



UNIVERSITÀ  
DI SIENA  
1240

**Oggetto: n. 1 Borsa di ricerca**

1. **Titolo (argomento) della ricerca:**

Studio trascrittomico per l'identificazione di marcatori di ipotiroidismo tissutale in pazienti con ipotiroidismo in terapia sostitutiva

2. **Obiettivo del progetto della ricerca:**

L'ipotiroidismo è una patologia endocrina cronica caratterizzata da una ridotta produzione di ormoni tiroidei o da una loro insufficiente azione biologica a livello periferico. La gestione clinica si basa prevalentemente su parametri sierici (TSH, FT4), che tuttavia non sempre riflettono adeguatamente lo stato funzionale dei tessuti bersaglio. Una percentuale significativa di pazienti trattati con levotiroxina, pur presentando valori biochimici nel range di riferimento, continua a riferire sintomi compatibili con ipotiroidismo, configurando il concetto di ipotiroidismo tissutale. L'azione degli ormoni tiroidei è modulata a livello cellulare da meccanismi complessi che includono il trasporto transmembrana, la conversione locale degli ormoni tramite le deiodinasi e la regolazione dell'espressione genica mediata dai recettori nucleari. In questo contesto, la trascrittomica rappresenta uno strumento particolarmente potente per studiare in modo globale le alterazioni dell'espressione genica associate a una ridotta azione tiroidea periferica.

L'obiettivo principale di questo progetto è identificare un profilo trascrittomico caratteristico di una condizione di ipotiroidismo tissutale in pazienti affetti da ipotiroidismo primitivo in terapia sostitutiva stabile con levotiroxina e con valori di TSH nel range di normalità. Attraverso l'analisi globale dell'espressione genica, lo studio intende individuare firme molecolari in grado di riflettere una ridotta azione periferica degli ormoni tiroidei, non rilevabile mediante i tradizionali parametri biochimici sierici.

In particolare, il progetto si propone di confrontare i profili di espressione genica tra pazienti che, pur in eutiroidismo biochimico, presentano una persistenza di sintomi compatibili con ipotiroidismo e pazienti asintomatici, al fine di identificare differenze trascrittomiche associate allo stato clinico. Verranno inoltre esplorati i principali pathway molecolari tiroide- dipendenti, con l'obiettivo di individuare alterazioni funzionali nei meccanismi cellulari responsabili dell'azione degli ormoni tiroidei nei tessuti periferici.

Un'attenzione specifica sarà dedicata all'analisi dell'espressione dei geni coinvolti nel metabolismo, nel trasporto e nella segnalazione degli ormoni tiroidei, inclusi quelli codificanti per le deiodinasi, i trasportatori di membrana e i recettori nucleari, al fine di chiarirne il possibile ruolo nella genesi dell'ipotiroidismo tissutale. Infine, lo studio valuterà

l'influenza del sesso biologico sui profili trascrittomici identificati, considerando le note differenze di genere nella prevalenza dell'ipotiroidismo e nella risposta clinica alla terapia sostitutiva, con l'obiettivo di contribuire a una lettura più personalizzata e stratificata dei risultati.

3. **L'attività del borsista riguarderà:**

Il borsista collaborerà attivamente allo svolgimento del progetto di ricerca, partecipando alle diverse fasi operative previste. In particolare, contribuirà all'arruolamento dei pazienti e alla raccolta dei dati clinici e anamnestici, nonché alla somministrazione dei questionari per la valutazione dei sintomi e della qualità di vita. Sarà coinvolto nella gestione del database clinico e nel controllo della qualità dei dati raccolti.

Infine, il borsista contribuirà alla redazione dei report di progetto, alla preparazione di presentazioni scientifiche e alla stesura di manoscritti per la diffusione dei risultati in ambito congressuale e su riviste scientifiche.

4. **Responsabile scientifico (tutor):** Prof.ssa Maria Grazia Castagna

5. **Struttura presso cui svolgerà l'attività:** Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze

6. **Durata della borsa:** 12 mesi

7. **Importo della borsa:** 25.806,45 euro lordo beneficiario

8. **Titoli richiesti:**

Classe di Laurea Magistrale LM-41

Specializzazione in Endocrinologia e malattie metaboliche

9. **Modalità di selezione:** Curriculum e titoli