

**VERBALE N. 4 DEL CONSIGLIO DEL DIPARTIMENTO DI BIOSCIENZE,
BIOTECNOLOGIE E AMBIENTE DEL GIORNO 21 MARZO 2023**

Il giorno **21 marzo 2023** il Consiglio del Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente, convocato con nota prot. n. 677 del 14.03.2023 e integrato con nota email del 17.03.2023, si è riunito, alle ore 15,00, nell'aula **Magna**, sita al piano terra del Nuovo Palazzo dei Dipartimenti Biologici presso il Campus di via E. Orabona n. 4, in Bari, per discutere e deliberare il seguente Ordine del Giorno:

Approvazione verbali del 15.12.2022 e del 13.02.2023;

Comunicazioni del Direttore;

- 1. Ratifica del D.D. n. 8 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 Casiello Michele (Chimica organica);**
- 2. Ratifica del D.D. n. 9 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 Vozza Angelo (Biochimica);**
- 3. Ratifica del D.D. n. 10 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 Mastromarco Mauro (Fisica);**
- 4. Ratifica del D.D. n. 11 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 D'Erchia Anna Maria (Biologia Molecolare);**
- 5. Ratifica del D.D. n. 12 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 Mesto Ernesto (Mineralogia);**
- 6. Ratifica del D.D. n. 13 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 Flavia Maggiolini (Genetica), a titolo gratuito;**
- 7. Ratifica del D.D. n. 21 del 14.02.2023: Chiamata dott.ssa BARILE Barbara Codice Procedura PNRR_PE_57 RTDa BIO/09;**
- 8. Ratifica del D.D. n. 22 del 14.02.2023: Chiamata dott. LEONE Pietro Codice Procedura PNRR_CN_07 RTDa BIO/10;**
- 9. Ratifica del D.D. n. 23 del 14.02.2023: Chiamata SCALVENZI Laura Codice Procedura PNRR_PE_88 RTDa CHIM11;**
- 10. Ratifica del D.D. n. 24 del 14.02.2023: Chiamata LAERA Luna Codice Procedura PNRR_PE_62 RTDa BIO12;**
- 11. Ratifica del D.D. n. 25 del 14.02.2023: Chiamata GORGOGGLIONE Ruggiero Codice Procedura PNRR_PE_58 RTDa BIO10;**
- 12. Ratifica del D.D. n. 29 del 21.02.2023: Chiamata CAPONIO Giusy Rita Codice Procedura PNRR_PE_89 RTDa AGR15;**
- 13. Ratifica del D.D. n. 30 del 21.02.2023: Chiamata TOLOMEO Doron Codice Procedura PNRR_CN_08 RTDa BIO18;**
- 14. Ratifica del D.D. n. 31 del 21.02.2023: Chiamata D'ADDABBO Pietro Codice Procedura PNRR_CN_04 RTDa BIO11;**
- 15. Ratifica del D.D. n. 32 del 21.02.2023: Chiamata DI MISE Annarita Codice Procedura PNRR_CN_09 RTDa BIO09;**
- 16. Ratifica del D.D. n. 33 del 21.02.2023: Chiamata FONZINO Adriano secondo in graduatoria Codice Procedura PNRR_PE_43 RTDa BIO11;**
- 17. Ratifica del D.D. n. 35 del 22.02.2023: apertura Vacanza insegnamento per Fisica per Biologia per CdL Scienze Biologiche;**
- 18. Ratifica del D.D. n. 37 del 22.02.2023: Chiamata SILVESTRIS Domenico Alessandro Codice Procedura PNRR_PE_61 RTDa BIO11;**
- 19. Ratifica del D.D. n. 42 del 24.02.2023: Chiamata MANDRIANI Barbara e ORECCHINI Elena Codice Procedura PNRR_CN_12 RTDa BIO11;**
- 20. Ratifica del D.D. n. 43 del 24.02.2023: Chiamata DE VIETRO Nicoletta Codice Procedura PNRR_PE_92 RTDa CHIM01;**
- 21. Ratifica del D.D. n. 45 del 24.02.2023: Chiamata RADICE Matteo (2°) Codice Procedura PNRR_PE_88 RTDa CHIM11;**
- 22. Ratifica del D.D. n. 46 del 28.02.2023: commissione assegno 05.218 Fiermonte;**

23. Ratifica del D.D. n. 47 del 28.02.2023: commissione assegno 05.216 Palmieri;
24. Ratifica del D.D. n. 48 del 28.02.2023: commissione assegno 05.219 Castegna;
25. Ratifica del D.D. n. 49 del 01.03.2023: Rif. DD 14 (Richiesta 5 posti di Tecnologo/tecnico laureato su PNRR ELIXIRxNextGenIT) ampliamento classi di laurea accesso;
26. Ratifica del D.D. n. 50 del 01.03.2023: Approvazione proposta “CALLIOPE - Casa dell’Innovazione per Il One Health” finanziata dal MISE ente capofila Comune di Taranto;
27. Ratifica del D.D. n. 55 del 09.03.2023: Conferimento incarico Davide Ederle;
28. Ratifica del D.D. n. 56 del 09.03.2023: Conferimento incarico Simona Caporali;
29. Ratifica del D.D. n. 57 del 09.03.2023: Conferimento incarico Ilaria Re;
30. Ratifica del D.D. n. 59 del 13.03.2023: docenti DBBA in altro Dottorato, 39° ciclo;
31. Ratifica del D.D. n. 63 del 14.03.2023: commissione assegno 05.223 Pesole;
32. Ratifica del D.D. n. 64 del 14.03.2023: commissione assegno 05.224 Pesole;
33. Ratifica del D.D. n. 65 del 14.03.2023: commissione assegno 05.225 Pesole;
34. Ratifica del D.D. n. 66 del 14.03.2023: commissione assegno 05.226 Tommasi;
35. Ratifica del D.D. n.67 del 14.03.2023: conferimento incarico di insegnamento a Luca Sconosciuto a seguito di Bando di Vacanza Prot. 450 del 22/2/2023;
36. Ratifica del D.D. n.68 del 14.03.2023: conferimento incarico di insegnamento a Richard Lusardi a seguito di Bando di Vacanza Prot. 450 del 22/2/2023;
37. Procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/18 – Genetica, ai sensi dell’art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-16: nominativi componenti Commissione esaminatrice;
38. Procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/09 – Fisiologia, ai sensi dell’art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-17: nominativi componenti Commissione esaminatrice;
39. Procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/10 – Biochimica, ai sensi dell’art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-18: nominativi componenti Commissione esaminatrice;
40. Procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/16 – Anatomia Umana, ai sensi dell’art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-19: nominativi componenti Commissione esaminatrice;
41. Cultori della materia;
42. Accordo tra questo Dipartimento e il Dipartimento delle Culture Europee e del Mediterraneo: Architettura, Ambiente, Patrimoni Culturali (DiCEM) dell’Università degli Studi della Basilicata per le attività di ricerca della dottoranda Laura Mandrelli, iscritta al Corso di Dottorato di Ricerca in “Cities and landscapes: architecture, archaeology, cultural heritage, history and resources” con sede amministrativa presso l’Università degli Studi della Basilicata;
43. Accordo di collaborazione alla ricerca tra questo Dipartimento e l’Istituto sull’Inquinamento Atmosferico del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR-IIA);
44. Proposta di rinnovo dell’assegno di ricerca progr. 05.156 stipulato con la dott.ssa Trani Roberta (responsabile prof. Corriero);
- 44 (analogia) Proposta di rinnovo dell’assegno di ricerca progr. 05.161 stipulato con il Dott. Marco Vito Guglielmi (responsabile Prof. Scillitani)
- 44 (analogia bis) Richiesta di ribandire l’assegno già bandito con D.R. n. 3851 del 25/10/2022– Programma n. 05.202 (responsabile Prof.ssa Antonacci) e andato deserto
- 45 Recesso della dott. Doron Tolomeo dal contratto di assegno di ricerca Progr. 05.174 (Resp. Prof. Storlazzi): riconoscimento della giusta causa;
- 46 Convenzioni con Enti o Imprese per le attività di dottorandi;
- 47 Relazioni sulle attività di ricerca svolte da Ricercatori a Tempo Determinato presso questo Dipartimento;
- 48 Nulla osta per incarichi di insegnamento;
- 49 Autorizzazioni a frequentare il Dipartimento;

- 50 Progetto - POR – POC Puglia 2014-2020 – Asse VI Azione 6.5 Sub-Azione 6.5.a – Procedura negoziale per la selezione di azioni di monitoraggio di Rete Natura 2000 su habitat e specie della Puglia (D.G.R. n. 150/2020 e D.G.R. n. 846 del 31.05.2021): proposta di riclassificazione quadro economico;**
- 51 Richiesta di stipula di contratti di lavoro autonomo;**
- 52 Parere sullo svolgimento di attività didattiche di dottorandi di ricerca;**
- 53 Varie ed eventuali.**

Il Consiglio risulta così composto:

Presente (P), Giustificato (G), Assente (A)

	Docenti I Fascia		(P)	(G)	(A)
1	BARILE	Maria	X		
2	CALAMITA	Giuseppe	X		
3	CASTEGNA	Alessandra	X		
4	CORRIERO	Giuseppe			X
5	COTECCHIA	Susanna		X	
6	DE PINTO	Maria Concetta	X		
7	DELL'AQUILA	Maria Elena	X		
8	D'ONGHIA	Gianfranco		X	
9	FIERMONTE	Giuseppe	X		
10	NICCHIA	Grazia Paola	X		
11	PALMIERI	Luigi	X		
12	PESOLE	Graziano		X	
13	PICARDI	Ernesto	X		
14	VALENTI	Giovanna	X		
15	VENTURA	Mario	X		
16	ZAMBONIN	Carlo	X		

	Docenti II Fascia		(P)	(G)	(A)
17	AGRIMI	Gennaro	X		
18	ANTONACCI	Francesca		X	
19	ANTONACCI	Rachele		X	
20	ARESTA	Antonella Maria	X		
21	BRUNETTI	Giacomina	X		
22	BRUNI	Francesco	X		
23	CALVELLO	Rosa	X		
24	CARDONE	Rosa Angela	X		
25	CARLUCCI	Roberto	X		
26	CATACCHIO	Claudia Rita	X		
27	CAVALLARO	Viviana			X
28	CIANCIULLI	Antonia	X		
29	CIANI	Elena		X	
30	COLELLA	Matilde	X		
31	D'ERCHIA	Anna Maria		X	
32	DE GENNARO	Gianluigi	X		
33	DE GRASSI	Anna	X		

34	DEBELLIS	Lucantonio		X	
35	FORTE	Luigi	X		
36	GISSI	Carmela		X	
37	GUARAGNELLA	Nicoletta	X		
38	GUERRA	Lorenzo	X		
39	LASORSA	Francesco Massimo		X	
40	LEZZA	Angela Maria Serena	X		
41	LIUZZI	Grazia Maria		X	
42	LOGUERCIO POLOSA	Paola	X		
43	LONGO	Caterina		X	
44	MAIORANO	Porzia		X	
45	MAROBBI	Carlo Marja Thomas	X		
46	MARSANO	Renè Massimiliano	X		
47	MASTRODONATO	Maria	X		
48	MASTROTOTARO	Francesco	X		
49	PACIOLLA	Costantino	X		
50	PANARO	Maria Antonietta	X		
51	PAZZANI	Carlo	X		
52	PESCE	Vito	X		
53	PINI	Francesco	X		
54	PISANI	Francesco		X	
55	POETA	Luana	X		
56	PORCELLI	Vito	X		
57	PROCINO	Giuseppe	X		
58	RANIERI	Ezio	X		
59	SCARCIA	Pasquale		X	
60	SCILLITANI	Giovanni	X		
61	SION	Letizia		X	
62	STORELLI	Maria Maddalena	X		
63	STORLAZZI	Clelia Tiziana	X		
64	TAMMA	Grazia	X		
65	TOMASELLI	Valeria Maria Federica	X		
66	TOMMASI	Franca	X		
67	VOLPICELLA	Mariateresa	X		
68	VOZZA	Angelo	X		

	Ricercatori		(P)	(G)	(A)
69	BARILE	Barbara	X		
70	BERLOCO	Maria Francesca		X	
71	BOTTALICO	Antonella	X		
72	CALIA	Carla		X	
73	CAPEZZUTO	Francesca	X		
74	CAPONIO	Giusy Rita	X		
75	CAROPPO	Rosa		X	
76	CHIMIANTI	Guglielmina	X		
77	CIBELLI	Antonio	X		

78	CIPRIANO	Giulia		X	
79	COX	Sharon Natasha	X		
80	D'ADDABBO	Pietro	X		
81	DE PALMA	Annalisa		X	
82	DE ROBERTIS	Mariangela	X		
83	DE VIETRO	Nicoletta	X		
84	DE VIRGILIO	Caterina			X
85	DE ZIO	Roberta		X	
86	DI GILIO	Alessia	X		
87	DI MISE	Annarita	X		
88	DI NOIA	Maria Antonietta	X		
89	DIPIERRO	Nunzio		X	
90	FONZINO	Adriano	X		
91	FORTUNATO	Stefania		X	
92	FOSSO	Bruno	X		
93	GENA	Anna Patrizia	X		
94	GENCHI	Giada Graziana	X		
95	GERBINO	Andrea		X	
96	GORGOGNONE	Ruggiero	X		
97	LA PIANA	Gianluigi		X	
98	LAERA	Luna	X		
99	LATRONICO	Tiziana	X		
100	LAVECCHIA	Anna		X	
101	LAZIC	Tamara	X		
102	LEONE	Piero		X	
103	LINGUITI	Giovanna			X
104	LO GIUDICE	Claudio		X	
105	MAGGIOLINI	Flavia Angela Maria	X		
106	MALLAMACI	Rosanna	X		
107	MANDRIANI	Barbara	X		
108	MANZARI	Caterina		X	
109	MARTINO	Nicola Antonio	X		
110	MASTROPASQUA	Linda			X
111	MASTROROCCO	Antonella		X	
112	MERCURIO	Maria	X		
113	MILANO	Serena			X
114	MINIERO	Valeria		X	
115	MOLA	Maria Grazia	X		
116	MONTINARO	Francesco	X		
117	NONNIS MARZANO	Carlotta	X		
118	ORECCHINI	Elena	X		
119	PALAZZO	Antonio	X		
120	PALMISANI	Jolanda	X		
121	PIERRI	Cataldo	X		
122	PISANO	Isabella		X	
123	RADICE	Matteo			X

124	RANIERI	Marianna	X		
125	RICCI	Pasquale		X	
126	SANCHEZ	Martin Carlos	X		
127	SCRASCIA	Maria	X		
128	SILVESTRIS	Domenico Alessandro	X		
129	SUBLIMI SAPONETTI	Sandro		X	
130	TERZAGHI	Mattia		X	
131	TOLOMEO	Doron	X		
132	VIGGIANO	Luigi	X		
133	VITA	Federico		X	

	Personale Tecnico/Amm.vo		(P)	(G)	(A)
134	ANGARANO	Ilaria	X		
135	CURCI	Francesco	X		
136	DE GIOSA	Rita			X
137	DE LEO	Silvana	X		
138	DE LEONARDIS	Francesco			X
139	GRAVINA	Roberta		X	
140	LONGO	Rosanna		X	
141	OLIVA	Marta	X		
142	STORELLI	Arianna	X		

	Rappresentanti degli Studenti		(P)	(G)	(A)
143	ANNICHIARICO	Alessia			X
144	D'APOLITO	Nicola			X
145	DANZA	Francesco			X
146	DE BIASE	Angela			X
147	DESIDERATO	Fortunato			X
148	FOGGETTA	Palma			X
149	FOGGETTI	Marco	X		
150	GRECO	Roberta			X
151	LAGIOIA	Luca			X
152	LASORSA	Luisantonio	X		
153	LATERZA	Laura			X
154	LATERZA	Michelle			X
155	LIPPOLIS	Rosanna	X		
156	LOIZZO	Giuseppe			X
157	MANICONE	Mariangela	X		
158	MANZARI	Emmanuele			X
159	MARZELLA	Martina		X	
160	MAZZARELLI	Mariapaola			X
161	ROLLO	Giancarlo			X
162	ROTOLO	Francesco			X
163	SASSI	Maria			X
164	SIGNORILE	Claudia	X		

165	SPANO'	Elena			X
166	TEDESCHI	Eleonora			X

TOTALE COMPONENTI: N.166 PRESENTI N. 99 GIUSTIFICATI N. 40 ASSENTI N. 27

Presiede la seduta il Direttore del Dipartimento, Prof. Luigi Palmieri.

Segretario verbalizzante: Dott.ssa Margherita Ardito, Coordinatore del Dipartimento.

Il Direttore, verificata la presenza del numero legale, alle 15,10, dichiara aperta la seduta.

Si dà inizio ai lavori.

Approvazione Verbale del 15.12.2022 e del 13.02.2023;

Il Direttore sottopone all'attenzione del Consiglio il Verbale della seduta del 15.12.2022.

Il Consiglio, con l'astensione degli assenti alla suddetta riunione, approva il verbale relativo alla seduta del 15.12.2022, con alcune integrazioni richieste dagli uffici destinatari degli estratti.

Il Direttore sottopone all'approvazione del Consiglio il Verbale del 13.02.2023, trasmesso a tutti i membri del Consiglio.

Il Consiglio, con l'astensione degli assenti alla suddetta riunione, approva il verbale relativo alla seduta del 13.02.2023.

Comunicazioni del Direttore:

Il Direttore rende le seguenti comunicazioni:

- A) con nota prot. n. 405-VII/2, del 17.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 16.02.2023, la **Dott.ssa Barbara BARILE** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/09, presso questo Dipartimento;
- B) con nota prot. n. 408-VII/2, del 20.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 20.02.2023, la **Dott.ssa Luna LAERA** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/12, presso questo Dipartimento;
- C) con nota prot. n. 410-VII/2, del 20.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 20.02.2023, il **Dott. Ruggiero GORGOLIONE** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/10, presso questo Dipartimento;
- D) con nota prot. n. 495-VII/2, del 24.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 24.02.2023, il **Dott. Domenico Alessandro SILVESTRIS** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/11, presso questo Dipartimento;
- E) con nota prot. n. 484-VII/2, del 24.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 20.02.2023, la **Dott.ssa Annarita DI MISE** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/09, presso questo Dipartimento;

- F) con nota prot. n. 497-VII/2, del 24.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 20.02.2023, il **Dott. Pietro D'ADDABBO** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/11, presso questo Dipartimento;
- G) con nota prot. n. 498-VII/2, del 24.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 20.02.2023, la **Dott.ssa Giusy Rita CAPONIO** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD AGR/15, presso questo Dipartimento;
- H) con nota prot. n. 499-VII/2, del 24.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 20.02.2023, la **Dott.ssa Doron TOLOMEO** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/18, presso questo Dipartimento;
- I) con nota prot. n. 509-VII/2, del 27.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 27.02.2023, il **Dott. Piero LEONE** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/11, presso questo Dipartimento;
- J) con nota prot. n. 511-VII/2, del 27.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 27.02.2023, la **Dott.ssa Nicoletta DE VIETRO** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD CHIM/01, presso questo Dipartimento;
- K) con nota prot. n. 523-VII/2, del 28.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 28.02.2023, la **Dott.ssa Elena ORECCHINI** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/11, presso questo Dipartimento;
- L) con nota prot. n. 539-VII/2, del 28.02.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 28.02.2023, la **Dott.ssa Barbara MANDRIANI** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/11, presso questo Dipartimento;
- M) con nota prot. n. 547-VII/2, del 01.03.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 28.02.2023, il **Dott. Adriano FONZINO** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD BIO/11, presso questo Dipartimento;
- N) con nota prot. n. 613-VII/2, del 08.03.2023, indirizzata alla Direzione Risorse Umane - Sezione Professori, Ricercatori e Assegnisti - U.O. Ricercatori, è stata data comunicazione che, in data 28.02.2023, il **Dott. Matteo RADICE** ha preso servizio effettivo quale RTDa, SSD CHIM/11, presso questo Dipartimento;

- O) con nota prot. n. 63634-VII/11, del 08.03.2023 (ns. Prot.A. n. 607 del 08.03.2023), della Direzione Risorse Umane, il **Dott. Pietro d'Addabbo** - matr. 13632 - cat. C, pos. econ. 1, area tecnica, tecnico scientifica ed elaborazione dati, è stato collocato in aspettativa ai sensi dell'art. 24, comma 9 bis della L. 240/2010, per sottoscrizione del contratto di ricercatore di tipo a);
- P) con nota prot. n. 469-VII/4, del 23.02.2023, è stato comunicato che, a decorrere dalla medesima data, la **Dott.ssa Emiliana Iacovelli**, già assegnata alla U.O. Contabilità e attività negoziali di questo Dipartimento è stata assegnata alla U.O. Ricerca e Terza missione, mentre la **Sig.ra Rosanna Longo**, incardinata nella U.O. Ricerca e Terza missione, è stata assegnata alla U.O. Contabilità e attività negoziali.
- Q) con nota prot. n. 46272-VII/2, del 22.02.2023 (ns. Prot.A. n. 467-VII/2, del 23.02.2023), della Direzione Risorse Umane - Sezione Personale contrattualizzato - U.O. Carriera personale contrattualizzato, è stata data comunicazione dell'assegnazione a questo Dipartimento della **Sig.ra Marianna NOVIELLI**, matr. 41773 cat. C, posizione economica 1 - area amministrativa;
- R) con ns. nota prot. n. 481-VII/2, del 23.02.2023, è stata data comunicazione che la Sig. Marianna Novielli, assegnata a questo Dipartimento a decorrere dal 22.02.2023, è stata assegnata alla U.O. Contabilità e attività negoziali. La sig.ra Marianna Novielli osserverà, a decorrere dal 27.02.2023, il seguente orario:
- settimana corta suddivisa su 5 giorni lavorativi;
 - n. 5 giorni con prestazione lavorativa di 7,12 ore;
 - orario di inizio: 8:30;
 - pausa pranzo: 10 minuti;
- S) con nota prot. 476-III/1, del 23.02.2023, indirizzata alla Direzione Offerta Formativa e Servizi agli Studenti - Sezione Offerta Formativa, è stata data conferma, per l'a.a. 2023/2024, la partecipazione di questo Dipartimento all'attivazione dei corsi di laurea Interateneo in Ingegneria dei Sistemi Medicali, classi L-8 e LM-21, con il Politecnico di Bari, presso i quali hanno sede amministrativa. L'ordinamento didattico dei suddetti Corsi è rimasto invariato;
- T) 52990-VII/4, del 28.02.2023 (ns. Prot.A. n. 515-VII/4, del 28.02.2023), della Direzione Risorse Umane - Sezione Personale contrattualizzato - U.O. Carriera personale contrattualizzato, è stato disposto, a decorrere dal 1°.03.2023, il trasferimento della **Dott.ssa Anna Di Tolve**, da questo Dipartimento alla Direzione Amministrativa e Finanza;
- U) con nota prot. n. 49399-VII/12, del 24.02.2023 (ns. Prot.A. n. 492 del 24.02.2023), della Direzione Generale, è stata data comunicazione della cessazione dal servizio della ricercatrice **Linda Mastropasqua**, a decorrere dal 01.08.2023;
- V) Con ns nota Prot 720 del 17/3/2023, il Direttore del Dipartimento ha richiesto al Rettore di sottoscrivere la documentazione relativa alla accettazione della Convenzione tra il Ministero della Salute e l'Ospedale pediatrico Bambino Gesù riguardante il progetto "*Less genes more genomes: modeling the implementation of integrative - OMOCs as a first line tool in the clinical practice*"

(resp. scientifico Prof. Graziano Pesole), precisando che il coordinamento del progetto, di durata 3 anni, è affidato all'Ospedale pediatrico Bambino Gesù; il partenariato del progetto prevede la partecipazione oltre che del Coordinatore (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù) e di questo ateneo come Unità operativa, una ulteriore unità operativa (IRCCS Materno - Infantile Burlo Garofolo). Il costo complessivo del progetto ammonta a euro 915.000 di cui 450.000 euro finanziati dal Ministero della Salute e la quota di budget di pertinenza dell'Università degli Studi di Bari ammonta complessivamente ad euro 127.000 e ricomprende euro 60.000 di cofinanziamento che sarà valorizzato dal costo figurativo del personale strutturato impegnato nelle attività di ricerca e costi indiretti per un importo di 6.700 euro.

W) Con ns Nota Prot 725 del 17/3/2023 il Direttore del Dipartimento ha richiesto al Rettore di sottoscrivere la documentazione relativa al progetto di ricerca dal titolo: *“Implementation of a standardized workflow for a more effective management and care of patients with syndromic and isolated intellectual disability”* (resp. scientifico Prof. Graziano Pesole), precisando che il coordinamento del progetto, di durata 2 anni, è affidato all'Ospedale pediatrico Bambino Gesù; il partenariato del progetto prevede la partecipazione oltre che del Coordinatore (Ospedale Pediatrico Bambino Gesù) e di questo ateneo come Unità operativa, di due ulteriori unità operative (IRCCS Materno - Infantile Burlo Garofolo e IRCCS Associazione Oasi Maria SS). Il costo complessivo del progetto ammonta a euro 1.445.000,00 di cui 1.000.000,00 euro finanziati dal Ministero della Salute e la quota di budget di pertinenza dell'Università degli Studi di Bari ammonta complessivamente ad euro 345.000,00 e ricomprende euro 105.000 di cofinanziamento che sarà valorizzato dal costo figurativo del personale strutturato impegnato nelle attività di ricerca e costi indiretti per un importo di 16.800 euro.

Il Consiglio prende nota.

Il Direttore apre, quindi, la discussione sul primo punto all'O.d.G.:

1. Ratifica del D.D. n. 8 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 Casiello Michele (Chimica organica);

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 8, del 24.01.2023, con il quale ha decretato di conferire al Dott. Michele CASIELLO ricercatore a tempo determinato afferente al Dipartimento di Chimica, l'incarico relativo alla realizzazione della seguente attività didattica rivolta a immatricolandi e/o studenti UNIBA senza limitazioni numeriche escluse quelle dettate dalla capienza delle aule:

Potenziamento delle conoscenze di base di chimica organica utili per comprendere la scrittura e la nomenclatura delle principali classi di composti organici, orientarsi nei meccanismi di reazione e prevedere i prodotti di una singola reazione organica	24 ore di lezioni frontali
Teoria ed esercitazioni on line su Tavoletta grafica, Presentazioni Power Point, pdf e dispense.	16 ore

Le attività didattiche rivolte agli studenti dovranno iniziare entro il 1° febbraio 2023 e concludersi entro il 28 febbraio 2023. Il docente è tenuto a compilare e consegnare alla U.O. Didattica e servizi agli studenti del Dipartimento, il registro delle attività controfirmato dal docente referente per l'orientamento del Dipartimento, Prof.ssa Mariateresa Volpicella. Al Dott. Michele CASIELLO spetterà un compenso complessivo lordo, anche di ogni onere a carico di questa amministrazione, pari a euro 2.000,00 (€ 50,00/ora) come previsto dalla Nota prot. n.6199 del 13.1.2023 richiamata in premessa. Le spese relative al presente incarico graveranno sui fondi relativi all'attivazione di precorsi e predisposizione di materiale didattico (ex D.M. 752/2021 e D.M. n. 2503/2019) come stabilito dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 13.1.2023. L'incarico verrà reso pubblico sul sito web di questa amministrazione nella sezione Amministrazione trasparente ai sensi art. 15, c. 1, 2 del D. Lgs. 33/2013 e s.m.i.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 8 del 24.01.2023.

Il Direttore passa alla discussione del secondo punto all'O.d.G.:

2. Ratifica del D.D. n. 9 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 Vozza Angelo (Biochimica);

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 9, del 24.01.2023, con il quale ha decretato di conferire al Prof. Angelo VOZZA, Professore associato di II fascia, afferente al Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente, l'incarico relativo alla realizzazione della seguente attività didattica rivolta a immatricolandi e/o studenti UNIBA senza limitazioni numeriche escluse quelle dettate dalla capienza delle aule:

Potenziamento delle conoscenze di base necessarie per la comprensione a livello molecolare dei processi biochimici alla base delle funzioni della cellula e dell'organismo.	24 ore di lezioni frontali
Teoria ed esercitazioni on line su Tavoletta grafica, Presentazioni Power Point, pdf e dispense.	16 ore

Le attività didattiche rivolte agli studenti dovranno iniziare il 1° febbraio 2023 e concludersi entro il 28 febbraio 2023. Il docente è tenuto a compilare e consegnare alla U.O. Didattica e servizi agli studenti del Dipartimento, il registro delle attività controfirmato dal docente referente per l'orientamento del Dipartimento, Prof.ssa Mariateresa Volpicella. Al Prof. Angelo VOZZA spetterà un compenso complessivo lordo pari a euro 2.000,00 (€ 50,00/ora) come previsto dalla Nota prot. n.2023 del 13.1.2023. richiamata in premessa. Le spese relative al presente incarico graveranno sui fondi relativi all'attivazione di precorsi e predisposizione di materiale didattico (ex D.M. 752/2021 e D.M. n. 2503/2019) come stabilito dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 13.1.2023. L'incarico verrà reso pubblico sul sito web di questa amministrazione nella sezione Amministrazione trasparente ai sensi art. 15, c. 1, 2 del D. Lgs. 33/2013 e s.m.i.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 9 del 24.01.2023.

Il Direttore passa alla discussione del terzo punto all'O.d.G.:

3. Ratifica del D.D. n. 10 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 Mastromarco Mauro (Fisica);

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 10, del 24.01.2023, con il quale ha decretato di conferire al Dott. Mario MASTROMARCO, Ricercatore a tempo determinato, afferente al Dipartimento Interuniversitario di Fisica, l'incarico relativo alla realizzazione della seguente attività didattica rivolta a immatricolandi e/o studenti UNIBA senza limitazioni numeriche escluse quelle dettate dalla capienza delle aule:

gli argomenti trattati sono preliminari a quelli dei corsi di Fisica e mirano ad evidenziare le conoscenze di fisica preliminari necessarie.	24 ore di lezioni frontali
Teoria ed esercitazioni on line su Tavoletta grafica, Presentazioni Power Point, pdf e dispense.	16 ore

Le attività didattiche rivolte agli studenti dovranno iniziare entro il 1° febbraio 2023 e concludersi entro il 28 febbraio 2023. Il docente è tenuto a compilare e consegnare alla U.O. Didattica e servizi agli studenti del Dipartimento, il registro delle attività controfirmato dal docente referente per l'orientamento del Dipartimento, Prof.ssa Mariateresa Volpicella. Al Dott. Mario MASTROMARCO spetterà un compenso complessivo lordo pari a euro 2.000,00 (€ 50,00/ora) come previsto dalla Nota prot. n.2023 del 13.1.2023. richiamata in premessa. Le spese relative al presente incarico graveranno sui fondi relativi all'attivazione di precorsi e predisposizione di materiale didattico (ex D.M. 752/2021 e D.M. n. 2503/2019) come stabilito dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 13.1.2023. L'incarico verrà reso pubblico sul sito web di questa amministrazione nella sezione Amministrazione trasparente ai sensi art. 15, c. 1, 2 del D. Lgs. 33/2013 e s.m.i.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 10 del 24.01.2023.

Il Direttore passa alla discussione del quarto punto all'O.d.G.:

4. Ratifica del D.D. n. 11 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 D'Erchia Anna Maria (Biologia Molecolare);

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 11, del 24.01.2023, con il quale ha decretato di conferire alla Prof.ssa Anna Maria D'ERCHIA, Professore universitario di seconda fascia, afferente al Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente, l'incarico relativo alla realizzazione della seguente attività didattica rivolta a immatricolandi e/o studenti UNIBA senza limitazioni numeriche escluse quelle dettate dalla capienza delle aule:

Potenziamento delle conoscenze di base di biologia molecolare per la comprensione a livello molecolare di fenomeni biologici complessi: dalla struttura delle singole molecole informazionali, alle loro interazioni funzionali.	24 ore di lezioni frontali
Teoria ed esercitazioni on line su Tavoletta grafica, Presentazioni Power Point, pdf e dispense.	16 ore

Le attività didattiche rivolte agli studenti dovranno iniziare entro il 1 febbraio 2023 e concludersi entro il 28 febbraio 2023. Il docente è tenuto a compilare e consegnare alla U.O. Didattica e servizi agli studenti del Dipartimento, il registro delle attività controfirmato dal docente referente per l'orientamento del Dipartimento, Prof.ssa Mariateresa Volpicella. Alla prof.ssa Anna Maria D'Erchia spetterà un compenso complessivo lordo pari a euro 2.000,00 (€ 50,00/ora) come previsto dalla Nota prot. n.6199 del 13.1.2023. richiamata in premessa. Le spese relative al presente incarico graveranno sui fondi relativi all'attivazione di precorsi e predisposizione di materiale didattico (ex D.M. 752/2021 e D.M. n. 2503/2019) come stabilito dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 13.1.2023. L'incarico verrà reso pubblico sul sito web di questa amministrazione nella sezione Amministrazione trasparente ai sensi art. 15, c. 1, 2 del D. Lgs. 33/2013 e s.m.i.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 11, del 24.01.2023.

Il Direttore passa alla discussione del quinto punto all'O.d.G.:

5. Ratifica del D.D. n. 12 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 Mesto Ernesto (Mineralogia);

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 12, del 24.01.2023, con il quale ha decretato di conferire al **Dott. Ernesto MESTO** ricercatore a tempo determinato, afferente al Dipartimento Di Scienze Della Terra E Geoambientali, l'**incarico** relativo alla realizzazione della seguente attività didattica rivolta a immatricolandi e/o studenti UNIBA senza limitazioni numeriche escluse quelle dettate dalla capienza delle aule:

Potenziare le conoscenze di base della materia, utili al superamento dell'esame nei CdS triennali ma anche per costruire un bagaglio culturale più robusto necessario per la comprensione delle applicazioni che i minerali hanno nelle discipline erogate in ambito ambientale, naturalistico e medico dei CdS magistrali	24 ore di lezioni frontali
Teoria ed esercitazioni on line su Tavoleta grafica, Presentazioni Power Point, pdf e dispense.	16 ore

Le attività didattiche rivolte agli studenti dovranno iniziare entro il 1° febbraio 2023 e concludersi entro il 28 febbraio 2023. Il docente è tenuto a compilare e consegnare alla U.O. Didattica e servizi agli studenti del Dipartimento, il registro delle attività controfirmato dal docente referente per l'orientamento del Dipartimento, Prof.ssa Mariateresa Volpicella. Al Dott. Ernesto MESTO spetterà un compenso complessivo lordo pari a euro 2.000,00 (€ 50,00/ora) come previsto dalla Nota prot. n.2023 del 13.1.2023. richiamata in premessa. Le spese relative al presente incarico graveranno sui fondi relativi all'attivazione di precorsi e predisposizione di materiale didattico (ex D.M. 752/2021 e D.M. n. 2503/2019) come stabilito dal Consiglio di Amministrazione nella seduta del 13.1.2023. L'incarico verrà reso pubblico sul sito web di questa amministrazione nella sezione Amministrazione trasparente ai sensi art. 15, c. 1, 2 del D. Lgs. 33/2013 e s.m.i.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 12 del 24.01.2023.

Il Direttore passa alla discussione del sesto punto all'O.d.G.:

6. Ratifica del D.D. n. 13 del 24.01.2023: Conferimento incarico PRECORSI 2022-2023 Flavia Maggiolini (Genetica), a titolo gratuito;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 13, del 24.01.2023, con il quale ha decretato di conferire alla Dott.ssa Flavia MAGGIOLINI, ricercatore a tempo determinato, afferente al Dipartimento Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente, l'incarico relativo alla realizzazione della seguente attività didattica rivolta a immatricolandi e/o studenti UNIBA senza limitazioni numeriche escluse quelle dettate dalla capienza delle aule:

concetti introduttivi nell'ambito della genetica di base, DNA, corredo cromosomico, concetto di genotipo e fenotipo, leggi di Mendel.	24 ore di lezioni frontali
Teoria ed esercitazioni on line su Tavoleta grafica, Presentazioni Power Point, pdf e dispense.	16 ore

Le attività didattiche rivolte agli studenti dovranno iniziare entro il 1° febbraio 2023 e concludersi entro il 28 febbraio 2023. Il docente è tenuto a compilare e consegnare alla U.O. Didattica e servizi agli studenti del Dipartimento, il registro delle attività controfirmato dal docente referente per l'orientamento del Dipartimento, Prof.ssa Mariateresa Volpicella. L'attività svolta, come espresso dalla Dott.ssa MAGGIOLINI, sarà svolta a titolo gratuito; l'incarico verrà reso pubblico sul sito web di questa amministrazione nella sezione Amministrazione trasparente ai sensi art. 15, c. 1, 2 del D. Lgs. 33/2013 e s.m.i.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 13 del 24.01.2023.

Il Direttore passa alla discussione del settimo punto all'O.d.G.:

7. Ratifica del D.D. n. 21 del 14.02.2023: Chiamata dott.ssa BARILE Barbara Codice Procedura PNRR_PE_57 RTDa BIO/09;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 21, del 14.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata della dott.ssa BARILE Barbara per la Procedura PNRR_PE_57 RTDa BIO/09.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 21 del 14.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione dell'ottavo punto all'O.d.G.:

8. Ratifica del D.D. n. 22 del 14.02.2023: Chiamata dott. LEONE Pietro Codice Procedura PNRR_CN_07 RTDa BIO/10;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 22, del 14.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata del dott. LEONE Pietro per la Procedura PNRR_CN_07 RTDa BIO/10.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 22 del 14.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del nono punto all'O.d.G.:

9. Ratifica del D.D. n. 23 del 14.02.2023: Chiamata SCALVENZI Laura Codice Procedura PNRR_PE_88 RTDa CHIM11;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 23, del 14.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata della dott.ssa SCALVENZI Laura per la Procedura PNRR_PE_88 RTDa CHIM11.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 23 del 14.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del decimo punto all'O.d.G.:

10. Ratifica del D.D. n. 24 del 14.02.2023: Chiamata LAERA Luna Codice Procedura PNRR_PE_62 RTDa BIO12;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 24, del 14.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata della dott.ssa LAERA Luna per la Procedura PNRR_PE_62 RTDa BIO12.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 24 del 14.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione dell'undicesimo punto all'O.d.G.:

11. Ratifica del D.D. n. 25 del 14.02.2023: Chiamata GORGOGNONE Ruggiero Codice Procedura PNRR_PE_58 RTDa BIO10;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 25, del 14.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata del Dott. GORGOGNONE Ruggiero per la Procedura PNRR_PE_58 RTDa BIO10.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 25 del 14.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del dodicesimo punto all'O.d.G.:

12. Ratifica del D.D. n. 29 del 21.02.2023: Chiamata CAPONIO Giusy Rita Codice Procedura PNRR_PE_89 RTDa AGR15;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 29, del 21.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata della dott.ssa CAPONIO Giusy Rita per la Procedura PNRR_PE_89 RTDa AGR15.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 29 del 21.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del tredicesimo punto all'O.d.G.:

13. Ratifica del D.D. n. 30 del 21.02.2023: Chiamata TOLOMEO Doron Codice Procedura PNRR_CN_08 RTDa BIO18;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 30, del 21.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata della dott.ssa TOLOMEO Doron per la Procedura PNRR_CN_08 RTDa BIO18.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 30 del 21.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del quattordicesimo punto all'O.d.G.:

14. Ratifica del D.D. n. 31 del 21.02.2023: Chiamata D'ADDABBO Pietro Codice Procedura PNRR_CN_04 RTDa BIO11;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 31, del 21.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata del dott. D'ADDABBO Pietro per la Procedura PNRR_CN_04 RTDa BIO11.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 31 del 21.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del quindicesimo punto all'O.d.G.:

15. Ratifica del D.D. n. 32 del 21.02.2023: Chiamata DI MISE Annarita Codice Procedura PNRR_CN_09 RTDa BIO09;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 32, del 21.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata della dott.ssa DI MISE Annarita per la Procedura PNRR_CN_09 RTDa BIO09.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 32 del 21.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del sedicesimo punto all'O.d.G.:

16. Ratifica del D.D. n. 33 del 21.02.2023: Chiamata FONZINO Adriano secondo in graduatoria Codice Procedura PNRR_PE_43 RTDa BIO11;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 33, del 21.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata del dott. FONZINO Adriano, secondo in graduatoria, per la Procedura PNRR_PE_43 RTDa BIO11.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 33 del 21.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del diciassettesimo punto all'O.d.G.:

17. Ratifica del D.D. n. 35 del 22.02.2023: apertura Vacanza insegnamento per Fisica per Biologia per CdL Scienze Biologiche;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 35, del 22.02.2023, con il quale ha decretato di dover aprire un Bando di vacanza per la copertura dei seguenti insegnamenti:

Corso di Laurea Triennale in Scienze Biologiche – Classe L-13 Insegnamento	Modulo	Anno	Semestre	SSD	CFU Lez.	CFU Lab/E	Tot. ORE
Fisica per Biologia (Corso M-Z)	si	1	2	FIS/07	5	1 esercitaz numer	55
Laboratorio di Fisica (Corso M-Z)	si	1	2	FIS/07	1	2 lab	32

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 35 del 22.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del diciottesimo punto all'O.d.G.:

18. Ratifica del D.D. n. 37 del 22.02.2023: Chiamata SILVESTRIS Domenico Alessandro Codice Procedura PNRR_PE_61 RTDa BIO11;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 37, del 22.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata del dott. SILVESTRIS Domenico Alessandro per la Procedura PNRR_PE_61 RTDa BIO11.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 37 del 22.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del diciannovesimo punto all'O.d.G.:

19. Ratifica del D.D. n. 42 del 24.02.2023: Chiamata MANDRIANI Barbara e ORECCHINI Elena Codice Procedura PNRR_CN_12 RTDa BIO11;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 42, del 24.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata delle dott.sse MANDRIANI Barbara e ORECCHINI Elena per la Procedura PNRR_CN_12 RTDa BIO11.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 42 del 24.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del ventesimo punto all'O.d.G.:

20. Ratifica del D.D. n. 43 del 24.02.2023: Chiamata DE VIETRO Nicoletta Codice Procedura PNRR_PE_92 RTDa CHIM01;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 43, del 24.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata della dott.ssa DE VIETRO Nicoletta per la Procedura PNRR_PE_92 RTDa CHIM01.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 43 del 24.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del ventunesimo punto all'O.d.G.:

21. Ratifica del D.D. n. 45 del 24.02.2023: Chiamata RADICE Matteo (2°) Codice Procedura PNRR_PE_88 RTDa CHIM11;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 45, del 24.02.2023, con il quale ha decretato la chiamata del dott. RADICE Matteo, 2° in graduatoria, per la Procedura PNRR_PE_88 RTDa CHIM11.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 45 del 24.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del ventiduesimo punto all'O.d.G.:

22. Ratifica del D.D. n. 46 del 28.02.2023: commissione assegno 05.218 Fiermonte;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 46, del 28.02.2023, con il quale, a seguito di sorteggio avvenuto in seduta pubblica, ha decretato che la Commissione per il conferimento dell'assegno di ricerca programma n. 05.218 risulti così composta:

Giuseppe Fiermonte, Professore I Fascia, SSD BIO/10 – Responsabile scientifico;

Paola Loguercio Polosa, Professore II Fascia, SSD BIO/10 (prima donna estratta);

Gianluigi La Piana, Ricercatore, SSD BIO/10

I Proff./Dott.ri Francesco Massimo Lasorsa e Maria Antonietta Di Noia risultano membri supplenti.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 46 del 28.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del ventitreesimo punto all'O.d.G.:

23. Ratifica del D.D. n. 47 del 28.02.2023: commissione assegno 05.216 Palmieri;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 47, del 28.02.2023, con il quale ha decretato, a seguito di sorteggio avvenuto in seduta pubblica, che la Commissione per il conferimento dell'assegno di ricerca programma n. 05.216 risulti così composta:

Giuseppe Fiermonte, Professore I Fascia, SSD BIO/10

Francesco Massimo Lasorsa, Professore II Fascia, SSD BIO/10

Maria Antonietta Di Noia, Ricercatore, SSD BIO/10 (prima donna estratta).

I Proff./Dott.ri Paola Loguercio Polosa e Ruggiero Gorgoglione risultano membri supplenti.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 47 del 28.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del ventiquattresimo punto all'O.d.G.:

24. Ratifica del D.D. n. 48 del 28.02.2023: commissione assegno 05.219 Castegna;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 48, del 28.02.2023, con il quale ha decretato, a seguito di sorteggio avvenuto in seduta pubblica, che la Commissione per il conferimento dell'assegno di ricerca programma n. 05.219 risulti così composta:

Alessandra Castegna, Professore I Fascia, SSD BIO/12 – Responsabile scientifico;

Maria Maddalena Storelli, Professore II Fascia, SSD BIO/12;

Martin Carlos Sanchez, RTD, SSD BIO/12.

I Proff./Dott.ri Pasquale Scarcia e Maria Antonietta Di Noia risultano membri supplenti.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 48 del 28.02.2023.

Il Direttore passa alla discussione del venticinquesimo punto all'O.d.G.:

25. Ratifica del D.D. n. 49 del 01.03.2023: Rif. DD 14 (Richiesta 5 posti di Tecnologo/tecnico laureato su PNRR ELIXIRxNextGenIT) ampliamento classi di laurea accesso;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 49, del 01.03.2023, con il quale ha decretato, in relazione alla proposta di istituzione di n.5 (cinque) posti di tecnologo/ tecnico laureato a valere sul progetto "ELIXIRxNextGenerationIT: Consolidamento dell'Infrastruttura Italiana per i Dati Omici e la Bioinformatica" (Acronimo: ElixirxNextGenIT) – codice identificativo R0000010 - CUP B53C22001800006 avanzata con Decreto del Direttore n.14 del 26.1.2023, che il titolo di studio richiesto per n.1 posto di Tecnico categoria D Area Tecnica, tecnico-scientifica ed elaborazione dati, a tempo determinato con contratto annuale per la Gestione di una piattaforma metabolomica high-throughput. Sviluppo e applicazione di protocolli sperimentali e metodologie computazionali per l'analisi metabolomica, sia la laurea magistrale in una delle seguenti classi:

- Chimica e Tecnologia Farmaceutiche (LM/13)
- Farmacia (LM/13)
- Chimica (LM/54)
- Biologia (LM/06)

- Biotecnologie Industriali (LM/08)

- Biotecnologie Mediche (LM/09)

o laurea specialistica equivalente o Diploma di laurea (vecchio ordinamento) ovvero titolo accademico equipollente conseguito presso università straniere.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 49 del 01.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del ventiseiesimo punto all'O.d.G.:

26. Ratifica del D.D. n. 50 del 01.03.2023: Approvazione proposta “CALLIOPE - Casa dell’Innovazione per Il One Health” finanziata dal MISE ente capofila Comune di Taranto;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 50, del 01.03.2023, con il quale ha decretato di approvare il progetto CALLIOPE secondo il dettaglio contenuto negli allegati:

a. Allegato 1 Progetto CALLIOPE;

b. Allegato 2 Convenzione tra la Direzione Generale per i servizi di comunicazione elettronica, di radiodiffusione e postali del Ministero delle Imprese e del Made in Italy – MIMIT e il Comune di Taranto;

c. Allegato 3a Schede Operative

che costituiscono parte integrante del decreto.

Di approvare la bozza dello schema di accordo di partenariato strutturato tra i partner, approvato con Deliberazione di Giunta del Comune di Taranto n. 45 del 20/02/2023, anch'esso Allegato al decreto (Allegato 4) di cui costituisce parte integrante. Di indicare il prof. Gianluigi de Gennaro e la dott.ssa Alessia Di Gilio quali Responsabili scientifici delle attività in capo al Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente il cui costo complessivo ammonta ad euro 150.000,00; Di indicare il Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente quale struttura amministrativa che gestirà la quota di budget del progetto pari ad euro 150.000,00, quota interamente costituita da finanziamento ministeriale e senza cofinanziamento.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 50 del 01.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del ventisettesimo punto all'O.d.G.:

27. Ratifica del D.D. n. 55 del 09.03.2023: Conferimento incarico Davide Ederle;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 55, del 09.03.2023, con il quale ha determinato di conferire al Dott. Davide Ederle, nato a Verona il 05/07/1975 Residenza anagrafica via Villa Cozza, 16 Verona, Codice Fiscale DRLDVD75L05L781P, Libero professionista, l'incarico di docenza relativo alle attività da svolgersi per la realizzazione del Corso “DAL SAPERE AL FARE: come valorizzare le proprie idee trasformandole in innovazione” per l'acquisizione di Competenze Trasversali AA 2022/2023. Le attività didattiche saranno calendarizzate e si svolgeranno nel periodo da marzo a giugno 2022 per un totale di 4 CFU pari a 32 ore. Al Dott. Ederle spetterà un compenso

onnicomprensivo, al lordo anche di ogni onere previdenziale e fiscale a carico di questa amministrazione nonché dell’IVA se dovuta, pari a euro 3.200,00 (tremiladuecento/00).

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 55 del 09.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del ventottesimo punto all’O.d.G.:

28. Ratifica del D.D. n. 56 del 09.03.2023: Conferimento incarico Simona Caporali;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 56, del 09.03.2023, con il quale ha determinato di conferire alla Dott.ssa Simona CAPORALI, nata a Milano il 27/07/1980 e residente in Via Brianza 34/B Saronno (VA) Codice Fiscale CPRSMN80L67F205Q, Libero professionista, l’incarico di docenza relativo alle attività da svolgersi per la realizzazione del Corso “COMUNICARE: DOVE, COME E QUANDO” per l’acquisizione di Competenze Trasversali AA 2022/2023. Le attività didattiche saranno calendarizzate e si svolgeranno nel periodo da marzo a giugno 2022 per un totale di 4 CFU pari a 32 ore. Alla Dott.ssa CAPORALI spetterà un compenso onnicomprensivo, al lordo anche di ogni onere previdenziale e fiscale a carico di questa amministrazione nonché dell’IVA se dovuta, pari a euro 3.200,00 (tremiladuecento/00).

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 56 del 09.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del ventinovesimo punto all’O.d.G.:

29. Ratifica del D.D. n. 57 del 09.03.2023: Conferimento incarico Ilaria Re;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 57, del 09.03.2023, con il quale ha determinato di conferire alla Dott.ssa Ilaria RE, nata a Saronno (VA) il 07/06/1982 Residenza anagrafica Via Ferrante Aporti, 54 20125 Milano, Codice Fiscale REXLRI82H47I441O, Libero professionista, l’incarico di docenza relativo alle attività da svolgersi per la realizzazione del Corso “EUROPROGETTAZIONE E INNOVATION MANAGEMENT PER LE BIOTECNOLOGIE INDUSTRIALI” per l’acquisizione di Competenze Trasversali AA 2022/2023. Le attività didattiche saranno calendarizzate e si svolgeranno nel periodo da marzo a giugno 2022 per un totale di 4 CFU pari a 32 ore. Alla Dott.ssa RE spetterà un compenso onnicomprensivo, al lordo anche di ogni onere previdenziale e fiscale a carico di questa amministrazione nonché dell’IVA se dovuta, pari a euro 3.200,00 (tremiladuecento/00).

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 57 del 09.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del trentesimo punto all’O.d.G.:

30. Ratifica del D.D. n. 59 del 13.03.2023: docenti DBBA in altro Dottorato, 39° ciclo;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 59, del 13.03.2023, con il quale ha decretato di autorizzare i seguenti Professori/Dottori:

Carlucci Roberto, Professore associato;

D’Onghia Gianfranco, Professore Ordinario;

Di Gilio Alessia, Ricercatore a tempo determinato;

Forte Luigi, Professore Associato;

Longo Caterina, Professore Associato;

Maiorano Porzia, Professore Associato;

Mastrototaro Francesco, Professore Associato;

Ranieri Ezio, Professore Associato;

Tommasi Franca, Professore Associato;

Tomaselli Valeria Maria, Professore Associato,

tutti afferenti al Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente, a partecipare al Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in Biodiversità, Agricoltura e Ambiente di questa Università per il XXXIX Ciclo, coordinato dal Prof. Enrico De Lillo, avente sede amministrativa presso il Dipartimento di Scienze del Suolo, della Pianta e degli Alimenti (Di.S.S.P.A).

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 59 del 13.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del trentunesimo punto all'O.d.G.:

31. Ratifica del D.D. n. 63 del 14.03.2023: commissione assegno 05.223 Pesole;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 63, del 14.03.2023, con il quale ha decretato che la Commissione per il conferimento dell'assegno di ricerca programma n. 05.223 risulti così composta: Graziano Pesole, Professore I Fascia, SSD BIO/11, responsabile scientifico, richiedente l'assegno; D'Erchia Anna Maria, Professore II Fascia, SSD BIO/11; Bruno Fosso, RTD, SSD BIO/11.

I Proff./Dott.ri Carmela Gissi e Guglielmina Chimienti risultano membri supplenti.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 63 del 14.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del trentaduesimo punto all'O.d.G.:

32. Ratifica del D.D. n. 64 del 14.03.2023: commissione assegno 05.224 Pesole;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 64, del 14.03.2023, con il quale ha decretato che la Commissione per il conferimento dell'assegno di ricerca programma n. 05.224 risulti così composta: Graziano Pesole, Professore I Fascia, SSD BIO/11, responsabile scientifico, richiedente l'assegno; D'Erchia Anna Maria, Professore II Fascia, SSD BIO/11; Bruno Fosso, RTD, SSD BIO/11.

I Proff./Dott.ri Carmela Gissi e Guglielmina Chimienti risultano membri supplenti.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 64 del 14.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del trentatreesimo punto all'O.d.G.:

33. Ratifica del D.D. n. 65 del 14.03.2023: commissione assegno 05.225 Pesole;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 65, del 14.03.2023, con il quale ha decretato che la Commissione per il conferimento dell'assegno di ricerca programma n. 05.225 risulti così composta: Graziano Pesole, Professore I Fascia, SSD BIO/11, responsabile scientifico, richiedente l'assegno; D'Erchia Anna Maria, Professore II Fascia, SSD BIO/11; Bruno Fosso, RTD, SSD BIO/11.

I Proff./Dott.ri Carmela Gissi e Guglielmina Chimienti risultano membri supplenti.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 65 del 14.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del trentaquattresimo punto all'O.d.G.:

34. Ratifica del D.D. n. 66 del 14.03.2023: commissione assegno 05.226 Tommasi;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 66, del 14.03.2023, con il quale ha decretato che la Commissione per il conferimento dell'assegno di ricerca programma n. 05.226 risulti così composta: Franca Tommasi, Professore II Fascia, SSD BIO/04, responsabile scientifico, richiedente l'assegno; Francesca Micheletti, Ricercatore, SSD GEO/07; Luisa Sabato, Professore I Fascia, SSD GEO/02.

I Proff./Dott.ri Pierfrancesco Dellino e Federico Lucci risultano membri supplenti.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 66 del 14.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del trentacinquesimo punto all'O.d.G.:

35. Ratifica del D.D. n.67 del 14.03.2023: conferimento incarico di insegnamento a Luca Sconosciuto a seguito di Bando di Vacanza Prot. 450 del 22/2/2023;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 67, del 14.03.2023, con il quale ha decretato di conferire al Dott. Luca SCONOSCIUTO l'incarico relativo alla copertura dell'insegnamento di Ingegneria dei processi industriali, per il Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Industriali e Farmaceutiche – sede di Bari per l'anno accademico 2022/2023, SSD ING/IND25, per un totale di 3 CFU di lezioni frontali, equivalenti a 24 ore. Il Dott. Sconosciuto aveva presentato domanda in risposta al Bando di vacanza Prot. 450 del 22/2/2023. Non vi erano altre domande. Al Dott. Sconosciuto spetterà un compenso lordo al percipiente pari a euro 600,00 (seicento/00), oltre IVA, se dovuta, ed ogni altro eventuale onere contributivo e fiscale a carico dell'amministrazione.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 67 del 14.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del trentaseiesimo punto all'O.d.G.:

36. Ratifica del D.D. n.68 del 14.03.2023: conferimento incarico di insegnamento a Richard Lusardi a seguito di Bando di Vacanza Prot. 450 del 22/2/2023;

Il Direttore illustra il proprio decreto n. 68, del 14.03.2023, con il quale ha decretato di conferire al Dott. Richard LUSARDI l'incarico relativo alla copertura dell'insegnamento di Inglese Scientifico, comune ai Corsi di Laurea Triennale in Biotecnologie Industriali e Agro-Alimentari e Biotecnologie

Mediche e Farmaceutiche – sede di Bari per l'anno accademico 2022/2023, III anno secondo semestre, per un totale di 3 CFU di lezioni frontali, equivalenti a 24 ore. Il Dott. Lusardi aveva presentato domanda in risposta al Bando di vacanza Prot. 450 del 22/2/2023. Non vi erano altre domande. Al Dott. Lusardi spetterà un compenso lordo al percipiente pari a euro 600,00 (seicento/00), oltre IVA, se dovuta, ed ogni altro eventuale onere contributivo e fiscale a carico dell'amministrazione.

Egli invita, quindi, il Consiglio a voler ratificare il suddetto decreto.

Il Consiglio, unanime, ratifica il D.D. n. 68 del 14.03.2023.

Il Direttore passa alla discussione del trentasettesimo punto all'O.d.G.:

37. Procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/18 – Genetica, ai sensi dell'art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-16: nominativi componenti Commissione esaminatrice;

Si allontanano i Proff.ri Marsano e Storlazzi.

Il Direttore riferisce che occorre procedere all'indicazione dei nominativi dei componenti della Commissione esaminatrice per la procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/18 – Genetica, ai sensi dell'art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-16.

Ciò premesso ed al fine di consentire la predisposizione del decreto di nomina della Commissione valutatrice, invita il Consiglio ad individuare i nominativi dei componenti della Commissione della predetta procedura, in ottemperanza a quanto stabilito dall'art. 5, del "Regolamento per la chiamata dei professori di ruolo ai sensi dell'art.18 e 24 della Legge del 30/12/2010, n.240", riformulato con D.R. n. 4380 del 02.12.2022.

Il Direttore riferisce circa membro designato e supplente.

- Prof. Giuseppe Passarino, BIO/18, Università della Calabria - membro designato;
- Prof. Guido Barbujani, BIO/18, Università di Ferrara – supplente.

Il Direttore propone i seguenti nominativi per il sorteggio:

Commissari donne:

- Milena Bellin, BIO/18, Università di Padova;
- Federica Gemignani, BIO/18, Università di Pisa;
- Maria Pia Longhese, BIO/18, Università Milano-Bicocca;

Commissari uomini:

- Giovanni Cenci, BIO/18, Università "La Sapienza" di Roma;
- Martin Kater, BIO/18, Università di Milano;
- Nicola Segata, BIO/18, Università di Trento.

Sono presenti 12 Professori Ordinari su 16.

Il Consiglio, all'unanimità degli aventi diritto al voto, approva.

Vengono preparati i bigliettini per effettuare il sorteggio. Viene invitata la Dott.ssa De Leo ad effettuare l'estrazione.

Il risultato dell'estrazione è il seguente:

- 1° estratto Maria Pia Longhese
- 2° estratto Milena Bellin
- 3° estratto Nicola Segata
- 4° estratto Giovanni Cenci
- 5° estratto Federica Gemignani
- 6° estratto Martin Kater

La Commissione risulta così composta:

- Giuseppe Passarino - membro designato
- Maria Pia Longhese
- Nicola Segata

I Proff./ri Guido Barbujani, Milena Bellin e Giovanni Cenci risultano membri supplenti.

Il Consiglio, unanime, assevera la procedura seguita.

Rientrano i Proff.ri Marsano e Storlazzi.

Il Direttore passa alla discussione del trentottesimo punto all'O.d.G.:

38. Procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/09 – Fisiologia, ai sensi dell'art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-17: nominativi componenti Commissione esaminatrice;

Si allontanano i Proff.ri Tamma e Procino.

Il Direttore riferisce che occorre procedere all'indicazione dei nominativi dei componenti della Commissione esaminatrice per la procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/09 – Fisiologia, ai sensi dell'art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-17.

Ciò premesso ed al fine di consentire la predisposizione del decreto di nomina della Commissione valutatrice, invita il Consiglio ad individuare i nominativi dei componenti della Commissione della predetta procedura, in ottemperanza a quanto stabilito dall'art. 5, del "Regolamento per la chiamata dei professori di ruolo ai sensi dell'art.18 e 24 della Legge del 30/12/2010, n.240", riformulato con D.R. n. 4380 del 02.12.2022.

Il Direttore riferisce circa membro designato e supplente.

- Prof. Giuseppe Calamita, BIO/09, Università degli Studi di Bari Aldo Moro – membro designato
- Prof.ssa Giovanna Valenti, BIO/09, Università degli Studi di Bari Aldo Moro - supplente

Il Direttore propone i seguenti nominativi per il sorteggio:

Commissari donne:

- Patrizia Fattori, BIO/09, Università di Bologna;
- Caterina Faggio, BIO/09, Università di Messina;
- Maria Marino, BIO/09, Università Roma Tre;

Commissari uomini:

- Sebastiano Banni, BIO/09, Università di Cagliari;
- Marco Linari, BIO/09, Università di Firenze;
- Pasquale Pagliaro, BIO/09, Università di Torino.

Sono presenti 12 Professori Ordinari su 16.

Il Consiglio, all'unanimità degli aventi diritto al voto, approva.

Vengono preparati i bigliettini per effettuare il sorteggio. Viene invitata la Dott.ssa De Leo ad effettuare l'estrazione.

