



Codice Concorso: BRIC/03_20

Tipologia di contratto	Ricercatore Universitario a tempo determinato tipo B
Regime di impegno	Tempo pieno
Oggetto del contratto <i>in italiano</i>	Ruolo delle alterazioni metaboliche nella progressione della mielofibrosi.
Oggetto del contratto <i>in inglese</i>	Role of metabolic abnormalities in the progression of myelofibrosis.
Programma di Ricerca <i>in italiano</i>	<p>La Mielofibrosi è lo stadio finale delle neoplasie mieloproliferative (MNP) Philadelphia negative, per la quale non vi è ancora alcuna terapia. Importanti evidenze morfologiche suggeriscono che la progressione della Mielofibrosi è diretta da alterazioni indotte da mutazioni che guidano l'alterata maturazione dei Megacariociti (Mk) detti maligni.</p> <p>La maggior parte degli studi volti ad identificare terapie per questa malattia si sono concentrati sull'evidenziazione di alterazioni morfologiche dei Mk dovute all'azione di fattori infiammatori. Sebbene questi studi abbiano identificato fattori importanti, come TGF beta, P-Selectina, testati negli studi di fase 1-2 per la Mielofibrosi, la gravità della malattia è tale da dover identificare ulteriori molecole farmacologiche.</p> <p>Recentemente è stato dimostrato che il metabolismo gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo delle MNP. Utilizzando un modello murino con mutazione JAK2, è stato dimostrato che alterazioni del metabolismo lipidico e del metabolismo energetico ossigeno-dipendente sviluppano malattie con fenotipo MNP che regrediscono con dieta a base di acidi grassi o con l'utilizzo di molecole che inibiscono PFKFB3 in combinazione con l'inibitori di JAK1-2 (ruxolitinib).</p> <p>Ad oggi, tuttavia, non esiste uno studio che identifichi il ruolo delle alterazioni del metabolismo nei Mk maligni che progrediscono da neoplasie mieloproliferative a Mielofibrosi. Gli obiettivi del programma di ricerca dovranno verificare l'ipotesi generale secondo cui anomalie dei metabolismi del glicogeno e del glucosio nei Mk maligni guidino la progressione delle MNP verso la Mielofibrosi.</p> <p>A tal fine si potranno utilizzare campioni di midollo osseo e milza di pazienti mielofibrotici e Wt, oltre che il modello animale GATA 1^{low}, noto per sviluppare lo stesso quadro mielofibrotico umano.</p> <p>I campioni dovranno essere preparati con specifiche tecniche che permetteranno di evidenziare anomalie cellulari, osservate e analizzate con l'utilizzo del microscopio ottico ed elettronico. Lo studio ultrastrutturale permetterà di valutare numero e stadi maturativi dei Mk, membrane citoplasmatiche e nucleari, mitocondri, RER e ribosomi.</p>





	<p>Il modello animale GATA 1^{low} servirà a convalidare le anomalie identificate come nuovi target per lo studio della Mielofibrosi e valutare gli effetti di nuove molecole farmacologiche per il trattamento della malattia.</p>
Programma di Ricerca in inglese	<p>Myelofibrosis (MF) is the end-stage of Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms (MNP) and is still an unmet clinical need. Robust morphological evidence suggests that MF progression is driven by alterations induced by the driver mutations in the malignant megakaryocytes (MKs).</p> <p>Until now, most of the studies aiming to identify therapeutic targets for this disease have been focused on the inflammasome of the malignant MKs. Although these studies have identified important targets, such as TGF-β and P-selectin, which are being tested in phase 1-2 trials for MF, the severity of the disease is such that additional potentially druggable targets should be identified.</p> <p>Recently it has been shown that metabolism plays a fundamental role in the development of MNP. Using JAK2-driven mouse models, from the literature it emerges that alterations in lipid and oxygen-dependent energy metabolism induce a MNP phenotype which is rescued by a high acid fatty diet or pharmacological inhibition of PFKFB3 in combination of the JAK1-2 inhibitor (Ruxolitinib). To date, however, there is no study to uncover the role of defective metabolism of the malignant MKs in the progression of MPN to MF.</p> <p>The objectives of the research programme should investigate the overarching hypothesis that abnormalities in glycogen and glucose metabolisms in the malignant MKs drive the progression on MPN to MF. To this end it will be possible to use samples of bone marrow, spleen of myelofibrotic patients and Wt as well as the animal model GATA 1^{low}, which is known to develop the same human myelofibrosis.</p> <p>The samples should be prepared with specific techniques that will allow to detect cellular abnormalities, observed and analyzed using the light and electronic microscope.</p> <p>The ultrastructural study will allow to evaluate number and maturation stages of Mk, cytoplasmic and nuclear membranes, mitochondria, RER and ribosomes.</p> <p>The animal model GATA 1^{low} will help to validate abnormalities identified as new targets for the study of myelofibrosis and will help to evaluate the effects of new pharmacological molecules for the treatment of the disease.</p>
Settore Concorsuale	05/H2- Istologia
Settore Scientifico Disciplinare	BIO/17 - Istologia
Facoltà Dipartimentale di afferenza	Medicina e Chirurgia
Trattamento economico e previdenziale	Si rimanda al Regolamento per la disciplina dei Ricercatori a tempo determinato dell'Università Campus Bio-Medico.





Referente per l'attività di ricerca	Prof. Sergio Morini
Obiettivi di produttività in italiano	Gli obiettivi di produttività scientifica si sostanziano in: pubblicazioni scientifiche su riviste Internazionali indicizzate, partecipazioni a congressi nazionali ed internazionali come relatore, presentazione poster, individuazione di linee di ricerca e avvio di collaborazioni scientifiche con Enti ed Istituzioni nazionali ed internazionali.
Impegno didattico	L'impegno annuo complessivo (didattica frontale, integrativa e servizio agli studenti) è pari a 350 ore annue, di cui fino a un massimo di 10 CFU di didattica frontale.
Numero massimo di pubblicazioni	15
Conoscenze e competenze linguistiche	Inglese

