



UNIONE EUROPEA  
Fondo Sociale Europeo



## Allegato 1)

**CUP: E66C18001240007**

**Id. proposta: AIM1848940**

**linea di attività: attività 1)**

**Area di specializzazione SNSI: SALUTE**

### 1 contratto ricercatore a tempo determinato Linea 1

<b>Settore concorsuale:</b>	<b>05/D1 Fisiologia</b>
<b>Dipartimento (sede operativa dell'attività di ricerca)</b>	Dipartimento di Scienze Biomediche e biotecnologiche
<b>Lingua straniera</b>	inglese
<b>Specifici requisiti di ammissione</b>	Dottorato di ricerca nell'ambito delle Neuroscienze, delle Scienze fisiologiche e neuroscienze, della Neurobiologia o discipline affini
<b>Settore scientifico-disciplinare (profilo)</b>	<b>BIO/09 Fisiologia</b>
<b>Numero massimo di pubblicazioni che ciascun candidato può presentare:</b>	<b>12 (dodici).</b> In caso di superamento del numero massimo, si avverte che la commissione prenderà in considerazione esclusivamente le prime 12 pubblicazioni inserite nell' "elenco sottoscritto delle pubblicazioni"
<b>Periodo obbligatorio fuori sede</b>	<b>6 mesi</b>

#### **Descrizione delle attività previste:**

Il piano di ricerca sarà realizzato studiando due aspetti complementari in modelli preclinici di SM, uno focalizzato sulla neuroinfiammazione cronica e l'altro mirato al danno oculare. Lo stato metabolico caratterizza e sostiene i processi infiammatori e degenerativi che contribuiscono alla complessa patofisiologia delle forme progressive di SM. Alla base di questi processi vi è uno shift del metabolismo cellulare verso stati energeticamente efficienti. L'attivazione dell'immunità innata nel SNC sarà studiata correlando l'infiammazione con lo stato metabolico e le disabilità dovute ai processi degenerativi in corso.

Il programma propone i seguenti obiettivi: 1) caratterizzare la neuroinfiammazione in modelli preclinici di encefalomielite sperimentale autoimmune (EAE); 2) studiare le alterazioni metaboliche tramite in vivo imaging con micro Positron Emission Tomography-Computed Tomography ( $\mu$ PET-CT); 3) sviluppare nuovi radio-traccianti per la ricerca preclinica e clinica e valutare gli effetti immunomodulati mediati da metaboliti chiave nei processi infiammatori; 4) valutare il danno retinico in modelli EAE mediante tecniche elettroretinografiche (PERG); 5) individuare nuove strategie farmacologiche al fine di prevenire/rigenerare il tessuto retinico in sofferenza; 6) validare l'utilizzo di tecniche e approcci farmacologici nella pratica clinica a fini diagnostici e terapeutici.

Per raggiungere questi obiettivi saranno combinate analisi genome- e metabolite-wide, imaging in vivo assistito da  $\mu$ PET-CT e PERG e analisi di neuropatologia convenzionale in modelli preclinici di neuro-infiammazione cronica. Saranno studiati, inoltre, modelli riduzionistici in vitro utilizzando tecniche di co-culture in trans-well e same-well con tecnologie di live-imaging per secondi messaggeri (calcio e cAMP) e tecniche FRET con nano-sensori per piccoli metaboliti come D-glucosio, L-lattato, piruvato.

Gli studi in vivo saranno condotti minimizzando la sofferenza negli animali utilizzati e arruolando il minor numero di soggetti possibile che consenta conclusioni statisticamente significative (assumendo livelli di significatività pari a  $\alpha=0.05$  e  $1-\beta=0.80$ ). Saranno impiegati topi EAE immunizzati utilizzando la proteina MOG35-55. L'EAE è fra i più comuni modelli sperimentali utilizzati per studiare la neuroinfiammazione, tenendo tuttavia in considerazione le differenze patologiche con la SM nell'uomo. È importante porre l'accento



UNIONE EUROPEA  
Fondo Sociale Europeo



sul fatto che molte delle conoscenze e dei trattamenti in uso per la SM, sono stati sviluppati da studi su EAE. Questo modello permetterà di studiare neuroinfiammazione, demielinizzazione e degenerazione, testando un ampio spettro di meccanismi biologici e strategie terapeutiche.

Saranno eseguite analisi di  $\mu$ PET-CT in live imaging utilizzando [18F]-FDG per monitorare le lesioni infiammatorie e il metabolismo del glucosio, cruciale nei processi infiammatori. L'identificazione di immunometaboliti chiave nel plasma e nel liquido cerebrospinale (CSF) dei topi EAE, ci ha spinto a valutare in vivo la magnitudo degli effetti di succinato ed itaconato nel mediare un riposizionamento metabolico nel SNC infiammato.