Il risultato dell'estrazione è il seguente:

- 1° estratto Maria Marino
- 2° estratto Pasquale Pagliaro
- 3° estratto Patrizia Fattori
- 4° estratto Caterina Faggio
- 5° estratto Sebastiano Banni
- 6° estratto Marco Linari

La Commissione risulta così composta:

- Giuseppe Calamita - membro designato
- Maria Marino
- Pasquale Pagliaro

I Proff./ri Giovanna Valenti, Patrizia Fattori e Sebastiano Banni risultano membri supplenti.

Il Consiglio, unanime, assevera la procedura seguita.

Rientrano i Proff.ri Tamma e Procino.

Il Direttore passa alla discussione del trentanovesimo punto all'O.d.G.:

39. Procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/10 – Biochimica, ai sensi dell'art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-18: nominativi componenti Commissione esaminatrice;

Si allontana il Prof. Agrimi.

Il Direttore riferisce che occorre procedere all'indicazione dei nominativi dei componenti della Commissione esaminatrice per la procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/10 – Biochimica, ai sensi dell'art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-18.

Ciò premesso ed al fine di consentire la predisposizione del decreto di nomina della Commissione valutatrice, invita il Consiglio ad individuare i nominativi dei componenti della Commissione della predetta procedura, in ottemperanza a quanto stabilito dall'art. 5, del "Regolamento per la chiamata dei professori di ruolo ai sensi dell'art.18 e 24 della Legge del 30/12/2010, n.240", riformulato con D.R. n. 4380 del 02.12.2022.

Il Direttore riferisce circa membro designato e supplente.

- Prof. Nazzareno Capitano, BIO/10, Università di Foggia - membro designato

– Claudia Piccoli, BIO/10, Università di Foggia - supplente
Il Direttore propone i seguenti nominativi per il sorteggio:

Commissari donne:

- Paola Bruni, BIO/10, Università di Firenze;
- Vincenza Dolce, BIO/10, Università della Calabria;
- Luisa Tesoriere, BIO/10, Università di Palermo;

Commissari uomini:

- Enrico Dainese, BIO/10, Università di Teramo;
- Luca Federici, BIO/10, Università di Chieti-Pescara;
- Giovanni Li Volti, BIO/10, Università di Catania.

Sono presenti 12 Professori Ordinari su 16.

Il Consiglio, all'unanimità degli aventi diritto al voto, approva.

Vengono preparati i bigliettini per effettuare il sorteggio. Viene invitata la Dott.ssa De Leo ad effettuare l'estrazione.

Il risultato dell'estrazione è il seguente:

- | | |
|-------------|-------------------|
| 1° estratto | Luca Federici |
| 2° estratto | Luisa Tesoriere |
| 3° estratto | Enrico Dainese |
| 4° estratto | Vincenza Dolce |
| 5° estratto | Paola Bruni |
| 6° estratto | Giovanni Li Volti |

La Commissione risulta così composta:

- Prof. Nazzareno Capitanio - membro designato
- Luisa Tesoriere
- Luca Federici

I Proff./ri Claudia Piccoli, Vincenza Dolce e Enrico Dainese risultano membri supplenti.

Il Consiglio, unanime, assevera la procedura seguita.

Rientra il Prof. Agrimi.

Il Direttore passa alla discussione del quarantesimo punto all'O.d.G.:

40. Procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/16 – Anatomia Umana, ai sensi dell'art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-19: nominativi componenti Commissione esaminatrice;

Si allontana la Prof.ssa Panaro.

Il Direttore riferisce che occorre procedere all'indicazione dei nominativi dei componenti della Commissione esaminatrice per la procedura selettiva per la chiamata di n. 1 professore di prima fascia – SSD BIO/16 – Anatomia Umana, ai sensi dell'art. 18, comma 1, della legge n. 240/2010 – Codice procedura 2023-PO-19.

Ciò premesso ed al fine di consentire la predisposizione del decreto di nomina della Commissione valutatrice, invita il Consiglio ad individuare i nominativi dei componenti della Commissione della predetta procedura, in ottemperanza a quanto stabilito dall'art. 5, del "Regolamento per la chiamata dei professori di ruolo ai sensi dell'art.18 e 24 della Legge del 30/12/2010, n.240", riformulato con D.R. n. 4380 del 02.12.2022.

Il Direttore riferisce circa membro designato e supplente.

- Domenico Ribatti, BIO/16, Università degli Studi di Bari Aldo Moro - membro designato
- Mario Rende, BIO/16, Università di Perugia - supplente

Il Direttore propone i seguenti nominativi per il sorteggio:

Commissari donne:

- Maria Teresa Conconi, BIO/16, Università di Padova;
- Chiarella Sforza, BIO/16, Università di Milano-Statale;
- Carla Palumbo, BIO/16, Università di Modena;

Commissari uomini:

- Carlo Tacchetti, BIO/16, Università di Milano-San Raffaele;
- Paolo Onori, BIO/16, Università "La Sapienza" di Roma;
- Marco Vitale, BIO/16, Università di Parma.

Sono presenti 12 Professori Ordinari su 16.

Il Consiglio, all'unanimità degli aventi diritto al voto, approva.

Vengono preparati i bigliettini per effettuare il sorteggio. Viene invitata la Dott.ssa De Leo ad effettuare l'estrazione.

Il risultato dell'estrazione è il seguente:

- | | |
|-------------|----------------------|
| 1° estratto | Chiarella Sforza |
| 2° estratto | Marco Vitale |
| 3° estratto | Maria Teresa Conconi |
| 4° estratto | Paolo Onori |
| 5° estratto | Carlo Tacchetti |
| 6° estratto | Carla Palumbo |

La Commissione risulta così composta:

- Domenico Ribatti - membro designato
- Chiarella Sforza
- Marco Vitale

I Proff./ri Mario Rende, Maria Teresa Conconi e Paolo Onori risultano membri supplenti.

Il Consiglio, unanime, assevera la procedura seguita.

Rientra la Prof.ssa Panaro.

Il Direttore passa alla discussione del quarantunesimo punto all'O.d.G.:

41. Cultori della materia;

Il Direttore riferisce che non sono pervenute domande.

Il Consiglio prende atto.

Il Direttore passa alla discussione del quarantaduesimo punto all'O.d.G.:

42. Accordo tra questo Dipartimento e il Dipartimento delle Culture Europee e del Mediterraneo: Architettura, Ambiente, Patrimoni Culturali (DiCEM) dell'Università degli Studi della Basilicata per le attività di ricerca della dottoranda Laura Mandrelli, iscritta al Corso di Dottorato di Ricerca in "Cities and landscapes: architecture, archaeology, cultural heritage, history and resources" con sede amministrativa presso l'Università degli Studi della Basilicata;

Il Direttore illustra l'Accordo di cui all'oggetto (**Allegato A al presente verbale**), con il quale le parti concordano di ospitare presso l'Università degli Studi di Bari Aldo Moro, la dott.ssa Laura Madrelli, iscritta al Corso di Dottorato di Ricerca in "Cities and landscapes: architecture, archaeology, cultural heritage, history and resources" con sede amministrativa presso l'Università degli Studi della Basilicata al fine di svolgere attività di ricerca relativamente al seguente tema: "Formulazione di nuovi prodotti biofertilizzanti ad alta efficienza da applicare in agricoltura sostenibile". Le attività saranno svolte sotto la supervisione dei Prof. Carlo Pazzani e dott.ssa Maria Scrascia.

Egli invita, quindi, il Consiglio a deliberare in merito.

Il Consiglio, unanime, approva.

L'Allegato A costituisce parte integrante del presente Verbale.

Il Consiglio, unanime, approva l'Accordo con l'Università della Basilicata.

Il Direttore passa alla discussione del quarantatreesimo punto all'O.d.G.:

43. Accordo di collaborazione alla ricerca tra questo Dipartimento e l'Istituto sull'Inquinamento Atmosferico del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR-IIA);

Il Direttore riferisce che l'accordo di collaborazione alla ricerca in oggetto (**Allegato B**), che si intende stipulare con il CNR-IIA, definisce le attività che il DBBA (nello specifico il gruppo di ricerca coordinato dal Prof. de Gennaro) si impegna a portare a termine nell'ambito del progetto di ricerca denominato ROMEO (di cui il CNR è soggetto proponente e questo Dipartimento è stato indicato come consulente del CNR-IIA), finanziato dalla Regione Calabria e volto al monitoraggio delle emissioni odorigene in siti osmogeni di interesse. Il contributo alla ricerca del DBBA consiste, nello specifico, nello sviluppo e validazione in campo di un sistema per il trattamento e analisi del campione odorigeno, nello sviluppo di un algoritmo alla base di una metodologia di intelligenza artificiale per l'identificazione delle emissioni odorigene e nel trattamento ed interpretazione dei dati sperimentali raccolti. Per la collaborazione, oggetto dell'accordo, il CNR-IIA si impegna a corrispondere al DBBA la somma di € 55.000,00 (euro cinquantacinquemila/00), come stabilito nel Progetto ROMEO. Responsabili di riferimento per questo Dipartimento sono: il Prof. Gianluigi de Gennaro, la Dott.ssa Alessia Di Gilio e la Dott.ssa Jolanda Palmisani.

Il Direttore invita, quindi, il Consiglio a deliberare in merito.

Il Consiglio, unanime, approva il suddetto Accordo.

L'Allegato B costituisce parte integrante del presente Verbale.

Il Direttore passa alla discussione del quarantaquattresimo punto all'O.d.G.:

44. Proposta di rinnovo dell'assegno di ricerca progr. 05.156 stipulato con la dott.ssa Trani Roberta (responsabile prof. Corriero);

Il Direttore illustra la nota del 02.03.2023, a firma del Prof. Giuseppe Corriero, con la quale quest'ultimo richiede il rinnovo dell'assegno di ricerca programma n. 05.156, SSD BIO/05, bandito con D.R. n. 2945 del 21.09.2021 stipulato con la Dott.ssa Roberta Trani, in scadenza il 25.05.2023. Il rinnovo, della durata di 7 mesi, si concluderà il 25.12.2023 e sarà interamente finanziato a valere sul progetto di ricerca "Rete Natura 2000: azioni di monitoraggio di habitat (*2250, *9210, *1120, *8330, *1170) e specie (*Stipa austroitalica*, *Charadrius alexandrinus*, *Larus audouinii*) della Regione Puglia", sull'Azione 7 – Monitoraggio dei REEF a Vermetidi.

Il Direttore invita il Consiglio a deliberare in merito.

Il Consiglio, unanime, approva.

Il Direttore propone di esaminare il seguente punto, in analogia al punto testé esaminato

44 (analogia) Proposta di rinnovo dell'assegno di ricerca progr. 05.161 stipulato con il Dott. Marco Vito Guglielmi (responsabile Prof. Scillitani);

Il Consiglio, unanime, approva.

Il Direttore illustra la nota del 15.03.2023, a firma dei proff. Giuseppe Corriero e Giovanni Scillitani, con la quale essi chiedono il rinnovo dell'assegno di ricerca programma n. 05_161 settori BIO/05 BIO/06 - bandito con D.R. n. 4835 del 29/12/2021 e stipulato con il Dott. Marco Vito Guglielmi, in scadenza il 1/5/2023. Il rinnovo, della durata di 8 mesi, si concluderà il 31/12/2023 e sarà interamente finanziato a valere sul progetto di ricerca "Rete Natura 2000: azioni di monitoraggio di habitat (*2250, *9210, *1120, *8330, *1170) e specie (*Stipa austroitalica*, *Charadrius alexandrinus*, *Larus audouinii*) della Regione Puglia", sull'Azione 5 – "Monitoraggio di erpetofauna, chiroterofauna, mesoteriofauna e ittiofauna continentali prioritarie della Regione Puglia".

Il Direttore invita il Consiglio a deliberare in merito.

Il Consiglio, unanime, approva.

Il Direttore propone, altresì, di esaminare il seguente ulteriore punto, in analogia:

44 (analogia bis) Richiesta di ribandire l'assegno già bandito con D.R. n. 3851 del 25/10/2022– Programma n. 05.202 (responsabile Prof.ssa Antonacci) e andato deserto;

Il Consiglio, unanime, approva.

Il Direttore riferisce che la Prof.ssa Francesca Antonacci ha richiesto l'emissione di un nuovo bando per l'assegno di tipo "b", su programma regionale RIPARTI, della durata di 18 mesi eventualmente rinnovabili, per lo svolgimento della ricerca "Infertilità idiopatica: la risposta arriva dalla collaborazione tra impresa e università", SSD BIO/18, MED/03, MED/40, BIO/08, VET/10 già

bandito con DR 3851 del 25/10/2022 andato deserto. Il Bando è aperto ai neo laureati (Early stage researcher or 0-4 yrs) nelle classi di laurea precisate nelle richieste.

Il Consiglio, unanime, approva.

Il Direttore passa alla discussione del quarantacinquesimo punto all'O.d.G.:

45. Recesso della dott. Doron Tolomeo dal contratto di assegno di ricerca Progr. 05.174 (Resp. Prof. Storlazzi): riconoscimento della giusta causa;

Il Direttore riferisce che la Dott.ssa Doron Tolomeo, titolare di un contratto di assegno di ricerca, Programma di ricerca n. 05.174, Responsabile scientifico Prof.ssa Clelia Tiziana Storlazzi, con nota acquisita al protocollo di questo Dipartimento al n. 508 - III/13 del 27.02.2023, ha comunicato di recedere da detto assegno a decorrere dal 24.02.2023. Ella, infatti, è risultata vincitrice della procedura di selezione per un RTDA su progetto PNRR (codice procedura PNRR_CN_08), presso questo Dipartimento. Non avendo potuto ottemperare al termine di preavviso previsto, chiede che sia riconosciuta la giusta causa per il recesso effettuato.

Il Consiglio, all'unanimità, riconosce la giusta causa del recesso della Dott.ssa Doron Tolomeo dal contratto di assegno di ricerca.

Il Direttore passa alla discussione del quarantaseiesimo punto all'O.d.G.:

46. Convenzioni con Enti o Imprese per le attività di dottorandi;

Il Direttore sottopone al Consiglio la proposta di stipula dei seguenti atti convenzionali:

Convenzione per attività di ricerca nell'ambito dei Dottorati tra questo Ateneo e **l'Azienda Agrituristica Masseria Salecchia**, con sede legale in Foggia, per lo svolgimento di periodi di ricerca presso tale azienda della dottoranda **Letizia TEMERARIO** beneficiaria di una borsa di dottorato di ricerca a caratterizzazione industriale per la frequenza del Dottorato di Ricerca in Genomica e Proteomica funzionale e applicata (XXXVI ciclo). Il testo della convenzione è allegato al presente Verbale e ne costituisce parte integrante (**Allegato C**).

Convenzione per attività di ricerca nell'ambito dei Dottorati tra questo Ateneo e **l'Azienda Italbiotec s.r.l.**, con sede legale in Milano, per lo svolgimento di periodi di ricerca presso tale azienda del dottorando **Mattia Colacicco** beneficiario di una borsa di dottorato di ricerca a caratterizzazione industriale, finanziata dal PON R&I 2014-2020, per la frequenza del Dottorato di Ricerca in Genomica e Proteomica funzionale e applicata (XXXVI ciclo). Il testo della convenzione è allegato al presente Verbale e ne costituisce parte integrante (**Allegato D**).

Convenzione per attività di ricerca nell'ambito dei Dottorati tra questo Ateneo e **l'Azienda IVTech srl**, con sede legale in Massarosa (LU), per lo svolgimento di periodi di ricerca presso tale azienda della dottoranda **Simona Ida SCORZA** beneficiaria di una borsa di dottorato di ricerca a caratterizzazione industriale, finanziata dal PON R&I 2014-2020, per la frequenza del Dottorato di Ricerca in Genomica e Proteomica funzionale e applicata (XXXVI ciclo). Il testo della convenzione è allegato al presente Verbale e ne costituisce parte integrante (**Allegato E**).

Il Consiglio, unanime, approva le suddette convenzioni. Gli allegati C, D ed E costituiscono parte integrante del presente Verbale.

Il Direttore passa alla discussione del quarantasettesimo punto all'O.d.G.:

47. Relazioni sulle attività di ricerca svolte da Ricercatori a Tempo Determinato presso questo Dipartimento;

Il Direttore illustra al Consiglio le relazioni tecnico scientifiche, presentate dai seguenti dottori, enucleandone i punti salienti:

- la **Dott.ssa Alessia DI GILIO**, Ricercatore a tempo determinato di tipo b) per il Settore Scientifico Disciplinare CHIM/12 - Chimica dell'ambiente e dei Beni Culturali, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 16/02/2022 – 15/02/2023, primo anno di attività (**Allegato F al presente verbale**);

- il **Dott. Bruno FOSSO**, Ricercatore a tempo determinato di tipo b) per il Settore Scientifico Disciplinare BIO/11 – Biologia Molecolare, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 15/02/2022 – 14/02/2023, primo anno di attività (**Allegato G al presente verbale**);

- il **Dott. Cataldo PIERRI**, Ricercatore a tempo determinato di tipo b) per il Settore Scientifico Disciplinare BIO/05 - Zoologia, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 15/02/2022 – 14/02/2023, primo anno di attività (**Allegato H al presente verbale**);

- la **Dott.ssa Tiziana LATRONICO**, Ricercatore a tempo determinato di tipo b) per il Settore Scientifico Disciplinare BIO/10 - Biochimica, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 28/12/2021 – 27/12/2022, secondo anno di attività (**Allegato I al presente verbale**);

- la **Dott.ssa Roberta DE ZIO**, Ricercatore a tempo determinato di tipo a) per il Settore Scientifico Disciplinare BIO/09 – Fisiologia, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 28/12/2021-27/12/2022, secondo anno di attività (**Allegato L al presente verbale**);

- la **Dott.ssa Anna Patrizia GENA**, Ricercatore a tempo determinato di tipo a) per il Settore Scientifico Disciplinare BIO/09 – Fisiologia, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 28/12/2021 – 27/12/2022, secondo anno di attività (**Allegato M al presente verbale**);

- la **Dott.ssa Anna LAVECCHIA**, Ricercatore a tempo determinato di tipo a) per il Settore Scientifico Disciplinare BIO/11 – Biologia Molecolare, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 28/12/2021-27/12/2022, secondo anno di attività (**Allegato N al presente verbale**);

- la **Dott.ssa Daniela Valeria MINIERO**, Ricercatore a tempo determinato di tipo a) per il Settore Scientifico Disciplinare BIO/10 - Biochimica, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 28/12/2021 al 27/12/2022, secondo anno di attività (**Allegato O al presente verbale**);

- la **Dott.ssa Marianna RANIERI**, Ricercatore a tempo determinato di tipo a) per il Settore Scientifico Disciplinare BIO/09 - Fisiologia, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 28/12/2021 al 27/12/2022, secondo anno di attività (**Allegato P al presente verbale**);

- la **Dott.ssa Maria Grazia MOLA**, Ricercatore a tempo determinato di tipo a) per il Settore Scientifico Disciplinare BIO/09 – Fisiologia, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 28/12/2021 – 27/12/2022, secondo anno di attività (**Allegato Q al presente verbale**);

- la **Dott.ssa Sharon Natasha COX**, Ricercatore a tempo determinato di tipo a) per il Settore Scientifico Disciplinare BIO/11 – Biologia Molecolare, ai sensi di quanto disposto dal vigente Regolamento di Ateneo per il reclutamento dei Ricercatori con contratto a tempo determinato (D.R. n. 4381 del 02.12.2022), relativamente al periodo 28/12/2021 – 27/12/2022, secondo anno di attività (**Allegato R al presente verbale**).

Il Consiglio, unanime, prende atto dei contenuti delle relazioni presentate dai suddetti dottori e le approva. Le relazioni sono allegate al presente Verbale e ne costituiscono parte integrante.

Il Direttore passa alla discussione del quarantottesimo punto all'O.d.G.:

48. Nulla osta per incarichi di insegnamento;

Il Direttore dà lettura della seguente richiesta:

– la **Dott.ssa Maria Antonietta Di Noia**, ricercatrice confermata, con nota del 06.03.2023 (ns. Prot.A. n. 608-III/2, del 08.03.2023), chiede il nulla osta per lo svolgimento della seguente attività didattica, per l'a.a. 2022/2023:

- Biochimica della cute e degli annessi cutanei, 1 CFU, 7h;

presso il Master di II livello in Scienze dei Prodotti cosmetici, a.a. 2021/2022, del Dipartimento di Farmacia, Scienze del farmaco, di Bari. Tale attività sarà svolta nel secondo semestre dell'anno 2023, a titolo retribuito.

Il Direttore invita, quindi, il Consiglio a pronunciarsi in merito.

Il Consiglio, unanime, concede il nulla osta richiesto.

Il Direttore passa alla discussione del quarantanovesimo punto all'O.d.G.:

49. Autorizzazioni a frequentare il Dipartimento;

Il Direttore illustra le seguenti note:

- nota acquisita al protocollo del Dipartimento al n. 625-VII/16, del 09.03.2023, con la quale la **Dott.ssa Federica Nettis**, in possesso della laurea di I livello in Biotecnologie Mediche e Farmaceutiche, chiede di frequentare il Dipartimento, dal mese di marzo al mese di ottobre 2023, per un periodo di formazione e/o ricerca al fine di migliorare le proprie competenze professionali. La domanda è formulata ai sensi del D.R. 3913 del 16.11.2015 Regolamento per laureati frequentatori. Docente tutor è il **Prof. Carlo Marya Thomas Marobbio**;
- nota acquisita al protocollo del Dipartimento al n. 681-VII/16, del 15.03.2023, con la quale la **Dott.ssa Rosa Buonamassa**, in possesso della laurea di II livello in Biotecnologie Mediche e Medicina Molecolare, chiede di frequentare il Dipartimento, dal 03.04.2023 al 03.10.2023, per un periodo di formazione e/o ricerca al fine di migliorare le proprie competenze professionali. La domanda è formulata ai sensi del D.R. 3913 del 16.11.2015 Regolamento per laureati frequentatori. Docente tutor è la **Prof.ssa Clelia Tiziana Storlazzi**;

Il Consiglio, unanime, approva le richieste.

Il Direttore passa alla discussione del cinquantesimo punto all'O.d.G.:

50. Progetto - POR – POC Puglia 2014-2020 – Asse VI Azione 6.5 Sub-Azione 6.5.a – Procedura negoziale per la selezione di azioni di monitoraggio di Rete Natura 2000 su habitat e specie della Puglia (D.G.R. n. 150/2020 e D.G.R. n. 846 del 31.05.2021): proposta di riclassificazione quadro economico;

Si è reso necessario riclassificare le voci di spesa del quadro economico di progetto approvato secondo lo schema presente in piattaforma MIRWEB per la rendicontazione.

Sono state accorpate alcune voci di spesa seguendo le indicazioni fornite dal responsabile del procedimento della Regione Puglia, la dott.ssa Romano, senza modificare l'importo dell'intervento.

La riclassificazione che è stata fatta è la seguente:

- "servizi esterni" nel nuovo quadro economico rientrano nella voce "valore del servizio" e comprendono l'IVA;
- "materiali inventariabili e materiale di consumo" rientrano nella voce "valori dei beni" e comprendono l'IVA;
- "Personale non dipendente da destinare allo specifico progetto: assegni di ricerca, contratti di collaborazione, borse di studio e di ricerca ed altre tipologie" e la voce "altro" rientrano nella voce "spese generali e accessorie" e comprendono l'IVA (per le voci previste);
- "missioni e pubblicazioni" rientrano nella voce "Diffusioni MIR (trasferte, pubblicità, seminari, ecc)";

- "costi per elaborazione dati" rientrano nella voce "Messa in opera dei beni" e comprendono l'IVA.

Il Direttore sottopone per l'approvazione al Consiglio di Dipartimento il nuovo quadro economico riclassificato.

Il Consiglio, unanime, approva.

Il Direttore passa alla discussione del cinquantunesimo punto all'O.d.G.:

51. Richiesta di stipula di contratti di lavoro autonomo;

I Proff. Giuseppe Corriero e Stefania Nunzia Lisco (Dipartimento di Scienze della Terra e Geoambientali), rispettivamente Responsabile Scientifico del progetto "Rete Natura 2000: azioni di monitoraggio di habitat (*2250, *9210, *1120, *8330, *1170) e specie (*Stipa austroitalica*, *Charadrius alexandrinus*, *Larus audouinii*) della Regione Puglia", finanziato dalla Regione Puglia, e Responsabile Scientifico dell'Azione 9_ Monitoraggio Habitat *1170 Reefs - Reef a *Sabellaria spinulosa*, nell'ambito del suddetto progetto e Azione, chiedono che sia bandita una selezione pubblica per soli titoli per la stipula di un contratto d'opera occasionale ai sensi del Regolamento per il conferimento di incarichi individuali con contratti di lavoro autonomo, di natura occasionale o coordinata e continuativa (D.R. n. 1653 del 5.3.2010), per la realizzazione della seguente opera:

supporto tecnico per la raccolta dei campioni di biocostruzione e per i rilievi diretti lungo transetti della biocostruzione.

In particolare, il prestatore d'opera dovrà:

• garantire supporto tecnico operativo durante i monitoraggi della biocostruzione seguendo le indicazioni dei referenti.

I richiedenti specificano gli elementi curriculari richiesti ai fini dell'emanazione del bando.

Essi dichiarano che si tratta di opera meramente strumentale alla ricerca che si rende necessaria per il raggiungimento degli obiettivi del suddetto progetto. Chiede che sia eseguita **entro il termine di 5 mesi dalla stipula del contratto.**

Il corrispettivo da corrispondere per l'intera prestazione, che la richiedente ritiene congruo, è stabilito in **€ 5.000,00** onnicomprensivo forfettario lordo anche di ogni onere previdenziale e fiscale a carico dell'amministrazione committente nonché di IVA se dovuta. Esso costituisce lo stanziamento di spesa. Il suddetto corrispettivo sarà versato in un'unica soluzione al termine del contratto e dietro verifica della regolare esecuzione della prestazione richiesta.

La spesa graverà sul fondo Biol. Corriero.ReteNAT2000.21.

Il Consiglio, unanime, approva

Il Direttore passa alla discussione del cinquantaduesimo punto all'O.d.G.:

52. Parere sullo svolgimento di attività didattiche di dottorandi di ricerca;

Il Direttore riferisce che, ai sensi di quanto previsto dal Regolamento in materia di Dottorato di ricerca (DR 1154 del 19.4.2018), art. 8, c.3, la prof. Franca Tommasi, titolare dell'insegnamento di Ecofisiologia vegetale, I anno, 2° semestre, del Corso di Laurea Magistrale in Biologia Ambientale, chiede che venga affidato alla dott. Isidora Gjata, dottoranda di ricerca in Biodiversità, Agricoltura e

Ambiente - XXXVI ciclo - 3° anno, il compito di supporto alle attività didattiche nella forma di esercitazioni e attività tutoriali per un totale di 10 ore per l'a.a. 2022/2023. La Dott.ssa Isidora Gjata ha espresso la propria disponibilità. Il collegio dei docenti del dottorato in questione si è già espresso positivamente nella seduta del 15 marzo 2023.

Il Consiglio, unanime, approva.

Il Direttore passa alla discussione del cinquantatreesimo punto all'O.d.G.:

53. Varie ed eventuali.

Non ci sono varie ed eventuali.

Il Direttore, alle 16,10, dichiara sciolta la seduta.

Il Coordinatore

Dott.ssa Margherita Ardito

Il Direttore

Prof. Luigi Palmieri

copia analogica sottoscritta con firma a mezzo stampa predisposta secondo l'articolo 3 del D.Lgs. n. 39/1993 e l'articolo 3bis, comma 4bis del Codice dell'amministrazione digitale.

ACCORDO DI
COLLABORAZIONE

tra

Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente
(DBBA)

Università degli Studi di Bari Aldo Moro

e

Dipartimento delle Culture Europee e del Mediterraneo:
Architettura, Ambiente, Patrimoni Culturali (DiCEM)

Università degli Studi della Basilicata

ACCORDO DI COLLABORAZIONE

L'Università degli Studi di Bari Aldo Moro - Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente (DBBA) con sede legale in Piazza Umberto I – 70121 Bari (di seguito denominato “DBBA”), CF 80002170720 - Partita IVA P.I.01086760723, rappresentata dal Prof. Stefano Bronzini, nato a Roma il 3 gennaio 1959, in qualità di Rettore pro tempore, domiciliato per la carica presso la sede della stessa Università

E

L'Università degli Studi della Basilicata - Dipartimento delle Culture Europee e del Mediterraneo: Architettura, Ambiente, Patrimoni Culturali (DiCEM) – (di seguito denominato “DiCEM”), CF 96003410766 - Partita IVA IT00948960760, con sede legale in Potenza, via N. Sauro, 85 e sede operativa in Matera, via Lanera, 20, rappresentato dal Prof. Aldo Corcella, Direttore pro tempore del Dipartimento, domiciliato per la carica presso la sede operativa del Dipartimento, autorizzato alla stipula del presente contratto con delibera del Consiglio di Dipartimento del 15 marzo 2023

VISTI

la legge 7 agosto 1990, n. 241, e in particolare l'art. 15 che stabilisce che le amministrazioni pubbliche possono concludere tra loro accordi per disciplinare lo svolgimento in collaborazione di attività di interesse comune;

il Decreto Legislativo n. 81/08;

il Decreto Legislativo n. 196/2003;

il Regolamento europeo in materia di protezione dei dati personali del 27 aprile 2016 n. 2016/679/UE;

lo Statuto dell'Università degli Studi della Basilicata, emanato con D.R. n. 88 del 12 aprile 2012 e pubblicato nel G.U.R.I. - Serie generale n. 105 del 7 maggio 2012, Supplemento ordinario n. 93;

lo Statuto dell'Università degli Studi di Bari, approvato con D.R. n.3177 del 30.09.2021 rettificato con D.R. n.3235 del 04.10.2021;

Visto il parere espresso dal Consiglio di Dipartimento del DBBA in data 26 aprile 2023;

Visto il parere espresso dal Consiglio del Dipartimento del DiCEM in data 15 marzo 2023;

CONSIDERATO

- che il DBBA detiene ampie competenze nell'ambito della batteriologia, con particolare riferimento a:
 - caratterizzazione epidemiologico-molecolare di ceppi batterici di origine clinica e/o ambientale;
 - studio della suscettibilità antimicrobica di ceppi batterici multi-resistenti e della trasferibilità orizzontale dei marcatori di resistenza;
 - caratterizzazione genetico-molecolare di elementi genetici mobili associati alla resistenza antimicrobica;
 - caratterizzazione dei sistemi di memoria immunitaria adattativa nei batteri (CRISPR);
 - caratterizzazione di batteri derivanti da diverse matrici ambientali per la presenza di particolari attività di interesse per l'uomo (attività antibatterica, attività degradativa di contaminanti ambientali, accumulo di polimeri);
- che presso il DBBA sono disponibili laboratori di microbiologia dotati di attrezzature

atte allo sviluppo degli studi sopracitati;

CONSIDERATO

- che il DiCEM detiene ampie competenze nell'ambito della chimica agraria e ambientale, e della fisiologia vegetale di specie agrarie, con particolare riferimento a:
 - risposte fisiologiche e biochimiche delle piante agli stress abiotici;
 - metaboliti secondari di origine vegetale;
 - architettura, morfologia e funzionalità radicale in piante agrarie;
 - risposte di piante e funghi ad inquinanti organici e inorganici;
 - qualità e fertilità del suolo in agroecosistemi sostenibili;
 - parametri chimico-fisici del suolo ed ecologia del suolo;
 - bilancio dei nutrienti e del carbonio negli agroecosistemi.
- che presso il DiCEM è disponibile strumentazione di ricerca utile allo sviluppo delle attività previste;
- che la vastità e la complessità delle problematiche ambientali richiedono forme cooperative tra soggetti di diversa natura e finalità che, sia pure con ruoli distinti, condividono la finalità di comprendere e proteggere il patrimonio ambientale e la biodiversità;
- che, per una più efficace gestione dell'ambiente, è necessario sviluppare ogni possibile sinergia;

SI CONVIENE E SI STIPULA QUANTO SEGUE

ART. 1

(Premesse)

Le considerazioni poste in premessa formano parte integrante e sostanziale della presente Convenzione, insieme agli Allegati.

ART.2

(Finalità dell'accordo)

Il presente Accordo è finalizzato a facilitare e promuovere la collaborazione tra il DBBA e il DiCEM (di seguito indicate anche come le Parti) per il raggiungimento dei rispettivi obiettivi istituzionali e professionali, nei settori di attività indicati nell'art. 2. In particolare, tale collaborazione promuove la compartecipazione da parte del DBBA e del DiCEM a progetti di studio congiunti di particolare interesse scientifico.

Le Parti ritengono di particolare interesse reciproco focalizzare le attività comuni su studi di epidemiologia molecolare di batteri multi-resistenti di diversa origine. Gli studi prevederanno la caratterizzazione degli elementi genetici coinvolti nella trasferibilità intra- e intercellulare dei geni di resistenza antimicrobica. Gli studi saranno inoltre finalizzati alla identificazione e caratterizzazione di batteri di particolare interesse nell'ambito della sostenibilità agronomica e ambientale, e dell'economia circolare.

Il presente Accordo rappresenta il riferimento generale per le interazioni tra il DBBA e il DiCEM e pertanto, in sede di stipula di futuri accordi o contratti tra le Parti e per quanto non specificamente trattato, si riterranno applicabili gli articoli previsti dal

presente Accordo di Collaborazione.

ART.3

(Settori di attività di collaborazione)

Le Parti, con la sottoscrizione del presente Accordo, ciascuna per le attività di propria competenza, nell'ambito dei compiti e delle funzioni, concordano di collaborare per:

- migliorare la conoscenza delle dinamiche cellulari e molecolari alla base dell'insorgenza e diffusione dell'antibiotico resistenza;
- sviluppare attività tecnico-scientifiche-operative per migliorare il monitoraggio della resistenza antimicrobica;
- aumentare la fertilità e la qualità dei suoli agrari, e promuoverne la gestione sostenibile;
- migliorare la salute e lo stato fisiologico delle piante agrarie, anche in funzione dei cambiamenti climatici in atto;
- sostenere le economie rurali e agricole dal punto di vista finanziario, ambientale ed economico;
- trasferire tecnologie sostenibili agli agricoltori in collaborazione con le associazioni di produttori e i servizi di divulgazione regionali;
- cooperare per lo sviluppo di temi e partenariati coerenti con aspetti sulla biologia molecolare ambientale afferenti la formazione, l'istruzione, l'educazione digitale, la ricerca, l'innovazione, la progettazione, l'industria, la salvaguardia ambientale, la tutela del territorio, incentivando il coinvolgimento dei principali Distretti Tecnologici, Distretti Produttivi, Distretti Industriali, delle Reti Innovative Regionali

e delle Aggregazioni di Impresa così come delle grandi, piccole e medie imprese, degli Enti di Pubblici Ricerca e delle Università, nonché le istituzioni regionali di riferimento, le organizzazioni governative e non;

- cooperare per partecipare a bandi di progetti di ricerca emessi su fondi europei e/o di interesse nazionale e regionale;
- promuovere lo scambio di studenti, borsisti, contrattisti, tecnici e tecnologi, dottorandi, ricercatori e docenti tra le Parti.

Altre tematiche di collaborazione potranno essere concordate in seguito tra le Parti.

ART.4

(Modalità di interazione)

Collaborazioni di natura tecnico-scientifica.

Le collaborazioni di natura tecnico-scientifica che saranno attivate su temi riconosciuti di mutuo interesse, tra quelli di cui all'Art. 3, potranno prevedere costi a carico di una o di entrambe le Parti, anche in relazione ai contenuti della specifica attività e all'interesse prevalente di una delle Parti.

Tali collaborazioni potranno essere utilizzate per favorire l'accesso a programmi di ricerca o a specifici progetti.

Attività didattico-scientifica e divulgativa

Il DBBA e il DiCEM potranno concordare le modalità per lo sviluppo di funzioni didattiche e divulgative nei settori di reciproca competenza.

ART.5

(Strumenti attuativi)

L'attuazione della collaborazione sarà avviata mediante:

- a. stipula di accordi attuativi con i quali saranno individuate le singole attività nonché i relativi oneri e la loro ripartizione tra le Parti;
- b. costituzione di gruppi di lavoro misti tra il DBBA e il DiCEM su temi di comune interesse;
- c. assegnazione di borse di studio, borse di dottorato e assegni di ricerca finanziate dalle Parti, anche congiuntamente, per finalità di mutuo interesse;
- d. selezione di temi per tesi di laurea, attività post-laurea e master di specializzazione.

ART.6

(Responsabili)

I Responsabili designati dalle Parti per la gestione del presente Accordo di collaborazione sono:

- per il DBBA: prof. Carlo Pazzani (carlo.pazzani@uniba.it) e dott.ssa Maria Scrascia (maria.scrascia@uniba.it), quali Responsabili Scientifici per ogni attività o questione inerente all'esecuzione delle attività di ricerca previste dal presente accordo;
- per il DiCEM: prof. Adriano Sofo (adriano.sofa@unibas.it) quale Responsabile Scientifico per ogni attività o questione inerente all'esecuzione delle attività di ricerca previste dal presente accordo.

ART.7

(Norme per il personale delle due Parti)

Ai fini del presente Accordo di collaborazione ognuna delle Parti si impegna ad accogliere presso le proprie sedi il personale dell'altra Parte operante nelle attività di ricerca, di formazione e di divulgazione riferite al presente Accordo.

Ciascuna delle due Parti dà atto di aver attivato polizza/copertura assicurativa a tutela di infortuni per il proprio personale coinvolto nell'Accordo.

I soggetti, non dipendenti del DBBA e del DiCEM, ma ad essi a vario titolo collegati e impegnati nell'espletamento delle attività di cui al presente Accordo, che fruiscono di borse di studio, dottorati di ricerca, assegni di ricerca o di rimborso spese, comunque concessi, sono sottoposti alla disciplina prevista dalla vigente normativa.

L'attività del personale suddetto non costituisce, ad alcun titolo, presupposto per futuri rapporti di lavoro e/o di consulenza con alcuna delle Parti ospitanti.

ART.8

(Durata dell'Accordo di Collaborazione)

Il DBBA e il DICEM concordano che il presente Accordo ha la durata di 3 anni. L'eventuale rinnovo della stessa potrà intervenire a seguito della formalizzazione della volontà da parte dei legali rappresentanti dei due Enti.

Art. 9

(Modifiche e Recesso)

Qualora nel corso del triennio venissero a modificarsi i presupposti per i quali si è

provveduto alla stipula del presente Accordo o si ritenesse opportuno rivedere la stessa, le Parti procederanno di comune accordo e le eventuali modifiche da apportare dovranno rivestire la forma scritta.

Ciascuna delle Parti si riserva la facoltà di recedere dal presente Accordo, senza oneri o corrispettivi, dandone comunicazione scritta alla altra Parte con un preavviso di almeno 90 (novanta) giorni. In caso di recesso restano salve le eventuali iniziative già avviate congiuntamente, salvo che le Parti di comune accordo non decidano diversamente.

ART.10

(Aspetti finanziari)

Per la determinazione dei piani di finanziamento delle singole attività da espletarsi nell'ambito del presente Accordo, saranno definite, negli eventuali successivi contratti, le percentuali di costo poste rispettivamente a carico del DBBA e del DiCEM, in ragione del rispettivo interesse alla specifica attività.

ART. 11

(Trattamento dati personali)

Le Parti dichiarano reciprocamente di essere informate (e, per quanto di ragione, espressamente acconsentire) affinché i dati personali forniti, anche verbalmente per l'attività preconvenzionale o comunque raccolti in conseguenza e nel corso dell'esecuzione della presente convenzione, vengano trattati esclusivamente per le finalità dell'Accordo, mediante consultazione, elaborazione, interconnessione, raffronto con altri dati e/o ogni ulteriore elaborazione manuale e/o automatizzata e, inoltre, per fini statistici, con

esclusivo trattamento dei dati in forma anonima, mediante comunicazione a soggetti pubblici, quando ne facciano richiesta per il perseguimento dei propri fini istituzionali, nonché a soggetti privati, quando lo scopo della richiesta sia compatibile coi propri fini istituzionali e nel rispetto di quanto previsto dal Regolamento (UE) 2016/679 (GDPR) nonché dal D. Lgs. 196/2003 come novellato dal D. Lgs. n. 101/2018.

Titolari per quanto concerne il presente articolo sono le Parti come sopra individuate, denominate e domiciliate, nonché i responsabili del trattamento che verranno designati o comunque coloro che saranno preposti all'elaborazione di detti dati.

ART.12

(Riservatezza)

Le Parti si impegnano a non portare a conoscenza di terzi informazioni, dati tecnici, documenti e notizie di carattere riservato, riguardanti l'altra Parte di cui venissero a conoscenza in forza dell'attività svolta nell'ambito della collaborazione instaurata con e nell'ambito del presente accordo.

ART.13

(Proprietà e utilizzazione dei risultati)

Nell'ambito del presente Accordo e dei contratti successivamente conclusi, le Parti si impegnano a mettere a disposizione le proprie conoscenze necessarie per la corretta esecuzione delle rispettive prestazioni.

Salvo diversa, specifica prescrizione contrattuale, i rapporti conclusivi di attività di ricerca svolte dalle Parti nell'ambito del presente Accordo, ove ritenuti dalle Parti di

interesse comune, saranno oggetto di pubblicazione congiunta.

Ferme le previsioni di cui sopra, ciascuna delle Parti risponderà in proprio, in qualsiasi sede, per l'utilizzo che vorrà fare di informazioni o risultati ottenuti nello svolgimento di contratti stipulati nell'ambito dell'Accordo stesso, fermo restando l'obbligo della citazione della collaborazione.

Il materiale inventariabile e qualsiasi componente o sistema acquistato durante lo svolgimento di attività incluse nel presente accordo è di proprietà della Parte che acquista il bene, salvo diverse intese specifiche recepite nei singoli atti contrattuali da stipularsi tra il DBBA e il DiCEM.

ART.14

(Controversie)

Qualunque controversia che dovesse eventualmente insorgere tra le parti verrà definita in prima istanza in via amichevole. Qualora non fosse possibile, il foro competente sarà quello di Bari.

Art. 15

(Comunicazioni)

Tutte le comunicazioni relative al presente Accordo, da inviarsi a mezzo PEC o via email con firma digitale dei documenti allegati, dovranno essere recapitate presso i seguenti recapiti:

- per il Dipartimento di Dipartimento delle Culture Europee e del Mediterraneo:
Architettura, Ambiente, Patrimoni Culturali (DiCEM) – Università degli Studi della

Basilicata

e-mail: dicem@unibas.it

Indirizzo PEC: dicem@pec.unibas.it

Indirizzo: Via Lanera, 20 – 75100 Matera

- per il Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente - UNIBA

indirizzo PEC: direzione.bioscienze@pec.uniba.it

indirizzo: Via Orabona, 4 – 70125 Bari

La variazione dei recapiti indicati al paragrafo precedente dovrà essere tempestivamente comunicata all'altra Parte. Fino all'avvenuta comunicazione della variazione, le comunicazioni inviate ai recapiti precedentemente indicati si avranno per validamente effettuate.

ART.16

(Registrazione e bollo)

Il presente atto è soggetto a registrazione solamente in caso d'uso, con spese a carico del richiedente.

La presente Convenzione è soggetta ad imposta di bollo sin dall'origine ai sensi del D.P.R. n. 642/72 (Tariffa, Parte I, art. 2) e viene assolta in modalità virtuale da ciascun soggetto stipulante.

ART.17

(Sottoscrizione)

Il presente Accordo viene sottoscritto con firma digitale ai sensi dell'art. 24 D. Lgs. 82/2005, in virtù dell'art. 15, comma 2bis della Legge 241/1990 come aggiunto dall'art. 6, D.L. 18 ottobre 2012, n. 179, convertito in Legge 17 dicembre 2012, n. 22.

L'Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Il Magnifico Rettore prof. Stefano Bronzini

Il Direttore dell'Università degli Studi della Basilicata

Char.mo Prof. Aldo Corcella

ACCORDO DI COLLABORAZIONE ALLA RICERCA

FRA

L'Università degli Studi di Bari-Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente – (di seguito DBBA), con sede legale nel comune di Bari, CAP 70121 piazza Umberto I, n.1 e sede operativa presso il Campus Universitario 'Ernesto Quagliariello', Via E. Orabona n. 4, 70125 BARI P.I.01086760723 | C.F.8000217072, nella persona del Legale Rappresentante dell'Ente, prof. Stefano Bronzini

E

L'Istituto sull'Inquinamento Atmosferico del Consiglio Nazionale delle Ricerche (di seguito CNR-IIA), con sede legale in Piazzale Aldo Moro 7 a Roma, C.F. 80054330586, P.IVA. 02118311006, sede istituzionale c/o l'Area della Ricerca Roma 1, Strada Provinciale 35d n. 9 – 00010 Montelibretti (Roma) nella persona del suo Direttore ing. Francesco Petracchini

PREMESSO CHE

- ai sensi dell'art. 63 del DPR n. 382/80 la ricerca scientifica è operata nell'ambito dell'Università, come sede primaria, ma deve essere opportunamente raccordata con gli Enti Pubblici di ricerca;
- l'art. 39 dello Statuto dell'Università degli Studi di Bari Aldo Moro prevede, tra l'altro, la possibilità di promuovere, anche attraverso convenzioni ed accordi, ogni utile collaborazione con soggetti pubblici e privati;
- il CNR è un Ente pubblico di ricerca nazionale con competenze multidisciplinari, vigilato dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR);
- Il CNR svolge attività di ricerca secondo l'art. 19 1 a. dello Statuto dell'Ente;
- L'Università degli Studi di Bari-DBBA ed in particolare, il Laboratorio di Sostenibilità Ambientale e il gruppo di ricerca coordinato dal Prof. Gianluigi de Gennaro vanta un'esperienza pluriennale nell'attività di ricerca inerente alle attività oggetto dell'accordo;
- L'Università degli Studi di Bari -DBBA e il CNR-IIA ritengono fondamentale, per il raggiungimento delle proprie finalità istituzionali, sostenere processi di sviluppo fondati sulla conoscenza, anche attraverso lo svolgimento in comune di attività scientifiche, nel pieno convincimento che tali forme di collaborazione contribuiscano alla creazione, sviluppo e disseminazione del patrimonio di conoscenze a beneficio della comunità scientifica e della collettività;

- L'Università degli Studi di Bari - DBBA e il CNR-IIA intendono avviare un rapporto di cooperazione mediante l'interscambio, la condivisione e l'integrazione delle rispettive risorse culturali ed esperienze tecnico-scientifiche
- l'attività di ricerca rientra tra i fini istituzionali di entrambe le Parti e pertanto i contributi economici tra le Parti devono ritenersi fuori campo IVA, ai sensi del combinato disposto degli articoli 2 - 5 del DPR n. 633 del 1972 (Istituzione e disciplina dell'imposta sul valore aggiunto) e s.m.i.
- ai sensi dell'art. 15 della Legge n. 241 del 1990 e s.m.i. "le amministrazioni pubbliche possono sempre concludere tra loro accordi per disciplinare lo svolgimento in collaborazione di attività di interesse comune";
- La Regione Calabria intende sostenere **il riposizionamento competitivo dei sistemi imprenditoriali locali** tramite l'avviso pubblico DDG n. 12814 de 17/10/2019 "POR CALABRIA FESR-FSE 2014-2020; ASSE I – PROMOZIONE DELLA RICERCA E DELL'INNOVAZIONE; Obiettivo specifico 1.1 – Incremento dell'attività di innovazione delle imprese; Azione 1.1.5 – Sostegno all'avanzamento tecnologico delle imprese attraverso il finanziamento di linee pilota e azioni di validazione precoce di prodotti e di dimostrazione su larga scala";
- Il CNR -IIA organismo di ricerca e di diffusione della conoscenza – è detentore del risultato pubblicato nella vetrina INGEGNO, individuato dal Beneficiario nella precedente FASE 1 – ed in quanto organismo di ricerca sostiene almeno il 10% dei costi ammissibili;
- L'impresa POLLUTION SRL in data 18/06/2021 ha presentato domanda di contributo, per la realizzazione del progetto di Sviluppo Sperimentale Fase 2 del Progetto **ROMEO**, in nome e per conto dei seguenti soggetti:
 - **POLLUTION SRL** (POLLUTION) con sede legale in via Guizzardi 52, CAP 40054 BUDRIO (BO), Codice fiscale 04051900373 Partita IVA 00694631201, (Capofila),
 - **Istituto sull'Inquinamento Atmosferico del CNR** (CNR-IIA), con sede istituzionale presso l'Area della Ricerca di Roma 1, Strada Provinciale 35d, 9 – 00010 Montelibretti (ROMA), Codice fiscale 80054330586, P.IVA 02118311006 (Partner);
- Il Progetto di Sviluppo sperimentale denominato ROMEO è stata ammessa a sovvenzione a seguito della pubblicazione del **DDG 16315 del 13/12/2022** e comunicato con nota della **FinCalabraProt. N. 6456 del 15/12/2022**;
- **L'Università degli Studi di Bari** in particolare il DBBA è stato indicato come consulente del CNR-IIA nel progetto ROMEO.

RAVVISATA

pertanto, l'opportunità di avviare i rapporti di collaborazione e interscambio tra le due Parti in funzione dei rispettivi ruoli, al fine di favorire possibili sinergie nella promozione e sviluppo di attività di studio, ricerca, progettualità e formazione.

TUTTO CIO' PREMESSO

che costituisce parte integrante e sostanziale della presente proposta di convenzione, le Parti convengono quanto segue:

1. Le parti si impegnano in una collaborazione di ricerca con le seguenti caratteristiche:

➤ OGGETTO E ATTIVITÀ

L'oggetto della collaborazione tra le Parti consisterà nello svolgimento di attività di Ricerca congiunta per sviluppare un sistema di pre-concentrazione e analisi gascromatografica accoppiata con intelligenza artificiale applicata allo studio delle emissioni odorigene, nell'ambito del progetto ROMEO. La collaborazione sarà articolata nelle seguenti attività specifiche:

Attività svolta dall'Università degli Studi di BariDBBA

1. Supporto tecnico-scientifico nello sviluppo e validazione in campo di un sistema per il trattamento del campione odorigeno (fase di pre-concentrazione) e analisi gascromatografica accoppiata con intelligenza artificiale per lo studio delle emissioni odorigene;
2. Supporto scientifico nello sviluppo dell'algoritmo alla base di una metodologia di intelligenza artificiale per la identificazione, quantificazione e classificazione delle emissioni odorigene;
3. Supporto scientifico nel trattamento del data set analitico derivante dalle analisi chimiche GC-MS e GC-PID dei campioni gassosi raccolti in siti di interesse per impatto osmogeno legato ad emissioni odorigene moleste (siti individuati nell'ambito del progetto ROMEO);
4. Supporto scientifico nell'interpretazione fenomenologica dei dati sperimentali raccolti.

Attività CNR-IIA

1. Identificazione dei materiali per pre-concentrazione: in questa attività saranno presi in considerazione diversi adsorbenti quali superfici silicee funzionalizzate, carbone attivo e grafitato, polimeri porosi ecc. Tra i parametri considerati rientreranno, oltre alla capacità di adsorbimento (massa di analita per massa di materiale), altri parametri rilevanti quali: selettività, effetto di umidità e CO₂, effetto della temperatura, riproducibilità e isteresi, durabilità, costi e impatti ambientali, sicurezza per l'operatore, ecc.

➤ **RESPONSABILI DI RIFERIMENTO**

Ai fini della presente proposta, le parti indicano i seguenti Responsabili di riferimento:

- per l'Università degli Studi di BariDBBA: Prof. Gianluigi de Gennaro, Dott.ssa Alessia Di Gilio, Dott.ssa Jolanda Palmisani
- per il CNR-IIA: Dott. Valerio Paolini

➤ **DURATA**

La presente convenzione ha decorrenza dalla data di sottoscrizione e durerà fino alla fine dell'attività progettuale. La convenzione potrà essere eventualmente prorogata laddove lo stesso progetto dovesse ricevere a sua volta una ulteriore proroga e comunque sempre in conformità con il cronoprogramma delle attività di ricerca e di rendicontazione.

2. Rapporti economici

Per la collaborazione, oggetto della presente convenzione, il CNR-IIA corrisponderà all'Università degli Studi di BariDBBA la somma di € 55.000 (euro cinquantacinquemila/00), come stabilito nel Progetto ROMEO citato nelle premesse.

A seguito alla comunicazione di avvio delle attività da parte del CNR-IIA, lo stesso provvederà a trasferire l'Università degli Studi di BariDBBA un importo pari a euro 50.000 (cinquantamila/00), a titolo di anticipazione. Alla data di conclusione delle attività, l'Università degli Studi di BariDBBA presenterà una relazione scientifica dell'attività svolta e il CNR-IIA provvederà ad erogare il saldo pari a euro 5.000 (cinque/00).

L'erogazione dei pagamenti è subordinata al finanziamento da parte della Regione Calabria. Il versamento dovrà avvenire a mezzo trasferimento su conto corrente di Tesoreria Unica N. 0035408 infruttifero presso la Banca d'Italia – Sezione provinciale di Bari, a seguito di emissione della nota di addebito da parte del DBBA.

L'importo erogato è fuori campo di applicazione IVA per mancanza di presupposti soggettivi e oggettivi ai sensi degli art. 3 e 4 del D.P.R. n. 633/72 e successive modifiche ed integrazioni in quanto la presente convenzione rientra nell'ambito delle attività istituzionali delle Parti.

3. Modifiche

Eventuali variazioni, integrazioni o modifiche alla presente convenzione dovranno essere riportate per iscritto e risultare da un documento sottoscritto da tutte le Parti.

4. Comunicazioni

Ogni comunicazione relativa o comunque connessa con l'esecuzione della presente convenzione, salvo quanto indicato nell'articolo 3, dovrà essere effettuata utilizzando i seguenti recapiti:

- per il CNR-IIA

e-mail : segreteria.direzione@iia.cnr.it

Indirizzo PEC: protocollo.iia@pec.cnr.it

Indirizzo: Strada Provinciale 35 d n. 9 – 00010 Montelibretti (RM)

- per l'Università degli Studi di Bari - DBBA,

e-mail: gianluigi.degennaro@uniba.it

indirizzo PEC: rettore@pec.uniba.it; direzione.bioscienze@pec.uniba.it

indirizzo legale: piazza Umberto I, n.1– 70121 Bari

indirizzo sede operativa: Via E. Orabona, n. 4 – 70125 - Bari

La variazione dei recapiti indicati al paragrafo precedente dovrà essere tempestivamente comunicata all'altra Parte. Fino all'avvenuta comunicazione della variazione, le comunicazioni inviate ai recapiti precedentemente indicati si avranno per validamente effettuate.

Per il CNR-IIA:

Il Direttore: Ing. Francesco Petracchini

(Riproduzione di documento sottoscritto digitalmente ai sensi degli art.20 e 22 del D.Lgs. 82/2005)

Per l'Università degli Studi di Bari:

Il Legale Rappresentante prof. Stefano Bronzini

(Riproduzione di documento sottoscritto digitalmente ai sensi degli art.20 e 22 del D.Lgs. 82/2005)



***Convenzione per attività di ricerca nell'ambito dei dottorati innovativi
a caratterizzazione industriale tra***

L'**Università degli Studi di Bari Aldo Moro – Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica** con sede in Bari, Piazza Umberto I n. 1, c.a.p. 70121, Codice Fiscale n. 80002170720, legalmente rappresentata dal Rettore Prof. Stefano Bronzini, nato a Roma il 03.01.1959, domiciliato per la carica nell'indicata sede dell'Ateneo, di seguito Università

e

l'Azienda Agrituristica **Masseria Salecchia**, con sede legale in Foggia, viale Michelangelo N. 164, cap 71033, P. IVA 03721320715, e unità operativa locale presso Str. Prov. N. 122, 71033 Bovino, Foggia, legalmente rappresentata dal Dott. Francesco D'Innocenzio, in qualità di legale rappresentante, di seguito **Azienda**.

Congiuntamente le Parti,

VISTI

- il Regolamento di Ateneo in materia di dottorato di ricerca, emanato con D.R. n. 1154 del 19/04/2018;
- l'Avviso emanato con il D.D.G. MIUR n. 1233 del 30.07.2020 inerente i "Dottorati innovativi a caratterizzazione industriale" nell'ambito del Programma Operativo Nazionale FSE –FESR Ricerca e Innovazione 2014 – 2020, Asse I –Investimenti in capitale umano, Azione I.1;
- in particolare, l'articolo 4.2.d del citato Avviso che prevede periodi di studio e ricerca presso imprese o enti locali fino ad un massimo di diciotto mesi;
- la proposta progettuale presentata dall'Università degli Studi di Bari Aldo Moro nell'ambito del citato avviso denominata "Sviluppo di una criobanca per la conservazione ex-situ del germoplasma della razza ovina autoctona Gentile di Puglia (GdP) quale strategia per la ri-attivazione in chiave innovativa di un capitale territoriale di millenaria tradizione" (allegato A);

- la lettera di intenti ricevuta dal Dott. Francesco D’Innocenzio dell’Azienda Agrituristica Masseria Salecchia del 20/09/2020, inerente l’impegno a garantire la disponibilità della sede operativa per l’attività di ricerca indicata e la supervisione tutoriale del dottorando;
- il D.D. MUR n. 376 del 22.12.2020 di approvazione della graduatoria finale e il D.D. MIUR n. 353 del 16.02.2017 di approvazione del finanziamento assegnato per ciascuna borsa aggiuntiva;
- il Disciplinare di attuazione approvato con decreto ministeriale MUR n. 1233 del 30/07/2020;
- l’articolo 6 del medesimo Disciplinare che sancisce: *“Il MUR potrà effettuare in qualsiasi momento controlli volti ad accertare il corretto svolgimento del progetto. A tale scopo, il MIUR si avvarrà dell’Unità di controllo di I livello al fine di verificare le rendicontazioni presentate ed acquisire attestazione di conformità alle norme nazionali ed europee, e alle disposizioni amministrative. Ogni soggetto proponente è tenuto a garantire al MUR lo svolgimento dei controlli in tutti i luoghi coinvolti nel progetto, anche se esterni alle sedi dell’ateneo, rendendo disponibile tutta la documentazione richiesta; a tale scopo, ogni ateneo è tenuto ad assicurare il tassativo rispetto di tale esigenza anche da parte delle imprese e/o università, italiane o estere, coinvolte nel progetto. Qualora, infine, dalla documentazione prodotta e dalle verifiche e controlli eseguiti si verifici l’esistenza di situazioni illegittime oppure emergano gravi inadempimenti rispetto agli obblighi di cui al presente Disciplinare, ovvero il sopraggiungere di cause di inammissibilità per la concessione del finanziamento di borse aggiuntive, il MIUR si riserva la facoltà di revocare il contributo stesso, anche procedendo al recupero immediato delle somme già accreditate.”*;
- il D.R. n. 857 dell’11/03/2021 di assegnazione della borsa di dottorato di ricerca a caratterizzazione industriale alla Dott.^{ssa} Letizia TEMERARIO per la frequenza al Dottorato di Ricerca in **“Genomica e Proteomica Funzionale e Applicata” (XXXVI Ciclo)** con sede amministrativa presso l’Università degli Studi di Bari Aldo Moro – CUP: H97C20000260007;
- la dichiarazione di disponibilità della Dott.^{ssa} Letizia TEMERARIO ad effettuare periodi di ricerca (per un massimo di 18 mesi) in imprese attive che svolgono attività economiche coerenti con le aree e le traiettorie di sviluppo di cui alla SNSI e periodi di studio e ricerca all'estero per il periodo previsto dal

percorso di dottorato di ricerca (minimo 6 mesi, massimo 18 mesi) secondo quanto previsto dall'Università nella proposta progettuale presentata;

SI CONVIENE QUANTO SEGUE

Art.1

Le premesse sono parte integrante della presente convenzione.

Le Parti convengono di collaborare per la realizzazione del progetto denominato “Sviluppo di una criobanca per la conservazione ex-situ del germoplasma della razza ovina autoctona Gentile di Puglia quale strategia per la ri-attivazione in chiave innovativa di un capitale territoriale di millenaria tradizione” con le modalità previste nella proposta progettuale e nel rispetto di tutti i documenti, richiamati nelle premesse, che regolano la conduzione del progetto stesso.

In particolare, l’Azienda si impegna ad accogliere la Dott.^{ssa} Letizia TEMERARIO, titolare della borsa di studio di cui alle premesse, per lo svolgimento dell’attività di ricerca denominata “Sviluppo di una criobanca per la conservazione ex-situ del germoplasma della razza ovina autoctona Gentile di Puglia quale strategia per la ri-attivazione in chiave innovativa di un capitale territoriale di millenaria tradizione” come da progetto approvato, nell’unità operativa locale dislocata presso l’Azienda, Contrada Salecchia Str. Prov. N. 122, 71033 Bovino, Foggia.

L’Azienda si impegna, altresì, a consentire l’accesso alle proprie strutture e a strutture con essa convenzionate, ove svolgere la ricerca del dottorando beneficiario della borsa aggiuntiva e nonché ai laboratori necessari ai fini dello svolgimento delle attività di ricerca. Inoltre, l’Azienda si impegna a svolgere attività di formazione dirette all’arricchimento delle conoscenze personali e professionali del dottorando.

L’Azienda si impegna a garantire al MUR lo svolgimento dei controlli in tutti i luoghi coinvolti nel progetto, rendendo disponibile tutta la documentazione richiesta.

Art.2

Il Coordinatore del corso di Dottorato è Giovanna Valenti , Tel.0805443444 , e-mail giovanna.valenti@uniba.it .

Il tutor individuato dall'Università è la Prof.^{ssa} Maria Elena Dell'Aquila, Tel. 0805443888, e-mail mariaelena.dellaquila@uniba.it.

