



ALLEGATO B

PROGRAMMA OPERATIVO REGIONALE FSE 2014-2020

REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

CCI 2014IT05SFOP021

ASSE PRIORITARIO 3 – ISTRUZIONE E FORMAZIONE

AZIONE DELL'ACCORDO DI PARTENARIATO: 10.5.12

FINANZIAMENTO DI PROGETTI DI RICERCA – ANNO 2017

N.B: Il presente Allegato deve essere compilato tenendo in considerazione i criteri di cui all'art. 12 dell'Avviso, sulla base dei quali verrà valutata la PROPOSTA

PROPOSTA PER PROGETTI DI RICERCA

SCHEDA B.1 – PROGETTO: Approcci innovativi per monitoraggio, diagnosi e target terapeutici nelle malattie neuroinfiammatorie e neurodegenerative

La presente scheda deve essere ripetuta per tutti i Progetti di Ricerca che si intendono attivare nell'ambito delle diverse Aree di Specializzazione di cui alla D.G.R. n. 43/12 del 01.09.2015)

| | |
|--|--|
| Macrosettore concorsuale | 05/G1 |
| Sezione REPRISE | Ricerca di base (settore LS5, sottosectori: LS5_2, LS5_11, LS5_12) |
| Sede formativa DM n. 47/2013 | Università di Cagliari, Dipartimento di Scienze Biomediche |
| Soggetto referente del progetto | Prof. Marco Pistis |
| N. Contratti di ricerca | 3 |
| Fabbisogno finanziario | |

Sezione B.1.1 Struttura del Progetto di Ricerca, coerenza tra gli obiettivi indicati e i risultati attesi

(Descrivere il Progetto di Ricerca, gli obiettivi che si intendono perseguire, i risultati attesi e la coerenza tra obiettivi e risultati)

(Massimo 5.000 caratteri)

Il presente progetto si colloca nell'ambito della priorità 5 (BIOMEDICINA) della Strategia di Specializzazione Intelligente. Una parte specifica del progetto è ricompresa inoltre nell'ambito della priorità 3 (AGROINDUSTRIA), priorità tematica A (Innovazione di prodotto).

I Ricercatori saranno inquadrati sui settori concorsuali di Farmacologia (05/G1), Fisiologia (05/D1) e Microbiologia e Microbiologia Clinica (06/A3) e Biologia Applicata (05/F1) e saranno formati nell'ambito di un progetto multidisciplinare del Dipartimento di Scienze Biomediche (DiSB). Nel progetto si studieranno nuovi approcci diagnostici e terapeutici farmacologici e non farmacologici (nutrizionali, microbici) per patologie croniche complesse di interesse regionale caratterizzate da processi di neuroinfiammazione e neurodegenerazione. Parte integrante del progetto sarà anche la contestuale caratterizzazione di fattori protettivi (genetici, nutrizionali, microbici) che promuovano lo stato di salute della popolazione. Particolare attenzione sarà data allo studio di nuovi usi terapeutici di farmaci noti. Inoltre, sarà data enfasi alla ricerca e allo sviluppo nel settore nutrizionale e, in particolare, degli alimenti funzionali, attraverso la valutazione dell'attività di nutrienti innovativi e

che già appartengono alle produzioni tradizionali del nostro territorio. Il progetto sarà articolato su due obiettivi principali intercorrelati:

Obiettivo 1. Studio dei meccanismi di neuroinfiammazione e neurodegenerazione: individuazione di biomarkers e di nuovi target terapeutici.

Le patologie su base neuroinfiammatoria, secondo le più recenti ipotesi, includono sia disturbi del sistema nervoso centrale (SNC) a patogenesi autoimmune (es. sclerosi multipla) sia patologie psichiatriche gravi (schizofrenia, depressione e disturbo bipolare). Queste patologie rappresentano una rilevante causa di morbilità e di mortalità nella nostra regione e un *unmet clinical need*. La neuroinfiammazione è un fenomeno osservabile e rilevante anche in patologie neurodegenerative (malattie di Parkinson e Alzheimer) che, con l'aumento dell'aspettativa di vita e l'invecchiamento della popolazione, s un significativo costo a carico del servizio sanitario e della società.