Alcuni studi suggeriscono che inibitori del recettore SUCNR1 del succinato, come LY2405319, possano esercitare effetti modulatori in modelli di infiammazione periferica (Thuc Le et al. PlosOne. 2018). Per esplorare il ruolo di queste vie metaboliche, saranno utilizzati radio-traccianti di nuova sintesi al fine di sviluppare strategie diagnostiche e terapeutiche innovative. Saranno sfruttati modelli riduzionistici in vitro e analisi su campioni biologici (tessuti, plasma e CSF) per la caratterizzazione molecolare e per profilare citochine, chemochine, fattori di crescita e proteine coinvolti nella neuroinfiammazione. Individuare i processi alla base della cronicizzazione della neuro-infiammazione permetterà di porre le basi per una possibile modulazione efficace e sicura del metabolismo in queste condizioni patologiche, portando le cellule ad un fenotipo pro-rigenerativo. Nel topo EAE si osservano manifestazioni di neurite ottica che includono assottigliamento del nervo ottico, perdita di RGC e ridotta funzione visiva, fornendo quindi un sistema in vivo per la caratterizzazione dei processi degenerativi della retina e la valutazione dell'efficacia di strategie neuroprotettive (Shindler et al. Mult Scler. 2006. Shindler et al. Exp Eye Res. 2008. McDougald et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018). In questi topi è stato dimostrato un aumento dei livelli di mediatori dell'infiammazione che alimentano e amplificano il danno, determinanti nella perdita delle RGC (Dal Monte et al, Nutrients. 2018. Horstmann et al. J Neuroinflamm. 2013). Il piano di ricerca punta allo studio della capacità di risposta delle RGC alle alterazioni metaboliche. Nuovi approcci terapeutici saranno testati al fine di ripristinare la funzione delle RGC prima delle fasi degenerative. Studi precedenti hanno dimostrato una riduzione nell'ampiezza ed un aumento della latenza del segnale PERG in pazienti affetti da SM con neurite ottica (Parisi et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999. Falsini et al. Eur J Neurol. 1999). La risposta delle RGC sarà valutata con uno strumento PERG di nuova generazione per misurare i cambiamenti indotti da uno stimolo luminoso (flicker) di 11 hertz (flicker+PERG), noto per aumentare la richiesta metabolica delle RGC e causare conseguente vasodilatazione reattiva. L'alterazione della funzione e del metabolismo delle RGC causa una riduzione del segnale PERG con mancato adattamento al flicker. Queste tecniche consentono di valutare quantitativamente in vivo la risposta delle RGC esposte a condizioni di stress. L'analisi congiunta tramite flicker+PERG e PERG di controllo permetterà di valutare se le RGC sono ancora in grado di adattarsi (autoregolarsi) all'aumento delle richieste metaboliche, permettendo così, attraverso valutazioni periodiche, di individuare la finestra temporale in cui sarà possibile testare azioni farmacologiche che ne impediscano la degenerazione irreversibile. La possibilità di individuare la disfunzione cellulare in una fase precoce del danno, consentirà di testare gli effetti di approcci terapeutici nella fase precoce della degenerazione.

Le attività del piano di ricerca saranno svolte presso i laboratori del BIOMETEC (<http://biometec.unict.it/>) che garantisce la fattibilità tecnica e organizzativa del programma di attività proposto. Inoltre il BIOMETEC si avvarrà del supporto del Centro di Ateneo, Center of Advanced Preclinical in vivo Research (<http://www.capir.unict.it/>), attrezzato con strumentazioni di ultima generazione e personale tecnico specializzato per la ricerca preclinica. Le attività del programma di ricerca disporranno di una piattaforma completa di imaging preclinico ( $\mu$ PET-CT scanner, Optic/Xray imaging e sistema Ultrasuoni ad alta frequenza), incardinata in una filiera del farmaco radioattivo unica a livello nazionale e altamente competitiva a livello internazionale.

La realizzazione del presente programma di ricerca dovrà avvalersi di due figure di ricercatore, uno con un robusto background nella conduzione di studi su SM e l'altro con solido expertise nella conduzione di studi che si avvalgono dell'uso della PERG. Il programma di ricerca sarà svolto attuando i principi orizzontali. A tal riguardo, infatti, l'Ateneo di Catania ha affidato al Comitato Unico di Garanzia, il compito di garantire, per gli studenti e il personale di ateneo, l'assenza di qualunque forma di violenza morale o psicologica e di discriminazione, assicurare parità e pari opportunità di genere, favorire l'ottimizzazione della produttività e il



UNIONE EUROPEA  
Fondo Sociale Europeo



benessere organizzativo, anche con il supporto del Centro per l'Integrazione Attiva e Partecipata di Ateneo (CInAP) per l'assegnazione di servizi e iniziative a garanzia di coloro che presentano condizioni di disabilità.

### **Declaratoria 05/D1: FISILOGIA**

Il settore si interessa dell'attività scientifica e didattico-formativa nel campo delle funzioni vitali degli animali e dell'uomo, anche in modo comparato. Analizza come l'organismo vivente ottenga e mantenga l'omeostasi del suo mezzo interno a livello molecolare, cellulare e tissutale, nel contesto delle modificazioni dell'ambiente circostante. Studia la biofisica, i meccanismi elettrofisiologici e funzionali dei sistemi di trasporto e comunicazione nelle membrane biologiche, della motilità cellulare, nonché le funzioni specializzate delle singole cellule. Dall'unitarietà delle soluzioni funzionali escogitate dall'evoluzione formula l'enunciazione di leggi fisiologiche di carattere generale. Verifica la validità di tali leggi nei modelli di massima complessità studiando, nell'Uomo e negli altri primati, meccanismi e interrelazioni di tutte le funzioni vegetative e i fondamenti generali dell'endocrinologia. Valuta le caratteristiche nutrizionali degli alimenti, lo stato di nutrizione, il dispendio e bisogno energetico, l'utilizzo fisiologico dei nutrienti nella dieta. Studia i fondamenti neurobiologici e psicofisiologici relativi al comportamento e alle interazioni cognitive ed emotive fra il soggetto e l'ambiente. Analizza e valuta il funzionamento integrato dei diversi organi e apparati nel corso delle attività motorie e sportive ed in condizioni ambientali estreme. Studia infine le potenziali applicazioni di tali conoscenze in campo ambientale, biotecnologico e sportivo, anche finalizzate al benessere dell'uomo.