L'Azienda individua il proprio tutor nella persona del Dott. Francesco D'Innocenzio, Tel.3407745309, e-mail studiotecnicodinnocenzio@hotmail.it

Art.3

Il periodo trascorso in Azienda dalla Dott.^{ssa} Letizia TEMERARIO non costituisce rapporto di lavoro, pertanto il dottorando non potrà essere adibito a mansioni diverse da quelle concordate e a funzioni produttive oltre quelle strettamente necessarie al perseguimento degli obiettivi previsti dal progetto; inoltre, non comporta alcun impegno di assunzione presente o futuro da parte dell'azienda.

Art. 4

Durante il periodo di permanenza in azienda da parte del dottorando nessun onere sarà a carico dell'Azienda. È, altresì, escluso che l'Azienda corrisponda al borsista un qualsivoglia corrispettivo di qualsiasi natura. Inoltre, nessun compenso sarà richiesto all'Università e/o al dottorando.

Art. 5

Durante lo svolgimento delle attività in azienda il coordinatore ed il tutor universitari manterranno costanti rapporti con i responsabili dell'Azienda preposti alla supervisione delle attività del progetto e con il dottorando, anche ai fini della compilazione del registro giornaliero delle attività del dottorando beneficiario della borsa aggiuntiva PON RI 20214-2020.

Art. 6

I diritti di proprietà intellettuale e industriale sui risultati eventualmente conseguiti dal dottorando, inclusi, a titolo esemplificativo e non esaustivo, software, invenzioni industriali brevettabili o meno, know-how (foreground), modelli, dati e raccolte di dati, sono regolati in conformità alla normativa vigente e ai regolamenti di Ateneo. In particolare, il dottorando ha l'obbligo di comunicare senza ritardo al Coordinatore il conseguimento dei risultati, impegnandosi a non divulgarli e a non utilizzarli senza la preventiva autorizzazione dell'Università. Il dottorando è, inoltre, tenuto a sottoscrivere apposito impegno di riservatezza e riconoscimento dei diritti di proprietà intellettuale in relazione alle informazioni, dati e

documenti di natura riservata di cui dovesse venire a conoscenza nello svolgimento della propria attività presso l'Azienda. Al dottorando è, in ogni caso, garantita la possibilità di effettuare le ordinarie attività di pubblicazione scientifica previste dal percorso formativo, che dovranno essere programmate in maniera compatibile con la protezione degli eventuali risultati.

In caso di privativa industriale, la quota spettante a ciascun partner/autore verrà decisa in separati accordi, in base al contributo rispettivamente apportato.

L'Università si riserva il diritto di utilizzare prodotti, strumenti, dati e risultati citati per i fini legati alle attività di comunicazione e disseminazione degli interventi realizzati nell'ambito del PON RI 2014-2020.

L'utilizzo di eventuali invenzioni realizzate nell'ambito delle attività oggetto della presente convenzione e di cui sia titolare o co-titolare l'Università saranno disciplinate con appositi e separati accordi, nel rispetto delle norme di legge vigenti in materia di proprietà intellettuale e delle norme in materia di procedimento amministrativo.

Il titolare della borsa di studio ed il personale delle Parti coinvolte per la realizzazione della collaborazione di cui al presente accordo sono tenuti a mantenere la necessaria riservatezza per quanto attiene a dati, informazioni o conoscenze in merito a processi produttivi e prodotti, acquisiti durante lo svolgimento dell'attività di ricerca/formazione di cui trattasi, fermi restando gli obblighi di comunicazione e pubblicità di cui al Disciplinare di attuazione dei dottorati innovativi a caratterizzazione industriale a valere sul PON FSE-FESR Ricerca e Innovazione 2014 – 2020, che le parti dichiarano di conoscere e si impegnano a rispettare.

È esclusa, in ogni caso, la confidenzialità sull'elaborato finale del dottorando borsista, salvo l'eventuale stralcio o l'eventuale segretazione di parti dell'elaborato stesso che possano contenere informazioni che, per la natura o la finalità, siano destinate a rimanere confidenziali. Tutte le pubblicazioni scientifiche derivanti dall'attività del dottorando borsista dovranno contenere un riferimento agli enti coinvolti.

Art. 7

Durante il periodo presso l'azienda, il dottorando dovrà: svolgere le attività previste dal progetto, osservare gli orari, i regolamenti interni, le norme previste in materia di igiene, sicurezza e salute sui luoghi di lavoro.

Inoltre, il dottorando dovrà rispettare integralmente tutte le disposizioni contenute nei documenti di cui alle premesse e nelle altre disposizioni e/o indicazioni che saranno fornite dal Ministero in materia di borse aggiuntive e valide per il 36° ciclo.

Art. 8

In particolare, ai fini degli adempimenti previsti dal D. Lgs. 81/2008 e s.m.i, si conviene che il dottorando, durante lo svolgimento dell'attività presso le sedi dell'Azienda, è equiparato al lavoratore ed è quindi tenuto al rispetto degli obblighi previsti dall'art. 20 del citato decreto e dei regolamenti e disposizioni interne in materia di sicurezza e prevenzione definiti della struttura ospitante.

L'Azienda è tenuta ad applicare al dottorando le misure per la tutela della salute e sicurezza dei lavoratori previste dal D. L.gs n. 81/2008 s.m.i.

Art. 9

Il dottorando è coperto, oltre che dalle assicurazioni di legge (T.U. INAIL), da polizza assicurativa n. ITCANB19817 (Compagnia di Assicurazioni Ace European) e da polizza assicurativa n. 100.026 (Compagnia di Assicurazioni Harmonie Mutuelle sede italiana), rispettivamente per la Responsabilità Civile ed i rischi Infortuni, con validità nel mondo intero. Tutti gli obblighi assicurativi rimangono a carico dell'Università che ne è la sola responsabile in ragione dei rapporti già in essere.

Art. 10

Le parti dichiarano reciprocamente di essere informate e espressamente acconsentire, che i dati personali comunque raccolti in conseguenza e nel corso dell'esecuzione della presente convenzione, vengano trattati esclusivamente per la finalità della convenzione mediante consultazione, elaborazione manuale e/o automatizzata. Titolari dei dati personali per quanto concerne il presente articolo, sono rispettivamente l'Università e l'Azienda. Le parti dichiarano infine di essere informate sui diritti sanciti dall'art. 7 del D. Lgs. n. 196 del 30.06.2003.

Art. 11

Per ogni eventuale controversia non amichevolmente risolvibile dovrà intendersi competente il Foro di Bari.

Art. 12

La presente convenzione termina alla data di scadenza di tutte le attività progettuali svolte dal dottorando ed a seguito della presentazione della terza rendicontazione finale da parte del Coordinatore del Corso di Dottorato.

Art. 13

L'Atto sarà registrato solo in caso d'uso e a tassa fissa ai sensi degli artt. 5 e 39 del D.P.R. 131/86. Le eventuali spese inerenti alla presente convenzione saranno a carico della parte che ne farà richiesta. Le spese di bollo del presente accordo sono a carico dell'Università – Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica, sede amministrativa del corso di dottorato.

Luogo e Data

Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Il Rettore
Prof. Stefano Bronzini

Luogo e Data

Azienda Agrituristica Masseria Salecchia
Il Legale Rappresentante
Dott. Francesco D'Innocenzio

PROGETTO INDIVIDUALE:

Borsista:

cognome e nome: **Letizia TEMERARIO**

Anno di corso: 1° Dottorato di Ricerca in: Genomica e Proteomica Funzionale e Applicata

Tutor Accademico: Prof.^{ssa} Maria Elena Dell'Aquila

Azienda: Azienda Agrituristica Masseria Salecchia

Sede attività di ricerca:) Contrada Salecchia Str. Prov. N. 122, 71033 Bovino, Foggia

Periodo: dal 01/03/2021 al 30/05/2024

Area o settore aziendale di inserimento: Scienze della vita

Tema della ricerca: “Sviluppo di una criobanca per la conservazione ex-situ del germoplasma della razza ovina autoctona Gentile di Puglia quale strategia per la ri-attivazione in chiave innovativa di un capitale territoriale di millenaria tradizione”

Tutor aziendale: Dott. Francesco D'Innocenzio

Sviluppo di una criobanca per la conservazione ex-situ del germoplasma della razza ovina autoctona Gentile di Puglia quale strategia per la ri-attivazione in chiave innovativa di un capitale territoriale di millenaria tradizione.

Nel 1° anno è previsto un **periodo** di due mesi da svolgere in azienda durante il quale la dottoranda apprenderà le modalità di gestione e monitoraggio dell'attività riproduttiva della GdP. La dottoranda svolgerà un ruolo utile all'azienda nel disegno o implementazione di un sistema informatizzato per il **monitoraggio degli eventi riproduttivi** (nascite/aborti...), attività coerente con l'obiettivo di **incremento della numerosità dei capi di popolazioni autoctone regionali**. In aggiunta, la dottoranda metterà a disposizione all'azienda altre **soft skills** o competenze trasversali. Sarà altresì organizzata raccolta e conservazione di seme da arieti GdP in azienda o, in cooperazione con l'ARA Puglia.

Nel 2° anno, in cooperazione tra l'azienda, i macelli di zona e il laboratorio UNIBA, l'attività sarà distribuita in due periodi, in base all'andamento stagionale dell'attività riproduttiva della GdP e dell'organizzazione aziendale che prevede più parti all'anno. Dalle agnelle nate, allattate per 30-60 gg e macellate per scopi alimentari, saranno prelevate le ovaie. Saranno individuate insieme all'azienda azioni miranti all'ottimizzazione di protocolli di **conservazione di germoplasma GdP**. Le variabili saranno: età dei soggetti

donatori delle ovaie, regimi alimentari delle madri, integrazioni con antiossidanti naturali, etc. Sarà inoltre attuato **trasferimento tecnologico** di competenze in biotecnologie riproduttive nella specie ovina all'azienda invitando personale dell'azienda presso UniBA a cooperare nelle attività di laboratorio del progetto.

Nel 3° anno, saranno identificati punti d'intersezione e sinergia anche tra l'azienda e la sede estera e tra azienda, dottoranda e l'ARA. L'ARA potrebbe essere coinvolta nella conservazione di una parte degli embrioni prodotti in vitro e potrebbe fare da cassa di risonanza per altre aziende nella logica di creazione di un sistema multi-stakeholder integrato nel quale la dottoranda potrà farsi conoscere, aumentando le sue opportunità di impiego al termine del dottorato. E' prevista una task sulla creazione di una **criobanca pilota del germoplasma GdP**. Le modalità di attuazione varieranno dall'implementazione della collezione di germoplasma di UniBA/ARA con il materiale di GdP prodotto durante il progetto alla realizzazione di uno studio di fattibilità con analisi dei fabbisogni regionali, delle soluzioni tecniche e logistiche, dei possibili partner e delle normative regionali, nazionali, internazionali. In ultima analisi, la dottoranda sarà indirizzata a giocare un ruolo d'interfaccia tra il mondo allevatorio e il Dipartimento Agricoltura, Sviluppo Rurale e Ambientale - Sezione Competitività delle Filiere AgroAlimentari della Regione Puglia presso cui, alla fine del progetto, potrà presentare le attività svolte al fine di farle valutare ed eventualmente inserire all'interno della Banca del Germoplasma Animale prevista dalla Legge Regionale n. 39 dell'11/12/2013 sulla Biodiversità.

Luogo e Data

Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Il Rettore
Prof. Stefano Bronzini

Luogo e Data

Azienda Agrituristica Masseria Salecchia
Il Legale Rappresentante
Dott. Francesco D'Innocenzio

Firma per presa visione ed accettazione del **dottorando**:



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



**Convenzione per attività di ricerca nell'ambito dei dottorati innovativi a
caratterizzazione industriale tra**

**L'Università degli Studi di Bari Aldo Moro – Dipartimento di
Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica**, con sede in Piazza Umberto I n. 1, codice
fiscale n. 80002170720, legalmente rappresentata dal Rettore prof. Stefano Bronzini, nato
a Roma (RM) il 03.01.1959, domiciliato per la carica nell'indicata sede dell'Ateneo, di
seguito Università

e

l'Azienda Italtotec s.r.l. , con sede in Piazza della Trivulziana 4/A , Milano
P.IVA 06259750963

(C.F.): 06259750963 legalmente rappresentata dal

Presidente, dott. Lanfranco Masotti, nato a MODIGLIANA (FO) il 20/05/1939

domiciliato per la carica nell'indicata sede dell'azienda, di seguito Italtotec s.r.l di seguito
Azienda

congiuntamente le Parti,

VISTI

– il Regolamento di Ateneo in materia di dottorato di ricerca, emanato con D.R. n. 1154
del 19.04.2018;



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



- il D.D. 1233 del 30 luglio 2020 con cui è stato approvato l'“Avviso per il finanziamento di borse di dottorato di ricerca innovativo con caratterizzazione industriale” per l'a.a. 2020/2021 XXXVI ciclo a valere sul PON R&I 2014-2020, Asse I “Investimenti in capitale Umano”, Azione I.1 “Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale”;
- in particolare l'articolo 1 del citato Avviso che prevede l'obbligatorietà di periodi di studio e ricerca in imprese aventi sede in territorio nazionale nonché periodi di studio e di ricerca presso soggetti ospitanti all'estero da un minimo di sei mesi ad un massimo di diciotto mesi;
- la proposta progettuale presentata dall'Università degli Studi di Bari Aldo Moro nell'ambito del citato avviso (allegato A);
- la lettera di intenti (**ove presente**) presentata dal..... del inerente l'impegno a garantire la disponibilità della sede operativa per l'attività di ricerca indicata e la supervisione tutoriale del dottorando;
- il D.D. MIUR n. 377 del 22.12.2020 di approvazione della graduatoria ed ammissione a finanziamento delle proposte progettuali inerenti le borse di studio aggiuntive con relativo importo, a valere sui fondi PON Ricerca e Innovazione 2014-2020, Azione I.1 “Dottorati innovativi con caratterizzazione industriale” XXXVI ciclo a.a. 2020/2021;
- il Disciplinare di attuazione che disciplina la gestione, l'attuazione, gli obblighi, la rendicontazione delle attività e le modalità di erogazione dei pagamenti alle Università ammesse al finanziamento di Borse di dottorato aggiuntive relative al XXXVI ciclo;
- in particolare, l'articolo 3 comma 7 del citato Disciplinare che, tra l'altro, recita: “*La rendicontazione delle attività svolte dovrà essere effettuata dal beneficiario con cadenza bimestrale. Nello specifico, attraverso l'apposita piattaforma on line <http://dottorati.miur.it> e*”



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



utilizzando la modulistica ivi presente, ciascun dottorando dovrà produrre un report recante l'indicazione dell'impegno temporale (articolato in mesi in impresa, in sede, all'estero) e una sintesi delle principali attività svolte. Sarà cura del Coordinatore del corso di dottorato, attraverso la medesima piattaforma, verificare e validare quanto indicato dal dottorando. La rendicontazione così validata costituirà la base per il calcolo da parte del MUR, delle spese ammissibili (mediante applicazione del costo standard) per il bimestre di riferimento”;

– *altresì, l'articolo 4 comma 1 del predetto Disciplinare che, tra l'altro, disciplina le ipotesi di revoca totale del finanziamento, con conseguente restituzione degli importi eventualmente già versati ed annovera tra le predette ipotesi il “mancato rispetto delle leggi nazionali e/o comunitarie, ivi comprese le norme in materia di informazione e comunicazione del Regolamento (UE) n. 1303/2013, allegato XII, sezione 2.2 “Responsabilità dei beneficiari” e il “mancato svolgimento al completamento del percorso di dottorato (durata triennale) del periodo minimo di studio e ricerca in impresa e all'estero”;*

– *inoltre, l'articolo 6 del medesimo Disciplinare che sancisce: “Il MUR potrà effettuare in qualsiasi momento (anche mediante soggetti da esso incaricati con le modalità previste dai regolamenti comunitari e recepite nel Sistema di Gestione e Controllo del Programma) controlli volti ad accertare il corretto svolgimento del progetto. Ogni soggetto proponente è tenuto a garantire al MUR lo svolgimento dei controlli in tutti i luoghi coinvolti nel progetto, anche se esterni alle sedi dell'Università, rendendo disponibile tutta la documentazione richiesta; a tale scopo, ogni Università è tenuta ad assicurare il tassativo rispetto di tale esigenza anche da parte delle imprese e/o università, italiane o estere, coinvolte nel progetto.*



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



Qualora, infine, dalla documentazione prodotta e dalle verifiche e controlli eseguiti si verifichi l'esistenza di situazioni illegittime oppure emergano gravi inadempimenti rispetto agli obblighi di cui al presente Disciplinare, ovvero il sopraggiungere di cause di inammissibilità per la concessione del finanziamento di borse aggiuntive, il MUR procederà alla revoca del contributo, provvedendo al recupero delle somme già accreditate.”;

- la nota MIUR n. 3381 del 20.12.2018 inerente alla revoca totale o parziale a causa del mancato svolgimento del periodo minimo di studio e ricerca in impresa e/o all'estero;
- la Guida operativa per i beneficiari di borse di ricerca aggiuntive del Programma Operativo Nazionale (PON) Ricerca e Innovazione 2014-2020;
- le Linee guida per le azioni di informazione e pubblicità a cura dell'Autorità di Gestione del PON Ricerca e Innovazione 2014-2020;
- il D.R. n. ...2897 del28/10/2020..... di assegnazione della borsa di dottorato di ricerca a caratterizzazione industriale, finanziata dal PON R&I 2014-2020, al dott. Mattia Colacicco per la frequenza al Dottorato di Ricerca in “Genomica e Proteomica Applicata e Funzionale” (XXXVI Ciclo) con sede amministrativa presso l'Università degli Studi di Bari Aldo Moro – Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica, CUP:H97C20000250007;
- la dichiarazione di disponibilità del dott. Mattia Colacicco ad effettuare periodi di ricerca (minimo 6 mesi, massimo 18 mesi) in imprese attive che svolgono attività economiche coerenti con le aree e le traiettorie di sviluppo di cui alla SNSI e periodi di studio e ricerca all'estero per il periodo previsto dal percorso di dottorato di ricerca (minimo 6 mesi,



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



massimo 18 mesi) secondo quanto previsto dall'Università nella proposta progettuale presentata;

– la circolare MIUR prot. n. 10325 del 26.06.2020 (Smartworking Emergenza epidemiologica da COVID-19) che prevede che *“tutti i periodi di attività (sede/impresa/estero) svolti dai dottorandi in modalità smartworking sono riconosciuti e rendicontabili”* e che *“in caso di attività svolte da remoto, in modalità smartworking, in collaborazione con l’ente estero ma fisicamente dall’Italia/sede dell’Ateneo Italiano, a tale periodo verrà associata l’Unità di Costo Standard Italia senza conteggiare la maggiorazione estera”*;

SI CONVIENE QUANTO SEGUE

Art.1

Le premesse sono parte integrante della presente convenzione.

Le Parti convengono di collaborare per la realizzazione del progetto denominato “Studio di nuovi modelli di bioraffinerie sostenibili”

con le modalità previste nella proposta progettuale e nel rispetto di tutti i documenti, richiamati nelle premesse, che regolano la conduzione del progetto stesso.

In particolare, **l’Azienda Italtotec s.r.l. si impegna ad accogliere**

il dott Mattia Colacicco, titolare della borsa di studio di cui alle premesse, per lo svolgimento dell’attività di ricerca denominata “Valutazione energetica, tecno-economica ed ambientale dei modelli di bioraffineria sviluppati” per mesi 12, come da progetto approvato, presso Italtotec s.r.l. sito in Piazza della Trivulziana 4/A , Milano, CUP: H97C20000250007

L’Azienda si impegna, altresì, a sostenere la ricerca del dottorando beneficiario della borsa aggiuntiva consentendo l’accesso alle attrezzature nonché ai laboratori necessari ai



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



fini dello svolgimento delle attività di ricerca. Inoltre, **l'Azienda** si impegna a svolgere attività di formazione dirette all'arricchimento delle conoscenze personali e professionali del dottorando.

L'Azienda si impegna a garantire al MUR lo svolgimento dei controlli in tutti i luoghi coinvolti nel progetto, rendendo disponibile tutta la documentazione richiesta.

Art.2

Il Coordinatore del corso di Dottorato è la prof.ssa Giovanna Valenti,
tel. +390805443444, e-mail giovanna.valenti@uniba.it

Il tutor individuato dall'Università è il prof. Gennaro Agrimi,
tel. +390805442771 , e-mail: gennaro.agrimi@uniba.it

L'Impresa individua il proprio tutor nella persona del Dott. Maurizio Bettiga,
tel. +39 339 33 11 589, e-mail: maurizio.bettiga@italbiotec.it

Art.3

Il periodo trascorso presso l'Impresa dal dott. Mattia Colacicco non costituisce rapporto di lavoro, pertanto il dottorando non potrà essere adibito a mansioni diverse da quelle concordate e a funzioni produttive oltre quelle strettamente necessarie al perseguimento degli obiettivi previsti dal progetto; inoltre, non comporta alcun impegno di assunzione presente o futuro da parte dell'Impresa.

Art. 4

Durante il periodo di permanenza **presso l'Azienda** da parte del dottorando nessun onere sarà a carico **dell'Azienda**. È, altresì, escluso che **l'Azienda** corrisponda al borsista un qualsivoglia corrispettivo di qualsiasi natura. Inoltre, nessun compenso sarà richiesto all'Università e/o al dottorando.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



Art. 5

Durante lo svolgimento delle attività **presso l'Azienda** il coordinatore ed il tutor universitari manterranno costanti rapporti con i responsabili **dell'Azienda** preposti alla supervisione delle attività del progetto e con il dottorando, anche ai fini della compilazione del registro giornaliero delle attività del dottorando beneficiario della borsa aggiuntiva PON RI 2014-2020.

Art. 6

Il dottorando è tenuto a sottoscrivere apposito impegno di riservatezza e riconoscimento dei diritti di proprietà intellettuale in relazione alle informazioni, dati e documenti di natura riservata di cui dovesse venire a conoscenza nello svolgimento della propria attività presso **l'Azienda**. Al dottorando è, in ogni caso, garantita la possibilità di effettuare le ordinarie attività di pubblicazione previste dal percorso formativo, che dovranno essere programmate in maniera compatibile con la protezione degli eventuali risultati.

Saranno di proprietà degli autori tutti i prodotti e gli strumenti realizzati, così come i dati ed i risultati.

L'Università si riserva il diritto di utilizzare prodotti, strumenti, dati e risultati citati per i fini legati alle attività di comunicazione e disseminazione degli interventi realizzati nell'ambito del PON RI 2014-2020.

L'utilizzo di eventuali invenzioni realizzate nell'ambito delle attività oggetto della presente convenzione e di cui sia titolare o co-titolare l'Università sarà disciplinato con appositi e separati accordi, nel rispetto delle norme di legge vigenti in materia di proprietà intellettuale e delle norme in materia di procedimento amministrativo. Il titolare della borsa di studio ed il personale delle Parti coinvolte per la realizzazione della collaborazione di cui al presente accordo sono tenuti a mantenere la necessaria riservatezza per quanto attiene a dati,



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



informazioni o conoscenze in merito a processi produttivi e prodotti, acquisiti durante lo svolgimento dell'attività di ricerca/formazione di cui trattasi, fermi restando gli obblighi di comunicazione e pubblicità di cui al Disciplinare di attuazione dei dottorati innovativi a caratterizzazione industriale a valere sul PON Ricerca e Innovazione 2014 – 2020, che le parti dichiarano di conoscere e si impegnano a rispettare.

È esclusa, in ogni caso, la confidenzialità sull'elaborato finale del dottorando borsista, salvo l'eventuale stralcio o l'eventuale segretazione di parti dell'elaborato stesso che possano contenere informazioni che, per la natura o la finalità, siano destinate a rimanere confidenziali, nel rispetto degli impegni di riservatezza di cui al comma 1. Tutte le pubblicazioni scientifiche derivanti dall'attività del dottorando borsista dovranno contenere un riferimento agli enti coinvolti.

Art. 7

Durante il periodo presso **l'Azienda**, il dottorando dovrà: svolgere le attività previste dal progetto, osservare gli orari, i regolamenti interni, le norme previste in materia di igiene, sicurezza e salute sui luoghi di lavoro.

Inoltre, il dottorando dovrà rispettare integralmente tutte le disposizioni contenute nei documenti di cui alle premesse e nelle altre disposizioni e/o indicazioni che saranno fornite dal Ministero in materia di borse aggiuntive e valide per il 36° ciclo.

Art. 8

In particolare, ai fini degli adempimenti previsti dal D. Lgs. 81/2008 e s.m.i, si conviene che il dottorando, durante lo svolgimento dell'attività presso le sedi dell'Impresa, è equiparato al lavoratore ed è quindi tenuto al rispetto degli obblighi previsti dall'art. 20 del citato decretoe dei regolamenti e disposizioni interne in materia di sicurezza e prevenzione definiti della struttura ospitante.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



L'**Azienda** è tenuta ad applicare al dottorando le misure per la tutela della salute e sicurezza dei lavoratori previste dal D. Lgs n. 81/2008 s.m.i..

Art. 9

Il dottorando, oltre alle assicurazioni di legge (T.U. INAIL), è coperto da polizza assicurativa per la Responsabilità Civile verso terzi e verso prestatori di lavoro e polizza assicurativa per Infortuni con validità nel mondo intero.

Art. 10

Le parti dichiarano reciprocamente di essere informate e espressamente acconsentire, che i dati personali forniti, anche verbalmente per l'attività precontrattuale o comunque raccolti in conseguenza e nel corso dell'esecuzione della presente convenzione, vengano trattati esclusivamente per la finalità della convenzione mediante consultazione, elaborazione interconnessione, raffronto con altri dati e/o ogni ulteriore elaborazione manuale e/o automatizzata e, inoltre, per fini statistici, con esclusivo trattamento dei dati in forma anonima, mediante comunicazione a soggetti pubblici, quando ne facciano richiesta per il perseguimento dei propri fini istituzionali, nonché a soggetti privati, quando lo scopo della richiesta sia compatibile con i fini istituzionali delle parti come sopra individuate e nel rispetto di quanto previsto dal Regolamento UE 2016/679 e della vigente normativa nazionale in materia di protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali. Titolari dei dati personali per quanto concerne il presente articolo, sono rispettivamente l'Università di Bari Aldo Moro e l'**Azienda Italbiotec s.r.l.** Le parti dichiarano infine di essere informate sui diritti sanciti dall'art. 7 del D. Lgs. n. 196 del 30.06.2003.

Le parti, ai sensi dell'art. 26 del Regolamento UE 2016/679, definiscono congiuntamente, con apposito accordo interno, gli obblighi e le attività svolte in qualità di contitolari del



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



trattamento e si impegnano a predisporre e mantenere aggiornati tutti gli adempimenti previsti in materia di Protezione dei Dati Personali dalla normativa vigente.

Art. 11

Per ogni eventuale controversia non amichevolmente risolvibile dovrà intendersi competente il Foro di Bari.

Art. 12

La presente convenzione termina alla data di scadenza di tutte le attività progettuali svolte dal dottorando ed a seguito della presentazione della terza rendicontazione finale da parte del Coordinatore del Corso di Dottorato.

Art. 13

L'Atto sarà registrato solo in caso d'uso e a taxa fissa ai sensi degli artt. 5 e 39 del D.P.R. 131/86. Le eventuali spese inerenti alla presente convenzione saranno a carico della parte che ne farà richiesta. Le spese di bollo del presente accordo sono a carico dell'Università –

Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica, sede amministrativa del corso di dottorato.

Data, 21/02/2023

Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Azienda/Ente

Il Rettore

Il Legale Rappresentante

Prof. Stefano BRONZINI

Prof. Lanfranco Masotti

.....

.....



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



PROGETTO INDIVIDUALE: Studio di nuovi modelli di bioraffinerie sostenibili

- **Borsista:**

cognome e nome: Mattia Colacicco

Anno di corso: 2

Dottorato di Ricerca in:

Genomica e Proteomica Funzionale ed Applicata

Tutor Accademico:

Prof. Gennaro Agrimi

Azienda: Italbiotec s.r.l

(sede attività di ricerca): Piazza della Trivulziana 4/A

periodo (dal/al): dal 05/11/2022 al 14/01/2023 (smart working)

dal 01/04/2023 al 01/11/2023

dal 01/11/2023 al 01/02/2024 (smart working)

Area o settore (aziendale) di inserimento:

Project management e servizi alle imprese biotech

Tema della ricerca:

Miglioramento di processi biotecnologici di interesse industriale

Tutor aziendale:

Dott. Maurizio Bettiga



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



Gothenburg, lì 21/02/2023

Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Azienda/ Ente straniero

Il Rettore

Il Legale Rappresentante

Prof. Stefano BRONZINI

Prof. Lanfranco Masotti

.....

.....

Firma per presa visione ed accettazione del **borsista**:



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



**Convenzione per attività di ricerca nell'ambito dei dottorati innovativi a
caratterizzazione industriale tra**

**L'Università degli Studi di Bari Aldo Moro – Dipartimento di
Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica**, con sede in Piazza Umberto I n. 1, codice
fiscale n. 80002170720, legalmente rappresentata dal Rettore prof. Stefano Bronzini, nato
a Roma (RM) il 03.01.1959, domiciliato per la carica nell'indicata sede dell'Ateneo, di
seguito Università

e

l'Azienda **IVTech srl**, con sede in Via Bagnaia 414, 55054, Massarosa (LU)

P.IVA 02343780462 (C.F.): 02343780462 ,legalmente rappresentata dall'Amministratore
Delegato, dott. Tommaso Sbrana nato a Pietrasanta (LU) il 04/04/1984 domiciliato per la
carica nell'indicata sede dell'azienda/ente, di seguito di seguito Azienda/Ente
congiuntamente le Parti,

VISTI

– il Regolamento di Ateneo in materia di dottorato di ricerca, emanato con D.R. n. 1154
del 19.04.2018;



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



- il D.D. 1233 del 30 luglio 2020 con cui è stato approvato l'“Avviso per il finanziamento di borse di dottorato di ricerca innovativo con caratterizzazione industriale” per l'a.a. 2020/2021 XXXVI ciclo a valere sul PON R&I 2014-2020, Asse I “Investimenti in capitale Umano”, Azione I.1 “Dottorati Innovativi con caratterizzazione industriale”;
- in particolare l'articolo 1 del citato Avviso che prevede l'obbligatorietà di periodi di studio e ricerca in imprese aventi sede in territorio nazionale nonché periodi di studio e di ricerca presso soggetti ospitanti all'estero da un minimo di sei mesi ad un massimo di diciotto mesi;
- la proposta progettuale presentata dall'Università degli Studi di Bari Aldo Moro nell'ambito del citato avviso (allegato A);
- la lettera di intenti (**ove presente**) presentata dal..... del inerente l'impegno a garantire la disponibilità della sede operativa per l'attività di ricerca indicata e la supervisione tutoriale del dottorando;
- il D.D. MIUR n. 377 del 22.12.2020 di approvazione della graduatoria ed ammissione a finanziamento delle proposte progettuali inerenti le borse di studio aggiuntive con relativo importo, a valere sui fondi PON Ricerca e Innovazione 2014-2020, Azione I.1 “Dottorati innovativi con caratterizzazione industriale” XXXVI ciclo a.a. 2020/2021;
- il Disciplinare di attuazione che disciplina la gestione, l'attuazione, gli obblighi, la rendicontazione delle attività e le modalità di erogazione dei pagamenti alle Università ammesse al finanziamento di Borse di dottorato aggiuntive relative al XXXVI ciclo;
- in particolare, l'articolo 3 comma 7 del citato Disciplinare che, tra l'altro, recita: “*La rendicontazione delle attività svolte dovrà essere effettuata dal beneficiario con cadenza bimestrale. Nello specifico, attraverso l'apposita piattaforma on line <http://dottorati.miur.it> e*



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



utilizzando la modulistica ivi presente, ciascun dottorando dovrà produrre un report recante l'indicazione dell'impegno temporale (articolato in mesi in impresa, in sede, all'estero) e una sintesi delle principali attività svolte. Sarà cura del Coordinatore del corso di dottorato, attraverso la medesima piattaforma, verificare e validare quanto indicato dal dottorando. La rendicontazione così validata costituirà la base per il calcolo da parte del MUR, delle spese ammissibili (mediante applicazione del costo standard) per il bimestre di riferimento”;

– *altresì, l'articolo 4 comma 1 del predetto Disciplinare che, tra l'altro, disciplina le ipotesi di revoca totale del finanziamento, con conseguente restituzione degli importi eventualmente già versati ed annovera tra le predette ipotesi il “mancato rispetto delle leggi nazionali e/o comunitarie, ivi comprese le norme in materia di informazione e comunicazione del Regolamento (UE) n. 1303/2013, allegato XII, sezione 2.2 “Responsabilità dei beneficiari” e il “mancato svolgimento al completamento del percorso di dottorato (durata triennale) del periodo minimo di studio e ricerca in impresa e all'estero”;*

– *inoltre, l'articolo 6 del medesimo Disciplinare che sancisce: “Il MUR potrà effettuare in qualsiasi momento (anche mediante soggetti da esso incaricati con le modalità previste dai regolamenti comunitari e recepite nel Sistema di Gestione e Controllo del Programma) controlli volti ad accertare il corretto svolgimento del progetto. Ogni soggetto proponente è tenuto a garantire al MUR lo svolgimento dei controlli in tutti i luoghi coinvolti nel progetto, anche se esterni alle sedi dell'Università, rendendo disponibile tutta la documentazione richiesta; a tale scopo, ogni Università è tenuta ad assicurare il tassativo rispetto di tale esigenza anche da parte delle imprese e/o università, italiane o estere, coinvolte nel progetto.*



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



Qualora, infine, dalla documentazione prodotta e dalle verifiche e controlli eseguiti si verifichi l'esistenza di situazioni illegittime oppure emergano gravi inadempimenti rispetto agli obblighi di cui al presente Disciplinare, ovvero il sopraggiungere di cause di inammissibilità per la concessione del finanziamento di borse aggiuntive, il MUR procederà alla revoca del contributo, provvedendo al recupero delle somme già accreditate.”;

- la nota MIUR n. 3381 del 20.12.2018 inerente alla revoca totale o parziale a causa del mancato svolgimento del periodo minimo di studio e ricerca in impresa e/o all'estero;
- la Guida operativa per i beneficiari di borse di ricerca aggiuntive del Programma Operativo Nazionale (PON) Ricerca e Innovazione 2014-2020;
- le Linee guida per le azioni di informazione e pubblicità a cura dell'Autorità di Gestione del PON Ricerca e Innovazione 2014-2020;
- il D.R. n. 1233 del 30/07/2020 di assegnazione della borsa di dottorato di ricerca a caratterizzazione industriale, finanziata dal PON R&I 2014-2020, al dott. Simona Ida SCORZA per la frequenza al Dottorato di Ricerca in “Genomica e Proteomica Funzionale e Applicata” (XXXVI Ciclo) con sede amministrativa presso l'Università degli Studi di Bari Aldo Moro – Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica, CUP: H97C20000240007
- la dichiarazione di disponibilità del dott. Simona Ida SCORZA ad effettuare periodi di ricerca (minimo 6 mesi, massimo 18 mesi) in imprese attive che svolgono attività economiche coerenti con le aree e le traiettorie di sviluppo di cui alla SNSI e periodi di studio e ricerca all'estero per il periodo previsto dal percorso di dottorato di ricerca (minimo 6 mesi,



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



massimo 18 mesi) secondo quanto previsto dall'Università nella proposta progettuale presentata;

– la circolare MIUR prot. n. 10325 del 26.06.2020 (Smartworking Emergenza epidemiologica da COVID-19) che prevede che *“tutti i periodi di attività (sede/impresa/estero) svolti dai dottorandi in modalità smartworking sono riconosciuti e rendicontabili”* e che *“in caso di attività svolte da remoto, in modalità smartworking, in collaborazione con l’ente estero ma fisicamente dall’Italia/sede dell’Ateneo Italiano, a tale periodo verrà associata l’Unità di Costo Standard Italia senza conteggiare la maggiorazione estera”*;

SI CONVIENE QUANTO SEGUE

Art.1

Le premesse sono parte integrante della presente convenzione.

Le Parti convengono di collaborare per la realizzazione del progetto denominato “Kidney in a Box: sviluppo di un modello renale “in vitro” per lo studio delle ciliopatie” con le modalità previste nella proposta progettuale e nel rispetto di tutti i documenti, richiamati nelle premesse, che regolano la conduzione del progetto stesso.

In particolare, **l’impresa IVTech srl** si impegna ad accogliere

il dott. Simona Ida Scorza, titolare della borsa di studio di cui alle premesse,

per lo svolgimento dell’attività di ricerca denominata “Kidney in a Box: sviluppo di un modello renale “in vitro” per lo studio delle ciliopatie” per mesi 6, come da progetto approvato, presso la propria sede operativa sita in Via Galileo Ferraris 12, 56121 Ospedaletto (PI) , CUP: H97C20000240007



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



L'**Impresa IVTech srl** si impegna, altresì, a sostenere la ricerca del dottorando beneficiario della borsa aggiuntiva consentendo l'accesso alle attrezzature nonché ai laboratori necessari ai

fini dello svolgimento delle attività di ricerca. Inoltre, **l'Impresa IVTech srl** si impegna a svolgere attività di formazione dirette all'arricchimento delle conoscenze personali e professionali del dottorando.

L'Impresa IVTech srl si impegna a garantire al MUR lo svolgimento dei controlli in tutti i luoghi coinvolti nel progetto, rendendo disponibile tutta la documentazione richiesta.

Art.2

Il Coordinatore del corso di Dottorato è il prof. Giovanna VALENTI, tel. 080-5443444, e-mail: giovanna.valenti@uniba.it

Il tutor individuato dall'Università è il prof. Andrea GERBINO tel. 080-5443334 , e-mail: andrea.gerbino@uniba.it

L'Impresa individua il proprio tutor nella persona del Dott. Tommaso SBRANA, tel. 3334901760, e-mail: t.sbrana@ivtech.it

Art.3

Il periodo trascorso presso l'Impresa dal dott. Simona Ida SCORZA non costituisce rapporto di lavoro, pertanto il dottorando non potrà essere adibito a mansioni diverse da quelle concordate e a funzioni produttive oltre quelle strettamente necessarie al perseguimento degli obiettivi previsti dal progetto; inoltre, non comporta alcun impegno di assunzione presente o futuro da parte dell'Impresa.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



Art. 4

Durante il periodo di permanenza **presso l'Impresa IVTech srl** da parte del dottorando nessun onere

sarà a carico **dell'Impresa IVTech srl**. È, altresì, escluso che **l'Impresa IVTech srl** corrisponda al borsista un qualsivoglia corrispettivo di qualsiasi natura. Inoltre, nessun compenso sarà richiesto

all'Università e/o al dottorando.

Art. 5

Durante lo svolgimento delle attività **presso l'Impresa IVTech** il coordinatore ed il tutor universitari manterranno costanti rapporti con i responsabili **dell'Impresa IVTech** preposti alla supervisione delle attività del progetto e con il dottorando, anche ai fini della compilazione del registro

giornaliero delle attività del dottorando beneficiario della borsa aggiuntiva PON RI 2014-2020.

Art. 6

Il dottorando è tenuto a sottoscrivere apposito impegno di riservatezza e riconoscimento dei diritti di proprietà intellettuale in relazione alle informazioni, dati e documenti di natura riservata di cui dovesse venire a conoscenza nello svolgimento della propria attività presso **l'Impresa IVTech**. Al dottorando è, in ogni caso, garantita la possibilità di effettuare le ordinarie attività di pubblicazione previste dal percorso formativo, che dovranno essere programmate in maniera compatibile con la protezione degli eventuali risultati.

Saranno di proprietà degli autori tutti i prodotti e gli strumenti realizzati, così come i dati ed i risultati.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



L'Università si riserva il diritto di utilizzare prodotti, strumenti, dati e risultati citati per i fini legati alle attività di comunicazione e disseminazione degli interventi realizzati nell'ambito del PON RI 2014-2020.

L'utilizzo di eventuali invenzioni realizzate nell'ambito delle attività oggetto della presente convenzione e di cui sia titolare o co-titolare l'Università sarà disciplinato con appositi e separati accordi, nel rispetto delle norme di legge vigenti in materia di proprietà intellettuale e delle norme in materia di procedimento amministrativo. Il titolare della borsa di studio ed il personale delle Parti coinvolte per la realizzazione della collaborazione di cui al presente accordo sono tenuti a mantenere la necessaria riservatezza per quanto attiene a dati, informazioni o conoscenze in merito a processi produttivi e prodotti, acquisiti durante lo svolgimento dell'attività di ricerca/formazione di cui trattasi, fermi restando gli obblighi di comunicazione e pubblicità di cui al Disciplinare di attuazione dei dottorati innovativi a caratterizzazione industriale a valere sul PON Ricerca e Innovazione 2014 – 2020, che le parti dichiarano di conoscere e si impegnano a rispettare.

È esclusa, in ogni caso, la confidenzialità sull'elaborato finale del dottorando borsista, salvo l'eventuale stralcio o l'eventuale segretazione di parti dell'elaborato stesso che possano contenere informazioni che, per la natura o la finalità, siano destinate a rimanere confidenziali, nel rispetto degli impegni di riservatezza di cui al comma 1. Tutte le pubblicazioni scientifiche derivanti dall'attività del dottorando borsista dovranno contenere un riferimento agli enti coinvolti.

Art. 7

Durante il periodo presso **l'Impresa IVTech**, il dottorando dovrà: svolgere le attività previste dal progetto, osservare gli orari, i regolamenti interni, le norme previste in materia di igiene, sicurezza e salute sui luoghi di lavoro.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



Inoltre, il dottorando dovrà rispettare integralmente tutte le disposizioni contenute nei documenti di cui alle premesse e nelle altre disposizioni e/o indicazioni che saranno fornite dal Ministero in materia di borse aggiuntive e valide per il 36° ciclo.

Art. 8

In particolare, ai fini degli adempimenti previsti dal D. Lgs. 81/2008 e s.m.i, si conviene che il dottorando, durante lo svolgimento dell'attività presso le sedi dell'Impresa, è equiparato al lavoratore ed è quindi tenuto al rispetto degli obblighi previsti dall'art. 20 del citato decretoe dei regolamenti e disposizioni interne in materia di sicurezza e prevenzione definiti della struttura ospitante.

L'**Impresa IVTech** è tenuta ad applicare al dottorando le misure per la tutela della salute e sicurezza dei lavoratori previste dal D. L.gs n. 81/2008 s.m.i..

Art. 9

Il dottorando, oltre alle assicurazioni di legge (T.U. INAIL), è coperto da polizza assicurativa per la Responsabilità Civile verso terzi e verso prestatori di lavoro e polizza assicurativa per Infortuni con validità nel mondo intero.

Art. 10

Le parti dichiarano reciprocamente di essere informate e espressamente acconsentire, che i dati personali forniti, anche verbalmente per l'attività precontrattuale o comunque raccolti in conseguenza e nel corso dell'esecuzione della presente convenzione, vengano trattati esclusivamente per la finalità della convenzione mediante consultazione, elaborazione interconnessione, raffronto con altri dati e/o ogni ulteriore elaborazione manuale e/o automatizzata e, inoltre, per fini statistici, con esclusivo trattamento dei dati in forma anonima, mediante comunicazione a soggetti pubblici, quando ne facciano richiesta per il perseguimento dei propri fini istituzionali, nonché a soggetti privati, quando lo scopo



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



della richiesta sia compatibile con i fini istituzionali delle parti come sopra individuate e nel rispetto di quanto previsto dal Regolamento UE 2016/679 e della vigente normativa nazionale in materia di protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali. Titolari dei dati personali per quanto concerne il presente articolo, sono rispettivamente l'Università di Bari Aldo Moro e **l'Impresa IVTech srl**. Le parti dichiarano infine di essere informate sui diritti sanciti dall'art. 7 del D. Lgs. n. 196 del 30.06.2003.

Le parti, ai sensi dell'art. 26 del Regolamento UE 2016/679, definiscono congiuntamente, con apposito accordo interno, gli obblighi e le attività svolte in qualità di contitolari del trattamento e si impegnano a predisporre e mantenere aggiornati tutti gli adempimenti previsti in materia di Protezione dei Dati Personali dalla normativa vigente.

Art. 11

Per ogni eventuale controversia non amichevolmente risolvibile dovrà intendersi competente il Foro di Bari.

Art. 12

La presente convenzione termina alla data di scadenza di tutte le attività progettuali svolte dal dottorando ed a seguito della presentazione della terza rendicontazione finale da parte del Coordinatore del Corso di Dottorato.

Art. 13

L'Atto sarà registrato solo in caso d'uso e a tassa fissa ai sensi degli artt. 5 e 39 del D.P.R. 131/86. Le eventuali spese inerenti alla presente convenzione saranno a carico della parte che ne farà richiesta. Le spese di bollo del presente accordo sono a carico dell'Università –



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



Dipartimento Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica sede amministrativa del corso di dottorato.

Data,.....

Università degli Studi di Bari Aldo Moro

IVTech srl

Il Rettore

Il Legale Rappresentante

Prof. Stefano BRONZINI

Tommaso Sbrana

.....

.....



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



PROGETTO INDIVIDUALE:

- **Borsista:**

cognome e nome: Scorza Simona Ida

Anno di corso: 2° Dottorato di Ricerca in: Genomica e Proteomica Applicata e Funzionale

Tutor Accademico: Prof. Andrea GERBINO

Azienda: IVTech srl

(sede attività di ricerca): Via Galileo Ferraris 12, 56121, Ospedaletto (PI)

periodo (dal/al): 1/10/2021-31/03/2022

Area o settore (aziendale) di inserimento:

Fisiologia cellulare, biofisica e microfluidica

Tema della ricerca: "Kidney in a Box: sviluppo di un modello renale "in vitro" per lo studio delle ciliopatie"

Tutor aziendale: Tommaso SBRANA

Bari, li 23/06/22

Università degli Studi di Bari Aldo Moro

IVTech srl

Il Rettore

Il Legale Rappresentante

Prof. Stefano BRONZINI

Tommaso Sbrana

.....

.....

Firma per presa visione ed accettazione del **borsista**:

Relazione Tecnico Scientifica - I anno

Ricercatore: Alessia Di Gilio

Posizione: Ricercatore a tempo determinato RTDb

e-mail: alessia.digilio@uniba.it

Settore concorsuale: 03/A1 CHIMICA ANALITICA

Settore scientifico-disciplinare: CHIM/12

Data di assunzione: 16/02/2022

Periodo di riferimento: 16/02/2022 – 15/02/2023

I. Attività di ricerca:

Le attività di ricerca condotte nel corso dell'anno di riferimento della presente relazione sono state focalizzate principalmente su tre aspetti:

- a) la validazione nell'ambito di trial clinici dell'approccio per la diagnosi precoce di patologie oncologiche;
- b) lo sviluppo e validazione sperimentale di un sistema per la misura online dei COV e gas inorganici nell'esperto umano;
- c) lo sviluppo ad hoc di sistemi innovativi per il monitoraggio ad alta risoluzione spaziale e temporale della qualità dell'aria in ambienti sia outdoor sia indoor.

Per quanto concerne il primo punto, nel corso di questo anno è stata portata avanti la fase di validazione dell'approccio metodologico volto al campionamento e analisi dell'esperto umano per la diagnosi precoce di patologie croniche ed oncologiche a carico dell'apparato respiratorio e digerente. Grazie all'istituzione del centro Regionale di Breath Analysis, sono state attivate, formalizzate e consolidate le collaborazioni con il personale medico del Dipartimento Emergenza e Trapianti di Organi (D.E.T.O.) dell'Università degli Studi di Bari, dell'Istituto tumori "Giovanni Paolo II" di Bari e dell'Ospedale "S. G. Moscati" di Taranto. A queste collaborazioni regionali si è aggiunta quella con l'ospedale "P. Pederzoli" di Peschiera del Garda, formalizzata grazie ad un opportuno progetto, sottomesso e approvato dal comitato etico, volto altresì a valutare potenzialità e limiti di diversi approcci per il campionamento (dispositivo Bio-VOC versus campionatore Mistral) ed analisi dell'esperto (tecnica analitica IMR/MS versus TD-GC/MS).

Pertanto, sulla base delle suddette collaborazioni sono state portate avanti le attività sperimentali già avviate lo scorso anno nell'ambito di quattro differenti trial clinici:

- Trial su mesotelioma pleurico maligno (MPM) – approvato dal Comitato Etico dell'IRCCS Giovanni Paolo II e dall'ASL Taranto alla quale afferisce l'ospedale "S. G. Moscati".
- Trial su cancro al colon retto (CRC) – approvato dal Comitato Etico del Policlinico di Bari.
- Trial su cancro al polmone (LC) – approvato dal Comitato Etico dell'IRCCS Giovanni Paolo II e dall'ASL Taranto alla quale afferisce l'ospedale "S. G. Moscati".
- Trial su cancro al colon retto (CRC), al polmone (LC) e al pancreas - approvato dal Comitato Etico dell'ospedale "P. Pederzoli" di Peschiera del Garda,

Inoltre, nel corso dell'anno di riferimento sono stati sottomessi ex novo e approvati dai comitati etici di riferimento altri quattro trial clinici:

- Trial per l'identificazione di biomarkers di insufficienza renale e declino cognitivo attraverso l'analisi del volatilo, attivato nell'ambito del progetto di ricerca (di cui la sottoscritta è responsabile scientifico) dal titolo "4FRAILTY – Sensoristica intelligente, infrastrutture e modelli gestionali per la sicurezza di soggetti fragili" ammesso a finanziamento nell'ambito del Programma Operativo Nazionale Ricerca e Innovazione 2014-2020 (Avviso per la presentazione di progetti di ricerca industriale e sviluppo sperimentale nelle 12 aree di specializzazione individuate dal PNR 2015-2020 – Decreto Direttoriale n. 1735 del 13 luglio 2017) – codice progetto n. ARS01_00345. Trial approvato dal Comitato Etico del Policlinico di Bari;
- Trial per l'identificazione di marker metabolici personalizzati nella malattia di Behçet (DB) attivato nell'ambito del progetto dal titolo "Intelligenza Artificiale eXplainable per l'identificazione di marker metabolici personalizzati nella malattia di Behçet (DB)" e finanziato dall'Università di Bari a valere sul Bando competitivo di Ateneo per il finanziamento di progetti di ricerca Horizon Europe Seeds. Trial approvato dal Comitato Etico del Policlinico di Bari;
- Trial per l'identificazione di biomarkers nell'espriato umano in grado di diagnosticare precocemente un eventuale rigetto a seguito di trapianto di rene e di fegato. Approvato dal Comitato Etico del Policlinico di Bari;
- Studio volto a sviluppare un approccio basato sull'analisi dell'espriato umano da utilizzare per attività di screening su soggetti a rischio per tabagismo, finanziato nell'ambito del

progetto RISP (Rete Italiana Screening Polmonare – Studio Multicentrico Randomizzato di Screening del tumore polmonare mediante LDCT – TC del torace a basse dosi) e approvato dal Comitato Etico dell'IRCCS Giovanni Paolo II.

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche succitate, durante quest'anno sono stati reclutati, campionati ed analizzati 23 campioni di espirato esalato da malati di MPM raccolti presso l'IRCCS e 12 campioni raccolti presso l'ASL di Taranto; 82 campioni di espirato esalato da pazienti affetti da cancro al polmone (LC) avanzato e metastatico raccolti presso l'IRCCS e 22 campioni raccolti presso l'ASL di Taranto; 16 campioni di espirato esalato da pazienti affetti da cancro al polmone a seguito del primo ciclo di trattamento chemioterapico (FU); 53 campioni di espirato esalato da volontari sani (TAC negativa) e 8 campioni di espirato esalato da volontari esposti all'amianto. Contestualmente, sono stati raccolti presso l'ospedale "P. Pederzoli" di Peschiera del Garda un totale di 125 campioni di espirato di cui: 57 campioni di espirato esalato da pazienti affetti da cancro polmonare, 6 campioni da pazienti affetti da cancro al pancreas, 14 campioni da pazienti affetti dal cancro al colonretto e 48 campioni da volontari sani. Infine, nell'ambito del progetto RISP si sono reclutati 28 soggetti fumatori e/o ex fumatori che sono stati sottoposti all'analisi dell'espirato contestualmente ad una TC del torace a basso dosaggio.

Lo studio dei cromatogrammi e degli spettri di massa ottenuti dall'analisi dei campioni e l'elaborazione statistica preliminare dei dati raccolti ha permesso di identificare COV esogeni ed endogeni e, tra quelli endogeni, i COV potenzialmente diagnostici. In particolare, l'analisi multivariata dei dati relativi ai campioni di espirato raccolti dai soggetti affetti da MPM e da controlli sani, ha permesso di individuare un pattern di COV endogeni, quali acetaldeide, benzaldeide, acetonitrile, etanolo e feniletino, potenzialmente diagnostici per il MPM e di sviluppare un modello di data mining in grado di discriminare tra pazienti affetti da MPM e soggetti sani con un'accuratezza del 97% (area sotto la curva ROC, indice delle prestazioni discriminanti del modello, pari a 0.975). Lo stesso approccio statistico è stato utilizzato per l'elaborazione preliminare dei dati relativi ai campioni di espirato raccolti dai soggetti affetti da LC. In particolare, l'analisi dei dati mediante test non parametrici ha mostrato differenze statisticamente significative tra i livelli di composti quali etanolo, propanolo, acetonitrile e benzonitrile nei campioni di espirato raccolti da pazienti affetti dalla patologia e quelli nei campioni di espirato raccolti da soggetti sani (p-values inferiori alla soglia di significatività del test pari a 0.05). Sulla base di questi COV,

l'analisi multivariata (Principal Component Analysis PCA ed Discriminant Function Analysis LDA) del dataset iniziale e la successiva validazione mediante convalida incrociata leave-one-out, ha mostrato un'accuratezza della capacità discriminante del metodo diagnostico superiore al 87%.

Questi risultati sebbene fortemente promettenti, sono preliminari e vincolati al numero di campioni e alle due patologie considerati. Pertanto, gli sforzi compiuti, in questo anno, per l'attivazione di ulteriori trial clinici presso diverse strutture ospedaliere dislocate sul territorio regionale e nazionale e, nel prossimo anno, per il campionamento e l'analisi dell'espriato di un auspicato gran numero di soggetti, hanno l'ambizioso obiettivo di incrementare la popolazione di dati a disposizione e la loro variabilità consentendo, di conseguenza, la messa a punto e validazione di un metodo diagnostico statisticamente più accurato e sofisticato.

Per quanto concerne il secondo punto, nel corso di quest'anno le attività scientifiche sono state focalizzate sullo sviluppo e testing di un sensore multiparametrico per la detection simultanea e ad elevata risoluzione temporale di COV e di gas inorganici nell'espriato umano. In particolare, a seguito dello studio della letteratura scientifica e della ricerca sul mercato di tecnologie performanti e altamente sensibili, in collaborazione con la LabService s.r.l., si è progettato e sviluppato un sistema integrato per il monitoraggio on line di specie chimiche d'interesse per la breath analysis. Tale prototipo è un multiple array sensor costituito da un detector a fotoionizzazione per la determinazione della concentrazione dei COV totali, da un sensore NDIR per la determinazione della concentrazione di CO₂ e da specifici sensori elettrochimici per la determinazione della concentrazione di gas inorganici di interesse quali CO, SO₂, NO e H₂S. A seguito dello sviluppo del prototipo, è stata avviata una fase di validazione volta a valutare le performance strumentali del sistema analitico sensoristico nell'analisi dell'espriato umano e a standardizzare la procedura di campionamento dello stesso. In particolare, in laboratorio sono stati condotti test mirati volti a: a) valutare il background strumentale del sistema anche in condizioni di stress termico; b) valutare la possibile interferenza dovuta al contenuto di umidità nell'espriato, sulla misura fornita dai singoli sensori; c) valutare la ripetibilità della risposta strumentale; d) standardizzare la modalità di espriazione attraverso il sistema; e) valutare possibili effetti memoria. In particolare, rispetto ai punti a), b) e c) nell'ambito di diverse sessioni sperimentali si è valutata la risposta dei diversi sensori all'iniezione nel sistema di uguali volumi di aria sintetica ultrapura (Aria 5.5, SIAD srl) sia tal quale sia umidificata ed in diversi momenti della giornata al fine di valutare le prestazioni del

sistema anche in condizioni di stress termico legato alle ora di accensione e al surriscaldamento delle parti meccaniche ed elettroniche. Inoltre, sono state valutate le performance strumentali dei diversi sensori in relazione alla misura dell'espriato umano sia tal quale sia deumidificato mediante un opportuno scrubber per l'umidità. L'elaborazione preliminare dei dati sperimentali ha messo in luce la necessità di abbattere l'umidità e/o di lavorare in condizioni di umidità costante. Relativamente ai punti d) ed e), invece, sono stati condotti una serie di test di laboratorio secondo un opportuno disegno sperimentale che ha permesso di definire la più idonea procedura di cleaning, al fine di evitare eventuali contaminazioni tra sessioni di campionamenti di espriato consecutivi, e la forza e modalità di soffio da utilizzare per non compromettere o alterare le performance analitico-sensoristiche del sistema.

Relativamente al terzo punto, l'expertise acquisita negli ultimi anni nel campo del monitoraggio ambientale e nello sviluppo di sistemi intelligenti per il monitoraggio ad alta risoluzione spaziale e temporale della qualità nell'aria in ambienti outdoor ed in ambienti confinati e di vita (case private, uffici pubblici, ospedali, scuole, ecc) ha permesso di avviare collaborazioni a livello internazionale nell'ambito della COST ACTION Europea 17136 e di mettere a sistema le conoscenze sulle tecnologie analitico-sensoristiche ad oggi sul mercato. Tali collaborazioni hanno portato alla pubblicazione di tre review su riviste scientifiche internazionali peer-reviewed. Inoltre, nell'ambito di convenzioni di ricerca e di consulenze tecnico scientifiche a terzi, sono validate e testate su campo reti di sensori di nuova generazione sviluppate ad hoc per il monitoraggio in punti sensibili sia all'esterno, ad esempio nell'area industriale e portuale di Taranto, sia in ambienti indoor ovvero nelle scuole e nelle chiese. Il monitoraggio ad alta risoluzione spaziale e temporale, condotto in collaborazione con l'azienda ECOTARAS S.p.A. nell'area portuale di Taranto mediante centraline sia mobili (installate su imbarcazioni) sia fisse per il monitoraggio di inquinanti di interesse come i TCOV e Benzene, Toluene, Xileni ed Etilbenzene (BTEX), ha permesso di: a) identificare aree critiche, b) individuare le potenziali sorgenti ed attività portuali maggiormente impattanti sulla qualità dell'aria ed c) implementare e/o ottimizzare protocolli di mitigazione e di intervento finalizzati al contenimento delle emissioni in atmosfera. Infatti, sono stati sviluppati sistemi intelligenti di gestione delle reti di monitoraggio in grado di visualizzare i dati e segnalare in tempo reale il superamento di determinati valori soglia di allarme per la concentrazione di specifici inquinanti monitorati. Per quanto riguarda il monitoraggio indoor, invece, l'attenzione è stata rivolta allo sviluppo e validazione di sistemi integrati ad hoc per il monitoraggio di inquinanti di interesse

(COV, BTEX, PM e CO₂) nelle chiese e nelle scuole al fine di valutare le relazioni esistenti tra le concentrazioni di inquinanti e la tipologia e la ventilazione degli ambienti, il numero di occupanti e le eventuali sorgenti emissive come, ad esempio, gli incensi e le candele nel caso delle chiese. Lo studio delle dinamiche di diffusione e dispersione degli inquinanti gassosi e particolati negli ambienti confinati è risultata strategica per supportare le aziende committenti nello sviluppo di sistemi ad hoc per ventilazione e condizionamento forzato e/o di dispositivi per la purificazione dell'aria che permettessero di garantire un'adeguata ventilazione interna, di abbattere le concentrazioni di inquinanti e contenere la trasmissione e diffusione di virus. Inoltre, al fine di validare e testare le performance strumentali di tali dispositivi nella purificazione dell'aria sono state opportunamente approntate delle camere di test che, sulla base di uno specifico disegno sperimentale, hanno permesso di valutare la capacità di abbattimento delle concentrazioni di inquinanti indoor dei sistemi investigati.