I Ricercatori studieranno, sfruttando il *know-how* e le risorse dei gruppi di ricerca che già attivamente lavorano su queste tematiche, i meccanismi molecolari coinvolti nella neuroinfiammazione/neurodegenerazione, con particolare riguardo all'individuazione di *biomarkers* genetici (lunghezza dei telomeri correlata con eventi neuroinfiammatori, e/o fattori coinvolti nella sensibilità gustativa) e molecolari (alterati livelli di citochine, deposizione di amiloide), e nuovi target terapeutici (recettori che regolano i processi infiammatori) per approntare strumenti di diagnosi precoce (es. rilevazione di micro-aggregati di proteine *misfolded*) e terapie innovative che utilizzino farmaci già approvati e/o approcci non farmacologici. I ricercatori utilizzeranno metodiche genomiche, neurochimiche, neurofisiologiche e biotecnologiche in modelli animali di patologie neurologiche e psichiatriche e pazienti. Le conoscenze acquisite potranno essere la base di studi traslazionali sulla popolazione, attraverso l'impiego di biobanche e campioni biologici. Questi studi potrebbero essere indirizzati all'individuazione di sottopopolazioni a rischio, sulle quali effettuare prevenzione e promozione dello stato di salute attraverso interventi farmacologici e non farmacologici.

Obiettivo 2. Interazioni tra microbiota intestinale e nutrizione nelle patologie neuroinfiammatorie/neurodegenerative.

Crescenti evidenze supportano la presenza di una stretta correlazione tra modificazioni del microbiota intestinale e patologie neurologiche e psichiatriche (es. fattori pro-infiammatori vs. anti-infiammatori di origine microbica). Inoltre, queste patologie sono caratterizzate da un modificato comportamento alimentare legato alla malattia stessa, ma anche a una alterata sensibilità gustativa e olfattiva. Pertanto potrebbero instaurarsi quadri di malnutrizione sia di micro che macronutrienti.

I meccanismi alla base di queste interazioni sono ancora poco chiari, tuttavia è rilevante il ruolo di particolari metaboliti e componenti nutritivi (probiotici, diete arricchite con lipidi specifici) nel prevenire fenomeni (neuro)infiammatori e nel modificare la progressione delle patologie.

I Ricercatori affronteranno questa tematica valutando le alterazioni gustative e olfattive, anche in base alla predisposizione genetica, del microbiota intestinale, in relazione alle modificazioni dietetiche. Questi parametri saranno correlati con la severità delle patologie di natura neurologica e psichiatrica su base neuroinfiammatoria oggetto dell'Ob.1. I risultati potranno essere la base per la formulazione di cibi funzionali (a coadiuvo di farmaci) volti a modificare il profilo di rischio in popolazioni vulnerabili o il decorso di malattia.

Sezione B.1.2 Adeguatezza del progetto rispetto alle esigenze del territorio, trasferibilità dei risultati dell'attività nel contesto sociale ed economico della Sardegna

(Descrivere i percorsi di ricerca, nonché i contenuti e gli obiettivi che si intendono perseguire, all'esperienza pregressa del soggetto proponente in tale ambito, nonché agli impatti attesi anche rispetto alle esigenze del territorio)

(Massimo 10.000 caratteri)

Le malattie a base neuroinfiammatoria e quelle neurodegenerative croniche sono caratterizzate da un modificato comportamento alimentare legato alla malattia stessa, ma anche da un'alterata sensibilità gustativa e olfattiva. Inoltre, svariati studi sostengono l'esistenza di una correlazione diretta tra disbiosi intestinale e particolari malattie (es. IBD, obesità, cancro del colon), comprese quelle del SNC (es. malattia di Parkinson, di Alzheimer, depressione, autismo), sia nell'uomo che in modelli animali. In aggiunta, diverse evidenze sostengono l'associazione tra uno squilibrio di componenti

molecolari pro-infiammatori vs. anti-infiammatori, dettato da fattori nutrizionali e metaboliti del microbiota che instaurano un processo infiammatorio cronico che dall'intestino si trasmette al SNC tramite quello che oggi è noto come "asse intestino-cervello".

