

## **Dottorato di Ricerca in Medicina Traslazionale e di Precisione**

**Nome:** Elena

**Cognome:** Aiello

**Ciclo:** 37°

**Laurea:** Medical Biotechnologies, University of Siena

**ORCID:** 0000-0002-2054-4369



### **Progetto di Ricerca/Research Project**

*Max 1500 caratteri (spazi esclusi)*

(ITA)

Il Diabete Mellito Tipo 2 (DMT2) è una malattia metabolica complessa causata da disfunzione delle beta cellule che producono insulina e/o dall'insulino-resistenza definita come mancata sensibilità all'insulina degli organi bersaglio, con conseguente iperglicemia. Gli small non coding RNA (sncRNA) sono promettenti biomarcatori di specifici meccanismi fisiopatologici che concorrono nella disfunzione della beta cellula e nell'insorgenza/progressione del diabete. Tra questi, i più studiati sono attualmente i microRNAs, piccole molecole di RNA non codificante che regolano finemente l'espressione genica. Pertanto, il mio progetto di dottorato è focalizzato sull'identificazione di biomarcatori di diagnosi e prognosi del DMT2 e di risposta ad una specifica terapia, cercando di esplorare l'eterogeneità della malattia e portando a strategie di diagnosi e trattamento personalizzato. A tale scopo, verranno utilizzate tecniche di biologia molecolare e di NGS applicate a diversi campioni biologici umani, quali plasma e lisati di isole pancreatiche derivanti da soggetti sani, prediabetici e diabetici, al fine di ottenere specifici profili di microRNA come biomarcatori di insorgenza della malattia o in grado di stratificare gruppi di pazienti accomunati da terapie ipoglicemizzanti. Inoltre, verranno effettuati studi meccanicistici su linee cellulari al fine di riprodurre in vitro gli stress tipici

del DMT2 per comprendere i meccanismi di regolazione attuati da specifici microRNA. La scoperta di biomarcatori che possano predire e, dunque, anticipare la disfunzione delle beta cellule potrebbe aiutare nell'identificazione di quei soggetti che più velocemente manifesteranno una malattia conclamata per indirizzarli il prima possibile verso strategie terapeutiche mirate e personalizzate.

(ENG)

Diabetes Mellitus Type 2 (DMT2) is a complex metabolic disease caused by dysfunction of insulin-producing beta cells and/or insulin resistance defined as lack of insulin sensitivity of target organs, resulting in hyperglycemia. Small non-coding RNAs (sncRNAs) are promising biomarkers of specific pathophysiological mechanisms that concur in beta cell dysfunction and the onset/progression of diabetes. Among them, the most studied at present are microRNAs, small non-coding RNA molecules that finely regulate gene expression. Therefore, my doctoral project is focused on the identification of biomarkers of DMT2 diagnosis and prognosis and response to specific therapy, seeking to explore the heterogeneity of the disease and leading to personalized diagnosis and treatment strategies. To this end, molecular biology and NGS techniques applied to different human biological samples, such as plasma and pancreatic islet lysates derived from healthy, prediabetic, and diabetic subjects, will be used in order to obtain specific microRNA profiles as biomarkers of disease onset or capable of stratifying groups of patients who share hypoglycemic therapies. In addition, mechanistic studies will be carried out on cell lines in order to reproduce the typical stresses of DMT2 in vitro to understand the regulatory mechanisms implemented by specific microRNAs. The discovery of biomarkers that can predict and, therefore, anticipate beta-cell dysfunction could help in the identification of those individuals who will most rapidly manifest overt disease in order to target them as early as possible to targeted and personalized therapeutic strategies.