II. Publicazioni 2022: n. 7

1. A. Di Gilio*, J. Palmisani, A. Picciariello, C. Zambonin, A. Aresta, N. De Vietro, S.A. Franchini, G. Ventrella, M.R. Nisi, S. Licen, P. Barbieri, D.F. Altomare, G. de Gennaro. 'Identification of a characteristic VOCs pattern in the exhaled breath of post-COVID subjects: are metabolic alterations induced by the infection still detectable?' In fase di peer-review, sottomesso alla rivista internazionale Journal of Breath Research (**IF: 4.5**)
2. N. De Vietro, A.M. Aresta, A. Picciariello, D.F. Altomare, G. Lucarelli, A. Di Gilio, J. Palmisani, G. de Gennaro, C. Zambonin. 'Optimization of a breath analysis methodology to potentially diagnose transplanted kidney rejection: a preclinic study'. Appl. Sci. 2023, 13(5), 2852; <https://doi.org/10.3390/app13052852> (**IF:2.84**)
3. Duarte, R.M.B.O., Gomes, J.F.P., Querol, X., Di Gilio A., ...Rovelli, S., Villanueva, F. Advanced instrumental approaches for chemical characterization of indoor particulate matter. Applied Spectroscopy Reviews, 2022, 57(8), pp. 705–745 (**IF:5.92**)
4. Ródenas G. M., Spinazzé, A., Branco, P.T.B.S. Saffell, J., Di Gilio A...Review of low-cost sensors for indoor air quality: Features and applications. Applied Spectroscopy Reviews, 2022, 57(9-10), pp. 747–779 (**IF:5.92**)
5. Chianese, E., Tirimberio, G., Appolloni, L., Cammino, G., Riccio, A., Chemical characterisation of PM10 from ship emissions: a study on samples from hydrofoil exhaust stacks. Environmental Science and Pollution Research, 2022 29(12),17723-17736 (**IF:4.22**)
6. Bergmans, B., Cattaneo, A. Duarte, Di Gilio A, Maggos, T.,. Particulate matter indoors: a strategy to sample and monitor size-selective fractions. Applied Spectroscopy Reviews, 2022, 57(8), pp. 675–704 (**IF:5.92**)

7. Licen, S., Zupin, L., Martello, L., a. Di Gilio, ...Pallavicini, A., Barbieri, P. SARS-CoV-2 RNA Recovery from Air Sampled on Quartz Fiber Filters: A Matter of Sample Preservation? Atmosphere, 2022, 13(2), 340 (IF:3.11)

III. Editore (n.4 special issues)

1. **Guest Editor dello Special Issue dal titolo "Smart Gas Sensors"** per la rivista Gases (ISSN 2673-5628).
2. **Guest Editor dello Special Issue dal titolo "Air Quality Monitoring and Assessment"** International Journal of Environmental Research and Public Health (IJERPH- ISSN 1660-4601).
3. **Guest Editor dello Special Issue dal titolo 'Outdoor and Indoor Air Quality' -** International Journal of Environmental Research and Public Health (IJERPH- ISSN 1660-4601)
4. **Guest Editor dello Special Issue dal titolo "Analytical Methods for Volatile Organic Compounds (VOCs) Determination and Monitoring in Different Matrixes: Potentialities and Drawbacks of On-Line and Off-Line Methods"** - International Journal of Environmental Research and Public Health (IJERPH- ISSN 1660-4601)

IV. Attività Didattica (9 CFU + 10 Tesisti + 1 Dottorando)

- CHIMICA DELL'AMBIENTE corso di DOTTORATO di ricerca in Biodiversita', Agricoltura e Ambiente, XXXVII ciclo: **2 CFU**
- CHIMICA DELL'AMBIENTE per il corso di laurea in Tecniche della Prevenzione nell'Ambiente e nei Luoghi di Lavoro (D.M.270/04): **1 CFU**
- IMPATTO DELL'INQUINAMENTO CHIMICO SULL'AMBIENTE E SULLA SALUTE per il corso di laurea in scienze biologiche (D.M.270/04): **4 CFU**
- Laboratorio di CHIMICA DELL'AMBIENTE per il corso di laurea in Scienze Ambientali (**1 CFU di laboratorio**)
- CHIMICA DELL'AMBIENTE per il Corso di laurea in Scienze Ambientali (**1 CFU di laboratorio**) nell'ambito del corso tenuto dal Prof de Gennaro

Relatrice, correlatrice e docente di riferimento per i laureandi:

Ilaria Ninni, Corso di Laurea in Scienze Biosanitarie. Titolo tesi: 'Breath Analysis: analisi dei Composti Organici Volatili (COV) nell'espriato umano per la diagnosi precoce del tumore al

polmone e del mesotelioma pleurico’. Discussione tesi: 18 Luglio 2022. Ruolo della sottoscritta: Relatrice.

Marika Campanella, Corso di Laurea Magistrale in Scienze della Natura e dell’Ambiente (indirizzo Bonifiche Ambientali). Titolo tesi: ‘Analisi dei Composti Organici Volatili (COV) nell’esperto umano per la diagnosi precoce delle patologie oncologiche’. Discussione tesi: 24 Marzo 2022. Ruolo della sottoscritta: Co-relatrice.

Claudia Marasciulo, Corso di Laurea triennale in Scienze Ambientali L-32 (Taranto). Titolo tesi: ‘La Valutazione d’Incidenza Ambientale (VIncA) per la tutela delle risorse ambientali e della biodiversità’. Discussione tesi: 30 Marzo 2022. Ruolo della sottoscritta: Correlatrice.

Adriana Loporto, Corso di Laurea triennale in Scienze Ambientali L-32 (Taranto). Titolo tesi: ‘Monitoraggio della concentrazione dell’anidride carbonica a bordo della Nave Alpino come strumento per il contenimento della trasmissione aerea del SARS-CoV-2’. Discussione tesi: 24 Novembre 2022. Ruolo della sottoscritta: Relatrice.

Studenti attualmente in tesi:

1. Valentina Pizzillo, Corso di Laurea Magistrale in Scienze della Natura e dell’Ambiente (Bonifiche Ambientali). Inizio tirocinio di tesi: 28 Ottobre 2022. Ruolo della sottoscritta: Correlatrice.

2. Maura Vassallo, Corso di Laurea in Scienze Biosanitarie (indirizzo diagnostico). Inizio tirocinio di tesi: 23 settembre 2022. Ruolo della sottoscritta: Relatrice.

3. Antonio Stasi, Corso di Laurea triennale in Scienze Ambientali L-32 (Taranto). Inizio tirocinio di tesi: 14 Marzo 2022. Ruolo della sottoscritta: Correlatrice.

4. Barbi Chiara Corso di Laurea in Scienze Biosanitarie (indirizzo diagnostico). Inizio tirocinio di tesi: 23 settembre 2022. Ruolo della sottoscritta: Relatrice.

5. Francesca Pilato. Corso di Laurea in Scienze Biologiche. Inizio tirocinio di tesi: Settembre 2022. Ruolo della sottoscritta: Relatrice.

6. Lucia Pastore, Corso di Laurea in Rischio Ambientale e Protezione civile, Dipartimento di Scienze della Vita e dell’Ambiente, Università Politecnica delle Marche. La laureanda ha una tesi sperimentale a ponte tra l’Università degli Studi di Bari (Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente) e l’Università Politecnica delle Marche (, Dipartimento di Scienze della Vita e dell’Ambiente) a seguito di stipula di convenzione di tirocinio di formazione ed orientamento tra le due Università. Inizio tirocinio di tesi: Novembre 2022. Ruolo della sottoscritta: Correlatrice.

Tutor di riferimento per dottorandi BBA XXXIII Ciclo:

Dottoranda Marirosa Rosaria Nisi. Dottorato di Ricerca in 'Biodiversità, Agricoltura e Ambiente', XXXVIII ciclo (SSD: CHIM/12), Dipartimento di Scienze del Suolo, della Pianta e degli Alimenti. (Dipartimento di afferenza: Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente). Titolo tesi: 'Esposizione ambientale e breath analysis: sviluppo di approcci metodologici innovativi per l'health risk assessment e la diagnosi precoce'.

V. Contributi a congresso orali (n. 6)

1. Alessia Di Gilio. Breath analysis per la diagnosi precoce di patologie oncologiche: risultati, sfide e prospettive future. Breath Analysis e diagnostica precoce. Webinar 24 febbraio 2022
2. A. Di Gilio, J. Palmisani, G. de Gennaro. High time-resolution monitoring of PAHs and heavy metals in a highly industrialized city in Southern Italy. XIX Congresso Nazionale della Divisione della Chimica dell'Ambiente e dei Beni Culturali - Sfide ed opportunità emergenti per l'ambiente e per i beni culturali. 20-23 Giugno 2022, Torino.
3. Alessia Di Gilio: Breath analysis per la diagnosi precoce di patologie oncologiche: risultati, sfide e prospettive future. Giornata Italiana analisi dell'espriato. Pisa 10 Gennaio 2023
4. A. Di Gilio, J. Palmisani, A. Catino, D. Galetta, N. Varesano, S. Franchini, G. de Gennaro. 'Breath analysis for early detection of pulmonary pathologies as malignant pleural mesothelioma' nell'ambito della Conferenza Internazionale BREATH SUMMIT 2022. 12-15 Giugno 2022, Pisa.
5. J. Palmisani, A. Di Gilio, M. Viana, G. de Gennaro, A. Ferro 'Indoor air quality evaluation in oncology units at two European hospitals: low-cost sensors for TVOCs, PM2.5 and CO2 real-time monitoring'. XIX Congresso Nazionale della Divisione della Chimica dell'Ambiente e dei Beni Culturali - Sfide ed opportunità emergenti per l'ambiente e per i beni culturali. 20-23 Giugno 2022, Torino
6. Alessia Di Gilio, Jolanda Palmisani, Gianluigi de Gennaro. Monitoraggio ad alta risoluzione temporale degli Idrocarburi Policiclici Aromatici (IPA) e dei metalli pesanti nell'area industriale di Taranto. PM2022. Bologna 18 – 20 Maggio 2022

VI. Progetti di ricerca 2022: N. 6

1. Responsabile scientifico per il Dipartimento di Biologia del progetto dal titolo "Sensoristica intelligente, infrastrutture e modelli gestionali per la sicurezza di soggetti fragili" –

acronimo 4FRAILTY, presentata nell'ambito del bando nazionale del MIUR- Progetti di ricerca industriale e sviluppo sperimentale nelle 12 aree di specializzazione individuate dal PNR 2015-2020”;

2. Responsabile per il Dipartimento di Biologia, Biotecnologie e Ambiente dello Spoke "LSH Diagnostica avanzata" a valere su Bando del Ministero Salute - “ECOSISTEMA INNOVATIVO DELLA SALUTE” PNC-E.3.
3. Coordinatore delle attività di ricerca condotte nell'ambito del progetto di ricerca ‘Applicazione dell’analisi del respiro per identificare i pazienti guariti dall’infezione da COVID19’ in collaborazione con il Dipartimento dell’Emergenza e dei Trapianti di Organi (DETO), Policlinico di Bari;
4. Coordinatore delle attività di ricerca condotte nell'ambito del centro regionale di breath analysis volte all’analisi del respiro nelle neoplasie polmonari e della pleura. Studio osservazione prospettico per la valutazione dei composti organici volatili (VOCs) nell’espirato’ condotto in collaborazione con IRCCS – Istituto Tumori ‘Giovanni Paolo II’ di Bari e con l’ospedale oncologico “Moscati” di Taranto
5. Coordinatore delle attività di ricerca condotte nell’ambito del progetto ‘Profili alveolari di composti volatili per la diagnostica di neoplasie attraverso la ion molecular reaction-mass spectrometry (IMR-MS) e la gas-cromatografia con rivelatore di massa (TD- GC-MS)’ in collaborazione con l’Ospedale P. Pederzoli- di Peschiera del Garda (VR) e l’Università degli Studi di Verona
6. Coordinatore delle attività del progetto di ricerca ‘Intelligenza Artificiale eXplainable per l’identificazione di marker metabolici personalizzati nella malattia di Behçet’ (HORIZON EUROPE SEEDS - Cluster Salute e Qualità della Vita). Progetto di ricerca Regionale in collaborazione con il Dipartimento di Scienze del Suolo, della Pianta e degli Alimenti (capofila di progetto), il Dipartimento Interdisciplinare di Medicina ed il Dipartimento di Giurisprudenza dell’Università degli Studi di Bari.

VII. **Contratti di consulenza 2022: N. 6**

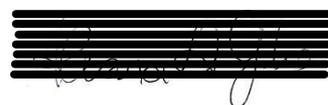
1. Responsabile scientifico del contratto di consulenza per attività scientifica sottoscritto con la società ECOTARAS S.p.A per lo sviluppo, la validazione e sperimentazione su campo di un sistema integrato di monitoraggio ad alta risoluzione temporale dei Composti Organici Volatili (COV) e dei parametri meteorologici;

2. Responsabile scientifico del contratto di consulenza per attività scientifica sottoscritto con la società SABIANA S.p.A. volto a valutare le performance strumentali in termini di efficienza di abbattimento di polveri mediante attività di testing e sperimentazione in ambiente controllato, dei purificatori d'aria commercializzati dalla stessa società;
3. Responsabile scientifico dell'Accordo Quadro di Collaborazione tra il Dipartimento di Biologia dell'Università di Bari e ARPA Marche finalizzato a favorire lo svolgimento di attività di ricerca e sviluppo in aree tematiche di comune interesse
4. Responsabile scientifico della Convenzione Attuativa di ricerca tra il Dipartimento di Biologia dell'Università di Bari e ARPA Marche dal titolo "METODOLOGIE DI VALUTAZIONE DEI DATI DELLA RETE ODORNET" finalizzata a promuovere lo sviluppo scientifico e tecnologico nel campo del monitoraggio delle emissioni odorigene
5. Responsabile scientifico nell'ambito del contratto di consulenza tecnico-scientifica stipulato tra la Nigro Diagnostic System srl ed il Dipartimento di Biologia dell'Università degli Studi di Bari per l'ottimizzazione e la validazione del sistema integrato sviluppato dalla Nigro Diagnostic System s.r.l. e per lo sviluppo di protocolli di valutazione del rischio di diffusività di agenti patogeni nell'aria di ambienti confinati.

VIII. **Componente Comitati scientifici**

- Membro del Comitato Scientifico del Seminario dal Titolo "**Giornata Italiana analisi dell'esperto**" Organizzato a Pisa il 10 Gennaio 2023
- Componente del Consiglio del Centro Interdipartimentale per l'Analisi e la Gestione del Rischio nelle Emergenze Sanitarie e Ambientali (**CIRSA**)
- Afferente al Centro Interdipartimentale "**Cibo in salute**"
- Membro componente e rappresentate dell'Italia della **COST ACTION 17136** "Indoor Air Network" istituita dalla Commissione Europea;
- Membro componente del **WG3 del 'Forum for air quality modelling in Europe' (FAIRMODE)**, tavolo tecnico internazionale coordinato dall'European Environment Agency (EEA) e dal Joint Research Center (JRC);

Bari, 15/02/2023



RELAZIONE TECNICA SCIENTIFICA RELATIVA ALL'ATTIVITÀ DI RICERCA E DIDATTICA SVOLTA DAL DOTT. BRUNO FOSSO

RTD, Legge 240/10, Art. 24 c.3, lett. B) SSD: BIO/11 BIOLOGIA MOLECOLARE

Il Dr. **Bruno Fosso** è in servizio in qualità di Ricercatore a Tempo Determinato di tipo b, ai sensi del D.Lgs. 240/2010, per il settore scientifico disciplinare (SSD) BIO/11 – BIOLOGIA MOLECOLARE, dal 15/02/2022. La sua attività è svolta presso il Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente (precedentemente Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica) dell'Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

Il Dr. Bruno Fosso ha conseguito l'Abilitazione Scientifica Nazionale alle funzioni di professore universitario di seconda fascia nel Settore Concorsuale 05/E2 - BIOLOGIA MOLECOLARE a decorrere dal 07/10/2022.

ATTIVITÀ DI RICERCA

Le attività di ricerca svolte dal Dr Fosso durante il primo anno di contratto hanno riguardato principalmente:

METODOLOGIE BIOINFORMATICHE PER LO STUDIO DEL MICROBIOMA UMANO.

Il microbioma umano è considerato un organo nascosto il cui ruolo è strettamente legato alla salute umana, andando ad influenzare processi estremamente complessi, come il corretto addestramento del sistema immunitario adattativo. Lo stato di bilanciamento, che si instaura tra la comunità microbica (procarioti, virus, protisti e funghi) e l'ospite, è definita eubiosi, mentre la sua perturbazione è nota come disbiosi, che è invece associata a stati patologici. Mentre è assodato come la composizione del microbioma umano possa essere influenzata da diversi fattori quali l'età, il sesso, lo stile di vita o l'assunzione di farmaci (non solo antibiotici), è tutt'ora complesso definire quale possa essere una chiara definizione o perlomeno alcuni marcatori specifici dello stato di eubiosi. L'effetto di confondimento introdotto dai fattori che sappiamo condizionare la composizione del microbioma, rendono gli approcci statistici classici inappropriati per l'identificazione e/o la predizione dello stato di eubiosi/disbiosi. In questo contesto, gli approcci di Machine Learning (ML) rappresentano una valida alternativa, soprattutto per quei task di classificazione basati sulla partizione dei dati. Proprio in questa ottica, una parte dell'attività di ricerca del dott. Fosso si è incentrata sullo sviluppo di metodologie basate su applicazioni di ML al fine di definire modelli capaci di predire lo stato di eubiosi/disbiosi a partire da dati di DNA-metabarcoding. A questo scopo

15/02/2022 – 14/02/2023

sono stati interrogati i repository di dati di sequenziamento pubblici e la letteratura biomedica allo scopo di identificare dei dataset da utilizzare per lo sviluppo dei sopraccitati modelli. I dati collezionati saranno analizzati ed i risultati prodotti ottenuti saranno utilizzati per l'addestramento dei modelli di ML.

Sempre nel medesimo contesto, il dott. Fosso ha condotto l'analisi dei dati prodotti nell'ambito del progetto finanziato dalla Regione Puglia "INNOMA" relativa allo studio del microbioma intestinale e salivare associato alla sindrome metabolica (SM). A tale scopo il gruppo coordinato dal Prof. Antonio Moschetta presso il Dipartimento Interdisciplinare di Medicina (DIM) dell'Università degli Studi di Bari Aldo Moro, ha arruolato circa 100 soggetti affetti da SM e 100 controlli sani, da cui sono stati raccolti campioni di saliva e feci, che sono poi stati processati per il sequenziamento presso l'Istituto di Biomembrane, Bioenergetica e Biotecnologie Molecolari (IBIOM) del CNR di Bari. I dati ottenuti sono stati analizzati dal Dott. Fosso utilizzando un workflow bioinformatico da lui messo a punto. Oltre alle analisi statistiche classiche, il dott. Fosso ha messo a punto alcuni modelli di ML capaci di discriminare i soggetti sulla base della circonferenza addominale con una precisione superiore all'80%. Il manoscritto scientifico relativo a questa attività è in fase di preparazione.

Una delle questioni più dibattute circa lo studio del microbioma intestinale riguarda quale sia il campione biologico di partenza più adatto per una sua caratterizzazione dal punto di vista tassonomico. La tipologia di campione più utilizzata in letteratura è rappresentata dalle feci, anche se è stato ampiamente discusso come queste di fatto restituiscano una fotografia della composizione microbica dell'intero tratto intestinale e non di uno specifico distretto, come ad esempio il colon. Possibili alternative sono rappresentate dall'utilizzo delle biopsie o il colon-washing, caratterizzate da una elevata invasività e da una procedura che prevede l'utilizzo di lassativi (che distorcono la caratterizzazione del microbioma), rispettivamente. In questo contesto, il gruppo diretto dal Prof. Mauro Minelli, presso il PoliSmail Network di Lecce, ha messo a punto una metodica di colon-washing che non prevede l'utilizzo di lassativi. Al fine di valutare se questa procedura potesse rivelarsi una potenziale alternativa per il campionamento del microbioma, è stato condotto uno studio comparativo su una coorte di circa 30 soggetti, da cui sono stati raccolti campioni di feci e colon-washing. Il Dott. Fosso ha condotto l'analisi bioinformatica dei dati prodotti in collaborazione con l'IBIOM-CNR e le analisi statistiche che hanno rilevato come i due metodi fossero capaci di rilevare il medesimo microbioma seppure con differenze legate alle abbondanze dei singoli membri della comunità. Il relativo lavoro è stato pubblicato sulla rivista *Scientific Report* (PMID: 36284112).

L'avvento delle tecnologie di sequenziamento di III generazione (i.e. Pacific Bioscience e Oxford Nanopore) hanno rivoluzionato la genomica, tanto da permettere il completamento del sequenziamento del genoma umano, con il progetto Telomere-to-Telomere (T2T). Al contempo rappresentano una nuova sfida nell'ambito dello studio del microbioma. In particolare, con le piattaforme di sequenziamento PacBio è possibile sequenziare marcatori tassonomici più lunghi e completi rispetto a quelli targettabili con le piattaforme NGS di II

generazione. In questo contesto, uno studio comparativo basato sulla caratterizzazione tassonomica di comunità microbiomi mock procariotiche e fungine è stato sviluppato ed il dott. Fosso è impegnato nell'analisi bioinformatica e statistica dei dati prodotti.

Infine, nell'ambito del progetto "PON BIOMIS – Costituzione della biobanca del microbiota intestinale e salivare umano: dalla disbiosi alla simbiosi" ha condotto l'analisi bioinformatica di 275, 50 e 50 dataset di dati prodotti con approccio di DNA-metabarcoding, Shotgun Metagenomics e Shotgun Metatranscriptomic, rispettivamente. Il Dott. Fosso è attualmente impegnato nell'analisi statistica dei dati ottenuti.

APPROCCI METAGENOMICI PER LO STUDIO DI CAMPIONI NON UMANI

La metagenomica non è stata solo applicata allo studio del microbioma umano, ma più in generale allo studio di qualsiasi comunità microbica associata ad ospite o più in generale presente in uno specifico habitat/campione.

In questo contesto lo studio della dieta dei cavallucci marini (*Hippocampus guttulatus*) può rappresentare una via per capire come salvaguardare questa specie, la cui presenza nel Mar Piccolo a Taranto è messa a rischio da vari fattori, tra cui quelli antropici. In collaborazione con i dott. Lazic e Pierri, del gruppo del Prof. Corriero, è stata studiata la dieta di *H. guttulatus* prima in un sistema controllato, per la messa a punto della metodica sperimentale e bioinformatica (doi: 10.3390/life11100998), successivamente applicata ad un caso reale. Il Dott. Fosso ha adattato il workflow messo a punto per lo studio del microbioma umano allo studio delle preferenze predatorie dei cavallucci marini raccolti nel Mar Piccolo a Taranto in ambienti differenti. Il lavoro relativo è stato sottomesso alla rivista *Frontiers in Marine Science*.

Un approccio simile a quello del DNA-metabarcoding è rappresentato dall' environmental-DNA (eDNA), in cui si utilizza un marcatore genomico per identificare la presenza di specie eucariotiche in determinati habitat. In una collaborazione con la Prof.ssa Elena Agnese Valsecchi del Dipartimento di scienze dell'ambiente e della terra dell'Università di Milano Bicocca e con la Dott.ssa Marinella Marzano dell'IBIOM-CNR è stato messo a punto un approccio basato sull'utilizzo di due marcatori basati sui geni per gli RNA mitocondriali di cetacei per misurare la loro presenza in acque del mar Mediterraneo e delle Maldive.

Una delle applicazioni in cui gli approcci metagenomici stanno riscuotendo maggiore successo è quello dei processi alimentari industriali per il miglioramento della qualità e conservabilità degli alimenti. In questo contesto, nell'ambito del progetto Regionale INNONETWORK – OMICS4FOOD, in collaborazione con il Dipartimento di Scienze del Suolo, della Pianta e degli Alimenti (Di.S.S.P.A.) dell'Università degli Studi di Bari e con l'IBIOM-CNR, è stato condotto uno studio per capire come migliorare la shelf-life della pasta fresca prodotta da un pastificio locale. Grazie all'applicazione dell'approccio di DNA-metabarcoding per specie procariotiche e fungine è stato possibile identificare le specie responsabili dell'ammaloramento della pasta fresca, andando quindi a disegnare un approccio specifico con l'aggiunta di probiotici all'impasto, che hanno permesso di

incrementare la shelf-life della pasta fresca da 60 a 90 giorni. Il frutto di questo lavoro è stato pubblicato sulla rivista *Frontiers in Microbiology* (doi: 10.3389/fmicb.2022.1003437).

CARATTERIZZAZIONE DELLE BASI MOLECOLARI DELLA DISTROFIA FACIO SCAPOLO OMERALE

(COLLABORAZIONE CON IL GRUPPO DIRETTO DALLA PROF.SSA ROSSELLA TUPLER, MIOGEN LAB, DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA).

Al fine di indagare il ruolo di un nuovo lncRNA che origina dal locus genomico associato alla Distrofia Facio Scapolo Omerale sono stati condotti degli esperimenti di ChIRP (chromatin isolation by RNA purification), al fine di isolare le frazioni cromatiniche e gli RNA associati al lncRNA di nostro interesse. I dati analizzati dal Dott. Fosso, hanno permesso di ipotizzare un nuovo ruolo per il lncRNA. Al fine di ulteriormente caratterizzare e confermare la nostra teoria circa il ruolo di questo lncRNA sono stati analizzati dati prodotti con la metodica DRIP-seq al fine di caratterizzare le regioni genomiche in cui sono presenti bolle di associazione DNA-RNA.

Studio del trascrittoma nel Carcinoma DELL'ENDOMETRIO (COLLABORAZIONE CON LA DOTT.SSA GLORIA RAVEGNINI, DIPARTIMENTO DI FARMACIA E BIOTECNOLOGIE, ALMA MATER STUDIORUM UNIVERSITÀ DI BOLOGNA).

Il progetto TGCA ha identificato quattro distinti gruppi prognostici di carcinoma dell'endometrio (EC) basati su alterazioni molecolari. Tra questi due risultano essere correlati con una prognosi intermedia: i gruppi *Mismatch Repair deficient* (MMRd) e *No Specific Molecular Profile* (NSMP). Gli NSMP rappresentano un sottogruppo eterogeneo di pazienti che spesso mostrano alterazioni in CTNNB1 e presentano caratteristiche clinico-patologiche distintive rispetto a quelli wild-type (wt). La collaborazione ha mirato a valutare l'espressione globale del trascrittoma nel CE in una coorte di 24 soggetti, per identificare potenziali biomarcatori di diagnosi e prognosi e valutare se lo stato mutazionale di CTNNB1 potesse essere utilizzato per stratificare meglio i pazienti con CE sulla base di un diverso profilo di espressione genica. Il dott. Fosso ha condotto l'analisi del trascrittoma e l'integrazione con i dati del miRNoma ottenuti da precedenti esperimenti.

STUDIO FILOGENETICO DEL MECCANISMO DELLO STOP-CODON READTHROUGH IN AQP4

(COLLABORAZIONE CON IL PROF. ANTONIO FRIGERI E LA DOTT.SSA ROBERTA PATÌ, DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE DI BASE, NEUROSCIENZE E ORGANI DI SENSO, UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI ALDO MORO).

L'acquaporina-4 (AQP4) è soggetta a controllo a breve e lungo termine in condizioni fisiologiche e patologiche per mantenere l'acqua e l'omeostasi ionica del sistema nervoso centrale (SNC). La scoperta del nuovo meccanismo di regolazione a lungo termine tramite read-through traslazionale e la generazione delle nuove isoforme estese di AQP4 (AQP4ex), ha aperto nuovi scenari anche per la regolazione a breve termine. Infatti, le due serine presenti all'interno dell'estensione C-terminale nella porzione umana e murina di AQP4ex sono inserite all'interno di una sequenza di consenso per la fosforilazione (RXXS). Per questo motivo la fosforilazione potrebbe rappresentare un meccanismo post-traduzionale

implementato dalla cellula che potrebbe svolgere un importante driver evolutivo. Considerando questo, abbiamo condotto studi in silico per verificare la conservazione del codone stop read-through e delle sequenze a monte e a valle di esso durante l'evoluzione. L'analisi è stata estesa anche alla sequenza AQP4_{ex}, considerando la porzione C-terminale contenente le serine 331 e 335 potenzialmente fosforilabili.

ARTICOLI PUBBLICATI SU RIVISTE INDICIZZATE

1. Piancone, E.*, Fosso, B.*, Marzano, M.*, De Robertis, M., Notario, E., Oranger, A., Manzari, C., Bruno, S., Visci, G., Defazio, G., D'Erchia, A.M., Filomena, E., Maio, D., Minelli, M., Vergallo, I., Minelli, M. & Pesole, G. 2022, "Natural and after colon washing fecal samples: the two sides of the coin for investigating the human gut microbiome", *Scientific Reports*, vol. 12, no. 1. *Equal contribution. IF 4.996;
2. Marzano, M., Calasso, M., Caponio, G.R., Celano, G., Fosso, B., De Palma, D., Vacca, M., Notario, E., Pesole, G., De Leo, F. & De Angelis, M. 2022, "Extension of the shelf-life of fresh pasta using modified atmosphere packaging and bioprotective cultures", *Frontiers in Microbiology*, vol. 13. IF 6.064;
3. Marzano, M.*, Fosso, B.*, Colliva, C., Notario, E., Passeri, D., Intranuovo, M., Gioiello, A., Adorini, L., Pesole, G., Pellicciari, R., Moschetta, A. & Gadaleta, R.M. 2022, "Farnesoid X receptor activation by the novel agonist TC-100 (3 α , 7 α , 11 β -Trihydroxy-6 α -ethyl-5 β -cholan-24-oic Acid) preserves the intestinal barrier integrity and promotes intestinal microbial reshaping in a mouse model of obstructed bile acid flow", *Biomedicine and Pharmacotherapy*, vol. 153. *Equal contribution. IF 7.419;
4. Pietrucci, D., Teofani, A., Milanese, M., Fosso, B., Putignani, L., Messina, F., Pesole, G., Desideri, A. & Chillemi, G. 2022, "Machine Learning Data Analysis Highlights the Role of Parasutterella and Alloprevotella in Autism Spectrum Disorders", *Biomedicines*, vol. 10, no. 8. IF 4.757;
5. Ravegnini, G., Fosso, B., Ricci, R., Gorini, F., Turrone, S., Serrano, C., Pilco-Janeta, D.F., Zhang, Q., Zanotti, F., De Robertis, M., Nannini, M., Pantaleo, M., Hrelia, P. & Angelini, S. 2022, "Analysis of microbiome in gastrointestinal stromal tumors: Looking for different players in tumorigenesis and novel therapeutic options", *Cancer Science*, vol. 113, no. 8, pp. 2590-2599. IF 6.518.

ARTICOLI SOTTOMESSI ED IN FASE DI REVISIONE

1. Inter-comparison of marine microbiome sampling protocols. ISME Communications. Francisco Pascoal, Maria Tomasino, Roberta Piredda, Grazia Quero, Professor Luís Torgo, Julie Poulain, Pierre Galand, Professor Jed Fuhrman, Alex Mitchell, Tinkara Tinta, Timotej Dermastia, Antonio Fernandez-Guerra, Alessano Vezzi, Ramiro Logares, Francesca Malfatti, Hisashi Endo, Anna Maria Dąbrowska, Fabio De Pascale, Pablo Sanchez, Nicolas Henry, Bruno Fosso, Bryan Wilson, Stepan Toshchakov, Gregory Ferrant, Ico Grigorov, FABIO ROCHA, Roigo Costa, Stéphane Pesant and Catarina Magalhães;

2. Hippocampus guttulatus diet based on DNA metabarcoding. *Frontiers In Marine Science*. Tamara Lazic, Bruno Fosso, Bachir Balech, Giuseppe Corriero, Michele Gristina, Marinella Marzano, Graziano Pesole, Monica Santamaria and Cataldo Pierri;
3. Chicken caecal enterotypes in indigenous Kadaknath and commercial Cobb chicken lines are associated with *Campylobacter* abundance and influenced by farming practices. *Microbiome*. Melanie C Hay ,Ankit T Hinsu ,Prakash G Koringa ,Ramesh J Pandit ,Po-Yu Liu ,Mithil J Parekh ,Subhash J Jakhesara ,Xiaoxai Dai ,Mattheo. Crotta ,Bruno Fosso ,Georgina Limon ,Javier Guitian ,Fiona M Tomley ,Dong Xia ,Androniki Psifidi ,Chaitanya G Joshi ,Damer P Blake;
4. Extension of the shelf-life of pizza base and focaccia bakery products using bio-protective cultures and type-III sourdough. *LWT - Food Science and Technology*. Maria Calasso, Marinella Marzano, Giusy Rita Caponio, Giuseppe Celano, Bruno Fosso, Domenico De Palma, Mirco Vacca, Elisabetta Notario, Graziano Pesole, Maria De Angelis and Francesca De Leo;

PARTECIPAZIONE A CONVEGNI NAZIONALI ED INTERNAZIONALI

1. ***Target discovery for unmet medical needs and precision/personalized medicine.*** Roma, 4-5 Aprile 2022, CNR. Machine Learning approaches for the investigation of the human microbiome. Presentazione Orale.

PARTECIPAZIONE A PROGETTI DI RICERCA APPROVATI

1. **DARE (DigitAl lifelong pREvention)**. Piano di investimenti complementari al PNRR. Task leader attività 4.6;
2. **ElixirNextGenIT**. Rafforzamento e creazione di Infrastrutture di Ricerca nell'ambito del PNRR. Task leader attività 4.7;
3. **Centro Nazionale 3 "Sviluppo di terapia genica e farmaci con tecnologia a RNA"**. Spoke 7 - Biocomputing. Task leader attività 7.1.1.

PROGETTI DI RICERCA SOTTOMESSI

1. **ML-based investigation of exome variants to inspect the phenotypic heterogeneity of Facioscapulohumeral muscular dystrophy.** PRIN 2022. Responsabile Unità di Progetto.
2. **Harnessing machine learning to unravel the molecular basis of sporadic Parkinson's Disease in human brain organoids.** PRIN 2022 PNRR. Co-PI e Responsabile Unità di Progetto.
3. **Very High Throughput Processing, Analysis and Diagnostic System (VHTDS).** Accordi per l'Innovazione – MISE.

ATTIVITÀ DI REVISIONE PER RIVISTE SCIENTIFICHE

- *Genes*
- *BMC Cancer*

15/02/2022 – 14/02/2023

- *BMC Genomics (2 papers)*
- *Journal of Personalized Medicine*
- *Bioinformatics*
- *Scientific Reports*
- *Frontiers in Microbiology*
- *Frontiers in Marine Science*

ATTIVITÀ GESTIONALE

1. Componente di commissione di laurea per il CdL Scienze Biosanitarie del 19 ottobre 2022 e 19/01/2023;
2. Componente del Collegio dei docenti del Dottorato di Ricerca in "BIOSCIENZE E BIOTECNOLOGIE" (37°, 38° Ciclo);
3. Partecipazione alle sedute del Consiglio del Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica, dell'Università degli studi di Bari dell'anno 2022;
4. Partecipazione alle sedute del Consiglio del Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente, dell'Università degli studi di Bari dell'anno 2023.

ATTIVITÀ TERZA MISSIONE

1. Partecipazione al collettivo di ricercatori [FuturoINAREA](#), che raccoglie giovani ricercatori Universitari e del CNR, costituitosi nel 2019 presso l'Area della Ricerca del CNR di Bari, con lo scopo di promuovere il networking tra giovani ricercatori e la diffusione delle loro attività di ricerca.
2. Intervista per la rete televisiva TELENORBA per la diffusione dei risultati ottenuti con il lavoro pubblicato sulla rivista *Frontiers in Microbiology*, circa l'incremento della shelf-life della pasta fresca. [LINK](#);
3. Intervista per il programma radiofonico *Smart City* di Radio24 per la diffusione dei risultati ottenuti con il lavoro pubblicato sulla rivista *Frontiers in Microbiology*, circa l'incremento della shelf-life della pasta fresca. [LINK](#);

ATTIVITÀ DIDATTICA

INSEGNAMENTI ANNO ACCADEMICO 2022/2023

1. Docente del corso di "Bioinformatica ed Analisi Funzionale del Genoma" (BIO/11; 2 CFU), 48 ore di laboratorio in compresenza, Corso di laurea in BIOTECNOLOGIE MEDICHE E MEDICINA MOLECOLARE, Dip. Bioscienze, Biotecnologie ed Ambiente;
2. Docente del corso di "Bioinformatica e Genomica Comparata" (BIO/11; 1 CFU), 12 ore di laboratorio in compresenza, Corso di laurea in BIOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE, Dip. Bioscienze, Biotecnologie ed Ambiente.

COMPONENTE COMMISSIONI D'ESAME

15/02/2022 – 14/02/2023

1. Componente commissione di esame in "Bioinformatica ed Analisi Funzionale del Genoma", Corso di Laurea in BIOTECNOLOGIE MEDICHE E MEDICINA MOLECOLARE;
2. Componente commissione di esame in "Bioinformatica ed Analisi del Genoma", Corso di Laurea in BIOTECNOLOGIE PER LA QUALITÀ E LA SICUREZZA DELL'ALIMENTAZIONE;
3. Componente commissione di esame in "Biologia Molecolare Avanzata Integrato con Bioinformatica", Corso di Laurea in SCIENZE BIOSANITARIE;

TESI DI LAUREA

1. Correlatore di tesi: "Implementing marine mammals reads recovery in vertebrate metabarcoding analysis: the study case of Maldives, an open-air lab of diversity". Relatore: Elena Agnese Valsecchi. Corso di Laurea Magistrale in Scienze Marine. Università degli Studi di Milano – Bicocca.
2. Correlatore di Tesi "Development of a bioinformatic workflow for DNA-Metabarcoding analysis by using a multi-target approach". Relatore: Prof. Graziano Pesole. Corso di Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche e Medicina Molecolare. Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

Bari, 28/02/2023

Dott. Bruno Fosso



Università degli Studi di Bari Aldo Moro
Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente

Relazione tecnico scientifica – I° anno

Ricercatore: Pierri Cataldo

Posizione: RTD-B

Matricola: 010204

e-mail: cataldo.pierri@uniba.it

PEC: cataldo.pierri@pec.it

Settore concorsuale: 05/B1 Zoologia e antropologia

Settore scientifico-disciplinare: BIO/05 - Zoologia

Data di assunzione: 16-02-2022

Periodo di riferimento 2022-2023 (al 15/02/2022)

In possesso di ASN per la seconda fascia della classe di concorso 05/B1

Membro del comitato scientifico di Marevivo

ATTIVITÀ DI RICERCA SVOLTA

Sperimentazione di metodiche di biorimediazione mediante filtratori

Dinamica di popolazione e struttura delle comunità fouling

Studi su specie di interesse conservazionistico in ambienti lagunari

Censimento e studio delle biocostruzioni marine pugliesi

Studi su specie aliene ed invasive Studi su specie aliene ed invasive

Struttura di comunità biologiche associate ai sedimenti di ambienti lagunari

LAVORI SCIENTIFICI PUBBLICATI DURANTE IL PRIMO ANNO

- 1) Pierri C., Lazic T., Gristina M., Corriero G., Sinopoli M. 2022. Large-Scale Distribution of the European Seahorses (*Hippocampus Rafinesque*, 1810): A Systematic Review. *Biology* 2022, 11, 325.
- 2) Lapietra I., Lisco S., Mastronuzzi G., Milli S., Pierri C., Sabatier F., Scardino G., Moretti M. 2022. Morpho-sedimentary dynamics of Torre Guaceto beach (Southern Adriatic Sea, Italy). *J. Earth Syst. Sci.* (2022) 131:64
- 3) Arduini D., Borghese J., Gravina M.F., Trani R., Longo C., Pierri C., Giangrande A. 2022. Biofouling Role in Mariculture Environment Restoration: An Example in the Mar Grande of Taranto (Mediterranean Sea). *Front. Mar. Sci.* 9:842616
- 4) Giangrande A., Licciano M., Arduini D., Borghese J., Pierri C., Trani R., Longo C., Petrocelli A., Ricci P., Alabiso G., et al. 2022. An Integrated Monitoring Approach to the Evaluation of the Environmental Impact of an Inshore Mariculture Plant (Mar Grande of Taranto, Ionian Sea). *Biology* 2022, 11, 617
- 5) Longo C., Pierri C., Mercurio M., Trani R., Cardone F., Carbonara P., Alfonso S., Stabili L. 2022. Bioremediation Capabilities of *Hymeniacidon perlevis* (Porifera, Demospongiae) in a Land-Based Experimental Fish Farm. *J. Mar. Sci. Eng.* 2022, 10, 874.
- 6) Cardone F, Corriero G, Longo C, Pierri C, Gimenez G, Gravina MF, Giangrande A, Lisco S, Moretti M, De Giosa F, Mercurio M and Marzano CN (2022) A system of marine animal bioconstructions in the mesophotic zone along the Southeastern Italian coast. *Front. Mar. Sci.* 9:948836
- 7) Gimenez G., Corriero G., Beqiraj S., Lazaj L., Lazic T., Longo C., Mercurio M., Nonnis Marzano C., Zuccaro M., Zuna V., Pierri C. 2022. Characterization of the coralligenous formations from the Marine Protected Area of Karaburun-Sazan, Albania. *J. Mar. Sci. Eng.* 10, 1458
- 8) Aguilo-Arce J.; Ferriol P.; Trani R.; Puthod P.; Pierri C.; Longo C. 2023. Sponges as Emerging By-Product of Integrated Multitrophic Aquaculture (IMTA). *J. Mar. Sci. Eng.* 2023
- 9) Lisco, S., Lazic, T., Pierri, C., Mele, D., de Luca A., Moretti M. 2023. Analysis of the *Sabellaria spinulosa* Bioconstruction Growth in a Laboratory. *J. Mar. Sci. Eng.* 2023,
- 10) Mercurio M., Longo C., Pierri C., Cardone F., Corriero G., Lazic T., Zupa W., Carbonara P. 2023. Life-cycle traits in the demosponge *Hymeniacidon perlevis* in a land-based fish farm. *PeerJ* 11:e14685

ATTIVITÀ DIDATTICA

- 1) Docente per il corso “Metodologie Didattiche in Biologia” del corso di Laurea Magistrale in Biologia Ambientale di questo dipartimento
- 2) Docente per il corso di “Zoologia applicata” del corso di Laurea in Biologia di questo dipartimento
- 3) Coordinatore e Docente per il corso di competenze trasversali “DIVERSITA' DELL'AMBIENTE MARINO: APPROCCIO ALLO STUDIO DELLE COMPONENTI BIOTICHE E ABIOTICHE” di questo dipartimento

RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

- 1) Coordinamento delle attività di ricerca per il monitoraggio delle popolazioni di cavallucci marini nel Mar Piccolo di Taranto, Università di Bari
- 2) Responsabile scientifico per il progetto CoBiSMaS “Conservazione della Biodiversità nelle Saline di Margherita di Savoia”, Azione 6.5.1 “Tutela dell’ambiente e promozione delle risorse naturali e culturali” dell’Azione VI “Interventi per la tutela e valorizzazione della biodiversità terrestre e marina” POR PUGLIA 2014/2010
- 3) Membro del Comitato scientifico del Museo di Zoologia Lidia Scalerà Liaci
- 4) Membro del comitato scientifico di Mare Vivo
- 5) Responsabile scientifico per il monitoraggio di specie ed habitat nel progetto “Studio della Biodiversità marina nel Mar Piccolo di Taranto” POR – POC PUGLIA 2014-2020

PARTECIPAZIONI A PROGETTI DI RICERCA

- 1) Progetto Life REMEDIA
- 2) Progetto Life DIOMEDEE Protection of seabirds and habitats in Tremiti (Diomedee) Islands and other Apulian SCI's through actions against IAS
- 3) Progetto CoBiSMaS, “INTERVENTI DI CONSERVAZIONE DELLA BIODIVERSITÀ NELLA SALINA DI MARGHERITA DI SAVOIA”, POR PUGLIA 2014-2020 – ASSE VI – AZIONE 6.5 – 6.5.1.
- 4) Progetto PEMAC "STRATEGIE GESTIONALI PER IL CORALLO ROSSO". Università di Bari Aldo Moro.
- 5) Attività nell’ambito della Marine Strategy, Modulo7: integrità degli habitat marini
- 6) Por Puglia 2014-2020. Studio della Biodiversità marina nel Mar Piccolo di Taranto
- 7) Progetto Horizon seeds ABCD

- 8) POR - POC Puglia 2014-2020. Rete Natura 2000: azioni di monitoraggio di habitat (*2250, *9210, *1120, *8330, *1170) e specie della Regione Puglia.

CONTRIBUTI SCIENTIFICI PRESENTATI A CONGRESSI

- 1) Gimenez G., **Pierri C.**, Coccia I., Longo C., Nonnis Marzano C., Mercurio M. Insights into the impact of marine litter on coralligenous structuring species in Apulia (Italy). IEEE International Workshop on Metrology for the Sea, Milazzo, Italy, October 3-5, 2022
- 2) Gimenez G., **Pierri C.**, Mercurio M., Longo C. Three-dimensional habitat-forming species in scleractinian mesophotic ecosystems along the Apulian coast (Italy). IEEE International Workshop on Metrology for the Sea, Milazzo, Italy, October 3-5, 2022
- 3) Lazic T., Nota A., Amoruso V., Tiralongo F., **Pierri C.**, Gristina M. Assessing seahorses' distribution along the Italian coasts through citizen science and social media platforms. IEEE International Workshop on Metrology for the Sea, Milazzo, Italy, October 3-5, 2022
- 4) Gristina M., **Pierri C.**, Lazic T., Palma J. Behavioral traits of captive short-snouted seahorse *Hippocampus hippocampus*, Linnaeus 1758. IEEE International Workshop on Metrology for the Sea, Milazzo, Italy, October 3-5, 2022
- 5) Lazic T., Fosso B., Corriero G., Belech B., Marzano M., Pesole G., Santamaria M., Pierri C. Assessment of *Hippocampus guttulatus* diet using DNA metabarcoding of faeces. IEEE International Workshop on Metrology for the Sea, Milazzo, Italy, October 3-5, 2022
- 6) Pierri C., Corriero G., Lazic T., Montanari M., Gristina M. Analysis on distribution of syngnathid species in confined Mediterranean areas: a literature review. IEEE International Workshop on Metrology for the Sea, Milazzo, Italy, October 3-5, 2022
- 7) Gimenez G., Pierri C., Cardone F., Nonnis Marzano C., Lisco S., Longo. Sponge fauna of euphotic and mesophotic biocostructions along the southeastern Italian coast. 15th International Coral Reef Symposium, Bremen, Germany, 3-8 July 2022.

ATTIVITÀ EDITORIALE

- 1) Associated Editor per la rivista Frontiers in Marine Science
- 2) Associated Editor per la rivista Journal of Marine Science
- 3) Editor per lo Special Issue "New Perspectives in Sustainable Aquaculture" per la rivista "Journal of

Marine Science and Engineering”

- 4) Editor per lo Special Issue “Biological Invasions in a Changing World, from
- 5) Biodiversity Assessment to Ecosystem Functions” per la rivista Diversity
- 6) Topic editor per la rivista Biodiversity.
- 7) Chairman per la special session 7.2 - Innovative Approaches for the Conservation Assessment of Syngnathids and other Sensitive Fish in a Changing World per il IEEE MetroSea 2022, Milazzo, Italy, October 3-5.

TERZA MISSIONE

Ha partecipato a numerosi programmi radiofonici e televisivi oltre che interviste (Radio Cittadella, Repubblica, Gazzetta del Mezzogiorno, Corriero del Giorno, etc.) su specie aliene, cavallucci marini, scogliera corallina pugliese.

Nell’ambito del progetto HORIZON SEEDS sta svolgendo didattica nelle scuole secondarie della provincia di Bari su tematiche legate a biodiversità ed Ambiente

DIARIO DELLE ATTIVITÀ

**Dipartimento di Dipartimento di Biologia
Anno Accademico 2021/22
Registro lezioni del docente PIERRI CATALDO**

Attività didattica

METODOLOGIE DIDATTICHE IN BIOLOGIA [063921]

Corso di studio: BIOLOGIA AMBIENTALE [8747]

Periodo di svolgimento: *Secondo Semestre*

Docente titolare del corso: PIERRI CATALDO matr. 010204

Riepilogo registro docente:

PIERRI CATALDO matr. 010204

Docente interno - Ricercatori Legge 240/10 - t.det.

Stato registro docente: Stampato

Ore inserite: 32 ore

Ore previste dall'offerta didattica: 32 ore

Gruppi di studenti con i quali è stata svolta l'attività - ore per gruppo

- prevista per tutti gli studenti (senza gruppi associati) - 32 ore

Ore inserite per tipologia di attività

32 ore lezione :

- prevista per tutti gli studenti (senza gruppi associati) - 32 ore

**Dipartimento di Dipartimento di Biologia
Anno Accademico 2022/23
Registro lezioni del docente PIERRI CATALDO**

Attività didattica

ZOOLOGIA APPLICATA [009601]

Corso di studio: BIOLOGIA AMBIENTALE [8747]

Periodo di svolgimento: *Primo Semestre*

Docente titolare del corso: CORRIERO GIUSEPPE matr. 005023

Altri docenti del corso: PIERRI CATALDO matr. 010204

Riepilogo registro docente:

PIERRI CATALDO matr. 010204

Docente interno - Ricercatori Legge 240/10 - t.det.

Stato registro docente: Confermato

Ore inserite: 69 ore

- di cui svolte da altri docenti: 2 ore
- di cui ore in compresenza: 32 ore
- docente/i con i quali è stata svolta un'attività in compresenza: CORRIERO GIUSEPPE

Ore previste dall'offerta didattica: 32 ore

Gruppi di studenti con i quali è stata svolta l'attività - ore per gruppo

- prevista per tutti gli studenti (senza gruppi associati) - 69 ore

Ore inserite per tipologia di attività

19 ore esercitazione :

- prevista per tutti gli studenti (senza gruppi associati) - 19 ore

11 ore laboratorio :

- prevista per tutti gli studenti (senza gruppi associati) - 11 ore

32 ore lezione :

- prevista per tutti gli studenti (senza gruppi associati) - 32 ore

7 ore seminario :

- prevista per tutti gli studenti (senza gruppi associati) - 7 ore

Osservazioni:

Dipartimento di TUTTE LE FACOLTA
Anno Accademico 2021/22
Registro lezioni del docente PIERRI CATALDO

Attività didattica

COMPETENZE TRASVERSALI # (BIO) DIVERSITA' DELL'AMBIENTE MARINO: APPROCCIO ALLO STUDIO DELLE COMPONENTI BIOTICHE E ABIOTICHE [A002208]

Corso di studio: COMPETENZE TRASVERSALI 2021/2022 [CT2021]

Periodo di svolgimento: *Ciclo Annuale Unico*

Docente titolare del corso: LONGO CATERINA matr. 007578

Altri docenti del corso: PIERRI CATALDO matr. 010204

Riepilogo registro docente:

PIERRI CATALDO matr. 010204

Docente interno - Ricercatori Legge 240/10 - t.det.

Stato registro docente: Confermato

Ore inserite: 16 ore

- di cui ore in compresenza: 16 ore
- docente/i con i quali è stata svolta un'attività in compresenza: LONGO CATERINA

Ore previste dall'offerta didattica: 16 ore

Gruppi di studenti con i quali è stata svolta l'attività - ore per gruppo

- prevista per tutti gli studenti (senza gruppi associati) - 16 ore

Ore inserite per tipologia di attività

2 ore esercitazione :

- prevista per tutti gli studenti (senza gruppi associati) - 2 ore

14 ore lezione :

- prevista per tutti gli studenti (senza gruppi associati) - 14 ore

Osservazioni:

1103	Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente (Dbba)			
Materia	Corso		Facoltà	Classe
A002208	COMPETENZE TRASVERSALI - (BIO) DIVERSITA' DELL'AMBIENTE MARINO: APPROCCIO ALLO STUDIO DELLE COMPONENTI BIOTICHE E ABIOTICHE	CT2021	COMPETENZE TRASVERSALI 2021/2022	999
063921	METODOLOGIE DIDATTICHE IN BIOLOGIA	8747	BIOLOGIA AMBIENTALE	1103 LM-6
009601	ZOOLOGIA APPLICATA	8747	BIOLOGIA AMBIENTALE	1103 LM-6

	Didattica Frontale	Altro	Assistenza tesi (laurea, dottorato)	didattica aggiuntiva	Didattica svolta all'estero	Esami (profitto, laurea, dottorato)	Esoneri	Partecipazioni Organi Collegiali	Preparazione lezione frontale	Progettazione corso on-line	Ricevimento studenti	Tutorato, orientamento, LLP/ERASMUS	Tot.
settembre 2021	0:00	69:00	23:00	0:00	0:00	0:00	0:00	6:00	2:00	0:00	1:00	0:00	101:00
ottobre 2021	30:00	60:00	12:00	0:00	0:00	6:00	0:00	9:00	8:00	3:00	0:00	0:00	128:00
novembre 2021	22:00	60:00	18:00	0:00	0:00	2:00	0:00	4:00	1:00	0:00	1:00	0:00	108:00
dicembre 2021	2:00	69:00	20:00	0:00	0:00	0:00	0:00	3:00	0:00	0:00	0:00	0:00	94:00
gennaio 2022	0:00	62:00	22:00	0:00	0:00	2:00	0:00	0:00	0:00	0:00	1:00	0:00	87:00
febbraio 2022	0:00	82:00	30:00	0:00	0:00	2:00	0:00	3:00	0:00	0:00	0:00	0:00	117:00
marzo 2022	3:00	143:00	28:00	3:00	0:00	2:00	0:00	5:00	6:00	0:00	1:00	0:00	191:00
aprile 2022	9:00	133:00	12:00	0:00	0:00	1:30	0:00	0:00	6:00	0:00	0:00	0:00	161:30
maggio 2022	24:00	135:00	18:00	12:00	0:00	1:00	0:00	3:00	2:00	0:00	0:00	0:00	195:00
giugno 2022	12:00	143:00	19:00	12:00	0:00	1:30	0:00	2:00	0:00	0:00	0:00	0:00	189:30
luglio 2022	0:00	107:00	16:30	0:00	0:00	7:00	0:00	10:00	0:00	0:00	3:00	0:00	143:30
agosto 2022	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00
	102:00	1063:00	218:30	27:00	0:00	25:00	0:00	45:00	25:00	3:00	7:00	0:00	1515:30

1103 Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente (Dbba)					
Materia	Corso			Facoltà	Classe
063921	METODOLOGIE DIDATTICHE IN BIOLOGIA	8747	BIOLOGIA AMBIENTALE	1103	LM-6
009601	ZOOLOGIA APPLICATA	8747	BIOLOGIA AMBIENTALE	1103	LM-6

	Didattica Frontale	Altro	Assistenza tesi (laurea, dottorato)	didattica aggiuntiva	Didattica svolta all'estero	Esami (profitto, laurea, dottorato)	Esoneri	Partecipazioni Organi Collegiali	Preparazione lezione frontale	Progettazione corso on-line	Ricevimento studenti orientamento, LLP/ERASMUS	Tutorato,	Tot.
settembre 2022	0:00	114:00	27:00	0:00	0:00	3:00	0:00	6:00	2:00	0:00	2:00	0:00	154:00
ottobre 2022	12:00	124:00	31:00	0:00	0:00	1:00	0:00	3:00	0:00	0:00	0:00	0:00	171:00
novembre 2022	16:00	99:00	36:00	0:00	0:00	0:00	0:00	2:00	0:00	0:00	0:00	0:00	153:00
dicembre 2022	15:00	84:00	18:00	0:00	0:00	3:00	0:00	1:00	0:00	0:00	0:00	0:00	121:00
gennaio 2023	24:00	71:00	15:00	8:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	1:00	0:00	119:00
febbraio 2023	0:00	118:00	32:00	4:00	0:00	0:00	0:00	4:30	0:00	0:00	0:00	0:00	158:30
marzo 2023	0:00	4:00	4:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	8:00
aprile 2023	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00
maggio 2023	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00
giugno 2023	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00
luglio 2023	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00
agosto 2023	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00	0:00
	67:00	614:00	163:00	12:00	0:00	7:00	0:00	16:30	2:00	0:00	3:00	0:00	884:30

Bari 20 febbraio 2023



Digita qui il testo



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO

DIPARTIMENTO DI
BIOSCIENZE, BIOTECNOLOGIE E BIOFARMACEUTICA

Allegato I al Verbale del CdD del 21 marzo 2023

Relazione Tecnico-Scientifica Dott.ssa Tiziana Latronico/ Attività II anno

**RELAZIONE TECNICO-SCIENTIFICA
SULL'ATTIVITA' di RICERCA e DIDATTICA
svolta dalla Dott.ssa Tiziana Latronico
RTD, Legge 240/10, Art.24 c.3, lett. b)
SSD: BIO/10 BIOCHIMICA**

Periodo di riferimento: 28/12/2021 – 27/12/2022

ATTIVITA' di RICERCA

Durante il II anno di attività da Ricercatore a Tempo Determinato di tipo b) del SSD BIO/10 Biochimica presso il Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente (ex Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica) dell'Università degli Studi di Bari "Aldo Moro" ho focalizzato la mia attenzione sulle seguenti attività di ricerca:

Valutazione degli effetti biochimici implicati nella neurotossicità indotta dal piombo in ratti esposti durante e dopo la gravidanza.

Tra i metalli pesanti, il piombo (Pb) risulta essere altamente tossico per l'uomo anche a basse dosi (Balali-Mood et al., 2021; Flora et al., 2012). Il piombo è un agente tossico che, in generale, colpisce tutti gli apparati ma è particolarmente pericoloso per il cervello (Jedrychowski et al., 2009).

Durante lo sviluppo fetale e l'allattamento l'esposizione a tale metallo può determinare gravi danni al sistema nervoso centrale (SNC). Il Pb assunto con la dieta dalla madre viene trasferito al feto attraverso la placenta e al neonato attraverso il latte materno e, data la sua capacità di attraversare la barriera ematoencefalica (BBB) (Ramírez Ortega et al., 2021), può raggiungere il SNC inducendo neurotossicità (Sanders et al., 2009; Patriarca et al., 2000; Jarup, 2003). L'esposizione infantile al piombo è stata implicata nella disfunzione cognitiva durante i primi anni di vita (Shah-Kulkarni et al., 2016). Evidenze sperimentali indicano che l'esposizione cronica può predisporre a malattie neurodegenerative caratteristiche dell'invecchiamento quali il morbo di Parkinson (Mdp) e la Malattia di Alzheimer (AD) (Reuben A., 2018; Ball et al., 2019). Sebbene i meccanismi mediante cui il Pb determina neurotossicità siano stati ampiamente indagati non sono del tutto noti (Virgolini e Aschner, 2021). Numerosi studi *in vivo* ed *in vitro* hanno evidenziato che il Pb agisce sul SNC compromettendo la sostanza bianca e alterando la formazione della guaina mielinica a causa di effetti diretti sugli oligodendrociti, cellule coinvolti nella formazione della guaina mielinica (Lidsky e Schneider, 2003; Blecker et al., 2007). Prove sperimentali indicano che il Pb può anche causare effetti neurotossici indiretti. In effetti, è stato dimostrato che l'eccessiva esposizione a questo metallo può aumentare la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) (Sharma et al., 2014) che possono danneggiare la guaina mielinica attraverso la perossidazione lipidica e la degenerazione degli oligodendrociti (Chia et al., 1983; Griot et al., 1990). Il piombo, inoltre, può alterare l'integrità della materia bianca attraverso cambiamenti nella composizione delle proteine della mielina (Dabrowska-Buta et al. 2008). I meccanismi alla base di tali alterazioni potrebbero essere dovuti alla capacità del piombo di attivare direttamente, o attraverso la produzione di ROS, fattori di trascrizione coinvolti nella regolazione dell'espressione genica di molti citochine pro-infiammatorie e fattori neurotossici incluse le proteinasi (Virgolini e Aschner, 2021). Pertanto in tale studio usando un modello *in vivo*, rappresentato da ratti *Wistar*

intossicati con Pb, è stato valutato se l'esposizione pre e postnatale al Pb possa provocare cambiamenti nel pattern proteico della mielina del SNC e l'induzione di proteinasi associate alla mielina.

In tale studio a ratte *Wistar* è stata fatta assumere una soluzione di acetato di piombo durante la gestazione e l'allattamento. Dopo lo svezzamento, a 21 giorni dalla nascita (PND 21), i ratti nati da madri intossicate con Pb hanno continuato il trattamento con il metallo. I ratti sono stati sacrificati al 35^{esimo} (PND 35), e 56^{esimo} (PND 56), giorno d'età e i cervelli sono stati sottoposti a purificazione della mielina ed estrazione di proteinasi associate alla mielina.

Utilizzando un noto sistema ossidativo *in vitro*, in grado di indurre la produzione di ROS (Bongarzone et al., 1995), è stato evidenziato che l'esposizione ai ROS della mielina purificata da ratti trattati con Pb rende le principali proteine della mielina più sensibili alla degradazione rispetto alle proteine della mielina da ratti non trattati. Supponendo, inoltre, che la degradazione delle proteine mieliniche possa essere dovuta all'azione di proteinasi associate alla mielina indotte dal piombo sono state estratte le proteinasi debolmente associate alla mielina mediante l'utilizzo di una soluzione salina ad alta forza ionica contenente NaCl.

L'analisi degli estratti cerebrali NaCl dei ratti trattati con Pb ha mostrato la presenza di una proteasi di 54 kDa i cui livelli sono incrementati nei ratti sacrificati al PND 56 rispetto a quelli sacrificati a PND 35 e correlati con la concentrazione di Pb rilevata nella mielina purificata. L'incubazione di tale estratto NaCl con la proteina basica della mielina (MBP), proteina importante nella formazione e mantenimento della struttura della membrana multilamellare, ha evidenziato la presenza di proteinasi in grado di degradazione l'MBP.

Questi risultati suggeriscono che l'esposizione al Pb durante l'infanzia può influenzare l'integrità della guaina mielinica, probabilmente attraverso l'induzione di proteinasi anti-mielinica e determinare una maggiore suscettibilità a sviluppare malattie neurologiche.

Valutazione dell'effetto della terapia con farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) su parametri biochimici, immunologici ed infiammatori in pazienti HCV e HIV/HCV.

Secondo l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), le epatiti virali rappresentano ancora oggi uno dei principali problemi di sanità pubblica a livello mondiale. L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è emerso come un importante patogeno opportunistico tra i pazienti affetti da HIV (Mastroianni et al., 2014) e sono circa sette milioni le persone in tutto il mondo che presentano entrambe le infezioni (HIV/HCV).

