PROGETTO DI RICERCA

Farmacogenetica ed efficacia terapeutica nelle malattie oncoematologiche

L'attività di ricerca che dovrà effettuare il borsista sarà nell'ambito del progetto triennale (2018-2021) che è incluso nella convenzione per contributo di ricerca che ha per titolo "Farmacogenetica ed efficacia terapeutica nelle malattie oncoematologiche", la quale è stata sottoscritta congiuntamente al dipartimento di Scienze Biomolecolari (DiSB) dell'Università degli Studi di Urbino e finanziata dall'Associazione Italiana contro le Leucemie, Linfomi e Mielomi (A.I.L.) - Sezione di Pesaro.

La borsa di studio sarà utilizzata per finanziare l'ultimo anno del progetto triennale sopra indicato e ha come obiettivo l'individuazione di potenziali correlazioni fra le varianti genetiche che possono essere presenti sui geni umani e che variano tra gli individui (variazioni genetiche interindividuali), nel caso specifico da individuare nei pazienti con malattie onco-ematologiche.

I geni e le variabili presenti in essi, che saranno presi in esame nello studio, saranno sottoposti a indagine per verificare se sono associabili alla predisposizione individuale allo sviluppo delle malattie onco-ematologiche e/o ai meccanismi di risposta alle terapie utilizzate nella cura delle stesse. I geni che verranno analizzati in particolare intervengono nella proliferazione cellulare, riparazione e/o metilazione del DNA, angiogenesi, immunomodulazione) e/o sono responsabili della resistenza cellulare ai chemioterapici e/o ai farmaci biologici, quali gli anticorpi monoclonali, in uso nelle terapie comunemente utilizzate per la cura dei pazienti.

Le analisi genetiche per individuare tali associazioni saranno effettuate su diversi tipi di pazienti con Leucemia Acuta Mieloide (LAM), Leucemia Cronica Mieloide (LMC), Mieloma Multiplo (MM), Mielodisplasie (MDS), Linfomi.

I geni target che saranno indagati sono quelli coinvolti nella sintesi del DNA, come MTHFR (Methylene Tetrahydrofolate Reductase) e TS (Thymidylate Synthase); geni implicati nella riparazione del danno al DNA, quali XRCC1 (X-ray Repair Cross-Complementing protein 1), XRCC3 (X-ray Repair Cross-Complementing protein 3) e APE-1 (AP-Endonuclease 1) e geni che hanno un ruolo nella regolazione del ciclo cellulare, come TP53 (Tumor Protein 53), CDKN1A (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A) e MDM2 (Mouse Double Minute 2 homolog). Le tecniche che saranno utilizzate sono principalmente quelle comunemente usate nell'ambito della biologia molecolare; nel dettaglio per l'identificazione delle varianti genetiche verranno utilizzate PCR endpoint con successivo metodo di genotyping la High Resolution Melting (HRM), analisi tramite Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) seguita da elettroforesi su gel di agarosio e metodi di sequenziamento, quali pyrosequenziamento, sequenziamento con metodo Sanger fino al metodo Next Generation Sequencing (NGS), tecniche sulle quali il candidato dovrà avere una precedente esperienza.