

PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN *RNA Therapeutics and gene therapy*
CICLO XLI*

Tutor: Antonio Randazzo
Co-tutor: Anna Di Porzio

TITOLO DEL PROGETTO

Ruolo delle strutture G-quadruplex del DNA nella regolazione dell'espressione genica: meccanismi molecolari e implicazioni terapeutiche

Descrizione del progetto (max 300 parole)

Le strutture G-quadruplex (G4) sono conformazioni secondarie del DNA ricche in guanina, che si formano in specifiche regioni genomiche, in particolare nei promotori genici e nei telomeri (1). Studi recenti hanno evidenziato che i G4 sono in grado di modulare l'espressione genica sia in senso positivo che negativo, agendo come elementi regolatori dinamici (2, 3). Tuttavia, i meccanismi molecolari attraverso cui queste strutture influenzano la trascrizione genica restano ancora in gran parte inesplorati. Questo progetto di ricerca si propone di indagare in modo sistematico il ruolo dei G4 nella regolazione genica. In una prima fase, verrà mappata la distribuzione delle strutture G4 nel genoma umano utilizzando tecniche avanzate di immunoprecipitazione della cromatina, come ChIP-seq e Cut&Tag, con l'impiego di anticorpi specifici per i G4 ed eventualmente sviluppando nanobodies specifici, al fine di identificare le regioni promotrici maggiormente arricchite. Successivamente, l'effetto dei G4 sull'attività trascrizionale verrà analizzato attraverso esperimenti di reporter genico, per valutare come la loro formazione o destabilizzazione influenzi l'espressione di specifici geni target. Infine, il progetto esplorerà le potenziali implicazioni terapeutiche legate alla modulazione delle strutture G4 tramite piccole molecole capaci di stabilizzarle o destabilizzarle, con l'obiettivo di determinare il loro impatto sull'espressione di oncogeni e di geni coinvolti in malattie neurodegenerative.

Attraverso un approccio integrato che combina biologia molecolare, genomica funzionale e analisi bioinformatica, lo studio intende contribuire in modo significativo alla comprensione del ruolo delle strutture G-quadruplex nella regolazione dell'espressione genica e valutarne il potenziale come bersagli terapeutici in ambito biomedico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) V. S. Chambers, *Nat. Biotechnol*, 2015, DOI: 10.1038/nbt.3295;
- (2) I. Esain-Garcia, *PNAS*, 2024, DOI: 10.1073/pnas.2320240121;
- (3) C. Broxson, *Biochemistry*, 2011, DOI: 10.1021/bi2002136.

FONDI:

AIRC, PRIN, PRIN PNRR.

*Per il dottorato in *RNA Therapeutics and gene therapy* selezionare anche una delle seguenti aree tematiche:

- Mechanisms of Diseases and Drug Target Identification**
- Design and Delivery of New Gene Therapy and RNA-Based Medicines**
- Validation and Safety In Preclinical and Clinical Studies**