Nei pazienti HIV/HCV la persistenza dell'HCV è più comune che nei pazienti con la sola infezione dell'HCV (mHCV), probabilmente a causa di una disfunzione del sistema immunitario adattativo ed innato indotta dall'HIV. In questo contesto, l'infezione cronica da HCV è caratterizzata da un alto rischio di danno

progressivo al fegato che porta a fibrosi, cirrosi, insufficienza epatica ed infine carcinoma epatocellulare (Debs et al. 2016). Sebbene non siano ben chiare le cause della progressione accelerata della fibrosi epatica nei pazienti coinfecti HIV/HCV, è ben noto che l'infiammazione cronica gioca un ruolo critico nel danno epatico mediato da HCV (Mastroianni et al. 2014, Hammam et al. 2012). L'infezione da HCV induce l'espressione di citochine infiammatorie e chemochine che portano al reclutamento di cellule infiammatorie che si infiltrano nel fegato, tra cui natural killer (NK), cellule NKT, cellule T regolatorie, monociti/macrofagi, cellule dendritiche (DC) e cellule T CD4+ e CD8+. (Mastroianni et al. 2014, Hammam et al. 2012, Dolganiuc et al. 2007, Losikoff et al. 2012).

Dopo oltre un decennio, in cui l'unica terapia per l'epatite C disponibile era quella basata esclusivamente sulla combinazione di interferone alfa pegilato (IFN) e ribavirina (RBV), negli ultimi anni si è assistito ad una vera e propria rivoluzione per la cura di questa patologia. L'introduzione nella pratica clinica di farmaci con azione antivirale diretta (DAA) ha portato ad un miglioramento della risposta virologica sostenuta (SVR) fino al 95-100% dei soggetti trattati, compresi quelli con HIV/HCV (Collins et al. 2017, Naggie et al. 2015). È stato evidenziato che l'alto tasso di clearance virale tra i pazienti monoinfecti e coinfecti è indipendente dalla precedente esperienza di trattamento e dalla presenza di cirrosi (Osinusi et al. 2015, Sulkowski et al. 2015)

Data tale premessa la ricerca svolta in questa parte di attività, condotta in collaborazione con il gruppo di ricerca del Prof. Claudio M. Mastroianni, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università "La Sapienza" di Roma, ha riguardato uno studio longitudinale volto ad identificare le variazioni dei livelli delle cellule immunitarie e dei marcatori solubili di infiammatori in una coorte di pazienti con HCV (mHCV) e coinfectati con HIV trattati (HIV/HCV) con DAA. In particolare sono stati dosati i livelli plasmatici di cellule T CD4+ e CD8+ attivate, sottoinsiemi di monociti e cellule dendritiche, i fattori solubili interferone-inducibile protein-10 (IP-10), sCD163 e sCD14. Sono stati, inoltre, analizzati i livelli plasmatici della metalloproteinasi di matrice (MMP)-2, che svolge un ruolo chiave durante i processi infiammatori nell'infezione virale ed è stato dimostrato essere implicata nella fibrogenesi epatica. Tali analisi sono state condotte prima dell'inizio della terapia e dopo 12 settimane (SVR12) di terapia.

I risultati di questo studio hanno evidenziato che nei pazienti mHCV alcune alterazioni persistono anche dopo la terapia, come ad esempio una up-regolazione delle cellule T CD8+ attivate, dei livelli del fattore sCD163 e della MMP-2, mentre i livelli dei monociti intermedi e dell'IP-10, che erano aumentati al basale, si sono normalizzati dopo il trattamento con DAA. Nei soggetti HIV/HCV dopo l'eradicazione dell'HCV si è osservato una down regolazione delle cellule T CD8+ attivate, dei livelli plasmatici dei fattori solubili sCD163 e sCD14 ed un aumento delle cellule dendritiche pDC e mDC, suggerendo un ruolo fondamentale della replicazione dell'HCV nell'attivazione immunitaria persistente nonostante il controllo della replicazione dell'HIV. Al contrario, le cellule T CD4 + attivate, i livelli di IP-10 e MMP-2 risultano invariate dal trattamento e permangono elevati rispetto agli HD (donatori sani).

Tutti questi i risultati suggeriscono che le differenze immunologiche che persistono in entrambi i gruppi nonostante l'eradicazione dell'HCV potrebbero essere dovute allo stato fibrotico avanzato nei pazienti mHCV e alla continua replicazione dell'HIV nei pazienti HIV/HCV nonostante la terapia antiretrovirale.

La persistenza dell'attivazione immunitaria dopo l'eradicazione dell'HCV sia nei pazienti mHCV che in quelli HIV/HCV potrebbe avere importanti implicazioni cliniche in termini di monitoraggio delle malattie d'organo immuno-mediate associate alle infezioni da HCV e HIV.

Un follow-up più lungo e una coorte più ampia di pazienti potrebbero aiutare a chiarire se l'infiammazione si risolve nel tempo o persiste dopo l'eradicazione dell'HCV.

Effetto della somministrazione orale di nucleotidi su parametri biochimici, risposta immunitaria e sviluppo della mucosa intestinale in vitelli alimentati con dieta arricchita di nucleotidi.

Il colostro detto anche "primo latte" o "latte immaturo" rappresenta il primo latte prodotto da un individuo nel post partum e assunto dal neonato. Il colostro non rappresenta solo un alimento nutrizionale, infatti, la presenza di anticorpi, vitamine e fattori di crescita lo rende un vero e proprio alimento naturale con proprietà biologiche. Nei primi giorni di vita, infatti, le esigenze immunitarie sono garantite dall'ingestione e dall'assorbimento delle immunoglobuline presente nel colostro conferendo una protezione passiva nei confronti delle malattie infettive. (Atyeo and Alter, 2021). Diversi studi condotti sia nell'uomo che nell'animale hanno evidenziato la capacità del colostro, assunto nell'immediato post partum, di contribuire a ridurre il rischio per il neonato di contrarre gastroenteriti di varia natura. Il colostro non è solo fonte di micronutrienti ma anche di sostanze non nutritive tra cui nucleotidi che sono presenti in piccole quantità nel "latte maturo" (Polidori et al 2022, Schlimme et al. 2000). La richiesta di nucleotidi è particolarmente elevata in condizioni di stress o durante la crescita (Stein e Kil, 2006). I nucleotidi sono coinvolti in diversi processi biologici tra cui la codificazione e la decodificazione di informazioni genetiche, regolazione di numerosi processi biochimici. Questo rappresenta il motivo per il quale i nucleotidi sono utilizzati come additivi nelle formule di latte artificiale per neonati (Chaudhari and Fanion, 2008).

Negli ultimi anni la somministrazione di nucleotidi ha suscitato l'interesse anche nell'ambito zootecnologico sul loro utilizzo come additivi per mangimi nelle diete degli animali.

Sulla base di tali premesse l'obiettivo di questo studio, condotto in collaborazione con il gruppo di ricerca del Prof. Pasquale De Palo, Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Bari, è stato valutare gli effetti della somministrazione orale di nucleotidi nei vitelli su parametri biochimici sierici, biomarcatori dello stress ossidativo, risposte immunitarie, morfologia intestinale e prestazioni di crescita. In tale studio sono stati selezionati 40 vitelli maschi appartenenti alla razza Frisona. I vitelli sono stati divisi in due gruppi: gruppo alimentato una volta al giorno dalla nascita fino al 25 giorno con additivi contenenti nucleotidi (NG) e un gruppo di controllo (NC) rappresentato da animali non alimentati con additivi.

I campioni di sangue sono stati raccolti da ciascun vitello subito dopo la nascita, prima della prima somministrazione di colostro, al terzo giorno, settimo e quindicesimo giorno di vita e al venticinquesimo giorno di vita prima della macellazione.

I risultati di tale studio hanno evidenziato che la somministrazione dei nucleotidi ai vitelli aumenta, nel plasma e nel fegato, l'attività degli enzimi antiossidanti superossido dismutasi (SOD) e glutatione perossidasi (GPX) e contrasta nelle cellule mononucleate del sangue periferico la produzione delle specie reattive indotta dal trattamento in vitro con perossido di idrogeno. L'integrazione di nucleotidi nel mangime, inoltre, è in grado di accelerare la crescita e la maturazione delle cellule dell'epitelio intestinale, come dimostrato dall'aumento della sintesi delle proteine della mucosa, del DNA e dell'altezza dei villi nel piccolo intestino.

I risultati di questo studio hanno evidenziato che la somministrazione di nucleotidi per via orale stimola i meccanismi di difesa antiossidante e possono contrastare l'elevata prevalenza di mortalità e morbilità dopo la nascita.

PARTECIPAZIONE A PROGETTI DI RICERCA NAZIONALI

Bando competitivo di Ateneo per il finanziamento di progetti di ricerca "Horizon Europe Seeds". Titolo: "BIOMarkers for Alzheimer's Disease: early diagnosis and therapeutic targets focused on mitochondrial derangement and inflammasome's activation" Acronimo: BIOMAD. Durata 18 mesi. Ruolo: Partecipante.

COLLABORAZIONE SCIENTIFICA CON GRUPPI DI RICERCA IN AMBITO NAZIONALE

-Prof. Claudio M. Mastroianni, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università "La Sapienza" di Roma

-Prof.ssa Maria Ciardi, Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive dell'Università "La Sapienza" di Roma

-Prof.ssa Mariella Barile, Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente

-Prof.ssa Lucia Curri e Prof.ssa Elisabetta Fanizza Dipartimento di Chimica, Università degli studi di Bari-Dr. Nicoletta Depalo del CNR-IPCF (Istituto per i Processi Chimico Fisici) di Bari

-Prof. Rocco Rossano, Dipartimento di Biologia D.B.A.F., Università degli Studi della Basilicata, Potenza

-Prof. Marco Catto e Prof. Leonardo Pisani, Dipartimento di Farmacia - Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Bari

-Prof Pasquale De Palo, Dipartimento di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Bari

PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE prodotte nell'anno di riferimento:

1. **Latronico T***, Fasano A, Fanelli M, Ceci E, Di Nunno M, Branà MT, Milella S, Casalino E, Liuzzi GM. Lead exposure of rats during and after pregnancy induces anti-myelin proteolytic activity: a potential mechanism for lead-induced neurotoxicity. *Toxicology*. 2022;472:153179. doi: 10.1016/j.tox.2022.153179.
2. Zingaropoli MA, Iannetta M, Piermatteo L, Pasculli P, **Latronico T**, Mazzuti L, Campogiani L, Duca L, Ferraguti G, De Michele M, Galardo G, Pugliese F, Antonelli G, Andreoni M, Sarmati L, Lichtner M, Turriziani O, Ceccherini-Silberstein F, Liuzzi GM, Mastroianni CM, Ciardi MR. *Cells*. Neuro-Axonal Damage and Alteration of Blood-Brain Barrier Integrity in COVID-19 Patients. 2022;11:2480. doi: 10.3390/cells11162480.
3. Petraglia T, **Latronico T**, Liuzzi GM, Fanigliulo A, Crescenzi A, Rossano R. Edible Mushrooms as Source of Fibrin(ogen)olytic Enzymes: Comparison between Four Cultivated Species. *Molecules*. 2022;27:8145. doi: 10.3390/molecules27238145.
4. Rullo M, Cipolloni M, Catto M, Colliva C, Miniero DV, **Latronico T**, de Candia M, Benicchi T, Linusson A, Giacchè N, Altomare CD, Pisani L. Probing Fluorinated Motifs onto Dual AChE-MAO B Inhibitors: Rational Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Early-ADME Studies. *J Med Chem*. 2022;65:3962-3977. doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c01784.
5. Zuccalà P, **Latronico T***, Marocco R, Savinelli S, Vita S, Mengoni F, Tieghi T, Borgo C, Kertusha B, Carraro A, D'Ettore G, Vullo V, Mastroianni CM, Liuzzi GM, Lichtner M. Longitudinal Assessment of Multiple Immunological and Inflammatory Parameters during Successful DAA Therapy in HCV Monoinfected and HIV/HCV Coinfected Subjects. *Int J Mol Sci*. 2022;23:11936. doi: 10.3390/ijms231911936
6. Dinardo FR, Maggiolino A, Martinello T, Liuzzi GM, Elia G, Zizzo N, **Latronico T**, Mastrangelo F, Dahl GE, De Palo P. Oral administration of nucleotides in calves: Effects on oxidative status, immune response, and intestinal mucosa development. *J Dairy Sci*. 2022;105:4393-4409. doi: 10.3168/jds.2021-20804. Epub 2022 Mar 2.
7. Tolomeo M, Chimienti G, Lanza M, Barbaro R, Nisco A, **Latronico T**, Leone P, Petrosillo G, Liuzzi GM, Ryder B, Inbar-Feigenberg M, Colella M, Lezza AMS, Olsen RKJ, Barile M. Retrograde response to mitochondrial dysfunctions associated to LOF variations in FLAD1 exon 2: unraveling the importance of RFVT2. *Free Radic Res*. 2022:1-15. doi: 10.1080/10715762.2022.2146501.
8. Gentile E, **Latronico T**, Corriero G, Marzano CN, Liuzzi GM. Intra-and interspecific variation in electrophoretic profiles of *Tethya* spp.: An integration to morfological classification system. 2022

IEEE International Workshop on Metrology for the Sea; Learning to Measure Sea Health Parameters, MetroSea 2022 - Proceedings, 2022, pp. 86–90

***Corresponding author**

ATTIVITÀ DI VALUTATORE INTERNAZIONALE

Attività di Referee per la rivista scientifica *Frontiers in Pharmacology*

Review Editor per *Frontiers in Neuroscience*: <https://loop.frontiersin.org/people/1581328/overview>

ATTIVITA' di GUEST-EDITOR nell'anno di riferimento

Special Issue "Therapeutic challenges in the treatment of neurological diseases" per la rivista "Current Medicinal Chemistry" (Bentham Science) (IF4.74).

<https://www.eurekaselect.com/journal/25/forthcoming-thematic-issues>

ATTIVITA' DIDATTICA

Insegnamenti

Titolare dell'insegnamento di "Scienze dell'alimentazione" (6 CFU, 60 ore lezioni frontali, canale O-Z) del Corso di laurea in Farmacia (LM-13), Dipartimento di Farmacia, Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

Titolare dell'insegnamento "Approfondimenti Biomedici 1, Biochimica Applicata allo Sport," corso di laurea magistrale in Scienze e Tecniche dello Sport (LM-68) (1 CFU, 10 ore lezioni frontali), Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

Titolare dell'insegnamento di "Biochimica", corso di laurea Magistrale in Bioinformatica – Percorso Biologico (6 CFU totali di cui 5 CFU 40 ore lezioni frontali e 1 CFU 12 ore di laboratorio)

Attività didattica integrativa

Espletamento di esercitazioni (8 ore) per l'insegnamento "di Biochimica ed Elementi di Enzimologia" del Corso di Laurea Triennale in Biotecnologie Industriali per lo Sviluppo Sostenibile, dell'Università degli Studi di Bari (titolare del corso: Prof.ssa Grazia Maria Liuzzi)

ATTIVITÀ COME CO-RELATORE TESI DI LAUREA E ELABORATI FINALI aa 2021/2022

Magistrale

-Titolo: Le metalloproteinasi di matrice e i loro inibitori tissutali quali biomarkers predittivi di severità clinica e fibrosi nei pazienti con Covid-19. Laureando: Giovanna Saracino Dott.ssa; Relatore: Prof.ssa Grazia Maria LIUZZI; Correlatore: Tiziana LATRONICO. Corso di Laurea Magistrale In Biotecnologie Mediche e Medicina Molecolare

Triennale

-Titolo: Induzione di attività proteolitiche associate alla mielina in ratti esposti a piombo durante e dopo la gestazione. Laureando: Sara Barbara; Relatore: Prof.ssa Grazia Maria LIUZZI; Correlatore: Dott.ssa Tiziana LATRONICO. Corso di Laurea Triennale In Scienze Ambientali. Tesi Sperimentale in Biochimica Ambientale

-Titolo: Determinazione dei livelli della SOD in estratti di cervelli di ratti trattati con piombo
Laureando: Claudia Barbara; Relatore: Prof.ssa Grazia Maria LIUZZI; Correlatore: Dott.ssa Tiziana LATRONICO; Corso di Laurea Triennale In Scienze Ambientali. Tesi Sperimentale in Biochimica Ambientale

Membro commissioni di esami di profitto

- Membro della commissione di esami di Biochimica ed Elementi di Enzimologia del Corso di Laurea Triennale in Biotecnologie Industriali per lo Sviluppo Sostenibile, dell'Università degli Studi di Bari;
- Membro della commissione di esami di Chimica Biologica e Biologia Molecolare del Corso di Laurea in Scienze Ambientali dell'Università degli Studi di Bari, sede di Taranto.

Membro commissioni di esami di laurea

Membro della commissione d'esame di laurea magistrale per il corso di laurea Magistrale in Scienze della Nutrizione per la Salute Umana e Biotecnologie Mediche e Medicina Molecolare

Attività didattica in corsi di orientamento e Terza Missione

18 Novembre 2022, Seminario per i Dottorati di ricerca in "«APPLIED BIOLOGY AND ENVIRONMENTAL SAFEGUARD» E «SCIENCES», Università degli Studi della Basilicata. "Biochemical characterization of nanoparticles for theranostic applications in neurological diseases"

PARTECIPAZIONE AD ORGANI COLLEGIALI

-Partecipazione alle sedute del Consiglio del Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica, Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

-Partecipazione al consiglio di Corso di Laurea Magistrale in Scienze e Tecniche dello Sport, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi (DETO), Università degli Studi di Bari Aldo Moro.

BARI, li
08/03/2023

FIRMA
Tiziana Latronico

POR PUGLIA FESR-FSE 2014 / 2020

Fondo Sociale Europeo

approvato con Decisione C(2015)5854 del 13/08/2015

"Research for Innovation (REFIN)"

Oggetto: POR Puglia 2014/2020 – Asse X – Azione 10.4. Research for Innovation – REFIN

Relazione tecnica di monitoraggio Il Anno

Nome e cognome del ricercatore: Roberta De Zio

Università: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Dipartimento: Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente
(Bioscienze, Biotecnologie e
Biofarmaceutica)

Titolo del progetto: CARATTERIZZAZIONE BIOFISICA E
FUNZIONALE DI GENI COINVOLTI IN
CARDIOMIOPATIE EREDO-FAMILIARI PER
LO SVILUPPO DI NUOVI SPECIFICI APPROCCI
DIAGNOSTICI E TERAPEUTICI

Codice Pratica 6F34D1BF

Settore Scientifico Disciplinare (SSD): BIO/09 - FISILOGIA

Data di assunzione: 28/12/2020

Direttore del dipartimento: Luigi Palmieri

1. Attività realizzate, risultati conseguiti e deliverables

[Per ciascun WP, previsto per il secondo anno nel Progetto esecutivo, il ricercatore deve descrivere le attività realizzate, i risultati conseguiti e i relativi deliverables]

1.1. Attività

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 2	2. 1	<p>In accordo con quanto programmato nello schema del progetto esecutivo ed in continuità con quanto svolto nel corso per primo anno sperimentale, l'attività di ricerca è innanzitutto proseguita con il completamento della caratterizzazione funzionale della variante tronca patogena della proteina lamina LMNA Q517X. Il lavoro svolto nel corso del primo anno di ricerca ha dimostrato che la proteina mutata è in grado di alterare la corrente ionica relativa al canale voltaggio dipendente selettivo per lo ione Na⁺ Nav 1.5 (e di conseguenza i potenziali d'azione cardiaci) in associazione con uno stato di iperpolimerizzazione dei microtubuli del citoscheletro in cardiomiociti HL1 ed in HEK293 esprimenti LMNA Q51X. Considerando la stretta correlazione tra citoscheletro e delivery in membra di Nav1.5, nel corso del secondo anno di attività si è approfondito il meccanismo molecolare alla base delle diminuzione di corrente di Na⁺ osservata in presenza di LMNA Q517X quantificando l'espressione in membrana del canale endogeno Nav 1.5 nei cloni stabili di HL-1 mediante isolamento della frazione di proteine di membrana per biotininilazione e analisi per Western Blot osservando una diminuzione nel livello di espressione in membrana di Nav1.5 nei cloni LMNA Q517X rispetto a quanto esposto in membrana nelle cellule controllo. L'utilizzo dell'inibitore della polimerizzazione dei microtubuli del citoscheletro Colchicina ha infine permesso di mettere in luce una stratta correlazione tra la deficitaria quantità di canale localizzata in membrana e l'alterazione dello stato di polimerizzazione del citoscheletro osservato in cloni LMNA Q517X. Questi dati hanno permesso di completare la descrizione del quadro patogenetico correlato alla mutazione oggetto di studio confermando l'ipotesi sperimentale secondo la quale l'espressione di LMNA Q517X causa l'alterazione della struttura dei microtubuli di tubulina del citoscheletro concorrendo ad un alterato delivery di Nav1.5 in membrana ed alla successiva generazione di anomalie elettriche a livello della stessa. Questi risultati suggeriscono il citoscheletro di tubulina come nuovo target terapeutico mutazione-specifico (sul quale agire al fine di</p>	<p>Proseguimento nella delineazione del meccanismo patogenetico associato alla mutazione LMNA Q517X. Quantificazione del canale voltaggio-dipendente selettivo per il Na⁺ Nav1.5. esposto sulla membrana di cloni stabili HL1 LMNA WT e HL1 LMNA Q517X ed analisi di correlazione tra la quantità di canale esposto e lo stato di polimerizzazione del citoscheletro. Esperimenti di Biotininilazione hanno consentito di isolare la frazione di proteine esposte in membrana in cloni stabili HL1 esprimenti la proteina mutata LMNA Q517X e in cloni controllo HL1 LMNA WT. La successiva quantificazione delle proteine di membrana isolate mediante Western Blot ha permesso di evidenziare una ridotta esposizione del canale Nav1.5 sulla membrana dei cardiomiociti esprimenti Q517X rispetto a quanto osservato nelle cellule controllo (HL1 WT). L'analisi della quantità di canale esposto in membrana in cloni HL1 Q517X a seguito di trattamenti con dell'inibitore della polimerizzazione dei microtubuli del citoscheletro Colchicina (in grado di ripristinare un profilo di polimerizzazione del citoscheletro più vicino a quanto osservato in HL1 LMNA WT) ha consentito correlare la deficitaria quantità di canale Nav1.5 espresso in membrana in HL1-Q517X con l'iperpolimerizzazione del citoscheletro descritta in queste cellule. Questi dati completano quanto osservato nel corso del primo anno di ricerca sui meccanismi patogenetici legati a LMNA Q517X descrivendo come le anomalie elettriche a livello della membrana plasmatica identificate in presenza della mutazione in esame, e potenzialmente correlate al fenotipo elettrico del probando, potrebbero in parte dipendere da un alterato delivery in membrana dei canali ionici responsabili per l'attività elettrica dei cardiomiociti con particolare riferimento al canale ionico Nav1.5.</p>	Si	

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	
		correggere lo stato di polimerizzazione dei microtubuli) per ripristinare una normale attività elettrica a livello della membrana plasmatica.			

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 4	4. 1	<p>Di pari passo con la caratterizzazione del mutante LMNA Q517X, in accordo con quanto programmato nello schema del progetto esecutivo nell'ambito del WP N.4, (anticipando l'inizio dell'attività da cronoprogramma programmata nel terzo anno) il proponente ha avviato lo studio di specifici interattori molecolari selezionati per interagire con target gene e mutazione specifici applicabili sia nel contesto della mutazione neo caratterizzata LMNA Q517X che nel contesto di altre mutazioni del gene LMNA in precedenza caratterizzate nel gruppo di ricerca nel quale il proponente svolge la propria attività. Per la precisione, in questa prima fase di studio di recupero di funzione si è deciso di rivolgere l'attenzione al mutante di LMNA R321X, una versione tronca di LMNA ritenuta nel reticolo endoplasmatico (RE), associata a cardiomiopatia dilatativa con difetto di conduzione e ad un quadro patogenetico cellulare caratterizzato da stress del RE, aumento dell'espressione di geni pro-apoptotici e alterazione dell'omeostasi del calcio (doi: 10.1111/jcmm.12926). La scelta di rivolgere l'attenzione su questa variante di lamin deriva dalla stretta affinità tra il quadro patogenetico in precedenza descritto per R321X e l'attività delle molecole che si è scelto di testare come possibile approccio farmacologico mutazione specifica. In particolar modo si è testato l'effetto di molecole note per essere in grado di apportare benefici a livello dello stress del RE, quali Salubrinal, Guanabenz ed Empaglifozin e degli antibiotici aminoglicosidici Gentamicina e Geneticina (G418), noti per la loro capacità di indurre la lettura del codone di stop prematuro. L'attività svolta è consistita in una prima fase di messa a punto dei protocolli di utilizzo delle suddette molecole testate su cellule HEK293 trasfettate transientemente ed una seconda fase di utilizzo delle medesime molecole su cloni stabili di cardiomiociti HL1. Al fine di testare le molecole su cardiomiociti stabilmente esprimenti LMNA R321X è stato generato un clone stabile di HL1 per questa variante. Il vettore lentivirale veicolante l'informazione genica per R321X è stato generato, mediante collaborazione con il gruppo di ricerca della professoressa</p>	<p>Determinazione dei benefici apportati a livello molecolare dall'azione di specifiche molecole selezionate come possibili approcci farmacologici mutazione – specifici, atti ad indurre un recupero di funzione, per la mutazione di lamin R321X. Essendo R321X una variante tronca della proteina lamina associata ad un quadro patogenetico cellulare caratterizzato da stress del RE e aumento dell'espressione di geni pro-apoptotici è stato indagato l'effetto di molecole note in letteratura per essere in grado di indurre la lettura dei codoni di stop prematuri (Geneticina e Gentamicina) e l'effetto di molecole note in letteratura per essere in grado di ridurre i livelli di stress del RE e l'espressione di geni proapoptotici (Salubrinal, Guanabenz ed Empaglifozin). Si è preliminarmente descritto l'effetto delle molecole selezionate in HEK stabilmente trasfettate con la variante R321X ed in seguito proceduto con l'analisi dell'effetto delle medesime molecole su cloni stabili di cardiomiociti HL1. A tal fine, si è prodotto e validato un clone stabile di HL1 esprimente R321X. I trattamenti con Gentamicina e Geneticina, analizzati mediante esperimenti di microscopia confocale e western blot, hanno mostrato essere in grado di indurre la lettura del codone di stop prematuro di LMNA R321X, in entrambi i modelli cellulari utilizzati, con il conseguente parziale ripristino della produzione di una proteina lamina completa e correttamente localizzata a livello della membrana nucleare in cellule esprimenti la mutazione R321X. Tutte le cellule eucariotiche rispondono allo stress del RE attraverso l'attivazione di pathways molecolari noti come "unfolded protein response" (UPR). Per determinare l'effetto di Salubrinal, Guanabenz ed Empaglifozin sullo stress del RE, sono stati esaminati gli effetti di queste molecole su proteine note per essere coinvolte nell'UPR. In particolar modo, avendo il gruppo nel quale il proponente svolge la propria attività in precedenza dimostrato che l'espressione di R321X innesca stress del RE mediante attivazione dell'asse PERK-CHOP dell'UPR si è focalizzata la propria attenzione nei confronti di proteine coinvolte in questa</p>	Si	<p>L'anticipo temporale dell'attività descritta nel W.P 4 (in origine programmata nel cronoprogramma per il terzo anno di attività) deriva dalla rivalutazione in termini negativi dell'uso di cardiomiociti derivanti da iPSC di pazienti (iPSC-CM) in questo progetto per una serie di svantaggi strategici, economici e temporali. Nel corso di questi 2 anni di progetto è stato riportato in letteratura che i iPSC-CM mostrano proprietà strutturali e funzionali che assomigliano fenotipicamente e funzionalmente a quelli dei cardiomiociti fetali. Il fenotipo relativamente immaturo dei iPSC-CM può mascherare importanti meccanismi patologici tipici delle malattie cardiache dell'adulto come le cardiomiopatie oggetto di studio in questo progetto. Inoltre, simulando gli steps del processo di riprogrammazione delle cellule staminali in iPSC e il loro differenziamento in cardiomiociti ci si è resi conto che il processo per giungere ad una linea di iPSC-CM stabilizzata comportava costi elevatissimi e tempistiche molto lunghe incompatibili con la durata di tale progetto. Infine, è stato riportato da gruppi collaboratori ed in bibliografia che i iPSC-CM hanno caratteristiche funzionali estremamente eterogenee nell'ambito dello stesso batch di differenziamento non consentendo una facile ed immediata interpretazione del fenotipo funzionale. Per tutte queste ragioni, si è deciso di procedere nelle fasi</p>

ATTIVITÀ REALIZZATE		RISULTATI CONSEGUITI			
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
		<p>Carmosino dell'Università degli studi della Basilicata, tramite mutagenesi a partire dal plasmide lentivirale contenente l'informazione genica per la proteina Lamin WT taggata all'N-terminale con la proteina fluorescente mCherry. Il costruito ottenuto è stato validato mediante sequenziamento. Esperimenti di microscopia confocale hanno consentito di valutare l'espressione e la localizzazione subcellulare della proteina mutata espressa. Essendo la mutazione oggetto di analisi caratterizzata dalla presenza di un codone di stop prematuro sito a monte del segnale di localizzazione nucleare, la proteina mutata è risultata essere, come atteso, ritenuta ed addensata nel RE quando espressa in HL1. Saggi di vitalità (MTT assay) e analisi per WB hanno consentito di determinare la più vantaggiosa concertazione (in termini di bilancio tra beneficio e citotossicità) delle molecole testate. L'analisi per WB ha inoltre consentito di valutare gli effetti delle molecole testate. Il trattamento con G418 e Gentamicina ha mostrato ripristinare una parziale produzione della proteina nella sua forma completa in cellule esperimenti R321X. Le variazioni dei livelli di stress del RE ed il livello di espressione di geni pro-apoptotici post trattamento con Salubrinal e Guanabenz ed Empaglifozin sono stati monitorati confrontando i livelli di specifici marcatori di stress (p-eIF2α, CHOP, e PARP-CL) tra cellule esperimenti LMNA R321X trattate, cellule controllo esperimenti R321X non trattate e cellule controllo esperimenti LMNA WT. Tutte e tre le molecole testate hanno mostrato indurre benefici in cellule esperimenti R321X avvicinando sensibilmente i livelli dei marcatori analizzati a quanto osservato in cellule controllo esperimenti LMNA WT.</p>	<p>cascata di segnale. Sia Salubrinal che Guanabenz hanno mostrato essere in grado di agire (in HEK e in HL1) sul ramo dell'UPR che coinvolge la fosforilazione del fattore di inizio della traduzione eucariotica 2 alfa (eIF2α) causando un aumento dei livelli di p- eIF2α in cellule esperimenti LMNA R321X. Essendo la fosforilazione di eIF2α in grado di ridurre la sintesi proteica globale e di conseguenza il carico di lavoro del RE, il mantenimento di elevati livelli p-eIF2α da parte di Salubrinal e Guanabenz può rappresentare un importante meccanismo di adattamento cellulare alle condizioni di stress del RE in grado di sostenere la sopravvivenza cellulare. E' stato dunque indagato il possibile effetto benefico dell'incremento di fosforilazione di eIF2α da parte Salubrinal e Guanabenz analizzando i livelli di espressione del fattore pro-apoptotico CHOP e del marcatore di apoptosi caspasi-dipendente clivato PARP-1 osservando una significativa riduzione di entrambi i marcatori in cellule esperimenti R321X avvicinando sensibilmente i loro livelli a quanto osservato in cellule controllo esperimenti LMNA WT. In aggiunta, i trattamenti con Empaglifozin hanno mostrato essere in grado di contrastare l'attivazione dell'asse PERK- CHOP dell'UPR in cloni stabili di HL1 mostrando benefici comparabili sull'espressione di CHOP e PARP-CL rispetto a quanto descritto per Salubrinal e Guanabenz. Le concentrazioni e i tempi di trattamento utilizzati per ogni molecola testata sono stati scelti sulla base di quanto riportato in letteratura e per mezzo di saggi di vitalità (MTT assay) e analisi per WT condotti su cellule trattate a diversa concentrazione scegliendo le concentrazioni in grado di apportare un miglior vantaggio in termini di bilancio tra beneficio e citotossicità.</p>		<p>successive di questo progetto usando i cardiomiociti murini HL-1, già caratterizzati dal gruppo di ricerca in cui il seguente progetto si sta svolgendo, assicurando il raggiungimento degli obiettivi e gli output traslazionali dichiarati nel progetto. L'anticipo dell'attività prevista per il terzo anno di ricerca permette inoltre la possibilità di indagare più estensivamente una tematica di cruciale importanza nell'ambito delle cardiolaminopatie, quale lo studio del recupero di funzione (inteso come beneficio apportato nel contesto del meccanismo patogenetico individuato per ciascun mutante) mediante l'uso di specifici interruttori molecolari gene e mutazione specifici, data la cospicua variabilità dei meccanismi patogenetici descritti per diverse mutazioni della lamina e l'assenza di una terapia ubiquitaria ed efficace in questo campo.</p>

1.2. Deliverables

DELIVERABLES

W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 2	2. 1	<p>Identificazione di un possibile meccanismo patogenetico a livello cellulare per LMNA Q517X. Identificazione di un'alterata esposizione in membrana del canale ionico Nav 1.5 dipendente dallo stato di polimerizzazione del citoscheletro in cardiomiociti esperimenti LMNA Q517X mediante esperimenti di isolamento della frazione di proteine esposte sulla membrana plasmatica per Biotinilazione e quantificazione delle stesse per WB. Il proponente ha validato i protocolli per l'isolamento della frazione proteica di membrana in cellule HL-1 (cloni stabili di HL-1 Q517X e HL-1 WT). Gli esperimenti di isolamento della frazione di proteine di membrana sono stati condotti su cloni stabili di HL1 in coltura su supporti trattati con gelatina-fibronectina fino al raggiungimento della confluenza. Il marcaggio delle proteine esposte in membrana in entrambe le condizioni sperimentali è stato condotto mediante incubazione a 4 °C con Biotina 2mg/ml (Biotin 3-sulfo-N-hydroxysuccinimide ester sodium salt, B5161 Sigma-Aldrich) disciolta in PBS con Ca²⁺ e Mg²⁺. Ottenuto il marcaggio, ed una volta allontanata tramite lavaggi la biotina in eccesso (per 10 minuti a 4 °C in quenching solution: 50 mM NH₄ Cl in PBS), le cellule sono state lisate in Lysis buffer (in mM: 20 Tris-HCl pH 8, 150 NaCl, 5 EGTA, and 1% triton X-100) supplementato di inibitori delle proteasi (Roche) e delle fosfatasi (in mM: 10 NaF, 100 orthovanadate, 15 pyrophosphate), e sottoposte a sonicazione (60 amplitudine, Vibra-cell®, Sonics and Materials Inc.) Un egual volume di lisato proteico è stato infine incubato con biglie di streptavidina (streptavidin-agarose beads, 69203 Novogen) overnight a 4 °C in rotazione. Il mattino seguente le sole proteine di membrana ancorate alle biglie tramite il legame biotina-streptavidina sono state infine eluite in Laemmli buffer 100 mM DTT, per 20 min a 95 °C in agitazione (1,000 rpm) e quantificate per Wester Blot. I dati ottenuti hanno permesso di identificare una ridotta espressione del canale ionico Nav1.5 sulla membrana dei cardiomiociti esperimenti Q517X rispetto a quanto osservato nelle cellule controllo (HL1 WT) permettendo di descrivere come meccanismo molecolare responsabile per la ridotta corrente di sodio riportata in fase di caratterizzazione elettrofisiologica della mutazione una ridotta esposizione del canale Nav1.5 a livello della membrana plasmatica. Inoltre, il trattamento dei cardiomiociti esperimenti la variante tronca della proteina con l'inibitore della polimerizzazione dei microtubuli del citoscheletro Colchicina ha mostrato essere in grado aumentare i livelli del canale ionico localizzato in membrana ripristinando una quantità di canale esposto sulla superficie della cellula comparabile a quanto osservato nelle cellule controllo. Questi dati arricchiscono la descrizione del quadro patogenetico proposto per LMNA Q517X suggerendo che la ridotta corrente osservata in cellule esperimenti la mutazione potrebbe dipendere da un alterato delivery del canale in membrana dovuto allo stato di iperpolimerizzazione del citoscheletro in cellule esperimenti la versione tronca di LMNA.</p>	<p>2.1 Biotinilazione e WB.pdf</p>	

DELIVERABLES

W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 4	4. 1	<p>Studio di recupero di funzione per la variante di lamin R321X. a)Esperimenti di WB e microscopia confocale in cellule HEK293 esprimenti transientemente la mutazione LMNA R321X (o LMNA WT come controllo) hanno permesso di determinare preliminarmente le condizioni di utilizzo degli antibiotici amminoglicosidici Gentamicina e G418 (usati allo scopo di indurre la lettura del codone di stop prematuro in R321X con conseguente produzione di una proteina integra) e delle molecole Salubrinal, Guanabenz ed Empaglifozin (usati allo scopo di indurre un beneficio sullo stress de RE indotto da R321X). La determinazione dell'effetto prodotto dal trattamento con G418 e Gentamicina è avvenuta basandosi sulla valutazione del peso molecolare della proteina prodotta analizzata mediante WB e sull'analisi della sua localizzazione mediante microscopia confocale. Entrambi gli antibiotici hanno indotto un parziale ripristino della produzione di una proteina lamina integra e correttamente localizzata a livello della membrana nucleare in cellule esprimenti la mutazione R321X. La determinazione dell'effetto di Salubrinal, Guanabenz ed Empaglifozin sullo stress del RE è avvenuta mediante l'analisi per WB di marcatori per l'apoptosi e per lo stress del RE. L'analisi statistica dei dati ottenuti mostra un significativo beneficio a seguito dei trattamenti condotti. In particolar modo, si è osservato un incremento dello stato di fosforilazione di eIF2α a seguito del trattamento con Salubrinal e Guanabenz (indicativo di una risposta di adattamento allo stress del RE da parte delle cellule) ed una significativa riduzione del fattore pro-apoptotico CHOP e del marcatore di apoptosi PARP a seguito del trattamento con tutte e tre le molecole testate in cellule esprimenti R321X. b) Generazione di un clone stabile di HL1 per il mutante R321X prodotto al fine di verificare gli effetti esercitati dalle molecole studiate nel contesto di una cellula cardiaca. È stato sviluppato e validato il vettore virale di espressione genica per la proteina mutata LMNA R321X. Il costruito del mutante R321X è stato realizzato in collaborazione con l'Università degli Studi della Basilicata (gruppo di ricerca della Prof.ssa Carmosino) mediante mutagenesi del costruito lentivirale LMNA WT–mCherry, in precedenza acquistato commercialmente (QUIAGEN). La mutazione è stata verificata mediante sequenziamento. La produzione del clone stabile è stata realizzata mediante infezione virale e selezione antibiotica come precedentemente dettagliato. Esperimenti di microscopia confocale hanno fornito immagini descrittive della localizzazione subcellulare del mutante R321X, come atteso, ritenuto ed addensato nel RE. Inoltre, Analisi per WB hanno mostrato un significativo aumento dei livelli di p-PERK e CHOP in cloni HL1 R321X rispetto a quanto osservato in cloni HL1 WT controllo in accordo con l'erronea ritenzione della variante tronca della lamina nel RE di queste cellule ed il conseguente stress del reticolo indotto. c)Descrizione mediante analisi per WB e microscopia confocale degli effetti esercitati dagli antibiotici Gentamicina e G418 e dalle molecole Salubrinal, Guanabenz ed Empaglifozin su cloni stabili di cardiomiociti HL1 esprimenti la variante di lamin R321X. Coerentemente con quanto osservato in cellule HEK: 1) I trattamenti con G418 e Gentamicina hanno indotto un parziale ripristino della produzione di una proteina lamina integra e correttamente localizzata a livello della membrana nucleare in cloni stabili di HL1 R321X. 2) Cloni HL1 R321X mostrano un incremento dello stato di fosforilazione di eIF2α a seguito del trattamento con Salubrinal e Guanabenz ed una significativa riduzione dei livelli di CHOP e PARP (che tornano comparabili quelli misurati in HL1 WT) a seguito del trattamento con tutte e tre le molecole testate. Saggi di vitalità (MTT assay) ed esperimenti di WB hanno permesso di determinare le condizioni di utilizzo di Salubrinal, Guanabenz ed Empaglifozin in cloni HL1 R321X.</p>	<p>4.1 b generazione di un clone HL1 R321X per studi di recupero di funzione.pdf 4.1a studio di recupero di funzione in HEK.pdf 4.1c studio di recupero di funzione su HL1 R321X.pdf</p>	<p>Per i motivi riportati nella sezione criticità e/o scostamenti dell'attività 4 si è preferito condurre lo studio di recupero di funzione su cloni stabili di cardiomiociti HL1 anziché su cardiomiociti derivanti da IPSc</p>

2. Collaborazioni

[Indicare le collaborazioni avviate nel secondo anno di attività, specificando, qualora possibile, l'eventuale tipologia di formalizzazione]

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Policlinico Universitario-Unità operativa di Cardiologia del dipartimento dell'emergenza e dei trapianti di organi (DETO), Università degli Studi di Bari	La collaborazione con l'Unità operativa di Cardiomiopatie erdo-familiari dell' Università degli Studi di Bari è risultata indispensabile nella prima fase del lavoro di ricerca, incentrato sulla selezione della mutazione di interesse. L'unità di cardiologia dell'università di Bari ha difatti giocato un ruolo cruciale nel fornire al proponente informazioni riguardanti il quadro clinico e l'albero genealogico del probando portatore della mutazione selezionata (LMNA Q517X). Inoltre la suddetta unità operativa ha ottenuto una porzione del cuore espantato dl probando dall'ASST Grande ospedale metropolitano Niguarda di Milano.	Università	Nazionale	Si	Accordi	Non sono state apportate variazioni/integrazioni o modifiche rispetto a quanto indicato nel Progetto esecutivo	Materiale	Quadro clinico del probando; Albero genealogico del probando; Materiale autoptico del probando (in riferimento alla mutazione LMNA Q517X)	

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Dipartimento di Scienze, Università della Basilicata	1)I vettori plasmidici usati per l'espressione transiente in HEK mediante lipofezione sono stati realizzati in collaborazione con Università degli Studi della Basilicata (Team di ricerca della Prof.ssa Carmosino). Il cDNA corrispondente a LMNA WT è stato ottenuto per PCR da RNA ottenuto da linfociti periferici umani. Il cDNA di LMNA WT è stato poi clonato nel plasmide pcDNA™6.2/N-EmGFP-DEST (Thermo Fisher Scientific, USA) in frame con EmGFP all'N-terminale. Il plasmide ottenuto è stato modificato per ottenere un secondo costruito di LMNA WT con il tag mCherry. Il gene codificante mCherry, fiancheggiato dai siti di restrizione XbaI and PspXI ed inserito nel plasmide pMA-RQ, è stato acquistato da Life technologies™ (Thermo Fisher Scientific, USA). Per la generazione del costruito di LMNA WT mCherry, il frammento EmGFP è stato escisso dal plasmide EmGFP-tagged LMNA WT e sostituito con il frammento codificante mCherry escisso dal plasmide pMA-RQ vector usando i siti di restrizione XbaI and PspXI. Il costruito ottenuto è stato purificato mediante QIAfilter™ Plasmid Maxi Kit (QIAGEN, Valencia, CA, USA) e validato mediante sequenziamento. Il costruito del mutante Q517X è stato ottenuto mediante mutagenesi del costruito LMNA WT mCherry grazie al KIT "Stratagene's Quik Change II XL site-directed mutagenesis kit" (Agilent Technologies, USA). I primers	Università	Nazionale	Si	Accordi	Non sono state apportate variazioni/integrazioni o modifiche rispetto a quanto indicato nel Progetto esecutivo	Materiale	1) produzione di vettori plasmidici di espressione per l'espressione di LMNA Q517X ed LMNA WT mediante lipofezione 2) produzione del vettore lentivirale per l'espressione di LMNA R321X mediante infezione virale	

3. Azioni per la valorizzazione della ricerca

[Descrivere ciascuna azione di valorizzazione della ricerca intraprese nel secondo anno di attività]

3.1. Conferenze/Convegni

[Partecipazione a convegni/conferenze per la presentazione del lavoro di ricerca]

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
6th SIRC Forum "New Roads in Cardiovascular Research"	Nazionale	2022	Bari	Nel poster "Rescue of cell function in cardiomyocytes expressing the pathogenic R321X LMNA variant by nonsense mutation readthrough and the ER stress inhibition" presentato al 6th SIRC Forum "New Roads in Cardiovascular Research" il 1Luglio 2022 a Bari, sono riassunti parte dei dati ottenuti nel corso dello studio di ripristino di funzione condotto sulla variante di lamin R321X nel corso del secondo anno di attività sperimentale.	Poster	Poster FORUM SIRC 2022.pdf	

3.2. Progetti

[Contributo per la presentazione di proposte di progetti di ricerca per la partecipazione a bandi di ricerca nazionali ed internazionali]

PROGETTO DI RICERCA					CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
NOME PROGETTO	TIPOLOGIA	FINANZIATORE	PARTNER COINVOLTI	STATO DI AVANZAMENTO		
Nessun progetto registrato						

3.3. Brevetti

[Descrizione dei brevetti concessi, depositati o presentati]

BREVETTO							CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE
TITOLO BREVETTO	STATUS	ANNO	TIPOLOGIA DEPOSITO	CLASSE TECNOLOGICA	INVENTORE/I	TITOLARE/I		
Nessun brevetto registrato								

3.4. Produzione Scientifica

[Descrizione della produzione scientifica relativa al secondo anno di attività (pubblicazioni, articoli, etc...)]

PRODUZIONE SCIENTIFICA								CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TITOLO CONTRIBUTO	STATUS	TIPOLOGIA	AUTORI	ANNO	RIVISTA (eventuale)	IF (eventuale)	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Role of Nuclear Lamin AC in the Regulation of Nav1.5 Channel and Microtubules Lesson From the Pathogenic Lamin AC Variant Q517X	Contributo pubblicato	Articolo in rivista	Roberta De Zio Giusy Pietrafesa Serena Milano Giuseppe Procino Manuela Bramerio Martino Pepe Cinzia Forles Stefano Favale Maria Svelto Andrea Gerbino Monica Carmosino	2022	Frontiers in Cell and Developmental Biology	6.684	Role of Nuclear Lamin AC in the.pdf	Nella pubblicazione "Role of Nuclear Lamin AC in the Regulation of Nav1.5 Channel and Microtubules Lesson From the Pathogenic Lamin AC Variant Q517X" il proponente ha riportato la caratterizzazione del mutante LMNA Q517X condotta nel corso del primo anno di attività e proseguita durante i primi mesi del secondo anno di attività.	

3.5. Azioni di valorizzazione della ricerca

[Descrizione di altre eventuali azioni di valorizzazione della ricerca diverse da quelle già specificate nelle precedenti sezioni]

AZIONI DI VALORIZZAZIONE DELLA RICERCA				CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TIPOLOGIA AZIONE	ANNO	DESCRIZIONE	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Nessuna azione registrata					

4. Impatto dei risultati del progetto di ricerca sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale

[Fornire una descrizione dettagliata delle modalità in cui le attività realizzate e i risultati conseguiti stanno producendo effetti sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale e sul rafforzamento del collegamento con il sistema produttivo e/o con altri attori pubblico/privati regionali e e/o con le politiche regionali, fornendo, qualora possibile, esempi concreti di applicazione dei risultati. (min 1000 – max 6000 caratteri)]

L'attività di ricerca in corso si inquadra nell'Area di specializzazione "Salute" della SNSI in quanto si propone di ottenere e caratterizzare funzionalmente modelli cellulari di patologia per lo studio di cardiomiopatie eredo-familiari, un gruppo eterogeneo di patologie del muscolo cardiaco, spesso causa di morti improvvise, associate a mutazioni di geni codificanti proteine strutturali (cardiomiopatie dilatative) o canali ionici (cardiomiopatie aritmogeniche). In particolare modo il proponente, ha volto la propria attenzione, nel corso del secondo anno di attività progettuale al completamento della caratterizzazione della mutazione della lamina nucleare LMNA Q517X identificata in un paziente con un severo quadro clinico di cardiomiopatia con difetti di conduzione descritto dell'Unità operativa di Cardiologia del dipartimento dell'emergenza e dei trapianti di organi (DETO) dell'Università degli Studi di Bari e allo studio specifici interattori molecolari selezionati per interagire con target gene e mutazione specifici applicabili sia nel contesto della mutazione neo caratterizzata LMNA Q517X che nel contesto di altre mutazioni del gene LMNA in precedenza caratterizzate nel gruppo di ricerca nel quale il proponente svolge la propria attività, con particolare riferimento alla variante tronca della lamina R321X (doi: 10.1111/jcmm.12926). L'approccio terapeutico a questo tipo di patologie è correntemente sintomatico e spesso associato all'utilizzo di dispositivi medici impiantabili chirurgicamente. Il presente progetto si avvale di approcci di Medicina di Precisione atti a sviluppare terapie "su misura" per ciascun individuo tenendo conto del suo profilo genetico ed epigenetico, oltre ad altri parametri individuali. La caratterizzazione su scala molecolare dei processi biologici alterati e l'identificazione di nuovi biomarcatori correlati alla patologia ha come fine ultimo l'obiettivo di mitigarne l'impatto sociale di queste malattie fornendo nuovi target molecolari per la messa a punto di nuove terapie altamente efficaci, ed auspicabilmente meno invasive, paziente e mutazione specifiche. La valenza prognostica di tali informazioni è rilevante non solo per i pazienti con un fenotipo clinico ma anche per i portatori asintomatici della mutazione nell'ottica della definizione di un percorso di medicina preventiva che sia mutazione-specifico. L'attività di ricerca svolta dal proponente nel corso di secondo anno progettuale ha portato al completamento della caratterizzazione funzionale del mutante Q571X fornendo la delineazione di un meccanismo patogenetico per la mutazione studiata e premettendo di individuare nel canale voltaggio dipendente selettivo per il sodio Nav1.5 e nel livello di polimerizzazione dei microtubuli del citoscheletro due nuovi possibili target molecolari eleggibili per il trattamento specifico della mutazione in esame. È stato inoltre prodotto un secondo modello cellulare (cloni stabili di cardiomiociti HL-1 R321X) allo scopo di verificare l'effetto di specifici interattori molecolari scelti "su misura", basandosi sulla pregressa caratterizzazione della mutazione R321X e l'azione degli specifici interattori, allo scopo di indurre un recupero di funzione nei cloni trattati. Lo studio condotto ha consentito di descrivere benefici apportati da diverse molecole, premettendo di individuare negli antibiotici aminoglicosidici Gentamicina e Geneticina e nelle molecole Salubrial, Guanabenz ed Empaglifozin possibili interattori molecolari utili nel delineamento di un trattamento

mutazione specifico per la variante di lamin R321X. La finalità della ricerca proposta sono pienamente coerenti con le sfide comprese nelle traiettorie tecnologiche della Strategia Nazionale e nella S3 regionale: ■ Medicina rigenerativa, predittiva e personalizzata ■ Biotecnologie, bioinformatica e sviluppo farmaceutico e si inquadrano altresì in larga misura nella traiettoria tecnologica: ■ Active & healthy ageing Gli obiettivi che si intendono perseguire con la presente attività di ricerca sono inoltre in linea con le priorità indicate in "Horizon 2020" nella linea di sviluppo "Societal Challenges and Health".

POR PUGLIA FESR-FSE 2014 / 2020

Fondo Sociale Europeo

approvato con Decisione C(2015)5854 del 13/08/2015

"Research for Innovation (REFIN)"

Oggetto: POR Puglia 2014/2020 – Asse X – Azione 10.4. Research for Innovation – REFIN

Relazione tecnica di monitoraggio Il Anno

Nome e cognome del ricercatore: Anna Patrizia Gena

Università: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Dipartimento: Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente
(Bioscienze, Biotecnologie e
Biofarmaceutica)

Titolo del progetto: Modulazione nutraceutica e biofarmaceutica
della captazione epatica di glicerolo come
nuova strategia nel trattamento della
steatosi epatica non alcolica

Codice Pratica 091C54A8

Settore Scientifico Disciplinare (SSD): BIO/09 - FISILOGIA

Data di assunzione: 28/12/2020

Direttore del dipartimento: Luigi Palmieri

1. Attività realizzate, risultati conseguiti e deliverables

[Per ciascun WP, previsto per il secondo anno nel Progetto esecutivo, il ricercatore deve descrivere le attività realizzate, i risultati conseguiti e i relativi deliverables]

1.1. Attività

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 2	2. 1	<p>L'attività scientifica 2.1 svolta nel periodo di riferimento del rapporto tecnico prevedeva, in collaborazione con la Company svedese Apoglyx, partendo da un inibitore selettivo e potente di AQP9 quale HTS 13286 e utilizzando come approccio sperimentale il quenching di fluorescenza della calceina, lo screening throughout di una libreria (Maybridge Hitfinder version 8), disponibile in commercio, di analoghi composti eterociclici solubili in acqua e clinicamente sostenibili in grado di ridurre significativamente la permeabilità osmotica all'acqua e al glicerolo mediata da AQP9. Lo screening è stato effettuato incubando un set di circa 2000 piccole molecole idrosolubili (concentrazione pari a 100 µM) in una piastra multiwell contenente cellule CHO trasfettate ectopicamente con AQP9 di topo, o con omologhi di AQP murine molto simili ad AQP9, quali AQP3 e AQP7. Le cellule CHO sono state coltivate in DMEM/F12 addizionato di 10% di siero fetale bovino, 250 µg/ml di igromicina e 10 µg/ml di blasticidina e, tre giorni prima delle misure di permeabilità all'acqua o al glicerolo, sono state seminate 6000 cellule per pozzetto su piastre polilisinatate nere a fondo trasparente. 24 ore dopo la semina, l'espressione di AQP9 è stata indotta con tetraciclina e dopo ulteriori 48 ore di crescita, le cellule sono state incubate in un medium contenente 2.5 µM di calceina-AM (indicatore fluorescente del volume cellulare) per 45 min. Le piastre, sono state, quindi trasferite in un lettore di multipiastre Fluostar Optima e l'intensità di fluorescenza è stata misurata per un tempo pari a 30 s (permeabilità all'acqua) o 80 s (permeabilità al glicerolo). La permeabilità osmotica all'acqua è stata misurata seguendo la riduzione del volume (shrinkage, raggrinzimento) cellulare nel tempo, in risposta all'aggiunta extracellulare di 1 volume di saccarosio 500 mM al tampone di incubazione. La permeabilità al glicerolo, invece, è stata misurata allo stesso modo, ad eccezione dell'aggiunta di glicerolo 500 mM direttamente nel tampone di incubazione. Il tempo di incubazione nel tampone contenente glicerolo variava tra 5 e 50 minuti, a seconda della posizione di ciascun pozzetto all'interno della multiwell da 96 pozzetti, tuttavia nessun effetto dovuto all'incubazione è stato osservato. L'efflusso di glicerolo è stato indotto sostituendo 250 mM di glicerolo extracellulare con 250 mM di saccarosio mediante diluizione 1:1 del tampone contenente 500 mM di saccarosio. Ogni piastra testata conteneva pozzetti sia con controllo positivo (floretilina e HTS 13286, noti inibitori di AQP9) e negativo (solvente). Tutti i tamponi utilizzati per lo screening contenevano l'1% di DMSO per mantenere costanti le concentrazioni di DMSO in tutti i trattamenti. In parallelo, sono stati condotti anche studi di citotossicità per valutare vitalità ed integrità delle cellule CHO</p>	<p>I risultati conseguiti nell'ambito dell'attività 2.1 svolta nel periodo di riferimento del rapporto tecnico prevedevano l'identificazione di nuovi derivati strutturali di HTS13286 idrosolubili e clinicamente sostenibili in grado di ridurre significativamente il trasporto transmembranale di acqua e glicerolo facilitato da AQP9. Cellule CHO esprimenti mAQP9 sotto il controllo di un promotore della tetraciclina sono state coltivate su multipiastre a 96 pozzetti per identificare nuovi inibitori eterociclici sintetici dell'acquagliceroporina, AQP9, mediante misure di trasporto di acqua e glicerolo effettuate con la metodica del quenching/dequenching di molecole fluorescenti quale la calceina. Nello specifico, le cellule sono state incubate con calceina-AM (acetossi-metil), molecola liposolubile non fluorescente in grado di penetrare rapidamente nella cellula. Nel citoplasma, la calceina-AM, per azione delle esterasi endogene viene idrolizzata in calceina, sonda fluorescente ed idrofila che resta intrappolata nella cellula. I cambiamenti di volume delle cellule in risposta al gradiente osmotico applicato inducono la variazione di concentrazione del fluoroforo intrappolato nel citosol, con conseguente variazione dell'intensità di fluorescenza emessa. Mettendo in relazione la concentrazione di inibitore con il t1/2 di shrinkage cellulare si deriva la selettività e la potenza inibitoria dei composti analizzati nei confronti di AQP9. In particolare, all'aumentare del valore di t1/2 misurato in presenza di inibitore, aumenta il potere inibitorio del composto nei confronti di AQP9, in quanto a causa dell'inibizione del canale, la velocità di efflusso di acqua o glicerolo AQP9-mediati vengono notevolmente rallentati. Dalle curve ottenute sono stati calcolati i valori di IC50, ossia la concentrazione di inibitore necessaria per inibire il 50% di AQP9. Tra tutti i derivati strutturali di HTS13286 sottoposti a throughput screening e analisi di docking molecolare, in particolare uno è risultato particolarmente potente e selettivo nei confronti di AQP9, l'RG100204. Gli studi di caratterizzazione in vitro di RG100204 hanno mostrato un suo effetto inibitorio dose-dipendente sia sul trasporto di acqua (IC50 ~ 1.1 x 10⁻⁷ M) che su quello glicerolo (IC50 ~ 7.6 x 10⁻⁸ M) AQP9-mediati. A riprova dei risultati ottenuti con RG100204, l'entità di inibizione relativa alla floretina, un altro noto ma aspecifico inibitore di AQP9, risultava essere meno potente sia per quanto concerne la permeabilità osmotica all'acqua (IC50 ~ 7.2 x 10⁻⁷ M) che al glicerolo (IC50 ~ 1.6 x 10⁻⁶ M). Inoltre, nessun effetto di inibizione della conduttanza idrica o al glicerolo da parte di RG100204 è stato osservato</p>	Si	Nessuna criticità da segnalare

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUATIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
		<p>cresciute in presenza delle concentrazioni di inibitore indicate per 48 h prima di essere caricate con calceina-AM e mimando le stesse condizioni sperimentali utilizzate per le misure di trasporto di acqua e glicerolo. Successivamente, sempre in collaborazione con la Company svedese Apoglyx, gli inibitori selezionati sono stati sottoposti ad analisi di docking molecolare in silico utilizzando un modello di omologia di AQP9 umana e il software LeadIT Molecular Docking. I 10 inibitori migliori, aventi proprietà ottimali di docking, sono stati selezionati e analizzati sulla base di curve dose-risposta comprese tra 1 e 500 μM. Gli inibitori selezionati saranno quindi utilizzati in seguito per misure di trasporto osmotico di acqua o glicerolo su proteoliposomi ricostituiti con AQP9 umana.</p>	<p>in cellule CHO esprimenti AQP3 e AQP7, a dimostrazione che tale inibitore agisce selettivamente su AQP9 e non su altre acquagliceroporine strutturalmente e funzionalmente simili a tale AQP. Per studiare potenziali effetti citotossici o anti-proliferativi di RG100204, le cellule CHO proliferanti sono state incubate per 48 h in presenza dell'inibitore e prima di essere caricate con calceina-AM. Da tali studi non è stato riscontrato alcun effetto negativo di RG100204 né sull'intensità di fluorescenza della calceina né sulla proliferazione o vitalità delle cellule CHO alle concentrazioni di inibitore utilizzate fino a 25 μM. Data la sua selettività, efficacia e discreta solubilità in solventi acquosi, a differenza di HTS13286 il cui impiego a scopi farmacologici è reso difficoltoso a causa della sostanziale insolubilità nell'acqua, RG100204 appare decisamente più promettente per potenziali applicazioni nella terapia di malattie metaboliche ed infiammatorie in cui AQP9 è implicata.</p>		