In condizioni di salute, il microbiota intestinale, comprendente un notevole numero di generi e specie, si mantiene in equilibrio costante nel tempo, pur variando dinamicamente la composizione totale. E' cruciale la comprensione dei fattori che definiscono la distribuzione compartimentale dei membri della comunità microbica, il modo con cui la sua composizione varia e con cui le attività metaboliche specifiche, e quindi i loro metaboliti, sono regolate, anche in funzione del mantenimento dell'omeostasi a seguito di modificazioni ambientali e interazioni con recettori gustativi T2Rs. In particolare, le moderne tecniche molecolari, che consentono l'utilizzo di piattaforme per studi avanzati di metagenomica e l'analisi contemporanea del genoma di comunità microbiche in diversi ecosistemi complessi, sono da qualche tempo utilizzate dal gruppo dei microbiologi per condurre studi di associazione tra profili microbiomici e patologie come quelle infiammatorie dell'intestino, obesità, longevità, risposta a nuove molecole anti-tumorali, malattie del SNC. Questo al fine di individuare nuovi potenziali *biomarkers* dello stato di salute, da utilizzare per la diagnosi precoce e il monitoraggio degli stati di malattia, per la previsione di alternative terapeutiche (adeguamento del regime alimentare, uso di pre- e probiotici, terapia antibiotica mirata, trapianto di microbiota). Inoltre, è stato dimostrato recentemente che l'apporto alimentare di alcuni acidi grassi (es. CLA, DHA, EPA) svolga un'azione antinfiammatoria modulando i sistemi endocannabinoide e PPAR, entrambi fortemente implicati nella risposta fisiologica all'infiammazione, e anche in grado di modificare il microbiota intestinale, favorendo così una risposta immunitaria ottimale. Tale azione può anche essere potenziata dall'azione sinergica di altri nutrienti, dimostrando quindi come si renda necessaria una valutazione *ad personam* dell'apporto alimentare nel suo insieme. Non è un caso quindi che l'alimentazione dei sardi giochi un ruolo importante nell'elevata incidenza di centenari rispetto al resto d'Italia. Di contro, i soggetti affetti da malattia bipolare o da schizofrenia sembra abbiano una ridotta aspettativa di vita rispetto alla popolazione generale. Tali soggetti presentano una maggiore prevalenza di malattie caratterizzate da una componente infiammatoria, quali malattie cardiovascolari e metaboliche. Questa osservazione ha portato all'ipotesi che l'accelerazione dell'invecchiamento e l'infiammazione possano giocare un ruolo centrale nell'eziopatogenesi di alcune malattie mentali. In questo quadro rientra l'osservazione che l'accorciamento dei telomeri sia un marcatore dell'invecchiamento e potrebbe essere correlato all'infiammazione. Inoltre, è stato descritto un aumento delle citochine circolanti come importante mediatore dello stato depressivo e dell'ansia. E', quindi, di fondamentale importanza l'individuazione di polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in geni correlati con la lunghezza dei telomeri con l'infiammazione, al fine di verificare la loro potenzialità nel predire la variabilità della lunghezza dei telomeri a livello delle malattie considerate e possibilmente possedere un nuovo parametro da valutare a livello prognostico. Sulla base di queste premesse il progetto si propone due obiettivi:

Obiettivo 1.

Durante il 1° anno verrà considerato il ruolo della neuroinfiammazione e neurodegenerazione sia con l'utilizzo di modelli cellulari e animali che attraverso lo studio di patologie neurologiche e psichiatriche associate a questi processi. In particolare verranno affrontate le seguenti indagini: a) ruolo di recettori che regolano i processi infiammatori, con focus su recettori PPAR α in modelli animali; b) analisi delle citochine proinfiammatorie, sia su modello animale che in pazienti affetti da malattie psichiatriche; c) ricerca di marcatori molecolari con particolare focus su ruolo di: i) modificazioni della lunghezza dei telomeri; ii) SNP *T2Rs* correlati con la funzione chemosensoriale, condotta esclusivamente sui pazienti; iii) micro-aggregati di α -synucleina *misfolded* nel modello murino di Parkinson.

Il rationale dell'Obiettivo 1 risiede su recenti acquisizioni che riportano:

a) azione neuroprotettiva e anti-neuroinfiammatoria mediate dai recettori PPAR α che potrebbe diventare un potenziale bersaglio per la terapia di malattie su base neuroinfiammatoria; b) aumento di citochine circolanti, accorciamento della lunghezza dei telomeri e alterazioni della funzione chemosensoriale in malattie psichiatriche e neurodegenerative; c) associazione tra malattie neurodegenerative e generazione/deposizione di aggregati di proteine *misfolded*.

