

**PROPOSTA PROGETTUALE
DOTTORATO IN SCIENZA DEL FARMACO
CICLO XLI**

Tutor: Prof.ssa Francesca Lembo

Co-tutor: Prof.ssa Elisabetta Buommino

TITOLO DEL PROGETTO:

Studio degli effetti della perturbazione del microbiota intestinale sul programma di metilazione del DNA per il controllo dell'omeostasi intestinale e dell'infiammazione.

Descrizione del progetto:

Sebbene siano stati condotti numerosi studi sulla caratterizzazione e modulazione del microbioma intestinale, si sa ancora poco su come esso influenzi l'omeostasi intestinale in condizioni normali e patologiche. Evidenze emergenti suggeriscono che i meccanismi epigenetici possano agire all'interfaccia tra il microbiota e l'epitelio intestinale.

Questo progetto si propone di indagare gli effetti delle alterazioni del microbiota intestinale in un modello murino di disbiosi indotta da trattamento antibiotico e successiva somministrazione di probiotici (*Lactobacillus reuteri*) sull'omeostasi intestinale e sull'infiammazione dell'ospite, con un'attenzione particolare ai cambiamenti nei profili di metilazione del DNA.

Per approfondire le interazioni ospite-microbiota e avanzare verso una comprensione meccanicistica, verranno esaminate le proprietà immunomodulanti delle molecole rilasciate dal microbiota di topi trattati con antibiotici e *L. reuteri* utilizzando modelli in vitro di cellule epiteliali e immunitarie. In particolare, valuteremo il potenziale sia dei surnatanti che dei lipopolisaccaridi purificati da campioni fecali murini nel generare risposte infiammatorie, modulare le funzioni immunitarie e rimodellare i profili di metilazione del DNA cellulare.

Questo progetto mira a determinare se la programmazione epigenetica guidata dal microbiota sia essenziale per il mantenimento dell'omeostasi intestinale e della regolazione immunitaria.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Pepke ML, Hansen SB, Limborg MT. Unraveling host regulation of gut microbiota through the epigenome-microbiome axis. *Trends Microbiol.* 2024 Dec;32(12):1229-1240. doi: 10.1016/j.tim.2024.05.006. Epub 2024 Jun 4. PMID: 38839511.
- 2) Wang L, Zhang W, Wu X, Liang X, Cao L, Zhai J, Yang Y, Chen Q, Liu H, Zhang J, Ding Y, Zhu F, Tang J. MIAOME: Human microbiome affect the host epigenome. *Comput Struct Biotechnol J.* 2022 May 17;20:2455-2463. doi: 10.1016/j.csbj.2022.05.024. PMID: 35664224; PMCID: PMC9136154.

3) Ansari I, Raddatz G, Gutekunst J, Ridnik M, Cohen D, Abu-Remaileh M, Tuganbaev T, Shapiro H, Pikarsky E, Elinav E, Lyko F, Bergman Y. The microbiota programs DNA methylation to control intestinal homeostasis and inflammation. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):610-619. doi: 10.1038/s41564-019-0659-3. Epub 2020 Feb 3. PMID: 32015497.

FONDI:

Partenariato Estesio 6-Spoke 3

Project title: A multiscale integrated approach to the study of the nervous system in health and disease (MNESYS)

*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