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 2	2. 2	<p>L'attività scientifica 2.2 svolta nel periodo di riferimento del rapporto tecnico prevedeva la ricostituzione funzionale della proteina ricombinante hAQP9 in lievito <i>Pichia pastoris</i> su cui effettuare studi di inibizione di AQP9 utilizzando gli analoghi eterociclici di HTS13286. L'ingegnerizzazione, la costruzione del plasmide e l'espressione di hAQP9 nel lievito <i>P. pastoris</i> sono state eseguite presso il laboratorio del Prof. U. Johansson dell'Università di Lund (Svezia). Il kit di espressione in <i>P. pastoris</i>, il vettore e le cellule ospiti sono stati acquistati dalla ditta Invitrogen (Carlsbad, CA). La regione codificante (ORF) di 933 bp del gene hAQP9 è stata amplificata mediante PCR e il prodotto di PCR è stato successivamente ligato nel vettore plasmidico di espressione di <i>P. pastoris</i> denominato pPICZB. Il plasmide risultante, pPICZB_hsAQP9codonopt, è stato sequenziato ed alla sua estremità ammino-terminale è stato aggiunto un tag di 10 His necessario per la purificazione della proteina stessa mediante cromatografia per affinità. Il costruito è stato trasformato in un ceppo wild-type di <i>P. pastoris</i> e i trasformanti, caratterizzati dai livelli di espressione della proteina più elevati, sono stati selezionati per Immunoblotting utilizzando anticorpi specifici diretti contro il poli(His)10-tag. I pellet di cellule di <i>P. pastoris</i> sono stati risospesi in breaking buffer (50 mM NaPO₄, pH 7,4, 1 mM EDTA, 5% glicerolo, 1 mM PMSF) e frantumati effettuando 3 passaggi mediante French Press ad una pressione di 20.000 psi a 4 °C. I lisati ottenuti sono stati centrifugati a 15.000g per 15 min a 4 °C per sedimentare e scartare nuclei e cellule non rotte. Il risultante sovranatante è stato centrifugato a 150.000g per 1 h a 4 °C per ottenere una frazione arricchita di membrane plasmatiche. La resa finale ottenuta è stata ~500 mg di proteine integrali di membrana plasmatica per litro di coltura cellulare (13 mg di prot/g di cellule). Le proteine di membrana estrinseche e ancorate alla membrana sono state rimosse mediante trattamento con urea/alcali. Dopo lo stripping, 20 mg di proteine totali sono state diluite ad una concentrazione finale pari a 4 mg/ml e solubilizzate per 3 h a 4 °C sotto costante agitazione, in un egual volume di buffer A contenente 36 mM del detergente anionico DM (N-decil-β-D-maltopiranoside). Il materiale non solubilizzato è stato sedimentato a 150.000g per 30 min a 4 °C e il risultante sovranatante contenente la proteina 10His-AQP9 solubilizzata è stato utilizzato per la purificazione mediante cromatografia per affinità Ni-NTA, concentrato e diafiltrato. hAQP9 purificata è stata ricostituita funzionalmente in proteoliposomi (PL) seguendo il protocollo ottimizzato da Beitz e coll. Per la preparazione della miscela di ricostituzione sono stati utilizzati: 1) detergente anionico DM (1.8</p>	<p>I risultati conseguiti nell'ambito dell'attività 2.2 svolta conseguiti nel periodo di riferimento del rapporto tecnico prevedevano i) espressione e produzione e ii) ricostituzione funzionale della proteina ricombinante hAQP9 in lievito <i>P. pastoris</i> in proteoliposomi (PL). L'ingegnerizzazione e la costruzione del plasmide di espressione per hAQP9 nel lievito <i>P. pastoris</i>, denominato 10xHis_TEV_pPICZB-hsAQP9codonopt, sono state eseguite presso il lab del Prof. Johansson dell'Università di Lund (Svezia). Tale costruito è stato inizialmente trasformato nel ceppo C08 wild-type di <i>P. pastoris</i> e i trasformanti, con l'espressione più elevata di hAQP9, sono stati selezionati e cresciuti su larga scala. Quindi, i trasformanti sono stati inoculati in un terreno contenente come fonte carboniosa il glicerolo (ctrl neg) e reinoculati per 46 h in un terreno contenente MetOH, fonte carboniosa che induceva fortemente l'espressione di 10His-hAQP9. I livelli di espressione di 10His-hAQP9 nei lisati cellulari preparati nei diversi intervalli di tempo da 0 a 46 h dopo induzione con MetOH sono stati analizzati per immunoblotting. I dati ottenuti hanno mostrato che hAQP9 raggiungeva il suo picco massimo di espressione dopo 46 h di induzione. Le cellule di lievito trasformate sono state sottoposte a rottura meccanica utilizzando la French press e la frazione arricchita di membrane crude è stata ottenuta per centrifugazione. Le proteine di membrana periferiche sono state rimosse con urea e/o alcali. 10His-hAQP9 era fortemente arricchita nella frazione contenente le proteine integrali di membrana ossia nel pellet relativo alle crude membranes. La solubilizzazione della proteina mediante screening di una serie di detergenti al fine di individuare quello più idoneo per la completa solubilizzazione di 10His-hAQP9 (conc. finale di 10 x CMC). hAQP9 risultava essere quasi completamente solubilizzata in DM (n-decil-β-D-maltopiranoside). La purificazione della proteina 10His-hAQP9 è stata effettuata mediante cromatografia per affinità Ni-NTA a flusso gravitazionale. 10His-hAQP9 è stata eluita ad un gradiente di imidazolo più elevato pari a 200 e 300 mM con un picco di concentrazione pari a 0.5–0.7 mg/ml. Prima di procedere alla ricostituzione funzionale di hAQP9 all'interno di liposomi (L), al fine di valutarne la funzionalità, la frazione contenente hAQP9 purificata è stata diafiltrata e concentrata 6-8 volte (conc. finale pari a 2,0 mg/mL). hAQP9 purificata e concentrata è stata ricostituita in liposomi unilamellari preparati a partire da lipidi polari PC 4ME 16:0 (1,2-diftanoil-sn-glicero-3-fosfolina) di <i>E. coli</i> e la qualità dei preparati è stata confermata mediante analisi di microscopia</p>	Si	Nessuna criticità da segnalare

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
		<p>mM); 2) estratto di lipidi neutri sintetici 4ME 16:0 PC (1,2-diftanoil-sn-glicero-3-fosfolina; 3) 100 µg di proteina purificata e solubilizzata in tampone contenente DM. Il buffer di ricostituzione era costituito da 20 mM TRIS-HCl (pH 8,0), 50 mM NaCl, 2 mM β-ME. Per la preparazione di PL, la sospensione di lipidi è stata scongelata lentamente e sonicata per 90 min. Ogni reazione di ricostituzione è stata condotta a temperatura ambiente aggiungendo in sequenza: 200 µl (5 mg) di lipidi, 1,8 mM DM, 100 µg di proteina purificata e buffer di ricostituzione a complemento. La miscela così ottenuta è vortexata ed incubata in ghiaccio per 30 min. Per la formazione dei PL, la miscela è stata iniettata rapidamente (a temperatura ambiente) con un ago da 23G in un volume di 22 ml di buffer di ricostituzione mantenuto sotto costante agitazione. La miscela così ottenuta è stata quindi centrifugata a 140.000g per 45 min a 4 °C per sedimentare i PL e i liposomi vuoti controllo. Al termine della centrifugazione, il risultante pellet è stato risospeso in 2 ml di buffer di ricostituzione utilizzato per gli studi funzionali di stopped-flow light scattering.</p>	<p>elettronica e misurazione del diametro di liposomi vuoti e proteoliposomi ricostituiti con 10His-hAQP9 che risultavano essere pari a 219±18 nm e 229±63 nm rispettivamente. Al fine di verificare la funzionalità di hAQP9 sono stati condotti esperimenti di stopped-flow light scattering per misurare la permeabilità al glicerolo in termini di K_i (s^{-1}). Non sono state osservate differenze nella permeabilità al glicerolo (Pgly) tra L trattati con floretina e L trattati con veicolo ($1,38 \pm 0,17 \times 10^{-6}$ cm/s e $1,98 \pm 0,39 \times 10^{-6}$ cm/s, rispettivamente). La permeabilità al glicerolo dei PL, invece, era significativamente più elevata ($4,42 \pm 0,28 \times 10^{-6}$ cm/s; $p < 0,01$), indicando così una corretta ricostituzione funzionale di 10×His-hAQP9. Il valore di Pgly dei PL era significativamente ridotto dal pretrattamento con 0,7 mM di inibitore di controllo, la floretina ($2,10 \pm 0,21 \times 10^{-6}$ cm/s, -52,5%; $p < 0,01$). Nessuna variazione è stata osservata tra L esposti a RG100204 rispetto al veicolo DMSO all'1%, mentre i 10×His-hAQP9-L incubati con 25 µM RG100204 hanno mostrato un valore di Pgly più basso rispetto ai PL trattati con veicolo ($1,26 \pm 0,33 \times 10^{-6}$ cm/s e $4,43 \pm 0,34 \times 10^{-6}$ cm/s, rispettivamente; -71,5%; $p < 0,01$).</p>		

1.2. Deliverables

DELIVERABLES

W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 2	2. 1	I deliverables descritti nel WP1 prevedevano l'identificazione di nuovi derivati strutturali di HTS idrosolubili e clinicamente sostenibili in grado di ridurre significativamente la permeabilità osmotica all'acqua e al glicerolo di AQP9. A tal proposito, sono stati riportati il report completo e statistica dei dati sperimentali ottenuti dalla caratterizzazione delle proprietà di inibizione di RG100204 (analogo eterociclico di HTS selezionato mediante screening throughout di una libreria, disponibile in commercio, di analoghi composti eterociclici solubili in acqua e clinicamente sostenibili) in cellule CHO esprimenti hAQP9. Nello specifico, sono stati riportati: i) la struttura del nuovo inibitore RG100204 selezionato (Fig. 1); ii) i dati relativi alla caratterizzazione della potenza ed efficacia di RG100204 nell'inibire la permeabilità all'acqua e al glicerolo mediata da AQP9 in cellule CHO, caricate con calceina, esprimenti ectopicamente hAQP9 rispetto alle cellule CHO controllo prive di hAQP9 (Fig. 2A e 2B).	Deliverables 2.1.pdf	Nessuna criticità da segnalare
W.P. 2	2. 2	I deliverables descritti nel WP2 prevedevano: i) l'espressione e produzione della proteina ricombinante hAQP9 in lievito Pichia pastoris, ii) ricostituzione funzionale di hAQP9 in lipidi di E. coli e iii) studi di biofisica mediante stopped-flow light scattering per analizzare potenza, selettività ed efficacia di RG100204, analogo di HTS13286, in proteoliposomi ricostituiti con hAQP9 (vs liposomi vuoti utilizzati come controllo). A tal proposito, è stato riportato il report completo dei risultati sperimentali ottenuti dall'espressione, produzione e purificazione della proteina ricombinante 10xHis-hAQP9 in cellule di lievito Pichia pastoris (da Fig. 3 a Fig. 8). È stata descritta anche la procedura di ricostituzione funzionale della proteina ricombinante 10xHis-hAQP9 in liposomi (Fig. 9) a cui sono state annesse le micrografie elettroniche per valutare la qualità dei preparati ottenuti (Fig. 10) e il report completo dei dati risultati sperimentali ottenuti dalla caratterizzazione delle proprietà biofisiche di inibizione di RG100204 nei proteoliposomi ricostituiti con hAQP9 mediante stopped-flow light scattering (Fig. 11).	Deliverables 2.2.pdf	Nessuna criticità da segnalare

2. Collaborazioni

[Indicare le collaborazioni avviate nel secondo anno di attività, specificando, qualora possibile, l'eventuale tipologia di formalizzazione]

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Angela Tesse	Lo studio della rilevanza funzionale di AQP9 nell'infiammazione e la modulazione della sua espressione/funzione può rivelarsi molto utile nello sviluppo di nuove terapie per patologie a carattere infiammatorio quale la NASH	Università	Internazionale	Si	Progetti congiunti	Nessuna criticità da segnalare	Pubblicazione	AQP9 è coinvolta nell'infiammazione sistemica murina durante lo shock endotossico. In collaborazione con la Prof.ssa Tesse, abbiamo condotto esperimenti sia su topi maschi wildtype (Aqp9+/+; WT) e knockout (Aqp9-/-; KO) sottoposti a shock endotossico mediante iniezione i.p. di lipopolisaccaride (LPS; 40 mg/kg) e analizzato i relativi tempi di sopravvivenza per 72 ore sia su cellule FaO, una linea cellulare di epatoma di ratto. I topi KO iniettati con LPS hanno mostrato un miglioramento dello stato infiammatorio dovuto alla significativa riduzione dei livelli sia di NO e O2-. Allo stesso modo, il trattamento delle FaO con un inibitore eterociclico specifico per AQP9 ha bloccato il	Tesse et al. Cells 2021.pdf

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
								rilascio di NO e O2– indotto da LPS. Pertanto, un ruolo chiave per AQP9 è suggerito nella fase acuta di shock endotossico indotto da LPS che coinvolge la via di segnalazione NF-κB. La modulazione di AQP9 può rivelarsi molto utile nello sviluppo di nuove terapie per patologie a carattere infiammatorio.	

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Michael Rützler	Lo screening throughout di una libreria di analoghi di HTS13286 (inibitore di AQP9 solubile in DMSO) e le analisi di docking molecolare in silico, condotte utilizzando un modello di omologia di AQP9 umana, sono state utili per identificare nuovi composti eterociclici in grado di bloccare hAQP9 solubili in acqua e clinicamente sostenibili.	Università	Internazionale	Si	Progetti congiunti	Nessuna criticità da segnalare	Pubblicazione	L'attività scientifica svolta in collaborazione con il Prof. Rützler (Univ. of Lund e Company svedese Apoglyx) prevedeva, partendo da un inibitore selettivo e potente di AQP9 quale HTS 13286 e utilizzando come approccio sperimentale il quencing di fluorescenza della calceina, lo screening throughout di una libreria (Maybridge Hitfinder version 8), disponibile in commercio, di analoghi composti eterociclici solubili in acqua e clinicamente sostenibili in grado di ridurre significativamente la permeabilità osmotica all'acqua e al glicerolo mediata da AQP9. Inoltre, in collaborazione con la Company svedese Apoglyx, gli inibitori selezionati sono stati sottoposti ad	Mohammad et al 2022.pdf Florio et al, Cells 2022_published.pdf

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
								<p>analisi di docking molecolare in silico utilizzando un modello di omologia di AQP9 umana e il software LeadIT Molecular Docking. I 10 inibitori migliori, aventi proprietà ottimali di docking, sono stati selezionati e analizzati sulla base di curve dose-risposta comprese tra 1 e 500 μM.</p>	

3. Azioni per la valorizzazione della ricerca

[Descrivere ciascuna azione di valorizzazione della ricerca intraprese nel secondo anno di attività]

3.1. Conferenze/Convegni

[Partecipazione a convegni/conferenze per la presentazione del lavoro di ricerca]

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
56th Annual Scientific Meeting "European Society of Clinical Investigation"	Internazionale	2022	Bari	Nel presente lavoro è stato riportato il ruolo svolto da due acquagliceroporine espresse nel tessuto adiposo e nel fegato, AQP7 e AQP9, nei disturbi del bilancio energetico. La carenza di AQP7 è stata associata all'eccessivo accumulo di trigliceridi nel tessuto adiposo e all'insorgenza di obesità nell'uomo mentre l'espressione disregolata di AQP9 epatica è osservata in modelli animali e pazienti con diabete, obesità e/o steatosi epatica. In particolare, AQP9 epatica è coinvolta nell'azione ipolipemizzante esercitata dalla silibina, nota per le sue proprietà nutraceutiche, attraverso la modulazione dell'autofagia. Attualmente, sono stati identificati inibitori potenti e selettivi isoforma-specifici di AQP7 e AQP9 e studi preclinici stanno proseguendo per indagare sulla loro rilevanza come bersagli farmacologici nella dismeostasi energetica e in altri disturbi clinici.	Contributo	Calamita et al., abstract ESCI 2.pdf	Nessuna

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
56th Annual Scientific Meeting "European Society of Clinical Investigation"	Internazionale	2022	Bari	Lo shock settico è la complicanza più grave della sepsi, caratterizzata da una risposta infiammatoria sistemica, che porta a insufficienza multiorgano e mortalità drammaticamente elevata (42% a 28 giorni dalla diagnosi). AQP9 è un'acquagliceroporina permeabile, non solo all'acqua e ai glicerolo, ma anche al perossido di idrogeno ed è espressa principalmente negli epatociti e nei leucociti. Recentemente, abbiamo dimostrato il coinvolgimento di AQP9 nella maturazione e nel rilascio di citochine infiammatorie da cellule dendritiche del midollo osseo murino sotto LPS stimolante. Nel presente lavoro è stato investigato il possibile coinvolgimento di AQP9 nell'infiammazione sistemica del topo durante lo shock endotossico. In particolare questo studio potrebbe assumere una rilevanza traslazionale nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche per la sepsi utilizzando inibitori di AQP9 clinicamente sostenibili. Dato che la NASH è una patologia epatica a preponderante carattere infiammatorio, conoscere la rilevanza funzionale di AQP9, oltre che nel trasporto di glicerolo anche nell'infiammazione, potrebbe rivelarsi molto utile sia per approfondire le conoscenze sulle basi molecolari di tale patologia sia per poter eventualmente sviluppare nuove strategie terapeutiche per contrastarla.	Contributo	Tesse et al., abstract ESCI 2022 1.pdf	Nessuna
72° Congresso Nazionale "Società Italiana di Fisiologia" Nazionale	Nazionale	2022	Bari	L'integrazione alimentare con diverse tipologie di latte in modelli animali causa importanti cambiamenti degli stati metabolici e infiammatori, modulando le funzioni mitocondriali in organi metabolicamente attivi come fegato, muscolo scheletrico e cuore. Nel presente lavoro, abbiamo investigato gli effetti dell'integrazione isoenergetica del latte (82kJ) di mucca (CM), di asina (DM) o umano (HM) sul metabolismo epatico per valutare possibili correlazioni tra attività metabolica mitocondriale, accumulo lipidico e stato redox e per evidenziare il possibile ruolo di due acquaporine epatiche, AQP8 e AQP9, in questo crosstalk.	Poster	Poster Trinchese, SIF 2022.png	Nessuna
72° Congresso Nazionale "Società Italiana di Fisiologia"	Nazionale	2022	Bari	Lo shock settico è la forma più severa della sepsi, essendo caratterizzato da una risposta infiammatoria sistemica a seguito di infezione batterica, che porta a insufficienza multiorgano e drammaticamente alta mortalità. L'Aquaporina 9 (AQP9), una acquagliceroporina/perossiporina espressa in maniera predominante in epatociti e leucociti, gioca un ruolo chiave nel metabolismo e nell'infiammazione.	Poster	Tesse et al., SIF 2022.pdf	Nessuna

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
Benzon Symposium N° 66 – Aquaporin 2022: Aquaporins in health and disease	Internazionale	2022	Copenhagen (Denmark)	La sepsi è causata da un'infezione sistemica (del sangue) ed è una delle principali preoccupazioni per la salute in quanto è la principale causa di morte per infezione. È la principale causa di mortalità in tutto il mondo e non esistono trattamenti efficaci specifici per la sepsi. La delezione genica di AQP9 normalizza lo stress ossidativo e migliora la sopravvivenza in un modello murino di sepsi indotta da endotossina batterica. In questo studio abbiamo caratterizzato e descritto gli effetti di un nuovo inibitore eterociclico di AQP9, RG100204, in un modello di infezione batterica indotto da legatura e puntura cecale.	Poster	Mohammad et al., 2022 abstract Benzon 1.pdf	Nessuna
72° Congresso Nazionale "Società Italiana di Fisiologia"	Nazionale	2022	Bari	Il deficit di lipasi acida lisosomiale (LAL-D) è una malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni nel gene della lipasi acida lisosomiale (LIPA). La ridotta attività della lipasi acida lisosomiale determina un progressivo accumulo di esteri del colesterolo e trigliceridi negli epatociti, nelle ghiandole surrenali, nell'intestino e nelle cellule del sistema macrofago-monocito in tutto il corpo. LAL-D induce due spettri di gravità clinica, una forma infantile, denominata malattia di Wolman (WD), e una forma meno aggressiva nota come malattia da accumulo di esteri di colesterolo (CESD). Finora non esiste una terapia efficace contro LAL-D. Nel presente lavoro è stato utilizzato un modello murino transgenico di CESD per caratterizzare il fenotipo LAL-D e per verificare la rilevanza di AQP9, un'acquaporina fortemente espressa nel fegato e nei globuli bianchi con ruoli nel metabolismo e nell'infiammazione (Abstract selezionato per Comunicazione Orale).	Altro (Abstract selezionato per Comunicazione Orale (Sezione: Metabolism, Nutrition and Systems Physiology))	Gena et al., SIF 2022.pptx	Nessuna

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
Benzon Symposium N° 66 – Aquaporin 2022: Aquaporins in health and disease	Internazionale	2022	Copenhagen (Denmark)	Il glicerolo è un importante intermedio nel metabolismo energetico, essendo un substrato chiave per la sintesi de novo del glucosio (gluconeogenesi) durante il digiuno e fonte diretta di glicerolo-3-fosfato per la sintesi dei trigliceridi (lipogenesi). Le acquagliceroporine (AQP3, AQP7, AQP9 e AQP10) facilitano il movimento di membrana del glicerolo e di alcuni altri soluti neutri, oltre all'acqua. Il tessuto adiposo bianco è una delle principali fonti di glicerolo rilasciato dagli adipociti principalmente attraverso AQP7, un'AQP che può essere traslocata dal compartimento intracellulare data la sua interazione con la perilipina-1. Attraverso i sinusoidi portali, il glicerolo lipolitico giunge al fegato dove viene importato dagli epatociti principalmente attraverso AQP9 localizzata nella membrana plasmatica sinusoidale. La localizzazione e il significato di AQP3 e AQP10 nel tessuto adiposo e nel fegato sono oggetto di dibattito. Sebbene con distinzioni tra roditori e umani, le acquagliceroporine degli adipociti e degli epatociti sono controllate dall'insulina e dalla leptina attraverso la cascata di segnali PI3K/Akt/mTOR. La regolazione negativa è esercitata dagli estrogeni sulle acquagliceroporine epatiche e adipocitarie, probabilmente spiegando il dimorfismo sessuale che caratterizza queste AQP nell'omeostasi energetica.	Altro (Abstract selezionato per Comunicazione Orale)	Gena et al., 2022 abstract Benzon 2.pdf	Nessuna
Convegno Nazionale UNEBA (L'Innovazione al servizio delle fragilità)	Nazionale	2022	Pesaro	La sepsi, causa principale di morte per infezione, è caratterizzata da una risposta infiammatoria dell'ospite aberrante o dis-regolata e dalla presenza di disfunzione d'organo. La sepsi è una delle condizioni cliniche emergenti a livello mondiale, la cui incidenza e mortalità è in continuo aumento come conseguenza di più fattori come invecchiamento della popolazione, aumentata sopravvivenza a malattie croniche e neoplastiche ed estendersi di terapie immunosoppressive e antibiotiche. Pertanto, appare necessario implementare il suo iter diagnostico, per stratificare il rischio e ottimizzare le strategie terapeutiche, ridurre la mortalità e i costi associati, con ricadute sulla pressione sanitaria del territorio. Ciò, oltre a rendere i sistemi di assistenza sanitaria pubblica più equi, sostenibili ed efficienti sul piano dei costi consentirebbe di sostenere e favorire la partecipazione e l'autogestione dei pazienti attraverso la Telemedicina. L'identificazione di biomarker e di potenziali target farmacologici per il monitoraggio e la cura della sepsi sarà di importanza cruciale per migliorare e proteggere la salute e il benessere della popolazione generando nuove conoscenze e sviluppando soluzioni innovative.	Altro (Contributo – Comunicazione Orale (Sezione: Proposte dal CITEL dell'Università degli Studi di Bari "Aldo Moro" sulle prospettive di sviluppo della telemedicina al servizio delle fragilità))	pesaro-programma-(1).pdf Pag. Repubblica 30 set 22.jpg	Nessuna

3.2. Progetti

[Contributo per la presentazione di proposte di progetti di ricerca per la partecipazione a bandi di ricerca nazionali ed internazionali]

PROGETTO DI RICERCA					CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
NOME PROGETTO	TIPOLOGIA	FINANZIATORE	PARTNER COINVOLTI	STATO DI AVANZAMENTO		
Enhancement of autophagy for therapy of liver diseases (Progetto di Rilevante Interesse Nazionale, PRIN 2017-2021; cod. 2017J92TM5)	Nazionale	MIUR	Prof. N. Brunetti –Pierrì (Università degli Studi di Napoli); Prof. G. Calamita (Università degli Studi di Bari); Dr.ssa M. Cioffi (Università degli Studi del Sannio); Prof. M. Maffia (Università del Salento)	Progetto approvato	Il Progetto prevede di investigare il ruolo dell'autofagia nella patogenesi di particolari malattie metaboliche del fegato caratterizzate da un eccessivo accumulo di trigliceridi nel compartimento intracellulare degli epatociti e di sviluppare nuove strategie terapeutiche che siano particolarmente efficaci nel migliorare il fenotipo di tali potenziando l'autofagia epatica.	Nessuna
Telemedicine for Obesity and Quality of Life Education" (Progetto: Horizon Europe Seeds, Bando Competitivo di Ateneo, Cluster: Health; Bando 2021)	Nazionale	Ateneo	Principal Investigator: Prof.ssa Perla, Univ. degli Studi di Bari Aldo Moro e Ricercatori di 4 Macroaree dell'Università degli Studi di Bari	Progetto approvato	Il Progetto prevede la caratterizzazione delle attività cellulari e molecolari di composti naturali e principi attivi nutraceutici con studi di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) in vitro ed ex-vivo e l'implementazione di attività di ricerca sulla fisiopatologia delle vie di segnale intracellulari e sui meccanismi molecolari coinvolti nello sviluppo di insulino- resistenza metabolica, vascolare e neuronale che caratterizza la NAFLD/NASH per lo sviluppo di nuovi targets preventivi/terapeutici.	Nessuna

3.3. Brevetti

[Descrizione dei brevetti concessi, depositati o presentati]

BREVETTO							CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE
TITOLO BREVETTO	STATUS	ANNO	TIPOLOGIA DEPOSITO	CLASSE TECNOLOGICA	INVENTORE/I	TITOLARE/I		
Nessun brevetto registrato								

3.4. Produzione Scientifica

[Descrizione della produzione scientifica relativa al secondo anno di attività (pubblicazioni, articoli, etc...)]

PRODUZIONE SCIENTIFICA								CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TITOLO CONTRIBUTO	STATUS	TIPOLOGIA	AUTORI	ANNO	RIVISTA (eventuale)	IF (eventuale)	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Characterization of the Aquaporin-9 Inhibitor RG100204 In Vitro and in db/db Mice	Contributo pubblicato	Articolo in rivista	Marilina Florio Angelica Engfors Patrizia Gena Larsson Jessica Alessandro Massaro Stella Timpka Martina Kvist Reimer Per Kjellbom Eric Beitz Urban Johanson Michael Rutzler Giuseppe Calamita	2022	Cells	7,666	Florio et al, Cells 2022, published.pdf	L'acquaporina-9 (AQP9) è una proteina canale che facilita la diffusione transmembrana del glicerolo e di altri piccoli soluti neutri. L'identificazione di inibitori specifici per le acquaporine è molto complessa a causa dell'elevata omologia di sequenza tra le 13 isoforme umane e delle limitate aree del canale che consentono il legame dell'inibitore. I pochissimi inibitori di AQP9 descritti fino ad oggi non sono adatti per esperimenti in vivo. Nel presente lavoro è stata riportata la caratterizzazione di un nuovo inibitore eterociclico di AQP9, RG100204, mediante analisi di quenching della calceina e misure di stopped-flow light scattering permeabilità al glicerolo di proteoliposomi ricostituiti con AQP9. Tali risultati sono importanti per investigare sia gli effetti in vivo di tale inibitore sul metabolismo del glicerolo sia il ruolo fisiologico e patofisiologico di AQP9 in patologie metaboliche quali NAFLD.	Nessuna

PRODUZIONE SCIENTIFICA								CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TITOLO CONTRIBUTO	STATUS	TIPOLOGIA	AUTORI	ANNO	RIVISTA (eventuale)	IF (eventuale)	ALLEGATI (visualizza allegato)		
RG100204 , a novel Aquaporin-9 inhibitor, reduces septic cardiomyopathy and multiple organ failure in murine sepsis	Contributo pubblicato	Articolo in rivista	Shireen Mohammad Caroline E. O' Riordan Chiara Verra Eleonora Aimaretti Gustavo Ferreira-Alves Klaus Dreisch Johan Evenas Patrizia Gena Angela Tesse Michael Rutzler Massimo Collino Giuseppe Calamita Christoph Thiemermann	2022	Frontiers in Immunology	6,429	Mohammad et al 2022.pdf	In fisiologia, AQP9 è il principale facilitatore del glicerolo, assorbimento negli epatociti, per l'ingresso nella gluconeogenesi, specialmente durante il digiuno. Le funzioni di AQP9 nei leucociti includono la maturazione delle cellule dendritiche, metabolismo del glicerolo nelle cellule di memoria T CD8+ e coinvolgimento nella locomozione nei neutrofili. Oltre a facilitare la diffusione transmembrana del glicerolo, AQP9 è anche permeabile all'acqua e al perossido di idrogeno (H2O2). Essendo permeabile ad H2O2, AQP9 potrebbe essere implicata nella segnalazione redox in diversi processi cellulari quali la locomozione o quelle che implicano i fattori di crescita i recettori delle citochine o i recettori toll-like. Nel presente lavoro, si conferma un ruolo chiave di AQP9 in patologie caratterizzate da dis-regolazione dell'omeostasi metabolica e a carattere infiammatorio, quale la sepsi.	Nessuna

3.5. Azioni di valorizzazione della ricerca

[Descrizione di altre eventuali azioni di valorizzazione della ricerca diverse da quelle già specificate nelle precedenti sezioni]

AZIONI DI VALORIZZAZIONE DELLA RICERCA				CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE
TIPOLOGIA AZIONE	ANNO	DESCRIZIONE	ALLEGATI (visualizza allegato)		Segnalare eventuali criticità
Nessuna azione registrata					

4. Impatto dei risultati del progetto di ricerca sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale

[Fornire una descrizione dettagliata delle modalità in cui le attività realizzate e i risultati conseguiti stanno producendo effetti sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale e sul rafforzamento del collegamento con il sistema produttivo e/o con altri attori pubblico/privati regionali e e/o con le politiche regionali, fornendo, qualora possibile, esempi concreti di applicazione dei risultati. (min 1000 – max 6000 caratteri)]

Gli studi epidemiologici confermano che l'obesità, nonostante la sua origine genetica, non è inevitabile, ma che, purtroppo, è una manifestazione della diffusione del benessere socio-economico: gli elevati valori di prevalenza nei paesi industrializzati fanno sì che l'obesità sia considerata oggi un serio problema di Sanità Pubblica, per molteplici ragioni. La sua prevalenza è triplicata in molti paesi europei dagli anni '80 e il numero delle persone colpite continua ad aumentare a un ritmo allarmante. Oltre a causare varie disabilità fisiche, l'eccesso di peso aumenta drasticamente il rischio di una persona di sviluppare una serie di malattie non trasmissibili, tra cui malattie cardiovascolari, cancro e diabete. I risultati di tale Progetto potrebbero essere fruibili da gruppi multidisciplinari, costituiti da biologi nutrizionisti, farmacologi, medici dello sport ed epidemiologi, esperti di sanità pubblica e di educazione sanitaria, riuniti con lo scopo comune di fornire uno strumento pratico, dimensionato sulla realtà della Regione Puglia che soprattutto fornisca proposte, attuabili in un modello italiano, per la prevenzione e la cura dell'obesità, a livello di popolazione e/o di singoli gruppi. Nello specifico, i risultati del Progetto, soprattutto per quanto concerne le proprietà nutraceutiche ed ipolemizzanti di composti bioattivi quali la silibina o l'identificazione di nuovi inibitori clinicamente sostenibili da utilizzare come tool per il trattamento farmacologico della steatosi, potrebbero essere diffuse nell'ambito della ricerca e possibilmente anche ad industrie farmaceutiche, con un impatto più significativo nella prevenzione dell'obesità per le regioni del Sud-Italia dove tale problematica è maggiormente accentuata rispetto ad altre regioni italiane. I risultati ottenuti potrebbero essere molto utili per identificare fattori potenzialmente determinanti per l'insorgenza obesità associata a NAFLD e NASH e per implementare le conoscenze sulla fisiopatologia delle vie di segnalazione intracellulari e dei meccanismi molecolari alla base di tali patologie necessarie per sviluppare nuove strategie preventive e/o terapeutiche per contrastare l'obesità .



Allegato N al Verbale del CdD del 21 marzo 2023



POR PUGLIA FESR-FSE 2014 / 2020

Fondo Sociale Europeo

approvato con Decisione C(2015)5854 del 13/08/2015

"Research for Innovation (REFIN)"

Oggetto: POR Puglia 2014/2020 – Asse X – Azione 10.4. Research for Innovation – REFIN

Relazione tecnica di monitoraggio Il Anno

Nome e cognome del ricercatore: Anna Lavecchia

Università: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Dipartimento: Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente
(Bioscienze, Biotecnologie e Biofarmaceutica)

Titolo del progetto: Identificazione di lipasi microbiche da microbioma umano per lo sviluppo di nuovi protocolli terapeutici finalizzati alla cura di soggetti affetti da Insufficienza Pancreatica Esocrina (IPE).

Codice Pratica 1A32D6F0

Settore Scientifico Disciplinare (SSD): BIO/11 - BIOLOGIA MOLECOLARE

Data di assunzione: 28/12/2020

Direttore del dipartimento: Luigi Palmieri

1. Attività realizzate, risultati conseguiti e deliverables

[Per ciascun WP, previsto per il secondo anno nel Progetto esecutivo, il ricercatore deve descrivere le attività realizzate, i risultati conseguiti e i relativi deliverables]

1.1. Attività

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	
W.P. 1	1. 1	La collezione preliminare di 60 triacylglycerol lipasi (TGL) generata nel corso del primo anno di attività come previsto da WP1 è stata integrata con ulteriori 296 TGL consentendo di ottenere una collezione di 356 TGL totali. Per ciascuna TGL è stata inoltre valutata la presenza di domini funzionali e del peptide segnale (Interpro e SignalP). Il multiallineamento mediante CLUSTALW ha consentito inoltre di ottenere informazioni circa la similarità di sequenza.	La ricerca di triacylglycerol lipasi (TGL) nell'ambito del catalogo UHGG ha permesso di estrarre ulteriori 296 lipasi TGL. Sebbene tale collezione abbia richiesto tempi maggiori ciò ha permesso di ampliare il ventaglio di possibilità relative all'identificazione di lipasi di interesse.	Si	La creazione di una collezione di 356 lipasi nell'ambito del catalogo UHGG ha richiesto tempi maggiori di realizzazione non consentendo l'avvio delle attività di sintesi e clonaggio come previsto da WP2 del progetto esecutivo

1.2. Deliverables

DELIVERABLES				
W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 1	1. 1	L'esplorazione di 1200 genomi della collezione Unified Human Gastrointestinal Genome (UHGG) ha consentito di identificare e collezionare un repertorio di 356 ORFs e CDS. I files allegati LIST_TGL.docx, TGL_seq_aa.txt, SP_prediction_results.xlsx e TGL_UHGG_itol riportano rispettivamente: lista completa delle 356 triacilglicerolo lipasi collezionate, sequenze amminoacidiche (CDS) annotate con EC number 3.1.1.3., informazioni relative alla presenza del peptide segnale e il dendrogramma circolare basato sul multiallineamento delle sequenze proteiche mediante ClustalW.	LIST_TGL.docx SP_prediction_results.xlsx TGL_seq_aa.txt TGL_UHGG_itol.pdf	La collezione di ulteriori 296 triacylglicerolo lipasi e le analisi relative alla presenza del peptide segnale e multiallineamento hanno richiesto tempi maggiori non consentendo di ottenere, come previsto da D2.1 del progetto esecutivo, informazioni relative all'espressione e purificazione di lipasi ricombinanti.

2. Collaborazioni

[Indicare le collaborazioni avviate nel secondo anno di attività, specificando, qualora possibile, l'eventuale tipologia di formalizzazione]

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Dott. Bruno Fosso, Ricamatore a Tempo Determinato (tipo B), Dipartimento di Bioscienze Biotecnologie e Ambiente (DBBA), Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari.	La collaborazione con il Dott. Bruno Fosso, ha consentito di selezionare nell'ambito della banca dati ENA (European Nucleotide Archive, https://www.ebi.ac.uk/ena/browser/home) un catalogo di geni di riferimento da microbioma intestinale umano utile per l'estrazione e collezione di potenziali triacilglicerolo lipasi.	Università	Regionale	Si	Accordi	Nessuna criticità rispetto a quanto previsto da Progetto esecutivo	Collezione triacilglicerolo lipasi	IL catalogo Unified Human Gastrointestinal Genome selezionato da banca dati ENA, che ad oggi rappresenta la seconda collezione più grande di genomi da microbioma intestinale umano pubblicata nel 2020 (HumGut è quella più ampia pubblicata nel 2021) ha consentito di estrarre 356 triacilglicerolo lipasi nell'ambito di 4644 genomi rappresentativi del microbioma intestinale umano proveniente da aree geografiche differenti.	LIST_TGL.docx

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Dott. Antonio Placido, Istituto di Biomembrane, Bioenergetica e Biotecnologie Molecolari-Consiglio Nazionale delle Ricerche (IBIOM-CNR), Bari.	La collaborazione con il Dott. Antonio Placido, Istituto di Biomembrane, Bioenergetica e Biotecnologie Molecolari-Consiglio Nazionale delle Ricerche (IBIOM-CNR), avrà come obiettivo la realizzazione delle attività relative alla sintesi, espressione, purificazione e caratterizzazione biochimica delle proteine ricombinati.	EPR	Regionale	Si	Accordi	Le attività di sintesi, espressione e purificazione delle proteine non sono state ancora avviate.	N/A		
Prof. Luigi Ruggiero Ceci Dirigente di Ricerca presso l'Istituto di Biomembrane, Bioenergetica e Biotecnologie Molecolari del Consiglio Nazionale delle Ricerche (IBIOM-CNR), Bari.	La collaborazione con il Prof. Luigi Ruggiero Ceci con esperienza consolidata nella produzione di proteine ricombinanti sarà fondamentale per la selezione della strategia più idonea per l'ottenimento di triacilglicerolo lipasi ricombinanti.	EPR	Regionale	No	Accordi	E' in corso la selezione delle sequenze nucleotidiche codificanti per potenziali triacilglicerolo lipasi da sintetizzare e clonare in opportuno ospite.	N/A		
Prof. Graziano Pesole, Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente (DBBA) dell'Università degli Studi di Bari ALDO MORO	La comprovata esperienza del Prof. Graziano Pesole nelle diverse scienze omiche e loro applicazione in vari settori scientifici (clinico e ambientale) costituisce un notevole supporto sia scientifico che logistico per la realizzazione delle diverse attività proposte.	Università	Regionale	Si	Accordi	Nessuna criticità	N/A		

3. Azioni per la valorizzazione della ricerca

[Descrivere ciascuna azione di valorizzazione della ricerca intraprese nel secondo anno di attività]

3.1. Conferenze/Convegni

[Partecipazione a convegni/conferenze per la presentazione del lavoro di ricerca]

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
Nessuna conferenza/convegno registrata							

3.2. Progetti

[Contributo per la presentazione di proposte di progetti di ricerca per la partecipazione a bandi di ricerca nazionali ed internazionali]

PROGETTO DI RICERCA					CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
NOME PROGETTO	TIPOLOGIA	FINANZIATORE	PARTNER COINVOLTI	STATO DI AVANZAMENTO		
Nessun progetto registrato						

3.3. Brevetti

[Descrizione dei brevetti concessi, depositati o presentati]

BREVETTO							CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE
TITOLO BREVETTO	STATUS	ANNO	TIPOLOGIA DEPOSITO	CLASSE TECNOLOGICA	INVENTORE/I	TITOLARE/I		
Nessun brevetto registrato								

3.4. Produzione Scientifica

[Descrizione della produzione scientifica relativa al secondo anno di attività (pubblicazioni, articoli, etc...)]

PRODUZIONE SCIENTIFICA								CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TITOLO CONTRIBUTO	STATUS	TIPOLOGIA	AUTORI	ANNO	RIVISTA (eventuale)	IF (eventuale)	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Nessuna produzione scientifica registrata									

3.5. Azioni di valorizzazione della ricerca

[Descrizione di altre eventuali azioni di valorizzazione della ricerca diverse da quelle già specificate nelle precedenti sezioni]

AZIONI DI VALORIZZAZIONE DELLA RICERCA				CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE
TIPOLOGIA AZIONE	ANNO	DESCRIZIONE	ALLEGATI (visualizza allegato)		Segnalare eventuali criticità
Nessuna azione registrata					

4. Impatto dei risultati del progetto di ricerca sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale

[Fornire una descrizione dettagliata delle modalità in cui le attività realizzate e i risultati conseguiti stanno producendo effetti sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale e sul rafforzamento del collegamento con il sistema produttivo e/o con altri attori pubblico/privati regionali e e/o con le politiche regionali, fornendo, qualora possibile, esempi concreti di applicazione dei risultati. (min 1000 – max 6000 caratteri)]

La collezione di 356 lipasi ottenuta da Unified Human Gastrointestinal Genome, una delle più ampie e recenti (2020) collezioni di genomi da microbioma intestinale umano provenienti da aree geograficamente differenti, costituisce ad oggi la prima collezione di lipasi basata su un tale ampio dataset. I vantaggi legati all'utilizzo di tale risorsa sono molteplici. Oltre alla possibilità di identificare nuove lipasi da utilizzare come nuovi enzimi digestivi per il trattamento terapeutico di soggetti affetti da IPE, le lipasi collezionate potrebbero essere valutate per la produzione di nuovi detergenti, nuovi biopolimeri, nuove forme di energia (biodiesel) o sfruttate nell'industria alimentare per lo sviluppo di prodotti alimentari di interesse regionale.

[REDACTED]

POR PUGLIA FESR-FSE 2014 / 2020

Fondo Sociale Europeo

approvato con Decisione C(2015)5854 del 13/08/2015

"Research for Innovation (REFIN)"

Oggetto: POR Puglia 2014/2020 – Asse X – Azione 10.4. Research for Innovation – REFIN

Relazione tecnica di monitoraggio Il Anno

Nome e cognome del ricercatore: Daniela Valeria Miniero

Università: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Dipartimento: Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente
(Bioscienze, Biotecnologie e
Biofarmaceutica)

Titolo del progetto: NUOVI APPROCCI BIOTECNOLOGICI PER LA
DIAGNOSI E LA CURA DI PATOLOGIE
NEUROLOGICHE HIV- CORRELATE:
SVILUPPO DI SISTEMI NANOTECNOLOGICI
PER IL DRUG DELIVERY DI FARMACI
ANTIRETROVIRALI

Codice Pratica 41F10F22

Settore Scientifico Disciplinare (SSD): BIO/10 - BIOCHIMICA

Data di assunzione: 28/12/2020

1. Attività realizzate, risultati conseguiti e deliverables

[Per ciascun WP, previsto per il secondo anno nel Progetto esecutivo, il ricercatore deve descrivere le attività realizzate, i risultati conseguiti e i relativi deliverables]

1.1. Attività

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUATIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 2	2. 1	<p>Il gruppo di ricerca dei proff. Catto-Pisani del Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Bari ha sintetizzato diverse piccole molecole organiche a struttura chimica indazolica con funzione duale che si sono rilevate particolarmente promettenti verso i target neuronali molecolari rappresentati da acetil colinesterasi (AChE) e monossidasi B (MAO B). Attraverso studi di biocompatibilità e neuroprotezione effettuati sulla linea di neuroblastoma umana SH-SY5Y, abbiamo selezionato, fra queste molecole, quelle che sono risultate particolarmente attive e efficaci nel ridurre il danno neuronale attraverso un effetto inibitorio associato allo stress ossidativo. Queste molecole, se capaci di attraversare la BBB, dato il loro carattere lipofilo e il basso peso molecolare, rappresenterebbero una premessa importante per l'individuazione di nuovi potenziali farmaci che, a dosi ottimali, potrebbero migliorare il decorso clinico di patologie neurologiche o neurodegenerative. Pertanto, in relazione con le attività previste nel W.P. 2.1 del secondo anno, mi sono dedicata alla valutazione della biocompatibilità delle molecole di sintesi a struttura indazolica sulle linee di cellule endoteliali BEC e di astrociti DNTC1, che sono state successivamente utilizzate per l'allestimento di un modello in vitro di barriera ematoencefalica (BBB) al fine di valutarne la permeazione 1) in forma libera e 2) incorporate in strutture nanoparticellari, opportunamente funzionalizzate al fine di migliorare il drug delivery (W.P. 3). A differenza dei modelli più utilizzati costituiti da monostrati di cellule endoteliali stratificati su membrane pre-trattate, il modello da me allestito, è rappresentato da una co-coltura di cellule endoteliali e astrociti che riproduce più fedelmente, da un punto di vista anatomico, la BBB in vivo. A tal proposito, dopo una attenta revisione bibliografica e prove di crescita, ho utilizzato una linea di cellule endoteliali denominata Bend3 e una linea di astrociti immortalizzati, non tumorigenici, denominata DNTC1. La linea cellulare Bend3 è costituita da cellule isolate da tessuto cerebrale di topo che presentano una morfologia tipicamente endoteliale che, piastrate in piastre da 96 pozzetti alla densità 4x10⁴cell/well, crescono in DMEM high glucose/FBS 10% raggiungendo la confluenza dopo 48 ore di incubazione a 37 °C, 5% CO₂. La linea DNTC1 è stata ottenuta da colture primarie di astrociti isolate da tessuto cerebrale di diencefalo di ratti di 1 giorno di età e transfettate con un costrutto di DNA contenente la regione oncogenica SV40 per renderle immortalizzate. Non essendo una linea tumorale, essa presenta caratteristiche morfologiche sovrapponibili a quella delle colture primarie. Tali cellule sono state piastrate in piastre da 96 pozzetti alla densità di 2x10⁴cell/well in terreno DMEM high glucose/FBS 10% e incubate a 37 °C, 5% CO₂ per 48 ore fino al raggiungimento della confluenza, prima del trattamento con le molecole oggetto di studio. Tra le molecole a struttura indazolica sono state scelte le molecole denominate con le sigle 29, 64 e 68 e le molecole 23 e 76, di nuova sintesi. In particolare la molecola 23, negli studi di inibizione in vitro su MAO B, ha mostrato una ottima efficacia inibitoria, con valori di IC₅₀ pari a 10 nM, un valore più basso rispetto a quello trovato per la molecola 68 (</p>	<p>I risultati relativi al W.P. 2.1 hanno riguardato i saggi di vitalità cellulare condotti mediante il test dell'MTT che, metabolizzato a livello mitocondriale dalla succinato deidrogenasi, dà origine, all'interno della cellula, alla formazione di un prodotto colorato che può essere facilmente rilevato spettrofotometricamente. Gli esperimenti di vitalità sono stati condotti su entrambe le linee cellulari, cioè Bend3 e astrociti DNTC1, su piastre da 96 pozzetti con cellule a confluenza all' 80% circa, con le molecole testate in un range di concentrazione da 0 a 100 µM per 24 h. I risultati hanno evidenziato che, ad eccezione della molecola 23 che esercitava una mortalità superiore al 50% già a basse concentrazioni (IC₅₀= 25µM), le restanti molecole mostravano una scarsa o nulla tossicità. Fra quelle non tossiche è stata scelta la molecola 68 per gli iniziali studi di permeazione, utilizzata a tale scopo dapprima in forma libera e successivamente incorporata nelle nanoparticelle. Contestualmente mi sono dedicata alla rielaborazione e al completamento dei risultati ottenuti dagli esperimenti di citoprotezione e di produzione dei ROS effettuati su cellule di neuroblastoma SHSY5Y trattate con H₂O₂, in presenza delle molecole indazoliche. I risultati sono riportati negli allegati. Le attività e gli studi finora condotti hanno permesso di redigere un manoscritto sugli effetti neuroprotettivi e inibitori dello stress ossidativo da parte delle molecole indazoliche, che a breve sarà oggetto di sottomissione su una rivista internazionale indicizzata nelle principali banche dati.</p>	Si	

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUATIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
		IC50= 52nM). Sarà necessario, tuttavia, valutare la biocompatibilità mediante test cellulari in vitro per stabilire quali molecole testare nei successivi test di permeazione.			

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUATIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 2	2. 2	<p>Durante le attività del W.P. 2.2 è stato messo a punto un modello in vitro di BBB costituito da co-culture di cellule endoteliali e astrociti immortalizzati che rappresenta un modello più simile a quello presente in vivo. In particolare, i primi tentativi di allestimento sono stati effettuati utilizzando colture primarie di astrociti di topo e cellule Bend, dal momento che in letteratura la maggior parte dei modelli di BBB con co-culture prevede l'uso di astrociti primari in quanto rispecchiano meglio le caratteristiche della BBB in vivo. Per l'allestimento della BBB artificiale ho utilizzato linee di astrociti immortalizzati che, per la loro maggiore disponibilità e facilità di utilizzo, mi hanno permesso di effettuare diversi tentativi, fino al raggiungimento dei risultati attesi. Nello specifico, sono stati usati inserti per colture cellulari di diametro pari a 10.5 mm, contenenti membrane di Polyethylene Terephthalate (PET) con pori da 0.4 µM. Le membrane venivano trattate con poli-lisina (PLL) per favorire l'adesione degli astrociti e collagene di tipo I che rappresenta un elemento costitutivo della BBB in vivo. La parte inferiore, esterna dell'inserto, veniva trattata PLL che, dopo incubazione per 30 min a RT, veniva allontanata e gli inserti venivano lasciati ad asciugare sotto cappa sterile. Nella parte interna degli inserti veniva, invece, aggiunto collagene di tipo I. Dopo incubazione per 2 h a RT il collagene veniva allontanato e gli inserti venivano lasciati ad asciugare sotto cappa sterile. Sul lato inferiore esterno, si procedeva quindi a piastrare gli astrociti, mentre su quello interno venivano piastrate le cellule endoteliali Bend3. In particolare gli astrociti, dopo distacco dalla fiasca con tripsina 1 X e centrifugazione a 1200 x g per 10 min, erano piastrati sul lato inferiore degli inserti ad una densità pari a 3.5x 10⁴ cellule/cm². Dopo 2 ore di incubazione a 37 °C, 5% CO₂ gli inserti venivano alloggiati in una piastra da 12 pozzetti ed incubati a 37 °C, 5% CO₂. Dopo 48 ore, quando gli astrociti avevano raggiunto quasi l'80% di confluenza, negli inserti venivano piastrate le Bend3 ad una densità pari a 2,3 x10⁴ cellule/cm². I controlli erano rappresentati da inserti pre-trattati con PLL e collagene non contenenti le cellule (controllo) e da inserti contenenti monoculture di astrociti o BEND-3. La validazione della BBB veniva fatta attraverso misure di resistenza elettrica transendoteliale (TEER) utilizzando un voltmetro epiteliale e mediante analisi di permeabilità mediante l'utilizzo di FITC-destrano (PM 3000-5000). La stima effettiva della resistenza veniva fatta sottraendo i valori medi della TEER degli inserti controllo da quelli delle monoculture e delle co-culture, a partire dal secondo giorno di co-cultura e fino al 4-5 giorno in cui si registrava il picco, che poi lentamente decresceva indicando una perdita della aderenza cellulare. I valori trovati si aggirano attorno a 40-57 Ohm (Ω)xcm², compatibili con quelli riportati in letteratura, per queste tipologie di barriera. Per le prove di permeabilità condotte con il FITC-destrano si procedeva trattando sia gli inserti controllo sia quelli contenenti le co-culture con FITC-destrano e, dopo 3 ore di incubazione, i sovranatanti, raccolti sia dal pozzetto sottostante sia dall'inserto, venivano sottoposti ad analisi in spettroscopia di assorbimento UV-Vis. Per determinare la quantità di FITC-destrano permeato veniva costruita una retta di taratura con concentrazioni note. Il passaggio di FITC-destrano veniva calcolato tenendo</p>	<p>Uno dei problemi che si riscontra nei tentativi di allestimento di modelli di barriera in vitro sta nella difficoltà a far crescere le popolazioni cellulari in maniera tale da raggiungere la confluenza in maniera sincrona, ottimizzando pertanto la densità cellulare da utilizzare e tenendo conto delle caratteristiche di crescita proprie delle popolazioni cellulari coinvolte. Dopo vari tentativi, i risultati conseguiti relativamente alla attività del W.P. 2.2 hanno permesso di ottenere un modello di BBB in vitro che, essendo realizzato con co-culture di cellule endoteliali e astrociti, rispecchia in maniera più adeguata le caratteristiche della BBB presente in vivo. L'allestimento della BBB è stato effettuato attraverso l'utilizzo di co-cultura di cellule endoteliali e astrociti immortalizzati by-passando l'utilizzo delle colture primarie di astrociti, più difficili da reperire ed economicamente più dispendiosi. I valori della TEER e i risultati dell'analisi di permeabilità attraverso il FITC-destrano indicano che il modello di barriera in vitro è valido, sebbene ulteriori indagini come ad es. la fissazione e visualizzazione degli inserti al microscopio elettronico oppure la caratterizzazione delle tight junctions mediante immunofluorescenza, è in corso di valutazione.</p>	Si	

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
		conto della superficie dell'inserito, del tempo di permeazione e della concentrazione d'uso. Il valore riscontrato nelle co-culture era significativamente più basso rispetto a quello del controllo o delle monoculture indicando quindi che il modello di BBB artificiale rappresenta un sistema valido e integro per la realizzazione delle attività relative agli studi di permeazione.			
W.P. 2	2. 3	<p>Nella fase del W.P. 2.3 è prevista la valutazione della permeazione, attraverso il modello di BBB artificiale, di alcune delle molecole indazoliche tra quelle risultate più promettenti. Nello specifico, i primi saggi di permeazione sono stati effettuati sulla molecola 68 che, sia dagli studi di inibizione in vitro su MAOb e AChe, sia dagli studi di biocompatibilità e neuroprotezione sulla linea cellulare di neuroblastoma e dagli studi di biocompatibilità sulle due linee cellulari utilizzate per l'allestimento della BBB, si è rilevata essere la più idonea. Si è proceduto pertanto all'allestimento della BBB in vitro come riportato per l'Attività 2.2 avendo cura di allestire i rispettivi controlli rappresentati da trans-well non contenenti cellule e quelli contenenti solo le monoculture di Bend 3 e astrociti. A partire dal secondo giorno si effettuavano le misure di resistenza trans-epiteliale e si visionavano i pozzetti al microscopio ottico. Al quinto giorno di crescita, raggiunta la confluenza e registrati i valori ottimali di TEER, si incubava nella trans-well la molecola 68 testandola alla concentrazione 100µM per 3 ore in terreno DMEM high glucose. Terminata l'incubazione, venivano prelevate aliquote di terreno dal lato interno della trans-well e dal lato sottostante della piastra e si procedeva all'analisi mediante spettroscopia di assorbimento Uv-Vis per dosare la quota di farmaco permeata. La quantificazione veniva effettuata mediante una retta di taratura costruita con la molecola 68. Contestualmente per valutare l'integrità della barriera, si procedeva testando la permeazione del FIC-destrano, dopo aver eliminato il terreno dal lato superiore e inferiore del pozzetto ed effettuato un lavaggio con PBS 1X. La quantificazione del FITC destrano permeato attraverso la BBB veniva effettuata mediante una retta di calibrazione tenendo conto della superficie del pozzetto, del tempo di incubazione e della concentrazione iniziale usata. Il protocollo sperimentale messo a punto per la determinazione quantitativa delle molecole oggetto di studio prevedeva preliminarmente, la liofilizzazione del campione, la sua dispersione in cloroformio, uno step di centrifugazione, la raccolta e il dosaggio spettroscopico del sovrantante. In questo modo si è certi che eventuali componenti sia cellulari sia presenti nel terreno di crescita possano essere rimossi, assicurando una stima più accurata del risultato.</p>	<p>I risultati ottenuti in questa fase preliminare degli esperimenti del W.P. 2.3 hanno permesso di evidenziare che la molecola 68 ha una capacità di permeazione circa il doppio in forma libera rispetto al FIC-destrano, che rappresenta il nostro controllo come molecola impermeabile, confermando la validità del modello di BBB, alquanto selettivo. Questi risultati preliminari si conciliano bene con l'ipotesi che le molecole a struttura indazolica mostrano un discreto grado di permeazione in forma libera dovuto alla natura lipofila della struttura chimica e al basso peso molecolare. Analoghi studi saranno condotti su altre molecole indazoliche, già oggetto di studio di questo progetto, al fine di valutare quali tra loro risultino più permeabili. Si procederà successivamente a valutare se, a seguito del passaggio attraverso la BBB, la quota di molecola permeata sarà sufficiente a mantenere la capacità di protezione contro il danno neuronale, valutandone gli effetti sulla linea di neuroblastoma piastrata sul piano del pozzetto. Tali studi saranno eseguiti anche su altre molecole in corso di caratterizzazione. Una volta acquisiti i risultati si procederà a valutare se le molecole di sintesi, inglobate in sistemi nanoparticellari opportunamente sintetizzati e funzionalizzati possano permeare attraverso la BBB più efficacemente rispetto alle molecole libere. Se questa ipotesi dovesse essere confermata, si potrà pensare di utilizzare concentrazioni più basse di farmaco che, rilasciato dopo passaggio attraverso la BBB, possa risultare efficace nel ridurre il danno neuronale indotto da stimoli aspecifici o specifici (H2O2, B-amiloide, NMDA) sulle cellule neuronali o su modelli animali.</p>	Si	

1.2. Deliverables

DELIVERABLES				NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	
W.P. 2	2. 1	I deliverables relativi alle attività 2.1 riguardano la redazione dei grafici sulla vitalità cellulare, valutata mediante il test dell'MTT, delle cellule entoteliali Bend3 (fig. 1 a) e degli astrociti DNTC1 (fig. 1c) trattate con le molecole 29, 64, 68, 23 e 76. Per le due popolazioni cellulari, sono riportate le immagini acquisite al microscopio ottico che ci permettono di valutare la morfologia e lo stato di vitalità cellulare per alcune delle molecole analizzate (fig. 1b e fig. 1d). E' riportato in fig. 2a l'esperimento di neuroprotezione da parte delle mol 29 e 68 effettuato sugli astrociti DNTC1 che, come è noto, esprimono MAO B a livelli paragonabili a quelli presenti nei neuroni (Western blot fig. 2b). Le molecole trattate con le linee Bend 3 e DNTC1 sono state selezionate tra quelle testate sulle cellule di neuroblastoma, sulla base dei precedenti risultati di neuroprotezione (fig. 3a) e produzione dei ROS (fig. 3b), risultati questi da inserire nel manoscritto in sottomissione.	Fig 1.pdf Fig 2.pdf Fig 3.pdf	
W.P. 2	2. 2	I risultati relativi al deliverables 2.2 si riferiscono all'allestimento di un modello in vitro di BBB attraverso una co-coltura di astrociti immortalizzati DNTC1 e cellule endoteliali cerebrali bEnd.3 piastrati sui lati opposti di inserti aventi determinate caratteristiche di porosità e composizione (fig. 4a). Inoltre è riportato il grafico relativo alla misurazione della resistenza elettrica transepiteliale TEER (fig. 4b) nonchè le misure di analisi in spettroscopia di assorbimento relative al dosaggio del FIC-destrano (fig. 4c) con relativa retta di calibrazione.	Fig 4.pdf	
W.P. 2	2. 3	I deliverables relativi al W.P. 2.3 si riferiscono ai risultati di permeazione ottenuti sulla molecola 68 attraverso esperimenti condotti su un modello di BBB artificiale mediante misure di analisi in spettroscopia in assorbimento UV-VIS di cui si allega report (fig.5).	Fig 5.pdf	

2. Collaborazioni

[Indicare le collaborazioni avviate nel secondo anno di attività, specificando, qualora possibile, l'eventuale tipologia di formalizzazione]

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Sezione di Chimica Farmaceutica, Dipartimento di Scienze del Farmaco-Università degli Studi di Bari	La collaborazione con il gruppo di ricerca indicato, già prevista nel progetto esecutivo, mira alla realizzazione degli obiettivi proposti. I referenti del gruppo, proff. Catto-Pisani, si occupano da diversi anni della sintesi di nuove molecole attive contro le malattie neurodegenerative, in particolare molecole a struttura duale dirette verso target neurologici quali l'acetilcolinesterasi e le MAOB, potenzialmente efficaci contro il morbo di l'Alzheimer. La collaborazione è finalizzata alla valutazione degli aspetti biologici delle molecole sintetizzate in un'ottica di ottimizzazione delle attività e competenze maturate.	Università	Nazionale	Si	Accordi	Gli accordi instaurati prevedono una collaborazione scientifica che serve a integrare le risorse disponibili e conseguentemente ottimizzare i risultati.	Pubblicazione	I risultati riguardano la preparazione di un manoscritto che a breve sarà oggetto di sottomissione su rivista indicizzata sulle principali banche dati. E' allegata l'abstract del manoscritto.	Abstract.docx

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Istituto per i processi chimico-fisici (Consiglio Nazionale delle Ricerche). Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"	Collaborazione scientifica con la Prof.ssa ML Curri e la Dott.ssa N Depalo per la sintesi di nanoparticelle (NP) bio-funzionalizzate, coniugate o non coniugate alle molecole attive sul CNS. Negli studi proposti verranno sintetizzate e valutate diverse popolazioni di NPs costituite da micelle di fosfolipidi opportunamente funzionalizzate al fine di migliorare il trasporto di farmaci o molecole specifiche verso target neuronali, con la peculiarità di studiare il loro uptake in modelli di BBB artificiali costruiti con linee cellulari di astrociti e cellule endoteliali.	Università	Nazionale	Si	Accordi	Gli accordi scientifici scaturiscono da una collaborazione che ha lo scopo di integrare le conoscenze e le competenze consentendo il raggiungimento dei risultati attesi.	N/A		

3. Azioni per la valorizzazione della ricerca

[Descrivere ciascuna azione di valorizzazione della ricerca intraprese nel secondo anno di attività]

3.1. Conferenze/Convegni

[Partecipazione a convegni/conferenze per la presentazione del lavoro di ricerca]

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE Segnalare eventuali criticità
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	
Progetto SEEDS UniBa "BIOMAD" workshop	Internazionale	2022	Bari	Il workshop tenutosi a Bari nelle giornate del 15-16 settembre 2022 di cui si allega la brochure, è strettamente inerente la realizzazione del presente progetto in quanto ha avuto come scopo il coinvolgimento di potenziali partners internazionali con i quali condurre studi finalizzati all'individuazione di nuovi markers biochimici precoci delle malattie neuroinfiammatorie e neurodegenerative e su cui valutare l'efficacia di nuove molecole di sintesi sia su linee cellulari sia in modelli animali.	Contributo	brochure BIOMAD.pdf	

3.2. Progetti

[Contributo per la presentazione di proposte di progetti di ricerca per la partecipazione a bandi di ricerca nazionali ed internazionali]

PROGETTO DI RICERCA					CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
NOME PROGETTO	TIPOLOGIA	FINANZIATORE	PARTNER COINVOLTI	STATO DI AVANZAMENTO		
Nessun progetto registrato						

3.3. Brevetti

[Descrizione dei brevetti concessi, depositati o presentati]

BREVETTO							CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE
TITOLO BREVETTO	STATUS	ANNO	TIPOLOGIA DEPOSITO	CLASSE TECNOLOGICA	INVENTORE/I	TITOLARE/I		
Nessun brevetto registrato								

3.4. Produzione Scientifica

[Descrizione della produzione scientifica relativa al secondo anno di attività (pubblicazioni, articoli, etc...)]