A tale scopo ci proponiamo di investigare:

a) azioni neuroprotettive di agonisti dei recettori PPAR α e di farmaci innovativi che aumentano i livelli degli agonisti endogeni nel SNC (collaborazione con Northeastern Univ, Boston) in modelli animali validati di i) sclerosi multipla, ii) psicosi da alterazione del neurosviluppo su base neuroinfiammatoria, iii) malattia di Parkinson;

b) il ruolo dell'inflammatione, della lunghezza dei telomeri e la loro potenziale co-associazione in disordini psichiatrici quali psicosi maniaco depressiva e schizofrenia. Saranno identificati SNPs in geni annotati nel database GO (Gene Ontology) correlati con inflammatione, telomeri, allo scopo di identificare *loci* per un tratto quantitativo (QTLs) nella nostra banca dati sulla lunghezza dei telomeri di pazienti psichiatrici. I dati ottenuti saranno utilizzati per lo studio prospettico di validazione dei QTL telomero-correlati che risulteranno identificati per la prima volta sulla base di vie metaboliche. La lunghezza dei telomeri sarà valutata sia con q-PCR che con Q-FISH. I dati ottenuti saranno correlati con quelli ottenuti sui livelli delle citochine pro-infiammatorie [TNF- α , TGF- β 1, IL-1 (α and β), IL-6, IL-8];

c) il ruolo degli aggregati di proteine *misfolded* nei processi di neurodegenerazione e la loro rilevazione nel CSF quale potenziale *biomarker* per una diagnosi precoce. Nel modello animale di Parkinson verrà adattata all' α -synucleina la recentissima metodica di amplificazione dei prioni, la Quaking Induced Conversion (QuIC), che consente di rilevare quantità di proteina prionica patogena nell'ordine di 10⁻¹³ grammi nel CSF di topi infettati sperimentalmente. La metodica verrà quindi utilizzata per studiare le intercorrelazioni tra quantità di aggregati di α -synucleina e i) stadio della malattia, ii) livelli di citochine pro-infiammatorie, e iii) trattamento con i farmaci sopra menzionati.

Obiettivo 2.

Le patologie neurologiche e psichiatriche sono caratterizzate da un modificato comportamento alimentare legato alla malattia stessa, ma anche a una alterata funzione chemosensoriale, che potrebbe determinare l'instaurarsi di quadri di malnutrizione sia di micro che macronutrienti.

Negli anni 2°-3°, i ricercatori valuteranno le alterazioni gustative e olfattive, del microbiota intestinale, e delle variazioni di questi in relazione alle modificazioni dietetiche. Questi parametri saranno correlati con il grado di severità delle patologie negli stessi modelli animali di patologie neurologiche e psichiatriche oggetto dell'Obiettivo 1. In particolare, nei modelli sperimentali e/o in pazienti, verranno indagate:

a) le alterazioni del gusto e dell'olfatto; b) la percezione gustativa e olfattiva agli alimenti di origine animale in base alla loro composizione in acidi grassi; c) le modificazioni del metabolismo degli acidi grassi, della biosintesi degli endocannabinoidi e congeneri ligandi del PPAR α , indotti dall'apporto di alimenti di origine animale in base alla loro composizione in acidi grassi; d) la composizione del microbiota e le sue modificazioni indotte dall'apporto di alimenti di origine animale in relazione alla loro composizione in acidi grassi; e) le relazioni tra modificazioni della percezione gustativa e olfattiva, metabolismo e microbiota, e *outcome* clinici indotti dall'apporto di alimenti di origine animale in base alla loro composizione in acidi grassi.

La formulazione di nuovi mezzi diagnostici, di monitoraggio che siano agevoli e personalizzati, e l'individuazione di trattamenti mirati e modulabili potrebbe incidere positivamente sulla qualità della vita della popolazione con ricadute importanti anche da un punto di vista del risparmio economico. In linea con gli obiettivi strategici indicati, e nell'ottica di un trasferimento dei risultati dell'attività progettuale nel contesto economico e sociale del territorio, ci si propone di sviluppare nuovi circuiti di conoscenza finalizzati ad accrescere la qualità della vita a partire dalla realtà territoriale locale, attraverso il trasferimento dei risultati della ricerca di base nella pratica clinica, e a trasformare tali conoscenze in innovazioni concretamente inserite nel sistema sanitario regionale. In ambito alimentare poi, questi studi permetteranno alle aziende del settore agroalimentare di identificare i prodotti maggiormente adatti per una dieta personalizzata in popolazioni affette da patologie neuroinfiammatorie.

Sezione B.1.3 Qualità scientifica e completezza del Progetto di Ricerca

(Descrivere la validità scientifica del Progetto e le soluzioni proposte per raggiungere gli obiettivi)
(Massimo 5.000 caratteri)

Obiettivo 1.

