

Assegno di ricerca post-doc tipo A (2 anni)

Ambito di ricerca: Chimica Medica-Biochimica-Farmacologia

Università degli Studi di Milano- Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche

Il sistema endocannabinoide come nuovo target nella distrofia muscolare di Duchenne: approfondimento sui meccanismi molecolari e anti-infiammatori.

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia caratterizzata da degenerazione del muscolo scheletrico, forte infiammazione e stress ossidativo. Il trattamento con glucocorticoidi ritarda la progressione della malattia ma è associato a gravi effetti collaterali a lungo termine. Ciò evidenzia la necessità di sviluppare strategie terapeutiche alternative. La letteratura emergente suggerisce che il sistema endocannabinoide (ECS) giochi un ruolo nel differenziamento cellulare del muscolo scheletrico influenzando la capacità di autorinnovamento, tuttavia sono stati condotti solo pochi studi sulla DMD. Di conseguenza, è necessaria una caratterizzazione approfondita dell'ECS e un'esplorazione del ruolo dei suoi diversi componenti nella fisiopatologia della DMD del muscolo scheletrico. Lo scopo di questo studio è esplorare per la prima volta il potenziale utilizzo dei modulatori ECS come coadiuvanti e/o trattamento nella DMD attraverso i) la caratterizzazione dell'ECS in un modello murino DMD; ii) la valutazione degli effetti della modulazione dell'attività dell'ECS sulla differenziazione muscolare e sull'infiammazione.

Il progetto prevede:

- Valutazione dell'espressione dei componenti del sistema endocannabinoide (recettori, enzimi) nel muscolo di un modello murino di distrofia di Duchenne (mdx) e in topi controllo attraverso analisi RT-qPCR.
- Sintesi e caratterizzazione di piccole molecole organiche, quali modulatori dell'attività degli enzimi del sistema endocannabinoide
- Valutazione degli effetti della modulazione dell'attività degli enzimi del sistema endocannabinoide sul differenziamento e sullo stato infiammatorio di cellule satelliti dei muscoli scheletrici degli arti posteriori di topi mdx e controllo
- Valutazione degli effetti della modulazione dell'attività degli enzimi del sistema endocannabinoide sull'attivazione dei macrofagi e il controllo dello switch M1-M2 in macrofagi derivati dal midollo osseo di topi mdx e controllo

Competenze richieste:

Esperienza nelle tecniche di laboratorio comunemente utilizzate in ambito biochimico e di biologia molecolare quali utilizzo di micropipette, lettori di piastre, kit ELISA.

Esperienza nella manipolazione di colture cellulari

Esperienza (anche solo con laboratori didattici) in sintesi e purificazione di piccole molecole

Obbligatorio possesso del titolo di dottore di ricerca.

Per maggiori informazioni riguardanti il progetto di ricerca contattare: roberta.ottria@unimi.it

Link al bando

<https://www.unimi.it/it/ricerca/ricerca-lastatale/fare-ricerca-da-noi/assegni-e-borse/bandi-assegni-di-ricerca/bando-di-tipo-profssa-ottria-id-a015>

Post-doc Position (2 years)

Research field: Medicinal chemistry- biochemistry-pharmacology

Università degli Studi di Milano- Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche

The endocannabinoid system as new target in Duchenne's muscular dystrophy: getting inside the mechanistic and the anti-inflammatory aspects.

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a complex disease characterized by skeletal muscle degeneration, strong inflammation and oxidative stress. Glucocorticoids provide a delay in the disease progression, unfortunately, their long-term use produces severe side effects. This highlights the need to develop alternative therapeutic strategies. The emerging literature suggests that the endocannabinoid system (ECS) plays an important role in the cellular differentiation and self-renewal capacity of skeletal muscle however, only few studies have been performed on DMD. Consequently, an in-depth ECS characterization and exploration of the role of its different components in skeletal muscle DMD pathophysiology is needed. The aim of this study is to explore for the first time the potential use of ECS modulators as co-adjuvant and/or treatment in DMD. We will i) characterize the ECS in a DMD mouse model; ii) explore the effects of ECS signaling lipids tone modulation on muscle differentiation and inflammation.

The project plans:

- Characterization of the expression of the ECS components (receptors and enzymes) by RT-qPCR in gastrocnemius, diaphragm, tibialis anterior and quadriceps muscles from male mdx and control mice.
- Synthesis and characterization of small organic molecules as modulators of the endocannabinoids hydrolytic enzymes activity.
- Evaluation of the effects of ECS hydrolytic enzymes modulators on the differentiation and inflammatory state of satellite cells from hind limb skeletal muscles of mdx mice.
- Evaluation of the ability of FAAH, MAGL, NAAA modulation to counteract macrophage activation and control M1-M2 switching will.

Required Skills:

Experience in laboratory techniques commonly used in the biochemical and molecular biology fields such as use of micropipettes, plate readers, ELISA kits.

Experience in handling cell cultures

Experience (comprising educational laboratories) in the synthesis and purification of small organic molecules (additional value)

For additional information about the project contact: roberta.ottria@unimi.it

CALL: <https://www.unimi.it/en/node/51008>