PRODUZIONE SCIENTIFICA								CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TITOLO CONTRIBUTO	STATUS	TIPOLOGIA	AUTORI	ANNO	RIVISTA (eventuale)	IF (eventuale)	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Bioisosteric replacement based on 1,2,4-oxadiazoles in the discovery of 1H-indazole-based neuroprotective MAO B inhibitors	Contributo in corso di redazione	Articolo in rivista	Maria Grazia Rullo Gabriella La Spada Daniela Valeria Miniero Leoanrdo Pisani	2023	European Journal of Medicinal Chemistry	7	Abstract EJMC 2023.docx	Il manoscritto in preparazione è strettamente attinente al progetto esecutivo in quanto riporta i risultati relativi alla sintesi, caratterizzazione chimico-fisica e biologica delle molecole indazoliche. Sarà sottomesso alla rivista scientifica European Journal of Medicinal Chemistry indicizzata nelle banche dati.	

3.5. Azioni di valorizzazione della ricerca

[Descrizione di altre eventuali azioni di valorizzazione della ricerca diverse da quelle già specificate nelle precedenti sezioni]

AZIONI DI VALORIZZAZIONE DELLA RICERCA				CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE
TIPOLOGIA AZIONE	ANNO	DESCRIZIONE	ALLEGATI (visualizza allegato)		Segnalare eventuali criticità
Nessuna azione registrata					

4. Impatto dei risultati del progetto di ricerca sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale

[Fornire una descrizione dettagliata delle modalità in cui le attività realizzate e i risultati conseguiti stanno producendo effetti sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale e sul rafforzamento del collegamento con il sistema produttivo e/o con altri attori pubblico/privati regionali e e/o con le politiche regionali, fornendo, qualora possibile, esempi concreti di applicazione dei risultati. (min 1000 – max 6000 caratteri)]

L'obiettivo di questo progetto è la valutazione di nuove potenziali molecole di sintesi che, rese efficaci con un approccio biotecnologico, possano rappresentare una sfida alla cura delle patologie neurodegenerative e neuroinfiammatorie a carico del sistema nervoso centrale (SNC), ampiamente diffuse e invalidanti, al fine di migliorarne il "drug delivery" attraverso la barriera ematoencefalica (BBB). Si auspica pertanto che i sistemi nanotecnologici, messi a punto per la realizzazione di questo progetto e sperimentati su modelli cellulari, grazie alla loro bassa tossicità, immunogenicità e alla loro buona farmacocinetica, possano rivelarsi candidati ideali per il rilascio controllato di diversi tipi di molecole/farmaci in prossimità di tessuti o target bersaglio del SNC. Il buon esito di questo progetto potrà avere ripercussioni significative nel settore dell'industria farmaceutica regionale e nazionale con potenziali applicazioni in diversi campi della medicina clinica e della ricerca di base, integrando le competenze dei gruppi di ricerca coinvolti, con una ricaduta positiva sull'intero sistema socio-economico-sanitario.

POR PUGLIA FESR-FSE 2014 / 2020

Fondo Sociale Europeo

approvato con Decisione C(2015)5854 del 13/08/2015

"Research for Innovation (REFIN)"

Oggetto: POR Puglia 2014/2020 – Asse X – Azione 10.4. Research for Innovation – REFIN

Relazione tecnica di monitoraggio Il Anno

Nome e cognome del ricercatore: Marianna Ranieri

Università: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Dipartimento: Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente
(Bioscienze, Biotecnologie e
Biofarmaceutica)

Titolo del progetto: BIOMARCATORI NON INVASIVI DELL'ASSE
RENE-OSSO NELL'INVECCHIAMENTO -
SVILUPPO DI BIOSENSORI E SMART KIT PER
IL MONITORAGGIO DOMICILIARE –BioReOs-

Codice Pratica 4FC8E072

Settore Scientifico Disciplinare (SSD): BIO/09 - FISILOGIA

Data di assunzione: 28/12/2020

Direttore del dipartimento: Luigi Palmieri

1. Attività realizzate, risultati conseguiti e deliverables

[Per ciascun WP, previsto per il secondo anno nel Progetto esecutivo, il ricercatore deve descrivere le attività realizzate, i risultati conseguiti e i relativi deliverables]

1.1. Attività

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 1	1. 4	<p>L'Attività 1.4 è consistita nel valutare, attraverso tecniche di WB e di RT-PCR, i livelli di espressione proteica e genica dell'AQP2, in reni di topi HU sospesi per 1 e 4 settimane. L'Attività 1.4 consiste nell'analisi di campioni ottenuti dall'Attività 1.3, svolta presso il laboratorio della Prof. Grano, ovvero la sospensione dei topi. Questo modello, come già ampiamente descritto anche nella relazione tecnica di monitoraggio annuale e nei precedenti rapporti tecnici intermedi, simula gli effetti del disuso degli arti inferiori sulla funzionalità di muscolo e scheletro. I dati forniti sono quelli riguardanti reni ottenuti (Attività 1.3), dopo sacrificio dei topi sospesi per 1 e 4 settimane. I campioni sono stati processati sia per ottenere lisati proteici ai fini degli studi di proteomica attraverso tecniche di Western Blotting (WB), sia per l'estrazione di RNA per gli studi di gene expression attraverso tecniche di Real Time-PCR (RT-PCR) e microRNA. Inoltre, sono state effettuate anche sezioni di rene fissate ed utilizzate per tecniche di immunofluorescenza nel caso di campioni ottenuti dai topi sospesi per 4 settimane e REST per lo stesso tempo. Abbiamo quindi analizzato biomarcatori della funzionalità renale e correlati alla calcolosi, come il canale per l'acqua AQP2 e il microRNA (miRNA137), microRNA specifico per l'RNA messaggero (mRNA) che traduce l'AQP2. In passato abbiamo già dimostrato (Ranieri M et al, FASEB J 2018) che tali proteine sono coinvolte nel controllo del riassorbimento idrico a livello renale e di conseguenza anche nel rischio di calcolosi, poiché il CaSR risulta importante nel controllo dell'omeostasi del calcio a livello sistemico, oltre che del traffico di AQP2 a livello intracellulare. Il CaSR, infatti, risulta essere coinvolto nel controllo e nella regolazione del traffico e dell'espressione dell'AQP2 esercitando un feedback negativo sul riassorbimento di acqua a livello del dotto collettore attraverso l'attivazione della chinasi p38-MAPK. Tale chinasi è nota per essere in grado di fosforilare AQP2 in Serina261 e causarne l'internalizzazione e la degradazione intracellulare. Sono stati, quindi, studiati anche l'espressione della forma fosforilata della kinasi p38 e i livelli di fosforilazione dell'AQP2 in Serina-261, come segnale di internalizzazione e degradazione. Inoltre, p38MAPK è nota per essere in grado di fosforilare e, quindi, attivare tutta una serie di fattori di trascrizione che porterebbero alla regolazione a valle di geni specifici per il fattore di trascrizione attivato. Nel caso del CaSR, ciò che emerge dalla letteratura è l'attivazione a valle, via p38MAPK, di ATF-1. Siamo andati, perciò, a valutare i livelli di questo fattore di trascrizione dal punto di vista proteico, ipotizzando che un suo aumento potesse in qualche modo essere responsabile dell'aumento della trascrizione del miR137, correlata alla diminuzione dell'espressione genica di AQP2.</p>	<p>Lo studio dei biomarcatori della funzionalità renale, dell'intolleranza ortostatica, del crosstalk rene-osso e dello stress ossidativo possono consentirci di definire le alterazioni che si realizzano durante l'immobilità prolungata, condizione frequente nell'anziano. Lo studio condotto durante il secondo anno sui reni di topi sospesi (HU), e in particolare su quelli sospesi per 4 settimane, ci ha permesso di comprendere l'effetto della vasopressina sul metabolismo osseo e di identificare molecole plasmatiche correlate al differenziamento osseo associate all'osteoporosi. Inoltre, la valutazione dei livelli di espressione di AQP2 in tali campioni ci ha permesso di definire le vie di segnalazione attivate e coinvolte nel rischio di sviluppare calcolosi renale. Tra queste, sicuramente un ruolo chiave viene svolto dal CaSR e dalla conseguente attivazione della p38MAPK, che a sua volta fosforila l'AQP2 in S261, causandone internalizzazione e degradazione. Inoltre, lo shift del volume plasmatico verso la testa, tenuta più in basso rispetto alla parte inferiore del corpo, poiché sospesa, viene sentito come un aumento del volume plasmatico centrale e del ritorno venoso, causando un maggiore rilascio di vasopressina, da noi misurata come copeptina, surrogato stabile dell'ormone, evidenziando un ruolo importante per questo ormone nella regolazione del traffico di AQP2, riducendolo e riducendo come conseguenza il riassorbimento di acqua mediato da AQP2.</p>	Si	Attività non completa. Restano da valutare i biomarcatori nelle condizioni di sospensione a 2 e 3 settimane.

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 1	1. 5	L'attività 1.5 è dedicata alla disseminazione dei dati ottenuti. I risultati ottenuti sono stati esposti e discussi in Congressi a carattere Nazionale e Internazionale. Inoltre, la divulgazione della ricerca viene incentivata attraverso pubblicazioni su riviste internazionali sottoposte a peer-review.	Parte dell'Attività 1.5 è stata realizzata, attraverso la partecipazione al Congresso Nazionale, della Società Italiana di Fisiologia, tenutosi a Bari dal 14 al 16 settembre 2022, in cui si è mostrato il lavoro preliminare svolto. - Il lavoro è stato presentato come poster dal titolo: "Effects of 4 weeks hindlimb suspension on AQP2 expression" Marianna Ranieri, M Venneri, A. Di Mise, M. Centrone, G.Tamma, G.Valenti Un'altra parte dell'Attività 1.5 è stata realizzata, attraverso la partecipazione al Congresso Internazionale, Benzon Symposium AQUAPORIN 2022: Aquaporins in health and diseases, tenutosi a Copenaghen Denmark, dal 26 al 29 September 2022. - Il lavoro è stato presentato come poster dal titolo "Renal Adjustment To Microgravity: Identification Of Early Biomarkers And Orthostatic Intolerance During 10-Days Bedrest" Angela Ferrulli, Grazia Tamma, Annarita Di Mise, Marianna Ranieri, Mariangela Centrone, Maria Venneri, Mariagrazia D'Agostino, Boštjan Šimunič, Marco Narici, Rado Pišot, Giovanna Valenti Inoltre, il manoscritto dal titolo "Early biomarkers of altered renal function and orthostatic intolerance during 10-days bedrest", riportante tutti i dati raccolti nella ricerca è stato accettato per la pubblicazione sulla rivista Frontiers in Physiology, sezione "Renal and Epithelial Physiology".	Si	

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	
W.P. 2	2. 3	L'attività 2.3 è dedicata alla disseminazione dei dati ottenuti. I risultati ottenuti sono stati esposti e discussi in Congressi a carattere Nazionale e Internazionale. Inoltre, la divulgazione della ricerca viene incentivata attraverso pubblicazioni su riviste internazionali sottoposte a peer-review.	Tra i risultati ottenuti in riferimento all'Attività 2.3, riporto la partecipazione a Congresso: - In vivo treatment with calcilytic reverses the reduced expression of AQP2 and the higher AQP2-targeting miRNA-137 levels in Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Knock-In mice mimicking Autosomal Dominant Hypocalcemia (ADH) Marianna Ranieri, I. Angelini, M. D'Agostino, A. Di Mise, M. Centrone, M. Veneri, G. Tamma, I. Endo, S. Fukumoto, T. Matsumoto, G. Valenti (Benzon Symposium AQUAPORIN 2022: Aquaporins in health and diseases, Copenhagen Denmark, 26-29 September 2022, oral presentation) Il lavoro, la cui stesura è in fase terminale, sarà inviato alla special issue proposta dal Congresso Benzon Symposium AQUAPORIN 2022: Aquaporins in health and diseases, Copenhagen Denmark, sulla rivista Journal of Physiology.	Si	

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 3	3. 1	Nell'ambito dell'Attività 3.1, presso Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto del Policlinico di Bari sono stati reclutati 8 pazienti nefropatici over 65 costretti ad immobilizzazione da almeno 15 giorni in semi-intensiva. I campioni biologici, nello specifico urine e siero, sono stati raccolti in seguito a consenso informato dei pazienti. Infine, i campioni di siero e di urine sono stati centrifugati a 3000xg per 10' e congelati.	L'esposizione all'immobilità prolungata di riposo a letto, condizione propria dei pazienti ospedalizzati e di soggetti over 65 allettati, è associata, come già trattato nel WP1, a importanti cambiamenti nel corpo umano, tra cui l'instaurarsi di uno stato pro-infiammatorio, un metabolismo ossidativo potenziato e un'omeostasi del calcio alterata. Recentemente è stato anche segnalato un ruolo primario della vasopressina nella regolazione della massa ossea. Nel WP3 ci proponiamo, ancora una volta, di studiare i cambiamenti che si realizzano nella fisiologia dell'organismo in seguito ad esposizione all'immobilità prolungata che includono un'alterazione del metabolismo del calcio secondaria alla perdita di osso in seguito ad aumento della vasopressina, un aumento dello stato di ossidazione, variazioni della fisiologia renale e cardiovascolare associata ad intolleranza ortostatica, condizione particolarmente severa nell'anziano che lo predispone al rischio di fratture. Tali campioni saranno utilizzati per svolgere, così come per il WP1, attraverso l'utilizzo di kit ELISA, le seguenti valutazioni: - identificazione e analisi di biomarcatori generali della funzionalità renale, quali volume ematico e plasmatico, ematocrito, elettroliti urinari, microalbuminuria, proteinuria, diuresi 24h, cistatina C (biomarcatore della filtrazione glomerulare, GFR); - identificazione e analisi dei biomarcatori della funzionalità renale, quali copeptina plasmatica e AQP2 (canale per l'acqua presente nel dotto collettore) urinaria, associata al rischio di calcolosi; - identificazione e analisi dei biomarcatori dell'intolleranza ortostatica, quale l'adrenomedullina; - identificazione e analisi dei biomarcatori del crosstalk rene-osso, quale l'osteopontina e molecole plasmatiche in grado di controllare il differenziamento delle cellule ossee e nuovi microRNA recentemente associati all'osteoporosi; - identificazione e analisi dei biomarcatori dello stress ossidativo, quale KIM-1.	Si	Il reclutamento previsto in questa fase del progetto è iniziato in ritardo poiché alcuni soggetti non corrispondevano agli standard che ci eravamo proposti.

1.2. Deliverables

DELIVERABLES				NOTE
W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
W.P. 1	1. 4	<p>Nell'Attività 1.4 abbiamo valutato, quindi, attraverso tecniche di WB, RT-PCR, di immunofluorescenza e microscopia confocale, i livelli di espressione proteica e genica dell'AQP2 e di altre proteine coinvolte nella sua regolazione. I dati ottenuti sui reni di topi sospesi per 1 settimana mostrano una significativa diminuzione dell'espressione genica di AQP2 (mRNA), ma non si osserva alcuna variazione a livello di contenuto proteico nei topi Sospesi (HU) rispetto ai topi Rest. Analizzando i livelli di fosforilazione di AQP2 in Ser261, questi risultano essere significativamente più bassi nei topi HU rispetto ai Rest. Analizzando le bande reattive all'anticorpo contro p38MAPK si osserva che la forma fosforilata e quindi attiva di tale chinasi risulta significativamente maggiore nei topi HU rispetto ai Rest, lasciandoci ipotizzare che tale chinasi non risulta coinvolta in questa fase cronica di variazioni a livello renale. Successivamente, ci siamo focalizzati sullo studio dei reni ottenuti dai topi sospesi per 4 settimane, interessati ai fenomeni che, a livello renale, possono realizzarsi come adattamento alla condizione di sospensione che simula la microgravità. Abbiamo, perciò, valutato i livelli di espressione proteica e genica dell'AQP2 e delle altre aquaporine (AQP1, 3 e 4). I dati ottenuti da tali campioni risultano essere di maggiore numerosità, considerato che la sospensione per 4 settimane rappresenta, come già detto, un intervallo di tempo abbastanza grande da attenderci di poter osservare variazioni in accordo con fenomeni di adattamento alla microgravità simulata. I dati mostrano una significativa diminuzione del contenuto totale proteico di AQP2, così come dei livelli di mRNA, nei topi HU rispetto ai Rest. Tale diminuzione risulta, inoltre, essere associata all'aumento dei livelli di fosforilazione di AQP2 in Ser261 nei topi HU rispetto ai Rest. Ulteriori esperimenti di conferma sono stati ottenuti attraverso tecniche di immunofluorescenza per valutare l'entità di fosforilazione in Ser261 di AQP2, osservando una maggiore intensità del segnale di fluorescenza per l'anticorpo anti-pS261AQP2 e minore intensità per anti-AQP2 nei topi HU. Così come quanto osservato dai dati ottenuti nell'Attività 2.2, anche in questi campioni, la misura dell'attività di p38-MAPK, effettore a valle dell'attivazione del CaSR e noto per fosforilare AQP2 in Ser261, ha mostrato che tale chinasi è più fosforilata e quindi più attivata nei topi HU rispetto ai Rest. Successivamente, sono stati condotti esperimenti per valutare i livelli di miRNA-137, considerato come un microRNA in grado di bloccare l'mRNA che traduce l'AQP2. I dati ottenuti da questi esperimenti mostrano un aumento significativo dei livelli di miR-137 nei topi HU rispetto ai Rest. Vista l'importanza della sospensione a 4 settimane, sono stati raccolti, per questi topi, dei campioni di siero per la misura dei livelli di Copeptina, un precursore stabile della vasopressina, ormone in grado di stimolare il traffico di AQP2 nelle cellule principali del dotto collettore. Esperimenti di ELISA ci hanno permesso di quantificare la copeptina e valutare che questa risulta essere significativamente più bassa nei topi HU rispetto ai Rest. Tali dati risultano di estrema importanza per la comprensione e l'identificazione della specifica via molecolare intracellulare, finalizzata alla down-regolazione dell'AQP2, ma soprattutto alla modulazione della ridistribuzione dei liquidi corporei in condizioni di adattamento alla microgravità. Tale risultato potrebbe far pensare ad un qualche meccanismo di bilanciamento nelle fasi iniziali di sospensione a differenza di quello che avviene dopo 4 settimane di sospensione, in cui, probabilmente, quello che accade è, invece, un meccanismo di adattamento.</p>	Allegato 1.4.pdf	

DELIVERABLES

W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 1	1. 5	<p>Parte dell'Attività 1.5 è stata realizzata, attraverso la partecipazione al Congresso Nazionale, della Società Italiana di Fisiologia, tenutosi a Bari dal 14 al 16 settembre 2022, in cui si è mostrato il lavoro preliminare svolto. - Il lavoro è stato presentato come poster dal titolo: "Effects of 4 weeks hindlimb suspension on AQP2 expression" Marianna Ranieri, M Venneri, A. Di Mise, M. Centrone, G.Tamma, G.Valenti Un'altra parte dell'Attività 1.5 è stata realizzata, attraverso la partecipazione al Congresso Internazionale, Benzon Symposium AQUAPORIN 2022: Aquaporins in health and diseases, tenutosi a Copenhagen Denmark, dal 26 al 29 September 2022. - Il lavoro è stato presentato come poster dal titolo "Renal Adjustment To Microgravity: Identification Of Early Biomarkers And Orthostatic Intolerance During 10-Days Bedrest" Angela Ferrulli, Grazia Tamma, Annarita Di Mise, Marianna Ranieri, Mariangela Centrone, Maria Venneri, Mariagrazia D'Agostino, Boštjan Šimunič, Marco Narici, Rado Pišot, Giovanna Valenti Inoltre, il manoscritto dal titolo "Early biomarkers of altered renal function and orthostatic intolerance during 10-days bedrest", riportante tutti i dati raccolti nella ricerca è stato accettato per la pubblicazione sulla rivista Frontiers in Physiology, sezione "Renal and Epithelial Physiology". Per i dettagli si prega di visualizzare i files allegati, riportanti: Abstract del Congresso Società Italiana di Fisiologia SIF, Bari, Italia, 14-16 Settembre 2022 e poster; Abstract del Congresso Benzon Symposium AQUAPORIN 2022: Aquaporins in health and diseases, tenutosi a Copenhagen Denmark, dal 26 al 29 September 2022 e poster; pdf del lavoro pubblicato.</p>	<p>Book_SIF2022_finalReni HU.pdf Congresso Benzon Copenhagen Abstracts BR.pdf fphys-13-858867.pdf poster SIF2022 MR.pdf poster bedrest copenhagen 2022.pdf</p>	
W.P. 2	2. 3	<p>Tra i risultati ottenuti in riferimento all'Attività 2.3, riporto la partecipazione a Congresso: - In vivo treatment with calcilytic reverses the reduced expression of AQP2 and the higher AQP2-targeting miRNA-137 levels in Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Knock-In mice mimicking Autosomal Dominant Hypocalcemia (ADH) Marianna Ranieri, I. Angelini, M. D'Agostino, A. Di Mise, M. Centrone, M. Venneri, G. Tamma, I. Endo, S. Fukumoto, T. Matsumoto, G. Valenti (Benzon Symposium AQUAPORIN 2022: Aquaporins in health and diseases, Copenhagen Denmark, 26-29 September 2022, oral presentation) Per i dettagli si prega di visualizzare il file allegato, riportante Abstract del Congresso Benzon Symposium AQUAPORIN 2022: Aquaporins in health and diseases, Copenhagen Denmark, 26-29 September 2022.</p>	<p>Congresso Benzon Copenhagen Abstract CaSR KI.pdf</p>	
W.P. 3	3. 1	<p>Nell'ambito dell'Attività 3.1, presso Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto del Policlinico di Bari sono stati reclutati 8 pazienti nefropatici over 65 costretti ad immobilizzazione da almeno 15 giorni in semi-intensiva. I campioni biologici, nello specifico urine e siero, sono stati raccolti in seguito a consenso informato dei pazienti. Infine, i campioni di siero e di urine sono stati centrifugati a 3000xg per 10' e congelati.</p>	<p>Allegato 3.1.pdf</p>	<p>Il reclutamento previsto in questa fase del progetto è iniziato in ritardo poiché alcuni soggetti non corrispondevano agli standard che ci eravamo proposti.</p>

2. Collaborazioni

[Indicare le collaborazioni avviate nel secondo anno di attività, specificando, qualora possibile, l'eventuale tipologia di formalizzazione]

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Prof.ssa Maria Grano, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di organi (DETO) dell'Università di Bari (Italia)	La collaborazione con la Prof. Grano (Università degli Studi di Bari) ci ha permesso di ottenere campioni di reni ottenuti da topi sospesi (HU) per i differenti tempi di 1, 2, 3 e 4 settimane e i corrispettivi controlli a terra. Al termine di ogni time point sono stati effettuati i sacrifici dei topi e prelevati i reni, successivamente consegnati al nostro laboratorio. Grazie ai campioni ottenuti da questa attività potremo avviare lo studio per la comprensione dell'effetto della vasopressina sul metabolismo osseo e identificare molecole plasmatiche correlate al differenziamento osseo associate all'osteoporosi. Inoltre, come già detto in precedenza, l'aumento dei livelli ematici di Ca ²⁺ causati dalla demineralizzazione ossea predispongono al rischio di calcolosi. La valutazione dei livelli di espressione di AQP2 in tali campioni, perciò, ci permetterà di studiare e comprendere il ruolo del CaSR, e le vie di segnalazione da esso attivate, nel rischio di sviluppare calcolosi renale.	Università	Regionale	Si	Progetti congiunti	Nessuna criticità o variazione rispetto a quanto indicato nel Progetto Esecutivo da segnalare	Modello	I topi C57BL6 di 2 mesi di età sono stati sottoposti alla procedura di sospensione, secondo le raccomandazioni di Morey-Holton. In seguito ad anestesia, la coda dei topi è stata posta con le estremità libere fissate ad un gancio girevole, consentendo ai topi il completo accesso a tutta la gabbia. L'altezza della parte posteriore del corpo dei topi è stata modulata per evitare il contatto degli arti posteriori con il fondo e conseguente inclinazione di circa 30° a testa in giù. Questo angolo di sospensione permette di mantenere le zampe anteriori normalmente caricate. Ogni topo è stato alloggiato singolarmente e con accesso ad acqua e dieta ad libitum. 90 topi C57BL6 di 2 mesi	

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
								sono stati suddivisi in 2 gruppi: maschi e femmine, a sua volta suddiviso in 5 sottogruppi , sacrificati al tempo zero (to), e dopo 1, 2, 3, 4 settimane di deambulazione (Rest) o di sospensione (HU). Al termine di ogni time point sono stati prelevati i reni, successivamente consegnati al nostro laboratorio.	

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Prof. Loreto Gesualdo, reparto di Nefrologia Universitaria dell'Ospedale Policlinico di Bari	La collaborazione risulterà utile ai fini del progetto per l'identificazione della coorte di individui anziani over 65, ricoverati all'Ospedale Policlinico di Bari, presso il reparto di Nefrologia Universitaria, dai quali effettuare la raccolta di campioni biologici (sangue e urine). L'immobilità prolungata, condizione frequente nei pazienti ospedalizzati anziani è associata a importanti cambiamenti nel corpo umano, tra cui l'instaurarsi di uno stato pro-infiammatorio, un metabolismo ossidativo potenziato e un'omeostasi del calcio alterata. Recentemente è stato anche segnalato un ruolo primario della vasopressina nella regolazione della massa ossea. In particolare, livelli elevati di vasopressina circolante causano perdita ossea attraverso l'attivazione del recettore V1a. La valutazione di tali parametri evidenzierà l'importanza dell'asse ipofisi-osso nella sorveglianza scheletrica e, in uno scenario più ampio, ci indicherà che sottotipi di recettori della vasopressina possono rappresentare bersagli	Ospedale Policlinico di Bari (Bari, Italia)	Regionale	Si	Partnership	Nessuna criticità o variazione rispetto al Piano Esecutivo da segnalare.	Modello	Presso Struttura Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto del Policlinico di Bari sono stati reclutati 8 pazienti nefropatici over 65 costretti ad immobilizzazione da almeno 15 giorni in semi-intensiva. I campioni biologici, nello specifico urine e siero, sono stati raccolti in seguito a consenso informato dei pazienti. Infine, i campioni di siero e di urine sono stati centrifugati a 3000xg per 10' e congelati.	

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Istituto di Ricerca Dyrecta Lab (Conversano, Italia)	Grazie alla grande esperienza dell'Istituto di Ricerca DyrectaLab, sarà possibile costruire degli Smart Kit, ovvero kit diagnostici pronti all'uso i quali, a seconda della tipologia di biomarcatore da valutare, potrà essere molecolare oppure basato su ELISA, su variazioni colorimetriche o su cromatografia. Ciò che si vuole ottenere è progettare e costruire kit non invasivi in grado di eseguire con rapidità, semplicità ed economicità l'analisi di differenti biomarcatori nei fluidi biologici, al fine di agire precocemente adottando una terapia personalizzata ed efficace.	Impresa	Regionale	Si	Collaborazione non ancora formalizzata	Rispetto al Piano Esecutivo è utile segnalare la difficoltà che l'impresa potrebbe avere nel realizzare lo Smart kit, in quanto da un primo incontro e discussione risulta essere molto costoso. Attualmente sono in attesa di un eventuale finanziamento che potrebbe essere utilizzato per tale realizzazione e senza il quale il WP4 potrebbe non essere realizzato.	Prototipo	La collaborazione sarà utile per lo sviluppo del WP4 dell'idea progettuale al fine di realizzare Smart Kit per l'analisi non invasiva di biomarcatori nei fluidi biologici.	

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Prof. Rado Pisot, Istituto per la Ricerca Chinesiologica dell'Università di Primorska (Capodistria, Slovenia)	Grazie ai campioni ottenuti da questi soggetti così monitorati abbiamo ottenuto informazioni oggettive oltre che sulla funzionalità renale, anche sulla l'intolleranza ortostatica. Una volta che il soggetto costretto alla immobilità forzata ritorna nella posizione eretta si realizza uno shift di sangue verso il basso. Questo fenomeno conduce ad una relativa diminuzione nella pressione del sangue e si associa a debolezza, nausea e perdita di conoscenza. Il decremento della massa dei globuli rossi e del volume del plasma è uno dei fattori principali coinvolti in questa complicanza, portando ad una perdita del volume plasmatico e di liquidi corporei del 10-15% e, una volta tornati in condizioni normali, l'organismo innesca reazioni atte a riguadagnare i fluidi perduti inclusi un incremento della secrezione di vasopressina e un decremento della produzione di urina.	Università	Internazionale	Si	Progetti congiunti	Nessuna criticità o variazione rispetto a quanto indicato nel Progetto Esecutivo da segnalare.	Protocollo	Questo studio è stato approvato dal Comitato Etico Nazionale del Ministero della Salute sloveno (Rif. n.: 0120-304/2019/9) ed eseguito secondo lo standard stabilito dalla Dichiarazione di Helsinki. Sono stati arruolati dieci maschi sani (età, 23 ± 5 anni; altezza, 1,81 ± 0,04 m; massa corporea, 77,5 ± 10,0 kg; indice di massa corporea, 23,5 ± 2,5 kg m ⁻²). Le femmine sono state escluse per evitare condizioni legate al ciclo mestruale. I partecipanti sono stati costantemente monitorati: sono arrivati in ospedale tre giorni prima del BR. Le misurazioni dopo il BR sono state eseguite dopo il 10° giorno per due giorni. I soggetti hanno consumato una dieta individuale standardizzata	

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
								(60% carboidrati, 25% grassi e 15% proteine) e sono stati autorizzati a bere acqua ad libitum. La pressione sanguigna è stata monitorata continuamente. La pressione sanguigna ortostatica è stata misurata dopo 10 giorni di BR, effettuando il test "supino-in piedi" subito dopo il risveglio del decimo giorno.	

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Prof. Seiji Fukumoto, Dipartimento di Endocrinologia Molecolare dell'Università di Tokushima (Tokyo, Giappone)	Per raggiungere questo obiettivo ci si è avvalsi della collaborazione con il Prof. Seiji Fukumoto, (Università di Tokushima), del Dipartimento di Endocrinologia Molecolare. Tale collaborazione ci ha permesso di ottenere campioni di reni di topi Wt e KI per il CaSR, sia in condizioni di controllo sia trattati con un inibitore specifico del CaSR, il JTT-305. I topi knock-in (Accession No. CDB1054K) per Human CaSR (A843E) sono stati generati nel laboratorio del Prof. Fukumoto. Il calcilitico JTT-305/MK-5442 è stato offerto per l'uso dalla Japan Tobacco Inc (Tokyo, Japan). JTT-305/MK-5442 è stato preparato come sospensione in 0.5 wt/vol% di metilcellulosa (Wako). JTT-305/ MK-5442 o il veicolo (0.5 wt/vol% metilcellulosa) sono stati somministrati ai topi attraverso sonda gastrica (gastric gavage), alle dosi di 40 mg/g di peso corporeo (body weight, BW).	Università	Internazionale	Si	Partnership	Nessuna criticità o variazione rispetto a quanto riportato nel Progetto Esecutivo da segnalare.	Modello	I topi knock-in (Accession No. CDB1054K) per Human CaSR (A843E) sono stati generati nel laboratorio del Prof. Fukumoto. I topi sono stati alloggiati in una stanza a 25 °C sotto una temperatura di 12° C e ciclo diurno dalle 7:00 alle 19:00, con accesso libero all'acqua e alla dieta durante il ciclo notturno. Tutte le procedure sperimentali sugli animali sono state eseguite secondo le linee guida del Comitato per la ricerca sugli animali dell'Università di Tokushima. Il calcilitico JTT-305/MK-5442 è stato offerto per l'uso dalla Japan Tobacco Inc (Tokyo, Japan). JTT-305/MK-5442 è stato preparato come sospensione in 0.5 wt/vol% di metilcellulosa (Wako). JTT-305/	

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
								MK-5442 o il veicolo (0.5 wt/vol% metilcellulosa) sono stati somministrati ai topi attraverso sonda gastrica (gastric gavage), alle dosi di 40 mg/g di peso corporeo (body weight, BW).	

3. Azioni per la valorizzazione della ricerca

[Descrivere ciascuna azione di valorizzazione della ricerca intraprese nel secondo anno di attività]

3.1. Conferenze/Convegni

[Partecipazione a convegni/conferenze per la presentazione del lavoro di ricerca]

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
72° Congresso della Società Italiana di Fisiologia - "Effects of 4 weeks hindlimb suspension on AQP2 expression" Marianna Ranieri, M Venneri, A. Di Mise, M. Centrone, G.Tamma, G.Valenti - 14-16/09/2022	Nazionale	2022	Bari - Italy	La partecipazione al congresso risulta essere in piena coerenza con il progetto di ricerca in corso. E' basato, infatti, sui dati ottenuti nel WP1 (Attività 1.3 e 1.4) e soddisfa l'Attività 1.5, già avviata nel primo anno di attività.	Poster	Book_SIF2022_finalReni HU.pdf poster SIF2022 MR.pdf	
Benzon Symposium AQUAPORIN 2022: Aquaporins in health and diseases - "Renal Adjustment To Microgravity: Identification Of Early Biomarkers And Orthostatic Intolerance During 10-Days Bedrest" - 26-29/09/2022	Internazionale	2022	Copenaghen, Denmark	La partecipazione al congresso risulta essere in piena coerenza con il progetto di ricerca in corso. E' basato, infatti, sui dati ottenuti nel WP1 (Attività 1.1 e 1.2) e soddisfa l'Attività 1.5, già avviata nel primo anno di attività.	Poster	poster bedrest copenaghen 2022.pdf Congresso Benzon Copenaghen Abstracts BR.pdf	
Benzon Symposium AQUAPORIN 2022: Aquaporins in health and diseases - - In vivo treatment with calcilytic reverses the reduced expression of AQP2 and the higher AQP2-targeting miRNA-137 levels in Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Knock-In mice mimicking Autosomal Dominant Hypocalcemia (ADH) - 26-29/09/2022	Internazionale	2022	Copenaghen, Denmark	La partecipazione al congresso risulta essere in piena coerenza con il progetto di ricerca in corso. E' basato, infatti, sui dati ottenuti nel WP2 (Attività 2.1 e 2.2) e soddisfa l'Attività 2.3, già avviata nel primo anno di attività.	Altro (Presentazione orale)	Congresso Benzon Copenaghen Abstract CaSR KI.pdf	

3.2. Progetti

[Contributo per la presentazione di proposte di progetti di ricerca per la partecipazione a bandi di ricerca nazionali ed internazionali]

PROGETTO DI RICERCA					CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
NOME PROGETTO	TIPOLOGIA	FINANZIATORE	PARTNER COINVOLTI	STATO DI AVANZAMENTO		
Horizon Europe Seeds: "Space frontiers: beyond the boundaries"	Regionale	Università degli Studi di Bari - Aldo Moro (bando competitivo di Ateneo per il finanziamento di progetti di ricerca)	Il progetto "Space Frontiers" mira ad inserire la variegata realtà tecnico-scientifica di UNIBA nel settore del digitale e dell'aerospazio in una nuova e più ampia collaborazione che miri a creare una connessione tra i diversi settori strategici per lo sviluppo di tecnologie spaziali ed aerospaziali e la loro comunicazione interna ed esterna. Tali tematiche si basano su competenze tecnico-scientifiche espresse dalle aree CUN 1 (Matematica: Sandra Lucente (MAT/05) Eleonora Faggiano (MAT/04), Amedeo Altavilla (MAT/03)), 2 (Fisica: G. Francesco, L. di Venere (FIS/01), M. Dabbicco (FIS/03)) e 5 (Scienze Biologiche e Biotecnologie: G. Valenti, M. Ranieri, A. Di Mise (BIO/09)), per quanto concerne gli aspetti di tecnologie spaziali abilitanti nei settori della digitalizzazione e delle tecnologie dello spazio; CUN 12 (F. Vessia (IUS/04), N. Carnimeo (IUS/06)) per gli aspetti giuridico-economici e CUN 11 (F. P. de Ceglia, L. Leporiere (M-STO/05), C. Esposito (M-FIL/06)) storico-filosofici.	Progetto approvato	La proposta "Space frontiers: beyond the boundaries" risulta pienamente coerente con le attività di ricerca condotte nell'ambito del progetto REFIN, in quanto si pone come obiettivo la realizzazione di un incubatore culturale con struttura giuridica a "spin-off", volto alla realizzazione di pubblicazioni scientifiche su tematiche relative alle parole chiave "digital" e "aerospace". Lo spinoff STS (Science & Technology Studies) prevede pertanto la realizzazione di eventi di contaminazione dei saperi (Comunicazione Interna) ed allo stesso tempo realizzerà forme di comunicazione digitale rivolte ad un pubblico ampio di non addetti ai lavori (Comunicazione Esterna) per realizzare una consapevolezza nella società delle ricadute tecniche e filosofiche dei recenti risultati scientifici del settore e l'impatto dei servizi che il settore aerospaziale sta sviluppando e svilupperà in futuro (voli suborbitali e turismo spaziale).	

3.3. Brevetti

[Descrizione dei brevetti concessi, depositati o presentati]

BREVETTO							CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE
TITOLO BREVETTO	STATUS	ANNO	TIPOLOGIA DEPOSITO	CLASSE TECNOLOGICA	INVENTORE/I	TITOLARE/I		
Nessun brevetto registrato								

3.4. Produzione Scientifica

[Descrizione della produzione scientifica relativa al secondo anno di attività (pubblicazioni, articoli, etc...)]

PRODUZIONE SCIENTIFICA								CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TITOLO CONTRIBUTO	STATUS	TIPOLOGIA	AUTORI	ANNO	RIVISTA (eventuale)	IF (eventuale)	ALLEGATI (visualizza allegato)		
"In vivo treatment with calcilytic reverses the reduced expression of AQP2 and the higher AQP2-targeting miRNA-137 levels in Calcium-Sensing Receptor (CaSR) Knock-In mice mimicking Autosomal Dominant Hypocalcemia (ADH)"	Contributo in corso di redazione	Articolo in rivista	Marianna Ranieri Ines Angelini Mariagrazia D'Agostino Annarita Di Mise Mariangela Centrone Maria Venneri Grazia Tamma Itsuro Endo Seiji Fukumoto T. Matsumoto Giovanna Valenti	2023	Journal of Physiology	5.182		La pubblicazione risulta essere in piena coerenza con il progetto di ricerca in corso. E' basata, infatti, sui dati ottenuti nel WP2 (Attività 2.1 e 2.2) e soddisfa l'Attività 2.3, già avviata nel primo anno di attività.	

PRODUZIONE SCIENTIFICA								CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TITOLO CONTRIBUTO	STATUS	TIPOLOGIA	AUTORI	ANNO	RIVISTA (eventuale)	IF (eventuale)	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Early Biomarkers of Altered Renal Function and Orthostatic Intolerance During 10-day Bedrest	Contributo pubblicato	Articolo in rivista	Grazia Tamma Annarita Di Mise Marianna Ranieri Mariangela Centrone Maria Venneri Mariagrazia D'Agostino Angela Ferrulli Boštjan Šimunič Marco Narici Rado Pisot Giovanna Valenti	2022	Frontiers in Physiology - Renal and Epithelial Physiology	4.755	fphys-13-858867.pdf	La pubblicazione risulta essere in piena coerenza con il progetto di ricerca in corso. E' basata, infatti, sui dati ottenuti nel WP1 (Attività 1.1 e 1.2) e soddisfa l'Attività 1.5, già avviata nel primo anno di attività.	

3.5. Azioni di valorizzazione della ricerca

[Descrizione di altre eventuali azioni di valorizzazione della ricerca diverse da quelle già specificate nelle precedenti sezioni]

AZIONI DI VALORIZZAZIONE DELLA RICERCA				CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TIPOLOGIA AZIONE	ANNO	DESCRIZIONE	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Partecipazioni attive a incontri pubblici organizzati da altri soggetti (ad es. caffè scientifici, festival, fiere scientifiche, ecc.)	2022	New Space Economy - Creazione di un audio visivo 3D per il pubblico - Roma - 03/12/2022		L'azione risulta essere in piena coerenza con il progetto di ricerca in corso. E' basata, infatti, sui dati ottenuti nel WP1 (Attività 1.1 e 1.2) e soddisfa l'Attività 1.5, già avviata nel primo anno di attività.	

4. Impatto dei risultati del progetto di ricerca sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale

[Fornire una descrizione dettagliata delle modalità in cui le attività realizzate e i risultati conseguiti stanno producendo effetti sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale e sul rafforzamento del collegamento con il sistema produttivo e/o con altri attori pubblico/privati regionali e e/o con le politiche regionali, fornendo, qualora possibile, esempi concreti di applicazione dei risultati. (min 1000 – max 6000 caratteri)]

L'innalzamento in buona salute rappresenta una sfida fondamentale sia a livello europeo che a livello nazionale e regionale. In Puglia la popolazione anziana (>75 anni) costituisce circa il 9% della popolazione totale e la quota delle donne risulta percentualmente più elevata. Nell'ambito "Salute, Benessere e Dinamiche Socioculturali", il progetto BioReOs (Biomarcatori non invasivi dell'asse Rene-Osso nell'innalzamento - sviluppo di biosensori e smart kit per il monitoraggio domiciliare) rientra nel macrotema di interesse regionale "Innalzamento attivo e in salute", in quanto si propone di realizzare attività sperimentali e metodiche innovative per l'analisi dei parametri biologici, al fine di monitorare biomarcatori correlati alla funzionalità renale e al rischio fratture riscontrabili nell'innalzamento. L'analisi delle alterazioni di questi biomarcatori consentirà la rivelazione di alterazioni precoci di disfunzione d'organo riscontrabili in malattie croniche tipiche dell'età avanzata (durante l'aging) e che comportano disfunzioni dell'asse ipotalamo-neuroipofisi- vasopressina e predispongono all'osteoporosi e alla calcolosi renale. Il tipo di approccio proposto consentirà di attuare appropriati trattamenti individualizzati, utilizzando procedure che mirano a combinare test diagnostici con terapie specifiche, permettendo al medico di realizzare un trattamento ottimale e individuale del paziente già dalle prime fasi della malattia. Basandoci sull'analisi delle competenze esistenti in Puglia all'interno delle strutture pubbliche di ricerca, sulla collaborazione con eccellenti istituzioni straniere e con il supporto di Imprese che intendono impegnarsi nell'obiettivo comune di produrre innovazione nel sistema produttivo pugliese per lo sviluppo di tecniche avanzate nella diagnostica molecolare, ci si è posti come obiettivo la costruzione, per esempio, di uno Smart Kit utile per l'analisi non invasiva e il monitoraggio domiciliare dei biomarcatori individuati nei fluidi biologici, svolgendo le attività previste dal progetto, realizzate e descritte nella SEZIONE 1. Infine, le ricadute attese dalla realizzazione del progetto includono la concretizzazione del contributo della ricerca accademica in innovazione di processo e di prodotto nonché l'attivazione di collegamenti che abbiano una forte valenza traslazionale tra ricerca pubblica e mondo produttivo.

POR PUGLIA FESR-FSE 2014 / 2020

Fondo Sociale Europeo

approvato con Decisione C(2015)5854 del 13/08/2015

"Research for Innovation (REFIN)"

Oggetto: POR Puglia 2014/2020 – Asse X – Azione 10.4. Research for Innovation – REFIN

Relazione tecnica di monitoraggio Il Anno

Nome e cognome del ricercatore: Maria Grazia Mola

Università: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Dipartimento: Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente
(Bioscienze, Biotecnologie e
Biofarmaceutica)

Titolo del progetto: STUDIO DEI MECCANISMI DI REGOLAZIONE
DI PROTEINE-CANALE PER L'ACQUA DEL
SISTEMA NERVOSO CENTRALE.
IDENTIFICAZIONE DI NUOVE CHIAVI
MOLECOLARI UTILI PER LA DIAGNOSI E LA
CURA DI ALCUNE PATOLOGIE CORRELATE

Codice Pratica D14F94D6

Settore Scientifico Disciplinare (SSD): BIO/09 - FISILOGIA

Data di assunzione: 28/12/2020

1. Attività realizzate, risultati conseguiti e deliverables

[Per ciascun WP, previsto per il secondo anno nel Progetto esecutivo, il ricercatore deve descrivere le attività realizzate, i risultati conseguiti e i relativi deliverables]

1.1. Attività

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 1	1. 1	<p>Durante il differenziamento gliale e neuronale, progenitori della glia radiale guidano la migrazione di neuroni, oligodendrociti e macroglia verso specifiche regioni cerebrali. Le cellule di Müller della retina svolgono funzioni di glia radiale direzionando neuroni e fotorecettori verso gli specifici strati retinici. L'AQP4, espressa nella glia retinica e nei processi degli astrociti assicura l'eccitabilità neuronale mantenendo l'omeostasi negli spazi extracellulari (SE). Nel corso dello sviluppo del SNC, gli ampi volumi di SE si riducono per proliferazione cellulare/creazione di sinapsi rendendo ancora più cruciale la regolazione osmotica. La nota co-localizzazione di AQP4 e del canale cationico TRPV4 ha suggerito una sinergia funzionale dei due canali nella regolazione osmotica degli SE e delle cellule gliali mediante meccanismi di osmocezione, dinamiche di calcio e acqua sia in cervello che in retina. A) Per raccogliere dati funzionali alle attività pianificate sulla linea gliale differenziata da cellule staminali neurali (CSN), un'attenzione particolare è stata rivolta alla possibile mutua regolazione dell'espressione funzionale dei due canali durante lo sviluppo postnatale in cervello e retina di ratto e di topo. Il profilo di espressione temporale dei due canali durante lo sviluppo postnatale di cervello e retina è stato esaminato mediante immunoblotting (IB) in tessuti isolati da ratto e topo e marcatori specifici di astrociti (GFAP) e cellule di Müller (GS). Il modello murino AQP4 KO ha consentito di valutare l'impatto di AQP4 sul profilo di espressione post-natale di TRPV4 in cervello e retina. La colocalizzazione dei due canali è stata analizzata mediante immunofluorescenza (IF) avvalendosi della microscopia confocale. B) Il modello in vitro delle CSN coltivate come neurosfere in sospensione è un modello semplificato di differenziamento del SNC utile per comprendere aspetti di base del ruolo di AQP4 nel neurosviluppo. Mediante coltura su matrici adesive e senza mitogeni le neurosfere sono capaci di dare origine ai 3 lineage neurali con preferenziale tendenza al differenziamento in astrociti. Analisi di IB e di IF, eseguite in CSN di topo e ratto indotte a differenziarsi, hanno consentito di monitorare il profilo di espressione di AQP4 rispetto al marcatore gliale GFAP e al marcatore di staminalità nestina in un intervallo temporale compreso tra 4h e 30d di adesione. C) La peculiarità di AQP4 si basa sulla spontanea aggregazione degli eterotrimeri in Orthogonal Arrays of Particles (OAP). Per valutare la potenzialità del modello di riprodurre l'organizzazione sovramolecolare di AQP4 sono state condotte analisi di elettroforesi 2D su neurosfere in corso di</p>	<p>A) La cooperazione funzionale tra AQP4 e TRPV4 sostiene la regolazione omeostatica del volume cellulare. Analisi di IB eseguite in cervello e retina di topo e ratto hanno indicato una regolazione differenziale dei due canali durante lo sviluppo postnatale. L'espressione di AQP4 e dei marcatori GFAP (astrociti) e GS (cellule di Müller) aumentano da P7 alla fase adulta (4 mesi) con un ritardo di 7d nella retina. Diversamente, l'espressione temporale di TRPV4 si riduce da P7 alla fase adulta. Degno di nota è il maggiore livello di TRPV4 a P7 rispetto alla fase adulta indicando un suo ruolo in fase postnatale precoce. L'assenza di AQP4 riduce fortemente l'espressione di TRPV4 nella retina ma non nel cervello. L'analisi confocale condotta sulla retina ha confermato la riduzione di TRPV4 in astrociti e cellule di Müller negli strati retinici quali, INL (Inner Nuclear Layer), OPL (Outer Plexiform Layer) e ONL (Outer Nuclear Layer). (Fig. 1-2) B) L'efficienza del modello di neurosfere nel generare precursori gliali è stata valutata monitorando i marcatori GFAP e AQP4. Le CSN sono state analizzate dopo 4h, 7d, 15d, 30d di adesione. In assenza di EGF, le neurosfere aderiscono e le CSN migrano radialmente dal core. La microscopia confocale ha rivelato la copresenza di progenitori gliali che esprimono GFAP e progenitori neurali indifferenziati positivi per nestina localizzati maggiormente nel core rispetto alle cellule GFAP positive. L'AQP4 è risultata espressa nei progenitori gliali GFAP positivi. I risultati di IB in CSN di topo e ratto hanno mostrato che GFAP e AQP4 aumentano durante il differenziamento contestualmente al decremento di nestina (Fig. 3). C) Il modello in vitro delle neurosfere ha consentito di studiare la correlazione tra i pattern di espressione funzionale dei canali in esame durante le fasi embrionali del neurosviluppo. L'elettroforesi 2D condotta in campioni di CSN di topo ha mostrato che 1) la maggior parte di AQP4 è espressa in tetrameri nelle CSN non differenziate e 2) gli OAP sono già visibili nel corso del differenziamento gliale. Risultati comparabili sono stati ottenuti in CSN di ratto che mostrano OAP di medie dimensioni già nelle cellule indifferenziate e OAP progressivamente più grandi durante il differenziamento (Fig. 4). D) Lo studio del pattern di espressione di AQP4 e TRPV4 durante lo sviluppo postnatale del CSN nei genotipi WT e AQP4 KO ha offerto una base utile per caratterizzarne la mutua regolazione nel modello di CSN indotte a differenziare per 30d. In linea con il punto (A) l'analisi per IB ha mostrato che l'espressione di TRPV4 1) mostra un picco a 4h e si riduce</p>	Si	I risultati descritti comprendono dati sperimentali derivanti da attività integrative ritenute funzionali alla realizzazione degli obiettivi pianificati

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
		<p>differenziamento. D) La correlazione tra espressione temporale di AQP4 e TRPV4 caratterizzata durante lo sviluppo postnatale è stata studiata mediante IB e IF nel corso del differenziamento gliale impiegando il modello in vitro delle neurosfere. E) Gli astrociti sono cellule non eccitabili che mantengono l'omeostasi e modulano le sinapsi. E' noto che il citoscheletro è intrinsecamente dinamico in termini di oscillazioni di actina anche se la cellula non cambia forma e non migra. Ciò rende il citoscheletro sensibile ai cambiamenti omeostatici che intervengono in scala nanometrica, molecolare e ionica. Abbiamo riportato una pronunciata responsività agli stimoli anisotonici degli astrociti differenziati su HTlc caratterizzati da morfologia stellata, riorganizzazione del citoscheletro ed elevata espressione di AQP4 e Kir 4.1. Per correlare le dinamiche del citoscheletro alle funzioni omeostatiche degli astrociti, il primo passo è stato caratterizzare l'organizzazione dell'actina in astrociti differenziati mediante microscopia a STED. L'analisi semi-quantitativa delle immagini è stata effettuata in collaborazione con il prof. Losert dell'Università del Maryland e la dott. Benfenati del CNR di Bologna.</p>	<p>durante il differenziamento delle CSN WT e AQP4 KO 2) è fortemente ridotta nel genotipo AQP4 KO in tutti i tempi analizzati. Le analisi di IF hanno confermato i dati di IB evidenziando a 15d una maggiore densità di TRPV4 nelle cellule del core del cluster rispetto ad AQP4 che diversamente è espressa nelle cellule in migrazione (Fig. 5). E) In considerazione del ruolo emergente della dinamicità del citoscheletro nell'omeostasi gliale, l'organizzazione dei filamenti di actina è stata caratterizzata in scala nanometrica mediante microscopia STED in astrociti coltivati su PDL (poligonali) e astrociti differenziati su HTlc (stellati). L'analisi degli astrociti fissati e marcati per actina e GFAP, condotta mediante algoritmo custom in MATLAB, ha mostrato che le cellule poligonali mostrano una organizzazione per lo più parallela dei filamenti di actina in prossimità del confine cellulare ad indicare una maggiore plasticità meccanica alla membrana plasmatica. Diversamente, nelle cellule stellate i filamenti sono impacchettati in "actin rail" mantenendo la forma cellulare specie a livello dei processi, conferendo resistenza alla motilità e probabilmente assicurando la comunicazione con cellule vicine orientati parallelamente rispetto al confine della cellula mentre su HTlc prevale l'orientamento perpendicolare (Fig. 6-7).</p>		

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUATIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 1	1. 2	<p>Il movimento trans-membrana di acqua mediato da acquaporine (AQP) svolge un ruolo cruciale nel processo della migrazione cellulare sia perché consente rapide variazioni del volume cellulare che accompagnano i cambiamenti di forma delle cellule migranti sia perché genera forze idrostatiche propulsive per l'avanzamento della cellula. È noto che in assenza di AQP, il movimento di acqua lungo il doppio strato lipidico di membrana avviene più lentamente rendendo meno efficiente la migrazione cellulare. A) In considerazione del progressivo incremento di AQP4 e del suo stato di aggregazione in OAP osservato nel corso del differenziamento delle NSC, sono state studiate le proprietà di trasporto d'acqua e di migrazione in neurosfere WT e AQP4 KO lasciate aderire per un intervallo temporale definito su PDL e fibronectina in terreno privo di mitogeni al fine di promuoverne il differenziamento. I saggi di trasporto di acqua sono stati condotti con il metodo del quenching di fluorescenza impiegando CSN caricate con alta concentrazione di calceina per poter acquisire variazioni volume-dipendenti di fluorescenza totale in risposta a rapide variazioni della concentrazione citosolica di fluoroforo. Le misure funzionali sono state eseguite sottoponendo le cellule a gradiente anisosmotico. B) I saggi di migrazione sono stati eseguiti seminando neurosfere di diametro simile su multiwell 12-pozzetti trattati con matrice adesiva. In assenza di mitogeni, le cellule della neurosfera tendono a aderire rapidamente alla matrice e a migrare allontanandosi radialmente dall'aggregato. In questa fase, tali cellule sono riferibili a progenitori neurali sulla base dei marcatori espressi. L'entità della migrazione è stata quantificata in termini di indice di migrazione dopo 3h, 1d, 2d, 3d di differenziamento.</p>	<p>L'AQP4 polarizza nei lamellipodi gliali incrementandone il numero e le dimensioni nelle cellule in migrazione in associazione al rapido movimento transmembrana di acqua. La polarizzazione di canali ionici sul fronte di migrazione contribuisce a creare gradienti osmotici che promuovono l'ingresso di acqua durante il movimento delle cellule. Astrociti AQP4 KO migrano più lentamente rispetto ai WT. In accordo, CSN adulte isolate dalla nicchia subventricolare di topi AQP4 KO migrano più lentamente rispetto a CSN WT. Prove in vivo, hanno dimostrato che la delezione di AQP4 compromette l'abilità di astrociti impiantati in cervello di topo di raggiungere il sito della lesione cerebrale. Nel corso del presente progetto, la permeabilità idrica e la capacità migratoria, associate alla progressiva espressione di AQP4, sono state studiate in CSN WT indotte a differenziare. A) I saggi di trasporto di acqua sono stati condotti sottoponendo a shock ipertonico CSN dopo 3d, 7d, 14d di differenziamento. I dati funzionali hanno evidenziato una velocità di trasporto d'acqua transmembrana correlabile con l'espressione di AQP4 e significativamente maggiore rispetto alle cellule AQP4 KO. Le CSN AQP4 KO hanno mostrato cinetiche stabilmente lente di trasporto di acqua, in termini di costante di tempo della variazione osmotica, rispetto al fenotipo WT. Un aspetto interessante osservato nelle CSN AQP4 KO è la ridotta capacità di regolazione intrinseca del volume (Fig. 8). B) I progenitori neurali che formano le neurosfere adese tendono a migrare dal core in direzione radiale e si differenziano. L'indice di migrazione misurato per le CSN AQP4 KO è risultato significativamente minore rispetto a quella misurata per il genotipo WT a 3h e 1d, 2d e 3d confermando un effetto importante della delezione di AQP4 sul loro comportamento migratorio (Fig. 9).</p>	Si	

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 1	1. 3	<p>Numerosi studi sostengono l'ipotesi che la colocalizzazione di TRPV4 e AQP4 nei processi perivascolari degli astrociti e delle cellule di Muller implichi una efficiente cooperazione funzionale tra i due canali nello scambio di acqua e ioni rispettivamente attraverso le barriere emato-encefalica ed emato-retinica. Degna di nota è la profonda interdipendenza regolatoria e funzionale emersa tra controllo del volume gliale e segnalazioni calcio-mediate via TRPV4. Il calcio è un secondo messaggero universale in diversi processi cellulari inclusi, proliferazione cellulare, motilità, differenziamento, neurogenesi. Oscillazioni spontanee di calcio sono state evidenziate in CSN adulte durante la proliferazione e il differenziamento e potenzialmente correlabili con l'espressione di AQP4. L'impatto funzionale del differenziamento gliale delle CSN WT sulla segnalazione chimica del calcio, incluse le oscillazioni spontanee, mediata dal canale TRPV4 è stato investigato mediante tecnologia di imaging. Gli studi condotti in parallelo in CSN isolate dal modello murino AQP4 KO hanno permesso di studiare l'effetto della progressiva espressione dell'acquaporina-4 sulle dinamiche intracellulari di calcio TRPV4-mediate. Le dinamiche di calcio sono state monitorate e registrate, in un intervallo temporale compreso tra 3d e 21d, prima e dopo esposizione a 4aPDD, attivatore selettivo di TRPV4.</p>	<p>L'omeostasi del calcio esercita un diretto ed essenziale ruolo nel processo di differenziamento delle CSN. È noto che le dinamiche citosoliche del calcio sono sostenute dall'espressione di canali specifici, pompe e proteine funzionalmente correlate. I canali TRPV4 possiedono più siti di attivazione e regolazione per integrare stimoli fisici e chimici distinti e sono coinvolti in funzioni fisiologiche, quali la proliferazione cellulare, la vitalità, il differenziamento, la migrazione e l'adesione. È noto che il TRPV4 aumenta via calcio la proliferazione dei precursori di oligodendrociti senza influire sulla loro capacità di differenziarsi in oligodendrociti maturi. L'attivazione 4a-PDD-mediata di TRPV4 può migliorare la ripresa funzionale post-ictus promuovendo l'angiogenesi e la neurogenesi. La funzionalità del TRPV4 e la sua correlazione con la progressiva espressione di AQP4 nel modello in vitro di differenziamento gliale è stata monitorata e acquisita via imaging in neurosfere WT e AQP4 KO prima e dopo esposizione all'agonista 4a-PDD. Gli esperimenti sono stati condotti in collaborazione con il gruppo di ricerca coordinato dalla dott. Benfenati. Le cinetiche acquisite in basale dopo 3d di differenziamento sono risultate stabili in entrambi i genotipi. L'esposizione al 4aPDD ha indotto una risposta rapida e prolungata nelle cellule WT e assenza di risposta nelle cellule KO AQP4. Dopo 7d e 14d di differenziamento, sono state rilevate oscillazioni spontanee di calcio solo in cellule WT. L'esposizione al 4aPDD ha indotto un aumento della frequenza oscillatoria nelle cellule WT e solo una modesta risposta nelle cellule AQP4 KO. Degno di nota è stata la comparsa a 21d di attività oscillatoria spontanea sensibile all'aggiunta di 4aPDD nelle cellule AQP4 KO. In parallelo, le oscillazioni di calcio a 21d permanevano ampie e non significativamente alterate, in termini di ampiezza e frequenza, dall'esposizione al 4aPDD nelle cellule WT (Fig. 10-11).</p>	Si	

