevedono l'approfondimento dello stato dell'arte e l'apprendimento o il perfezionamento di tecniche innovative per la ricerca nell'ambito della cardiologia molecolare. L'assegnista sarà incoraggiato al lavoro indipendente e di gruppo, allo sviluppo di nuove ipotesi di ricerca e alla formulazione del pensiero critico. Sono previste discussioni periodiche con il tutor e gli altri membri del gruppo riguardo a questioni sperimentali, produzione e interpretazione dei dati e sviluppo di progetti scientifici. Inoltre, saranno favoriti gli incontri con collaboratori del progetto per stimolare il dialogo costruttivo. Sarà incoraggiata la partecipazione a seminari, corsi di formazione e congressi nazionali e/o internazionali per condividere i risultati della ricerca attraverso presentazioni di abstract, poster e/o comunicazioni orali. L'assegnista sarà inoltre coinvolto nella stesura di articoli scientifici per presentare la



## DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

ricerca condotta e di revisioni della letteratura nell'ambito della rigenerazione cardiaca.

### **(5) attività di ricerca dell'assegnista**

In questo progetto, saranno utilizzate tecniche di biologia cellulare e molecolare per identificare fattori di crescita con effetti proliferativi e rigenerativi sulle cellule muscolari cardiache. L'assegnista eseguirà procedure per isolare e coltivare cardiomiociti murini primari, trattamento con specifici fattori di crescita (o il loro silenziamento), e analisi del fenotipo e dell'espressione genica utilizzando tecniche di biologia cellulare e molecolare. L'assegnista caratterizzerà anche l'espressione dei fattori di crescita con effetti proliferativi a seguito di danni cardiaci in varie fasi dello sviluppo postnatale e in diverse popolazioni cellulari. Saranno inoltre condotte attività sperimentali volte a identificare recettori e trasduttori del segnale indotti da tali fattori. Le specifiche attività di ricerca dell'assegnista sono documentate nella sezione successiva.

### **DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNIISTA**

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

*Punti*

#### **Competenze richieste**

È richiesta esperienza nella preparazione di colture primarie di cardiomiociti e nell'esecuzione di analisi di proliferazione cellulare, imaging time-lapse e manipolazione di modelli murini. È inoltre necessaria familiarità con la letteratura riguardante la rigenerazione del tessuto cardiaco.

#### **Scansione temporale della formazione**

Sarà favorito il consolidamento della conoscenza della letteratura e l'indipendenza nell'esecuzione di tecniche di biologia molecolare applicate alla rigenerazione cardiaca. Sono previste discussioni periodiche con il supervisore, gli altri membri del gruppo e i collaboratori del progetto. Sarà incoraggiata la partecipazione a conferenze nazionali e internazionali per la condivisione dei dati e il confronto con altri ricercatori. Infine, l'assegnista sarà coinvolto nella stesura di articoli scientifici per presentare i risultati raggiunti.

#### **Scansione temporale dell'attività**

In una prima fase l'assegnista valuterà l'impatto di specifici fattori di crescita sulla proliferazione di cardiomiociti neonatali e post-mitotici. La progressione del ciclo cellulare sarà valutata attraverso analisi di immunofluorescenza per marcatori specifici (Ki67, fosfo-istone-3 e chinasi Aurora B) o saggi specifici (incorporazione di BrdU). Per distinguere i cardiomiociti da altre componenti cellulari cardiache, verrà utilizzata la co-marcatura con proteine sarcomeriche come Troponina T e Troponina I. Il dedifferenziamento dei cardiomiociti, considerato un prerequisito per la proliferazione dei cardiomiociti post-mitotici, sarà valutato attraverso l'analisi dello stato sarcomerico e l'espressione di specifici marcatori. In una seconda fase del progetto, attraverso silenziamento genico (siRNA), sarà valutato il ruolo endogeno dei fattori di crescita che mostrano i risultati più promettenti nella modulazione della proliferazione dei cardiomiociti. Successivamente, verrà caratterizzata l'espressione genica di tali fattori in diverse fasi postnatali e nelle diverse popolazioni cellulari cardiache. Inoltre, verrà valutato se il danno cardiaco induca l'espressione di queste citochine nelle varie popolazioni cardiache sia nella fase neonatale che in quella adulta, caratterizzate da diversa capacità rigenerativa. Nell'ultima fase del progetto, saranno condotti esperimenti per identificare recettori e trasduttori del segnale dei fattori di crescita selezionati, tramite analisi Western Blot per il rilevamento delle forme attive (ad esempio, fosforilate) di questi fattori molecolari. Infine, sarà analizzata la proliferazione dei cardiomiociti neonatali dopo silenziamento dei recettori e/o trasduttori del segnale identificati.

#### **Obiettivi primari e secondari**

Obiettivo primario dello studio sarà la valutazione del ruolo di specifici fattori di crescita nella regolazione della capacità proliferativa e rigenerativa cardiaca e identificazione dei meccanismi molecolari coinvolti. Obiettivo secondario sarà la caratterizzazione dell'espressione di fattori di crescita con effetto rigenerativo





DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

in seguito a danno cardiaco a varie fasi dello sviluppo postnatale e in differenti popolazioni cellulari.

*Scheda attività assistenziale (se prevista)*

**ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA (max 18 ore settimanali)**

<b>AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ</b>

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.