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUATIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 2	2. 1	<p>L'AQP4 è espressa negli astrociti massivamente come "pool perivascolare" e in parte minore come "pool perisinaptico" contribuendo a dinamiche di regolazione del volume degli SE, buffering del K+, riassorbimento del fluido interstiziale, migrazione gliale e signaling di Ca2+. L'AQP4 forma eterotetrameri di due isoforme principali, M1 e M23. Il rapporto tra le due isoforme regola il suo stato di aggregazione in membrana in Orthogonal Arrays of Particles (OAP). Le interazioni intermolecolari idrofobiche tra i domini N-terminali di M23 stabilizzano gli OAP mentre il segmento addizionale N-terminale di M1 disturba tali interazioni generando OAP di dimensioni minori. Il significato fisiologico della organizzazione sovramolecolare di AQP4 è poco esplorato. Recenti evidenze indicano un ruolo fisiopatologico delle dinamiche di assemblaggio in OAP nelle cellule gliali in termini di proliferazione, migrazione e organizzazione del citoscheletro. Per studiare il significato funzionale e fisiopatologico dello stato di aggregazione di AQP4 in tetramero vs OAP, abbiamo generato, con tecnologia CRISPR/Cas-9, un modello murino (OAP-null) che non esprime l'isoforma formante gli OAP.</p> <p>A) Sulla base delle evidenze morfo-funzionali in CSN prive di AQP4, è stato indagato il potenziale effetto dell'assenza degli OAP sulla proliferazione e il differenziamento delle CSN. Le neurosfere AQP4 KO e OAP-null sono state analizzate in termini di numero, diametro, proliferazione e vitalità rispetto alle neurosfere WT. La caratterizzazione biochimica e funzionale del modello murino OAP-null ha evidenziato l'espressione inalterata di AQP4 mRNA ma una importante riduzione della globale espressione del canale nei processi perivascolari suggerendo che gli OAP garantiscono la normale espressione di AQP4 in membrana. È stato da noi ipotizzato che l'assenza di AQP4 M23 altera il controllo della traduzione di AQP4 da parte di fattori di regolazione, incluso DDX17, per preservare il rapporto fisiologico tra le isoforme. B) Tenendo conto di tale osservazione, l'efficienza del differenziamento nel lineage gliale delle CSN OAP-null è stata valutata analizzando i livelli di espressione di noti marcatori gliali mediante analisi di IB e IF condotte in CSN adese per un intervallo temporale compreso tra 3h e 21d. C) Sulla base degli studi funzionali condotti in CSN prive di AQP4, è stato valutato l'impatto dello stato di assemblaggio dei tetrameri in OAP sulle proprietà di migrazione delle CSN OAP-null nel corso del differenziamento. D) Al fine di ottenere informazioni funzionali alla realizzazione delle attività pianificate sulle CSN OAP-null, è stato valutato in parallelo l'impatto dello</p>	<p>A) Il genotipo OAP-null ha permesso di studiare il ruolo degli OAP sul comportamento delle CSN in termini di proliferazione e differenziamento verso il lineage gliale. Neurosfere WT, AQP4 KO e OAP-null sono state differenziate per 3h, 7d, 14d e 21d e analizzate mediante saggi funzionali. L'esame morfologico eseguito a 7d di adesione ha rivelato neurosfere di numero e dimensioni ridotte nei genotipi AQP4 KO e OAP-null vs WT e con dimensioni e forma più omogenee. In aggiunta, la proliferazione a 48h si è ridotta della metà nelle neurosfere AQP4 KO e solo del 15% in quelle OAP-null (Fig. 12). B) L'efficienza del modello di neurosfere OAP-null nel generare precursori gliali è stata valutata monitorando l'espressione dei marcatori GFAP, AQP4, Cx43. Le CSN sono state analizzate dopo 3h, 7d, 14d, 21d di adesione. Analisi di IF e di IB hanno rivelato la progressiva espressione di AQP4 e GFAP nel corso del differenziamento del lineage gliale. In linea con dati già pubblicati in merito alla caratterizzazione del modello OAP-null, la densitometria ha confermato la selettiva espressione di AQP4-M1 oltre ad una sostanziale riduzione di AQP4 totale ed evidenziato una ridotta espressione di GFAP e Cx43 nelle CSN AQP4 KO ma non nelle OAP-null (Fig. 13-14). La ridotta espressione di AQP4 totale nel genotipo OPA-null è compatibile con il controllo traduzionale operato da fattori leganti AQP4-mRNA quale il DDX17 (Fig. 15-16). C) È noto che le distinte proprietà di aggregazione di AQP4-M1 e -M23 ne influenzano la localizzazione e la funzione cellulare. M1 è mobile in membrana e diffonde nei lamellipodi stabilizzandoli per supportare la migrazione. M23 si organizza in grandi OAP che polarizzano nei processi terminali promuovendo l'adesione e l'interazione con la matrice extracellulare. Se co-espressi, essi formano OAP di diametro variabile che segregano in domini distinti in base alle dimensioni. Saggi di migrazione condotti in neurosfere di diametro simile su PDL e fibronectina hanno evidenziato che l'indice di migrazione delle CSN OAP-null dopo 3h, 1d, 2d, 3d di differenziamento è significativamente maggiore rispetto a quello misurato in CSN WT confermando l'effetto della delezione di M23 sul loro comportamento migratorio. In linea con i dati di migrazione, le CSN OAP-null hanno mostrato una maggiore vitalità a 2d rispetto alle WT (Fig. 17). D) Attività integrative condotte nel modello in vitro di astrogliosi hanno evidenziato 1) maggiori livelli di trascritto di marcatori pro-infiammatori negli astrociti trattati rispetto ai controlli per entrambi i genotipi (Fig. 18A) 2) ipertrofia dei filamenti</p>	Si	I risultati descritti comprendono dati sperimentali derivanti da attività integrative ritenute funzionali alla realizzazione degli obiettivi pianificati

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	
		<p>stato di aggregazione di AQP4 sul comportamento migratorio degli astrociti che è noto assumere rilevanza sia durante il neurosviluppo postnatale che in condizioni patologiche quali la gliosi a seguito di danno traumatico cerebrale (DTC). A tale scopo, è stato messo a punto un modello in vitro di astrogliosi esponendo astrociti WT e OAP-null a due citochine pro-infiammatorie, IL1β and TNFα, prodotte dalla microglia a seguito di danno traumatico. Il loro impiego ha consentito di mimare il contesto infiammatorio prodotto dal DTC che precede la formazione della cicatrice gliale. Gli astrociti trattati sono stati analizzati eseguendo saggi di wound healing, IB, IF, vitalità.</p>	<p>intermedi del citoscheletro (maggiore area occupata dai filamenti di GFAP) (Fig. 18B-C) unitamente a ridotta espressione di GFAP negli astrociti reattivi di entrambi i genotipi (Fig. 18D-E) 3) ridotta espressione di AQP4 negli astrociti trattati rispetto ai controlli (Fig. 19). Nessuna differenza significativa è stata osservata tra i due genotipi. I saggi di wound healing, condotti per studiare l'impatto degli OAP sulla mobilità degli astrociti in condizioni controllo e nello stato gliotico indotto da IL1β and TNFα hanno evidenziato 1) ridotta mobilità degli astrociti reattivi in entrambi i genotipi 2) elevata capacità degli astrociti OAP-null di chiudere il taglio rispetto al genotipo WT (Fig. 20). Analisi di Particle Image Velocimetry (PIV) sono in corso presso il laboratorio del prof. Losert al fine di caratterizzare nel dettaglio il diverso fenotipo migratorio osservato nei due genotipi. Al momento sono stati ottenuti solo dati preliminari.</p>		

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 2	2. 2	<p>Il pattern di espressione di AQP4 nei processi gliali all'interfaccia tra parenchima cerebrale e compartimenti liquidi del SNC supporta gli astrociti nella regolazione omeostatica del milieu extracellulare (ME) e li rende capaci di contrastare le alterazioni modificando il proprio volume. La stretta associazione degli astrociti con l'endotelio dei vasi e i neuroni conferisce all'AQP4 il controllo della redistribuzione di fluidi in patologie associate a disordini del bilancio idrico. Le principali isoforme di AQP4, M1 e M23, mostrano una simile permeabilità osmotica ma differente organizzazione in membrana. A) È noto che gli astrociti supportano la neurogenesi adulta attraverso la secrezione di fattori neurotrofici e numerose evidenze sperimentali, incluse prove derivanti dall'impiego di modelli knockout per il canale, suggeriscono l'ipotesi che sia l'AQP4 a svolgere un ruolo primario in questa funzione. Le attività realizzate nel modello in vitro delle neurosfere hanno evidenziato, nei genotipi WT e OAP-null, la progressiva espressione di AQP4 sia mediante IB che IF. I saggi funzionali di quenching della calceina condotti in neurosfere WT, AQP4 KO e OAP-null hanno permesso di monitorare la funzionalità del canale e di correlarla alle proprietà di migrazione nel corso del differenziamento selezionando un intervallo temporale compreso tra 3h (condizione indifferenziata) e 14d. Gli eventi di swelling in astrociti primari in coltura e in vivo sono associati a cambiamenti dinamici in [Ca²⁺]_i con molteplici effetti sulla fisiologia cellulare, inclusa la stimolazione dei canali ionici Ca²⁺-dipendenti, il rilascio di osmoliti, gliotrasmettitori e acido arachidonico, l'attivazione di meccanismi di controllo del volume cellulare (RVD). Inoltre, il signaling di calcio è stato associato alla gliosi reattiva, una progressione graduale di cambiamenti molecolari, cellulari e funzionali negli astrociti che caratterizza quasi tutte le patologie cerebrali. La delezione di AQP4 abolisce i segnali di Ca²⁺ mediati da swelling indotto da stimolo ipotonico, altera le variazioni del volume del ME dipendenti dall'attività neuronale e compromette l'RVD gliale. Un forte candidato per l'ingresso di Ca²⁺ in cellula è il TRPV4, un canale cationico non selettivo polimodale, proposto per legare e/o interagire funzionalmente con più isoforme di AQP. Il meccanismo mediante il quale AQP4 potrebbe attivare TRPV4 non è chiaro e resta da determinare il significato funzionale delle interazioni AQP4-TRPV4 per lo swelling gliale, la regolazione del volume e la segnalazione intracellulare. B) In considerazione dell'incremento dei livelli di calcio citosolico già registrato in astrociti sia coltivati su PDL che differenziati su</p>	<p>A) Il modello di neurosfere OAP-null è stato caratterizzato in termini funzionali per valutarne la permeabilità osmotica e la segnalazione di calcio rispetto alle neurosfere WT o prive di OAP. I saggi di trasporto di acqua sono stati condotti a 3d, 7d e 14d dal differenziamento in condizioni ipertoniche. In accordo con il progressivo incremento di AQP4 nel corso del differenziamento, l'analisi delle cinetiche delle cellule WT e OAP-null ha evidenziato 1) velocità di trasporto osmotico di acqua correlabile con l'espressione del canale dopo 14d di adesione in entrambi i genotipi 2) permeazione di acqua più rapida in cellule WT dopo 3d e 14d di adesione rispetto alle OAP-null 3) ampiezza massima di variazione del volume cellulare progressivamente crescente ai tempi indicati per entrambi i genotipi 4) cinetiche stabilmente lente di trasporto di acqua e minori ampiezze di variazione del volume nelle cellule AQP4 KO rispetto alle WT e OAP-null (Fig. 22). B) Ad oggi, è riportata una profonda interdipendenza regolatoria e funzionale tra trasporto osmotico di acqua e segnalazioni di calcio. Il rigonfiamento degli astrociti in risposta allo stress ipotonico è stato associato ad aumento transitorio del calcio citosolico. Sebbene i dati emersi in modelli AQP4 KO indichino una potenziale attivazione autonoma dei canali TRPV4 e AQP4, è anche dimostrato che lo swelling AQP4-mediato aumenta l'attivazione di TRPV4 così come l'attivazione ipotonica del TRPV4 può modulare l'influsso di acqua mediato da calcio. Le CSN OAP-null sono state caratterizzate nel corso del differenziamento mediante imaging di calcio in condizioni ipotoniche e comparate con CSN WT e AQP4 KO (Fig. 23). Gli esperimenti sono stati condotti in collaborazione con il gruppo di ricerca dell'AECOM coordinato dal Prof. Spray. I risultati hanno rivelato che l'ampiezza dell'aumento citosolico di calcio è maggiore nelle cellule WT rispetto alle cellule OAP null e AQP4 KO e aumenta progressivamente durante il differenziamento. C) Gli astrociti rispondono al danno cerebrale attuando uno spettro di modifiche morfologiche e molecolari correlato con la natura e la severità dell'evento. Il processo è noto come gliosi reattiva e culmina nella formazione della cicatrice gliale. Il modello di astrociti reattivi sviluppato nel corso del presente progetto è stato caratterizzato dal punto di vista funzionale in termini di migrazione e permeabilità idrica. Astrociti reattivi e controllo WT e OAP-null sono stati impiegati in esperimenti di trasporto di acqua mediante quenching della calceina. In linea con nostre evidenze sperimentali, l'analisi delle</p>	Si	I risultati descritti comprendono dati sperimentali derivanti da attività integrative ritenute funzionali alla realizzazione degli obiettivi pianificati

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	
		<p>nanomateriale (HTIc) è stata valutata la correlazione tra progressiva espressione di AQP4 associata al differenziamento gliale e incremento di calcio indotto dallo swelling delle CSN in condizioni ipotoniche. C) Il potenziale coinvolgimento dello stato di aggregazione di AQP4 nelle dinamiche della reattività gliale dal punto di vista morfologico e funzionale è stato analizzato in un modello di astrociti reattivi esposti a citochine pro-infiammatorie. Astrociti reattivi OAP-null e WT trattati con IL1β and TNFα o in condizioni controllo sono stati impiegati in esperimenti di trasporto di acqua al fine di esaminarne la cinetica di swelling in termini di velocità.</p>	<p>cinetiche ha evidenziato nei controlli una più elevata velocità di trasporto di acqua nel genotipo WT vs il genotipo OAP-null. Analogamente, in condizioni pro-reattive, negli astrociti OAP-null è stata calcolata una velocità di trasporto d'acqua significativamente minore rispetto agli astrociti (Fig. 21). Questo dato è in linea con i livelli di espressione di AQP4, quantificati per genotipo e per condizione sperimentale, ma non lo è rispetto alle proprietà di migrazione osservate nei saggi di wound-healing.</p>		

1.2. Deliverables

DELIVERABLES

W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 1	1. 1	<p>Attività integrative ritenute propedeutiche alla realizzazione degli obiettivi pianificati per la caratterizzazione del differenziamento di CSN nel lineage gliale, hanno consentito di approfondire importanti aspetti della regolazione di specifici canali di membrana sinergicamente coinvolti nell'omeostasi cerebrale in condizioni fisiopatologiche. A) In cervello e retina di ratto e topo è stata descritta per la prima volta una regolazione differenziale dell'espressione di AQP4 e TRPV4 durante le prime fasi dello sviluppo postnatale evidenziando solo nella retina un marcato effetto di "downregolazione" del TRPV4 in assenza di AQP4 (Fig. 1-2). B) Il saggio di formazione di neurosfere, da CSN isolate da topi e ratti ha evidenziato, mediante IB e IF, il loro progressivo differenziamento verso il lineage gliale monitorato mediante specifici marcatori gliali quali AQP4 e GFAP (Fig. 3). Questo dato supporta la validità del modello in vitro essendo anche in grado di riprodurre la progressiva organizzazione sovramolecolare dei tetrameri di AQP4 nelle cellule gliali differenziate (C) (Fig. 4). D) Il pattern di espressione del canale TRPV4 nelle CSN in differenziamento riflette l'andamento osservato nello sviluppo postnatale del SNC (Fig. 5). E) Gli studi di microscopia in super-risoluzione condotti in astrociti fissati hanno evidenziato le proprietà di "sensing" dell'actina rispetto agli stimoli meccanici locali dell'ambiente extracellulare che ne induce il rimodellamento. Il dato supporta il concetto emergente di eccitabilità gliale che renderebbe gli astrociti attivamente collocati nell'ambito delle dinamiche del network neuronale (Fig. 6-7). I report tecnici corrispondenti ai risultati descritti sono dettagliati nelle figure allegate.</p>	Attività 1.1 Fig. 1-7.pdf	
W.P. 1	1. 2	<p>Il ruolo delle acquaporine nel facilitare la migrazione cellulare è ampiamente documentato. Nel complesso, i dati funzionali raccolti mostrano che nel modello delle neurosfere il differenziamento gliale è associato al progressivo aumento della permeabilità idrica di membrana AQP-mediated importante per supportare la capacità migratoria delle CSN in differenziamento (Fig. 8-9). Unitamente all'analisi molecolare, la caratterizzazione funzionale del modello in vitro ne conferma la validità come strumento di studio delle tematiche proposte nel presente progetto. I report tecnici corrispondenti ai risultati descritti sono dettagliati nelle figure allegate.</p>	Attività 1.2 Fig.8-9.pdf	
W.P. 1	1. 3	<p>La sinergia funzionale tra i canali AQP4 e TRPV4 rappresenta un aspetto cruciale nella regolazione omeostatica svolta dalle cellule gliali. Le dinamiche di calcio studiate nel corso del differenziamento delle neurosfere WT verso il lineage gliale dimostrano in condizioni di controllo (senza attivatore) oscillazioni spontanee significative di Ca²⁺ intracellulare con frequenza progressivamente crescente nel tempo e sensibile all'agonista. Diversamente, il genotipo AQP4 KO ha mostrato oscillazioni spontanee e sensibili al 4aPDD solo a 21d. Nel complesso, i dati evidenziano 1) il diretto coinvolgimento del TRPV4 nelle oscillazioni transitorie di calcio nelle cellule progenitrici neurali 2) un marcato effetto della delezione di AQP4 sulle dinamiche del calcio intracellulare, in linea con dati di letteratura descritti in CSN adulte (Fig. 10-11). I report tecnici corrispondenti ai risultati descritti sono dettagliati nelle figure allegate.</p>	Attività 1.3 Fig. 10-11.pdf	
W.P. 2	2. 1	<p>L'informazione chiave che emerge dalla caratterizzazione delle CSN OAP-null è che l'aggregazione in OAP è essenziale per garantire un livello normale di espressione di AQP4 nella membrana plasmatica e quindi i tetrameri AQP4 non possono essere utilizzati dagli astrociti come alternativa agli OAP senza influenzare i livelli di espressione totale di AQP4. L'assenza di OAP 1) influenza le proprietà di proliferazione e arrangiamento delle CSN in neurosfere (Fig. 12) 2) non altera i livelli di espressione dei marcatori gliali analizzati diversamente da quanto evidenziato nel genotipo AQP4 KO (Fig. 13-14) 3) incrementa la vitalità e l'indice di migrazione delle CSN durante il differenziamento (Fig. 17). Analisi funzionali condotte in astrociti KD per DDX17 hanno contribuito a descrivere per la prima volta il ruolo regolatorio (negativo) di questa elicasi legante l'mRNA sull'espressione di AQP4 (Fig. 15-16). Le analisi integrative realizzate nel modello di astrogliosi, in quanto considerate funzionali alla comprensione del ruolo degli aggregati di AQP4 nel differenziamento gliale, hanno complessivamente suggerito la possibilità che gli OAP siano coinvolti nella modulazione biomeccanica della migrazione gliale (Fig. 18-19-20). I report tecnici corrispondenti ai risultati descritti sono dettagliati nelle figure allegate.</p>	Attività 2.1 Fig. 12-20.pdf	

DELIVERABLES

W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. 2	2. 2	<p>La capacità delle cellule gliali di rispondere agli stimoli osmotici è attribuita al canale AQP4 che offre una via facilitata per il flusso bidirezionale di acqua transmembrana sostenuto da forze osmotiche e idrostatiche. Nel complesso, i dati funzionali confermano nelle CSN WT e OAP-null la correlazione dell'espressione totale di AQP4 con la velocità di permeazione osmotica ma non con le proprietà di migrazione osservate, probabilmente esacerbate, nel modello OAP-null, dalla forza propulsiva dei tetrameri preferenzialmente addensati sul fronte migratorio della cellula. Solo in condizioni di totale assenza della proteina canale la permeazione di acqua per semplice diffusione è in accordo con il basso indice di migrazione delle cellule del core della neurosfera adesa (Fig. 22). Le attività funzionali condotte nel modello di astrociti reattivi supportano completamente tali osservazioni in quanto gli astrociti OAP-null in condizione controllo mostrano maggiore velocità di migrazione ma minore velocità di trasporto di acqua rispetto agli astrociti WT sia reattivi che controllo (Fig. 21). In accordo, gli esperimenti di imaging di calcio hanno evidenziato una maggiore reattività in termini di signaling di calcio delle CSN WT e OAP-null rispetto alle CSN AQP4 KO (Fig. 23). I report tecnici corrispondenti ai risultati descritti sono dettagliati nelle figure allegate.</p>	<p>Attività 2.2 Fig. 21-23.pdf</p>	

2. Collaborazioni

[Indicare le collaborazioni avviate nel secondo anno di attività, specificando, qualora possibile, l'eventuale tipologia di formalizzazione]

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Istituto per la Sintesi Organica e Fotoreattività (ISOF) CNR di Bologna	Il gruppo di ricerca guidato dalla dott.ssa Valentina Benfenati e afferente presso ISOF-CNR collabora al presente progetto per la sua esperienza nella biofisica dei canali ionici degli astrociti. Nel suo laboratorio sono condotti esperimenti di elettrofisiologia in astrociti differenziati e imaging del calcio in cellule staminali neurali. Il suo contributo è altresì finalizzato ad assicurare la disponibilità di materiali biocompatibili nanocompositi idonei a promuovere il differenziamento della linea gliale.	Ente Pubblico	Internazionale	Si	Partecipazione a reti internazionali	Il gruppo di ricerca guidato dalla prof.ssa Nicchia (UNIBA) con la quale la sottoscritta collabora per la realizzazione delle attività del presente progetto e il gruppo di ricerca della dott.ssa Benfenati (CNR) sono partner beneficiari della rete ASTROTECH che unisce 11 beneficiari e 14 partner appartenenti a 9 paesi europei ed extra UE Accademia, Centri pubblici di ricerca e laboratori industriali. Il consorzio comprende competenze complementari e interdisciplinari nel settore dell'ingegneria gliale tramite la messa a punto di materiali avanzati,	Partecipazione a Convegni nazionali e internazionali	50th Annual Meeting, Chicago, IL (Online) 8-11 Novembre 2021; Congresso FENS Forum 2022_Parigi; Congresso della Società Italiana di Fisiologia 2022_Bari; 19th National Congress of the Italian Society for Neuroscience	SfN2021b O'Neill et al., 2021.pdf SIF22 Mola et al., 2022.pdf FENS Mola et al., 2022.pdf SINS Barile et al., 2021.pdf

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
						<p>dispositivi e procedure per la modulazione delle cellule gliali. I 9 Beneficiari della ricerca accademica e pubblica (CNR, IIT, CSIC, UCAM, AMU, UNIBA, INEB, INEM, BCAM) sono riconosciuti a livello internazionale per attività di ricerca e formazione nei settori che rappresentano all'interno di ASTROTECH.</p>			

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Dominick P. Purpura Department of Neuroscience, Albert Einstein College of Medicine (AECOM), New York, NY, United States	I gruppi di ricerca dei proff. D.C. Spray ed E. Scemes del Dipartimento di Neuroscienze di AECOM di NY collaborano al presente progetto per la loro esperienza nella fisiopatologia del network neuro-gliale e nel ruolo delle gap junction nei meccanismi di comunicazione tra le cellule gliali. Il loro contributo è focalizzato sulla realizzazione di imaging confocale per lo studio della propagazione delle onde di calcio in cellule staminali neurali isolate da modelli murini WT e /o geneticamente modificati.	Università	Internazionale	Si	Progetti congiunti	Grant, USA NIH (National Institute of Health) R212020-2021: AQP4 isoforms and brain edema. La collaborazione scientifica con i proff. Spray e Scemes si è consolidata a partire dal soggiorno della sottoscritta come Visiting Scientist presso l'AECOM nel 2007.	N/A		

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Department of Physics and Institute for Physical Science and Technology, University of Maryland	Il gruppo di ricerca guidato dal Prof. Wolfgang Losert collabora al presente progetto per la consolidata esperienza sulle proprietà dinamiche dei Sistemi Complessi al confine tra fisica e biologia. Il contributo al presente progetto mira a valutare come il movimento della singola cellula e il comportamento collettivo siano influenzati da segnali chimici e fisici, quali la topografia della superficie, l'adesività della superficie e l'adesione cellula-cellula.	Università	Internazionale	No	Progetti congiunti	1) 2019-2021 Air Force Office of Scientific Research (AFOSR). Principal Investigators: Prof. Wolfgang Losert, University of Maryland UMD. CO-Principal Investigators: Dott. Benfenati (CNR-ISOF) e Prof. Nicchia (Università di Bari). Titolo del Progetto: Decoding astrocyte natural rhythms: Impact of actin and channel protein dynamics across scales (ASTRODYN). 2) 2021-2023 Air Force Office of Scientific Research (AFOSR). Multiscale characterization of collective astrocyte dynamics (ASTROCOLL). CO-Principal Investigators: Prof. Losert,	Partecipazione a Convegni nazionali e internazionali	50th Annual Meeting, Chicago, IL (Online) 8-11 Novembre 2021; 19th National Congress of the Italian Society for Neuroscience (SINS) (Online) – 9 Settembre 2021.	SfN2021b_O'Neill et al., 2021.pdf SINS_Barile et al., 2021.pdf

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
						Dott. Benfenati, Prof. Nicchia, Prof. Ambrosio.			

3. Azioni per la valorizzazione della ricerca

[Descrivere ciascuna azione di valorizzazione della ricerca intraprese nel secondo anno di attività]

3.1. Conferenze/Convegni

[Partecipazione a convegni/conferenze per la presentazione del lavoro di ricerca]

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
FENS Forum 2022	Internazionale	2022	Paris	Numerose evidenze suggeriscono un ruolo cruciale di AQP4 nella regolazione della neurogenesi in condizioni fisiopatologiche. L'AQP4 forma strutture ordinate denominate Orthogonal Arrays of Particles (OAP), le cui dimensioni dipendono dal rapporto tra le sue principali isoforme, M1 e M23. I risultati presentati, indicano che lo stato di aggregazione dell'AQP4 può essere coinvolto nella meccanobiologia degli astrociti durante il neurosviluppo e forniscono informazioni utili per la tecnologia delle cellule staminali.	Poster	FENS_Mola et al., 2022.pdf	
FENS Forum 2022	Internazionale	2022	Paris	Analisi realizzate nel modello di astrogliosi in quanto considerate funzionali alla comprensione del ruolo fisiopatologico degli aggregati di AQP4 hanno complessivamente suggerito la possibilità che gli OAP siano coinvolti nella modulazione biomeccanica della migrazione gliale	Poster	FENS_Barile, Mola et al., 2022.pdf	
50th Annual Meeting of the Neuroscience Society	Internazionale	2021	online	La presente ricerca mira a chiarire il ruolo della dinamica del citoscheletro sulla regolazione omeostatica astrogliale. In linea con gli obiettivi del presente progetto, essa mira ad indagare la funzione delle dinamiche di actina negli astrociti in risposta a cambiamenti chimico-fisici nell'ambiente extracellulare impiegando la microscopia confocale in live. I risultati suggeriscono che la dinamica dell'actina è una manifestazione locale della risposta omeostatica cellulare alle variazioni chimiche e fisiche del microambiente extracellulare.	Poster	SfN2021b_O'Neill et al., 2021.pdf	

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
72° Congresso Nazionale della Società Italiana di Fisiologia	Nazionale	2022	Bari	Durante il neurosviluppo, le cellule staminali neurali subiscono sostanziali cambiamenti del proprio volume cellulare sostenuti da livelli di AQP4 progressivamente crescenti. Una particolarità di AQP4 risiede nel suo stato di aggregazione in assemblati sovramolecolari (OAP) le cui dimensioni dipendono dal rapporto tra le sue principali isoforme, M1 e M23. I risultati suggeriscono che lo stato di aggregazione dell'AQP4 può influenzare la dinamica della membrana plasmatica delle NSC e influenzare la via della gliogenesi.	Altro (Comunicazione orale)	SIF22_Mola et al., 2022.pdf	
72° Congresso Nazionale della Società Italiana di Fisiologia	Nazionale	2022	Bari	Nell'ambito della modulazione del comportamento funzionale delle cellule gliali, i risultati presentati nel presente congresso supportano il ruolo dell'organizzazione sovramolecolare di AQP4 nella meccano-biologia degli astrociti in condizioni patologiche. I risultati presentati sono ampiamente descritti nella sezione dei risultati 2.1 e si inseriscono nell'ambito di attività svolte allo scopo di ottenere informazioni funzionali alla realizzazione delle attività pianificate sulle CSN OAP-null.	Altro (Comunicazione orale)	SIF22_Barile, Mola et al., 2022.pdf	
19th National Congress of the Italian Society for Neuroscience	Nazionale	2021	online	L'obiettivo della ricerca risiede nell'ambito della caratterizzazione dello stato di aggregazione di AQP4 tramite l'impiego del modello murino OAP-null impiegato nel presente progetto. I risultati di questo studio derivano dalla combinazione dell'impiego di interfacce nanostrutturate e tecniche di imaging a super risoluzione e chiariscono importanti aspetti cellulari e molecolari del coinvolgimento dell'AQP4 e dell'organizzazione dei filamenti di actina sul ruolo fisiopatologico degli astrociti. La ricerca attribuisce agli OAP un ruolo essenziale nel garantire agli astrociti un livello normale di espressione di AQP4 in membrana e suggerisce che il controllo dell'organizzazione di actina da parte di AQP4 è cruciale durante il differenziamento degli astrociti.	Altro (Comunicazione orale)	SINS_Barile et al., 2021.pdf	

3.2. Progetti

[Contributo per la presentazione di proposte di progetti di ricerca per la partecipazione a bandi di ricerca nazionali ed internazionali]

PROGETTO DI RICERCA					CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
NOME PROGETTO	TIPOLOGIA	FINANZIATORE	PARTNER COINVOLTI	STATO DI AVANZAMENTO		
Approccio interdisciplinare per uno studio multiscala della neurofisiologia dei gliomi cerebrali (INTERGLIO)	Regionale	Università degli Studi di Bari Aldo Moro	Principal Investigator: Prof.ssa G.P. Nicchia (AREA BIO). Partenariato composto da componenti di Area BIO, CHIM, FIS, MED dell'Università degli Studi di Bari	Progetto approvato	L'obiettivo generale di INTERGLIO è quello di utilizzare conoscenze e metodologie di studio mutuare da discipline diverse, medicina, biologia, chimica e fisica, per studiare gli specifici pathway molecolari alla base del processo di oncogenesi nelle neoplasie della serie gliale potenzialmente correlati con l'acquaporina-4 (AQP4), una proteina canale per l'acqua espressa nella membrana plasmatica delle cellule gliali del SNC che, in condizioni fisiologiche, gioca un ruolo chiave nel mantenimento della Barriera Emato-Encefalica (BEE). Il progetto mira a ricavare principi generali, metodi di indagine e potenziali approcci terapeutici di sicuro interesse per i gliomi cerebrali, ma potenzialmente validi anche per altri tipi di tumore.	

3.3. Brevetti

[Descrizione dei brevetti concessi, depositati o presentati]

BREVETTO							CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE
TITOLO BREVETTO	STATUS	ANNO	TIPOLOGIA DEPOSITO	CLASSE TECNOLOGICA	INVENTORE/I	TITOLARE/I		
Nessun brevetto registrato								

3.4. Produzione Scientifica

[Descrizione della produzione scientifica relativa al secondo anno di attività (pubblicazioni, articoli, etc...)]

PRODUZIONE SCIENTIFICA								CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TITOLO CONTRIBUTO	STATUS	TIPOLOGIA	AUTORI	ANNO	RIVISTA (eventuale)	IF (eventuale)	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Regulation of aquaporin-4 expression in the central nervous system investigated using M23-AQP4 null mouse	Contributo pubblicato	Articolo in rivista	Francesco Pisani Laura Simone Maria Grazia Mola Manuela De Bellis Antonio Frigeri Grazia Paola Nicchia Maria Svelto	2021	Glia	8.073	Pisani, Simone, Mola et al., 2021.pdf	I risultati riportati nel presente manoscritto scientifico si inseriscono nell'ambito degli studi di regolazione della funzione/espressione di specifici canali della membrana delle cellule gliali sinergicamente coinvolti nell'omeostasi cerebrale con particolare riferimento all'AQP4 e alla sua organizzazione in strutture complesse dipendente dal rapporto relativo tra le sue isoforme più rappresentate, quali M1 e M23. Lo studio ha tratto vantaggio dalla recente caratterizzazione del modello murino privo dell'isoforma AQP4 M23 che guida la formazione degli OAP (OAP null). L'impatto dell'espressione dell'isoforma di AQP4 formante gli OAP sui livelli di espressione dell'isoforma responsabile dell'organizzazione in tetrameri, studiata nel presente manoscritto rappresenta un aspetto importante di cui tenere conto nella caratterizzazione e nel monitoraggio del comportamento del lineage gliale differenziato da cellule staminali neurali isolate da topi geneticamente modificati (OAP-null) pianificati nel progetto esecutivo.	

PRODUZIONE SCIENTIFICA								CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TITOLO CONTRIBUTO	STATUS	TIPOLOGIA	AUTORI	ANNO	RIVISTA (eventuale)	IF (eventuale)	ALLEGATI (visualizza allegato)		
TRPML1-Induced Lysosomal Ca2+ Signals Activate AQP2 Translocation and Water Flux in Renal Collecting Duct Cells	Contributo pubblicato	Articolo in rivista	Simona Ida Scorza Serena Milano Ilenia Saponara Maira Certini Roberta De Zio Maria Grazia Mola Giuseppe Procino Monica Carmosino Francesco Moccia Maria Svelto Andrea Gerbino	2023	International Journal of Molecular Sciences	5.54	Scorza et al., 2023.pdf	Il messaggio chiave del manoscritto di Scorza et al. (2023) risiede nella identificazione del TRPML1 quale nuovo attore nella modulazione omeostatica di acqua AQP2-mediata in assenza di stimolazione AVP. L'attivazione di TRPML1, canale lisosomiale per il calcio appartenente alla famiglia TRP, promuove la traslocazione in membrana di AQP2 e la depolimerizzazione del citoscheletro di actina, aumentando così il flusso d'acqua in risposta a stimolo ipotonico. Gli esperimenti di trasporto di acqua, condotti mediante quenching della calceina, sostengono fortemente il ruolo funzionale di TRPML1 e consolidano le potenzialità della tecnica fluorimetrica nell'evidenziare anche modeste variazioni di flussi d'acqua transmembrana in cellule in coltura. L'interesse della ricerca risiede nella possibilità di studiare eventi fisiologici calcio-mediati correlati all'actina del citoscheletro in modelli cellulari che esprimono AQP e canali TRP.	

3.5. Azioni di valorizzazione della ricerca

[Descrizione di altre eventuali azioni di valorizzazione della ricerca diverse da quelle già specificate nelle precedenti sezioni]

AZIONI DI VALORIZZAZIONE DELLA RICERCA				CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TIPOLOGIA AZIONE	ANNO	DESCRIZIONE	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Meeting e Training School organizzate dalla rete ASTROTECH per la disseminazione dei risultati della ricerca realizzata nell'ambito del consorzio	2022	ASTROTECH Mid-term-check Meeting 22nd April 2022, Bologna, Italy; 4th ASTROTECH Training School - 26th -28th September 2022, Porto, Portugal.	4th Astrotech training school Porto 26-9-22.pdf Astrotech Mid term meeting Bologna 22-4-22.pdf	<p>I risultati derivanti dalle attività previste e realizzate nel corso del progetto sono stati oggetto di presentazione in eventi periodicamente organizzati nell'ambito della rete ASTROTECH che coinvolge competenze interdisciplinari nel settore dell'ingegneria globale. La rete ha promosso programmi di dottorato Marie Skłodowska-Curie (MSC) reclutando 15 giovani ricercatori che stanno implementando la ricerca e beneficeranno di un processo di formazione altamente innovativo, multidisciplinare e intersettoriale. La sottoscritta è stata indicata quale Co-tutor del Dr. Moggi che svolge il suo programma di PhD_MSC presso il laboratorio guidato dalla Prof. Nicchia dove si svolgono le attività del presente progetto. Si allega il programma e frontespizio per ciascun evento realizzato in ASTROTECH.</p>	

4. Impatto dei risultati del progetto di ricerca sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale

[Fornire una descrizione dettagliata delle modalità in cui le attività realizzate e i risultati conseguiti stanno producendo effetti sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale e sul rafforzamento del collegamento con il sistema produttivo e/o con altri attori pubblico/privati regionali e e/o con le politiche regionali, fornendo, qualora possibile, esempi concreti di applicazione dei risultati. (min 1000 – max 6000 caratteri)]

Il potenziale impatto scientifico della ricerca prevista dal presente progetto mira alla comprensione dei dettagli molecolari dei processi che determinano il destino delle cellule staminali da impiegare nella pratica clinica per il rimodellamento e la rigenerazione del tessuto cerebrale il cui potenziamento potrebbe suggerire nuove direzioni di intervento terapeutico applicabili alle malattie neurodegenerative. In condizioni patologiche acute e croniche, la sostituzione cellulare mediante trapianto di cellule staminali neurali è una delle frontiere più promettenti della ricerca biomedica consentendo importanti prospettive su cui confida la comunità scientifica per individuare terapie in patologie causate da morte selettiva di specifiche "lineage" cellulari. Il presente progetto propone di studiare i meccanismi che controllano il comportamento delle cellule staminali neurali in contesti fisiopatologici e di ricrearne la fisiologia in termini di proliferazione e differenziamento nel lineage gliale su opportuni substrati adesivi biocompatibili, in considerazione del ruolo emergente della glia nelle funzioni/disfunzioni cerebrali. In campo biomedico, la possibilità di disporre di cellule staminali neurali isolate da topi wild type o geneticamente modificati per l'acquaporina 4 (AQP4), il principale canale per l'acqua del sistema neuromuscolare, consentirà di far luce sul relativo ruolo degli aggregati di AQP4 nel mantenimento dell'omeostasi idro-salina cerebrale e sui meccanismi patogenetici dei disordini neurologici associati a edema o a reazioni infiammatorie. La presente proposta consentirà di apportare elementi di innovazione nella fisiologia applicata all'ingegneria tissutale in termini di conoscenza e prevenzione delle malattie con importanti ricadute sul sistema socio-economico-industriale regionale.



POR PUGLIA FESR-FSE 2014 / 2020
Fondo Sociale Europeo
approvato con Decisione C(2015)5854 del 13/08/2015
"Research for Innovation (REFIN)"
Oggetto: POR Puglia 2014/2020 – Asse X – Azione 10.4. Research for Innovation – REFIN

Relazione tecnica di monitoraggio Il Anno

Nome e cognome del ricercatore: Sharon Natasha Cox

Università: Università degli Studi di Bari Aldo Moro

Dipartimento: Bioscienze, Biotecnologie e Ambiente
(Bioscienze, Biotecnologie e
Biofarmaceutica)

Titolo del progetto: Identificazione di network di varianti mito-
nucleari in pazienti affetti da patologie
neurodegenerative mediante applicazione
del machine learning ai dati omici.

Codice Pratica C1A93B75

Settore Scientifico Disciplinare (SSD): BIO/11 - BIOLOGIA MOLECOLARE

Data di assunzione: 28/12/2020

Direttore del dipartimento: Luigi Palmieri

1. Attività realizzate, risultati conseguiti e deliverables

[Per ciascun WP, previsto per il secondo anno nel Progetto esecutivo, il ricercatore deve descrivere le attività realizzate, i risultati conseguiti e i relativi deliverables]

1.1. Attività

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	
W.P. 3	3. 1	<p>L'attività 3.1 prevedeva la selezione di dati WES/WGS provenienti da pazienti affetti da patologie neurodegenerative presenti in databases pubblicamente accessibili. Due sono state le strategie adottate per il recupero di questi dati WES/WGS. La prima strategia per il recupero dei dati di sequenziamento WES/WGS consiste nella collaborazione con altri enti, come quelli già previsti dalla proposta progettuale del Dr. Teresa Esposito dell'Institute of Genetics and Biophysics CNR, o con nuovi enti come la New York Genome Center (NYGC). Questa istituzione di ricerca non-profit si concentra sull'applicazione delle tecnologie del genoma per la medicina personalizzata. La collaborazione con NYGC è stata intrapresa perché essi sono in possesso di dati WGS su tessuti spinali di 8 pazienti con ALS e 4 tessuti normali, in modo da poter estendere il dataset di testing utilizzato nel primo anno. La seconda strategia ha previsto la consultazione del database SRA tramite l'interfaccia "RUN SRA Selector" ; sono stati utilizzati i seguenti operatori booleani in maniera tale da affinare la ricerca soprattutto in vista del fatto che il database contiene ad oggi 18,624,899 "RUNS" (ovvero campione biologico) 1)(neurodegenerative[Title] OR mitochondria[Title] OR encephalopathy[Title] OR dystrophy [Title]) AND Homo sapiens[Organism] AND (WXS [Strategy] OR WGS [Strategy]) sono state effettuate ulteriori ricerche utilizzando le seguenti parole chiave nel campo "title": Leigh syndrome, Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS), Barth syndrome, Mitochondrial DNA depletion syndromes, Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy (MNGIE), Pearson syndrome, Leber hereditary optic neuropathy (LHON), Mitochondrial myopathy, Alpers syndrome, Mitochondrial neuropathy. 2)(neurodegenerative[Title] OR rare[Title]) OR encephalopathy[Title] AND Homo sapiens[Organism] AND (WXS [Strategy] OR WGS [Strategy]) l'output del "RUN SRA SELECTOR" era in formato CSV e presentava una riga per ogni RUN specifico appartenente a un progetto biologico(bioproject). Ogni progetto biologico individuato è stato quindi valutato considerando solo quelli in cui la malattia neurologica progressiva fosse effettivamente legata a una disfunzione del meccanismo di produzione di energia da parte dei mitocondri. È stata quindi creata una lista in formato Excel dei progetti biologici con i relativi</p>	<p>Abbiamo acquisito i dati genomici provenienti da pazienti affetti da patologie neurodegenerative attraverso diverse fonti, tra cui collaborazioni con istituzioni scientifiche e l'utilizzo di database pubblicamente accessibili. In particolare, abbiamo lavorato in collaborazione con il CNR di Napoli per ottenere i 162 files relativi ai dati WES di pazienti con malattia di Parkinson, che sono stati successivamente elaborati utilizzando le pipeline e la metodologia descritte nel WP3.2 del nostro progetto. Inoltre, il New York Genome Center (NYGC) ci ha fornito 12 files fastq per la chiamata delle varianti sul mtDNA e 12 files vcf con varianti sul nDNA già analizzate da loro. Per quanto riguarda l'acquisizione dei dati da SRA, abbiamo individuato 1342 runs disponibili all'interno del database in formato .sra. Questi dati possono essere scaricati direttamente dal database SRA sul nostro server utilizzando due script dell'SRA toolkit. Tali script ci consentono di scaricare i file .sra e di convertirli in formato fastq mediante un ulteriore script. Al momento, abbiamo scaricato ed elaborato i dati provenienti dal bioproject PRJNA637796, utilizzando le pipeline e la metodologia descritte nel WP3.2 del nostro progetto.</p>	Si	

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	
		accession numbers dei dati WES/WGS da analizzare. Questa lista è un deliverable, inoltre è stato creato un file .txt contenente tutti gli SRA accession n° ed è stata trasferita nell'ambiente linux in maniera tale da effettuare il download dei dati direttamente dal database SRA usando sequenzialmente due script appositi: 1_fetch_SRA.sh e 2_sra2fastq_s.sh.			

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	
W.P. 3	3. 2	<p>Per questo WP si è proceduto all'ottimizzazione del workflow. In primo luogo abbiamo aggiornato ed accorpato i nostri database interni e si è provveduto a modificare il file .bed contenenti i geni della lista Mitocarta3.0. Il file .bed è stato esteso per includere anche le regioni regolatorie dei geni, ovvero le regioni a 10kbp a monte e a valle dei geni stessi, poiché alcuni sistemi di cattura degli esomi prevedono anche l'analisi delle regioni regolatorie dei geni (Agilent - SureSelect All Exon V6 + UTR r2, 63.7 Mb target). In questo modo, siamo in grado di ottenere una maggiore sensibilità nell'individuazione delle varianti, sia a livello genico che a livello di regolazione genica. Contrariamente a ciò che è stato fatto nel primo workflow per chiamare le varianti nel testing dataset, abbiamo velocizzato il processo utilizzando l'algoritmo Haplotype Caller solo nelle aree corrispondenti ai 1136 geni (+/-10kb) del mitocarta e non sull'intero esoma. Inoltre tutti i comandi in bash descritti nel D1.1 e D2.1 sono stati modificati al fine di consentire la parallelizzazione permettendo di eseguire gli stessi script ripetitivamente sui diversi campioni, il che ha reso più efficiente e veloce l'elaborazione della grande quantità di dati riferiti ai Parkinson. La stessa pipeline semiautomatizzata è stata applicata sul dataset fornito da NYGC. La pipeline è stata ulteriormente ottimizzata perché tutti gli script utilizzati per l'identificazione delle nDNA e mtDNA sono stati raggruppati in due file principali scritti in Bash. Questo ha permesso di automatizzare interamente il processo, a partire dai file Fastq fino alla generazione dell'output finale. In questo modo è stato possibile rendere più efficiente l'intero processo di analisi delle varianti. Questo script in bash è stato testato sul bioproject PRJNA637796.</p>	<p>Per quanto concerne i dati WES provenienti da 162 pazienti affetti da Parkinson l'analisi è stata completata sui 162 campioni. Le reads sono state mappate sul cromosoma M, con una media per paziente di 3208 reads, 12% erano reads duplicati che sono stati rimossi. Il file unito con 162 campioni di PD evidenziano 669 varianti, con una profondità media di 30x. Questa scarsa profondità è attribuibile al fatto che i dati WES sono da sangue periferico (numero di mitocondri limitati) e non da tessuto cerebrale come nei campioni SLA. Le varianti (N= 669) sono state filtrate sulla base dei seguenti criteri: 1) Impatto putativo "MODERATO", "MODIFIER" e "HIGH" (N=435), 2) homoplasmic/heteroplasmic allele frequency < 0.05 sulla base delle frequenze Gnomad v3.1. L'analisi è ancora in corso, ma tra queste varianti sono state trovate due già descritte nel parkinson. Per quanto concerne l'identificazione, annotazione e filtering di varianti su geni codificati dal nDNA e coinvolti nell'attività mitocondriale, in prima istanza i files .bam allineati su hg19 sono stati riconvertiti in files fastq e riallineati sul genoma di riferimento hg38. Le statistiche di allineamento erano buone, è stato ottenuto una media di 129 mila reads per esoma di cui il 99,9% mappava sul genoma di riferimento. Il 57% (N=73966675) di queste reads mappavano sull'esoma. Il coverage medio per la regione target è 90X con una qualità di mappatura media di 57. La percentuale delle reads duplicate nell'esoma era 53, queste sono state rimosse con sambamba. Per l'identificazione delle varianti, al contrario di quanto è avvenuto per i pazienti SLA, è stato ottimizzato ulteriormente la pipeline chiamando le varianti solamente sulla base dei 1136 geni, con codifica nucleare e localizzazione mitocondriale, presenti nella lista Mitocarta3.0 (.bed file) e non su tutto l'esoma. Il .bed file relativo alla lista Mitocarta è stato ulteriormente esteso in maniera tale da includere le regioni regolatorie del gene ovvero 10kbp a monte e a valle dei geni. Le varianti chiamate nei 162 sono risultate pari a N=281288, di questi 80,4%(N=226052) sono presenti nel dbSNP153. Considerando le varianti distribuite per tipologie, l'84% (N=236342) sono SNP (ratio transition/transversion pari a 2.3), l'8% (N=18034) sono inserzioni e il 12%(N=26912) sono delezioni. Per quanto concerne le annotazioni dei nDNA è stato aggiunto un'altro in house database che contiene dati Gnomad3.1 di frequenza allelica. Le varianti sono state poi selezionate sulla base dei seguenti criteri: 1)escluso impatto putativo "LOW" 2) MAF< 0.05 sulla base delle frequenze Gnomad e quelle 1kGenomes 3)Phred CADD score > 10 portando alla prioritizzazione di 6969 varianti rare. Lo stesso processo è stato applicato sul dataset fornito da</p>	Si	La pipeline sviluppata e ottimizzata per l'identificazione delle varianti nDNA e mtDNA per semplicità è stata scritta in Bash anziché in python

ATTIVITÀ REALIZZATE			RISULTATI CONSEGUITI		NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Attività (da progetto esecutivo)	DESCRIZIONE ATTIVITÀ REALIZZATE	DESCRIZIONE RISULTATI	RISULTATO GIÀ PREVISTO DAL PROGETTO ESECUTIVO	
			NYGC. La pipeline ottimizzata ed automatizzata è stata sul PRJNA637796 leigh syndrome. Il tool è riuscito ad elaborare e chiamare, annotare le varianti sia sul nDNA che sul mtDNA in un tempo brevissimo e riporta le stesse varianti che sono state evidenziate nel manoscritto Novel ECHS1 mutations in Leigh syndrome identified by whole-exome sequencing in five Chinese families: case report:es Gly155Ser, insieme ad altre che sono state identificate nel mtDNA solo dalla nostra pipeline.		

1.2. Deliverables

DELIVERABLES				NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	
W.P. 3	3.1	Una lista in formato Excel contenente i progetti biologici e i relativi numeri di accesso dei dati WES/WGS da analizzare. Ci sono 1342 runs in formato .sra che possono essere scaricate direttamente dal database SRA sul server. La prima colonna indica la malattia, la seconda colonna riporta l'ID di accesso della run e la terza colonna il bioproject.	3.1 dataset riguardanti malattie neurodegenerative.xlsx	

DELIVERABLES				NOTE Segnalare eventuali criticità
W.P. (da progetto esecutivo)	Deliverables (da progetto esecutivo)	Descrizione	Allegati (visualizza allegato)	
W.P. 3	3. 2	<p>Tutti gli script utilizzati per l'identificazione delle nDNA e mtDNA sono stati raggruppati in due file principali scritti in Bash. Questo ha permesso di automatizzare interamente il processo, a partire dai file Fastq fino alla generazione dell'output finale. In questo modo, è stato possibile rendere più efficiente l'intero processo di analisi delle varianti. La sottomissione di questi script in ambiente Linux avviene mediante l'utilizzo dello strumento qsub. Con qsub si può specificare i parametri del job, come la priorità, la memoria richiesta, il numero di core e il tempo di esecuzione e inviare il job al sistema di gestione dei processi per l'elaborazione. qsub consente di indirizzare gli errori in un file txt utilizzando l'opzione "-e". Questa opzione permette di specificare il percorso completo del file in cui verranno scritti gli eventuali errori generati dal job durante l'esecuzione. Utilizzando l'opzione "-o" in fase di sottomissione permette di specificare il percorso completo del file in cui verranno scritti l'output del job. in tale maniera si riesce a verificare il corretto funzionamento su dati wes</p>	<p>run_all_qsub_mtDNA.sh run_all_qsub_nDNA.sh run_mt_variants_out.txt run_nDNA_variants_out.txt</p>	<p>"run_all_qsub_nDNA.sh" è uno script scritto in Bash che raggruppa tutti gli script necessari per l'identificazione delle varianti sul nDNA ed è lanciato in modalità automatica. "run_nDNA_variants_out.txt" è il testo di output che serve per controllare che tutto sia andato a buon fine dopo che si è lanciato in automazione gli script per chiamare le varianti nucleari "run_all_qsub_mtDNA.sh " è uno script scritto in Bash che raggruppa tutti gli script necessari per l'identificazione delle varianti sul mtDNA ed è lanciato in modalità automatica. "run_mt_variants_out.txt" è il testo di output che serve per controllare che tutto sia andato a buon fine dopo che si è lanciato in automazione gli script per chiamare le varianti mitocondriali</p>

2. Collaborazioni

[Indicare le collaborazioni avviate nel secondo anno di attività, specificando, qualora possibile, l'eventuale tipologia di formalizzazione]

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Prof. Graziano Pesole, Prof. Ernesto Picardi e dott. Claudio Lo Giudice, dip. Dipartimento di Bioscienze e Biotecnologie e Biofarmaceutica (DBBB),Università degli studi di Bari	Il dipartimento di Bioscienze e Biotecnologie e Biofarmaceutica (DBBB) interverrà nei vari WPs in base alle specifiche competenze. In particolare, la comprovata esperienza del Prof. Graziano Pesole nelle diverse scienze omiche e loro applicazione clinica sarà utilizzata per la realizzazione di tutte le attività proposte. Le competenze bioinformatiche del Prof Picardi e dott. Lo Giudice interverranno nello sviluppo di una pipeline automatizzata capace di chiamare varianti presenti nDNA e mtDNA partendo da dati WES.	Università	Regionale	Si	Accordi	Non sono state riscontrate criticità	Prototipo	E' stato creato uno script scritto in bash in grado di chiamare varianti in maniera automatizzata sia sul nDNA e mtDNA	

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Istituto di Biomembrane, Bioenergetica e Biotecnologie Molecolari (IBIOM) Via G. Amendola 122/0 70126 Bari, Italy	La collaborazione con il gruppo dell'istituto di Biomembrane, Bioenergetica e Biotecnologie Molecolari (IBIOM) sarà di supporto allo svolgimento del progetto per lo sviluppo di una pipeline automatizzata in grado di chiamare varianti nDNA e di mtDNA.	Ente Pubblico	Regionale	Si	Accordi	nessuna	N/A		
New York Genome Center (NYGC)	La collaborazione con NYGC è stata intrapresa perché essi sono in possesso di dati WGS su tessuti spinali di 8 pazienti con ALS e 4 tessuti normali, in modo da poter estendere il dataset di testing utilizzato nel primo anno.	Fondazione	Internazionale	No	Accordi	Questa collaborazione ha come obiettivo quello di fornire dati WES di pazienti affetti da SLA	N/A		

DESCRIZIONE COLLABORAZIONI							RISULTATO PRODOTTO (eventuale)		
DENOMINAZIONE SOGGETTO	DESCRIZIONE AMBITO/OGGETTO	TIPOLOGIA SOGGETTO	TIPOLOGIA DELLA COLLABORAZIONE	PREVISTA	FORMALIZZAZIONE	DETTAGLIO	TIPOLOGIA RISULTATO	DETTAGLI SUL RISULTATO	ALLEGATI (visualizza allegato)
Institute of Genetics and Biophysics CNR Via P. Castellino 111 Naples, Italy	Questa collaborazione, già in atto formalmente, aveva come obiettivo quello di fornire dati WES di 162 pazienti ben fenotipizzati affetti da Parkinson, malattia neurodegenerativa con coinvolgimento mitocondriale. Questi dati WES saranno utilizzati per lo sviluppo di una pipeline automatizzata scritta in Python/Bash. Il trasferimento dei file bam è già avvenuta e i dati sono pronti per essere analizzati. Inoltre, questa collaborazione potrà fornire campioni biologici per la validazione delle varianti identificate in questo progetto con il sequenziamento SANGER.	Ente Pubblico	Nazionale	Si	Accordi	nessuna	N/A		

3. Azioni per la valorizzazione della ricerca

[Descrivere ciascuna azione di valorizzazione della ricerca intraprese nel secondo anno di attività]

3.1. Conferenze/Convegni

[Partecipazione a convegni/conferenze per la presentazione del lavoro di ricerca]

CONFERENZA/CONVEGNO					DETTAGLIO LAVORO DI RICERCA PRESENTATO		NOTE
DENOMINAZIONE	TIPOLOGIA	ANNO PARTECIPAZIONE	LUOGO	CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	TIPOLOGIA	ALLEGATI (visualizza allegato)	Segnalare eventuali criticità
Bioinformatics Italian Society	Nazionale	2022	VERONA	Il poster accettato illustra i dati ottenuti dal WP1 e WP2	Poster	BITS2022-COX.pdf	

3.2. Progetti

[Contributo per la presentazione di proposte di progetti di ricerca per la partecipazione a bandi di ricerca nazionali ed internazionali]

PROGETTO DI RICERCA					CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
NOME PROGETTO	TIPOLOGIA	FINANZIATORE	PARTNER COINVOLTI	STATO DI AVANZAMENTO		
Nessun progetto registrato						

3.3. Brevetti

[Descrizione dei brevetti concessi, depositati o presentati]

BREVETTO							CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE
TITOLO BREVETTO	STATUS	ANNO	TIPOLOGIA DEPOSITO	CLASSE TECNOLOGICA	INVENTORE/I	TITOLARE/I		
Nessun brevetto registrato								

3.4. Produzione Scientifica

[Descrizione della produzione scientifica relativa al secondo anno di attività (pubblicazioni, articoli, etc...)]

PRODUZIONE SCIENTIFICA								CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TITOLO CONTRIBUTO	STATUS	TIPOLOGIA	AUTORI	ANNO	RIVISTA (eventuale)	IF (eventuale)	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Mitofusin 2 mutation drives cell proliferation in Charcot-Marie-Tooth 2A fibroblasts	Contributo pubblicato	Articolo in rivista	Sharon Natasha Cox Paola Zanfardino	2022	Human Molecular Genetics	Mitofusin 2 mutation drives cell proliferation in Charcot-Marie-Tooth 2A fibroblasts	Zanfardino_HMG_07.08.2022.pdf	Le mutazioni dominanti del gene mitofusina 2 (MFN2), espresso in modo ubiquitario, causano la neuropatia sensoriale-motoria ereditaria Charcot-Marie-Tooth di tipo 2A (CMT2A; OMIM 609260), che colpisce gli assoni dei nervi periferici. La proteina mitofusina 2 è stata trovata coinvolta nella fusione mitocondriale, nel legame tra mitocondri ed endoplasmatico reticolo, nel trasporto mitocondriale lungo gli assoni e nel controllo della qualità mitocondriale. In questo lavoro si è valutato come le mutazioni *possono determinare un'alterazione della gene expression.	

3.5. Azioni di valorizzazione della ricerca

[Descrizione di altre eventuali azioni di valorizzazione della ricerca diverse da quelle già specificate nelle precedenti sezioni]

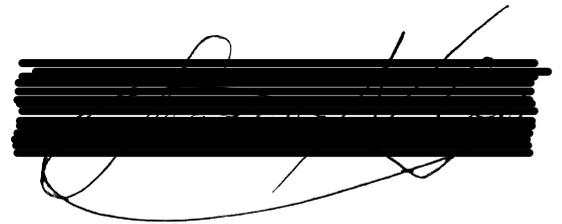
AZIONI DI VALORIZZAZIONE DELLA RICERCA				CONGRUENZA CON IL PROGETTO DI RICERCA	NOTE Segnalare eventuali criticità
TIPOLOGIA AZIONE	ANNO	DESCRIZIONE	ALLEGATI (visualizza allegato)		
Nessuna azione registrata					

4. Impatto dei risultati del progetto di ricerca sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale

[Fornire una descrizione dettagliata delle modalità in cui le attività realizzate e i risultati conseguiti stanno producendo effetti sull'intero sistema socio-economico-industriale regionale e sul rafforzamento del collegamento con il sistema produttivo e/o con altri attori pubblico/privati regionali e e/o con le politiche regionali, fornendo, qualora possibile, esempi concreti di applicazione dei risultati. (min 1000 – max 6000 caratteri)]

Le patologie mitocondriali dovute a difetti nel nDNA sono molto numerose, sia perché la maggior parte delle subunità della catena respiratoria sono codificate dal genoma nucleare sia perché il loro corretto funzionamento dipende dalla presenza di importanti fattori addizionali della catena respiratoria o legati al mantenimento dell'integrità genomica mitocondriale. Con questo progetto è stato creato un ambiente di sviluppo, contenente tutti i tools bioinformatici necessari per l'identificazione di un set di varianti in geni nucleari (da Mitocarta3.0) che codificano per 1136 proteine coinvolte nella funzionalità mitocondriale. L'analisi di dati ottenuti da WES/WGS, ha permesso l'identificazione di una grandissima quantità di varianti. L'annotazione delle varianti è stata corredata di informazioni dai principali database di popolazione in modo da considerare bias dovuti all'origine etnica dei soggetti. Le varianti sono state prioritizzate con scores forniti dai principali strumenti bioinformatici di predizione dell'impatto, permettendo quindi di selezionare varianti con effetti altamente patogenetici. Abbiamo proceduto ad un'attenta selezione eliminando tutte le varianti clinicamente neutre e restituendo una seconda lista limitata a poche varianti dal possibile significato patogenetico, è ottenuto quindi una massiccia riduzione del numero di varianti su cui effettuare il follow-up. Abbiamo creato un ambiente di sviluppo, con i tools bioinformatici necessari per chiamare, annotare e filtrare varianti localizzate nel mtDNA. I dati WES sono stati gestiti in maniera tale da ricostruire il genoma mitocondriale grazie alla presenza di off target reads. Anche queste varianti sono state corredate da annotazione di MAF utilizzando i principali database di popolazione e e corredate da scores forniti dai principali strumenti bioinformatici di predizione. Si è riusciti a discriminare varianti fenotipicamente neutre da mutazioni patogenetiche, classificandole secondo la loro potenziale patogenicità mediante altri strumenti bioinformatici. Si è proceduto ad un'attenta selezione eliminando tutte le varianti clinicamente neutre e restituendo una seconda lista limitata a poche varianti dal possibile significato patogenetico. Sebbene le varianti non siano state ancora validate, la creazione di questo ambiente di sviluppo, con comandi pienamente funzionanti costituisce esso stesso un importante e originale risultato. Questo tool può essere applicato per la chiamata di varianti patogeniche sia sul genoma nucleare che mitocondriale e può essere usato anche a supporto della diagnosi di altre malattie neurodegenerative rare non diagnosticabili dove le disfunzioni mitocondriali sono il comune denominatore. In questo anno si è proceduto ad aggiornare gli "inhouse" databases e affinare tutti i comandi eseguiti in bash al fine di consentire una automatizzazione con cicli "for" in bash. L'utilizzo di cicli "for" in Bash ha permesso di eseguire comandi ripetitivamente sui diversi campioni, il che ha reso più efficiente e veloce l'elaborazione della grande quantità di dati riferiti ai Parkinson. Inoltre, l'utilizzo di parallelizzazione ha permesso di eseguire più processi contemporaneamente, il che ha migliorato l'efficienza e velocità di elaborazione. Tutti gli script utilizzati per l'identificazione delle nDNA e mtDNA sono stati raggruppati in due file principali scritti in Bash. Questo ha permesso di automatizzare interamente il processo, a partire dai file Fastq fino alla generazione dell'output finale. In questo

modo è stato possibile rendere più efficiente l'intero processo di analisi delle varianti. l'impatto sociale di questo risultato è che il tool estrapolato dall'ambiente linux fornirà un valido strumento per migliorare e velocizzare la diagnosi di altre malattie neurodegenerative rare non diagnosticabili dove le disfunzioni mitocondriali sono il comune denominatore.

A signature that has been redacted with several thick black horizontal bars. The signature is written in black ink on a white background.