Per conseguire i risultati attesi nell'ambito dell'O1 si prevede di utilizzare almeno tre diversi modelli animali validati di malattia neuroinfiammatorie: 1) un modello di Sclerosi Multipla (encefalite autoimmune sperimentale in ceppi murini sensibili); 2) un modello di psicosi da alterazione del neurosviluppo su base neuroinfiammatoria (da attivazione immunitaria in gravidanza); 3) un modello di malattia di Parkinson (over-espressione dell' α -synucleina). Questi modelli animali sono validati da una vastissima letteratura, hanno una ottima *face and construct validity* rispetto alle patologie umane e sono utilizzati all'interno dei gruppi di ricerca coinvolti in questo progetto. E' inoltre contemplato lo studio su campioni biologici umani di pazienti affetti da malattie neurodegenerative e psichiatriche, con una fase retrospettiva ed una prospettica, attingendo per il primo alla biobanca in possesso del gruppo e per il secondo inserendo nuovi pazienti da testare, in base ai risultati retrospettivi.

Utilizzando i suddetti approcci, i ricercatori studieranno i meccanismi genomici e molecolari sottesi alla neuroinfiammazione, con particolare riguardo alla lunghezza dei telomeri, alla quantificazione delle citochine pro-infiammatorie, alla presenza di micro-aggregati di proteine *misfolded*, all'attivazione di recettori che regolano la neuroinfiammazione (recettori PPAR α nel SNC). Questi recettori hanno la particolarità di essere attivati non solo da farmaci selettivi (tra l'altro già approvati per altri usi e quindi facilmente utilizzabili nell'uomo), ma anche da acidi grassi presenti nella dieta (CLA, EPA, DHA) e rappresentano il link molecolare che lega gli studi farmacologici dell'O1 con quelli di intervento nutrizionale dell'O2. Questi recettori e i farmaci che li attivano, inoltre, sono oggetto di consolidate e intense collaborazioni internazionali tra il gruppo di Neuroscienze del DiSB e l'NIH (Bethesda, USA) e NorthEastern University (Boston, USA).

Recenti studi riportano una diminuita lunghezza dei telomeri in pazienti bipolari ed il nostro gruppo ha dimostrato che in questi pazienti essa correla con la durata del trattamento farmacologico. Studi indipendenti, inoltre, descrivono un aumento delle citochine circolanti come importante mediatore dello stato depressivo e dell'ansia. Il ricercatore quindi individuerà SNP in geni correlati con la lunghezza dei telomeri e con l'infiammazione per verificare la loro potenzialità nel predire la variabilità della lunghezza dei telomeri a livello delle malattie considerate e possibilmente possedere un nuovo parametro da valutare a livello prognostico.

Obiettivo 2.

Per conseguire i risultati dell'O2 verrà valutata la funzione chemosensoriale dei pazienti mediante test psicofisici e analisi degli SNPs di geni correlati con la sensibilità gustativa e olfattiva (*TAS2R38*, che codifica per il recettore per lo stimolo gustativo modello (6-n-propiltiouracile); gene della gustina, fattore trofico per le papille gustative e OBPIIa che codifica per la specifica "binding protein" olfattoria).

Le modificazioni del metabolismo degli acidi grassi, della biosintesi degli endocannabinoidi e congeneri ligandi del PPAR α , indotti dall'apporto di alimenti di origine animale in base alla loro composizione in acidi grassi, saranno valutati in pazienti trattati con diete personalizzate con alimenti arricchiti in CLA, EPA e DHA caratteristici del settore agroalimentare sardo. La determinazione del profilo degli acidi grassi degli endocannabinoidi e congeneri sarà effettuato mediante metodiche di LC-MS. Nei modelli sperimentali l'attività del CLA, EPA e DHA singoli o in combinazione sarà valutato in diversi tessuti e aree cerebrali.

Nell'ambito dello studio delle modificazioni del microbiota nelle diverse condizioni patologiche previste dal progetto si prevede di utilizzare l'uso di piattaforme di sequenziamento di nuova generazione che permettono lo studio simultaneo di comunità microbiche complesse ad alta risoluzione. Con tale approccio si intende analizzare la distribuzione tassonomica di popolazioni microbiche a livello intestinale in modelli animali, soggetti in buono stato di salute e pazienti affetti da varie patologie, e valutare se specifici profili microbiologici possano essere associati alle diverse condizioni prese in esame. L'approccio metodologico ampiamente innovativo (dalla raccolta dei campioni all'analisi finale dei dati) seguirà un percorso sperimentale consolidato, che si avvale del confronto tra i profili sperimentali ottenuti e quelli disponibili nelle banche dati. L'obiettivo finale è,

[Digitare il testo]

attraverso lo studio del microbiota intestinale, l'identificazione di una *signature* microbiologica che possa essere alla base per lo sviluppo di nuove strategie per lo screening, la diagnosi precoce e il monitoraggio dello stato di salute e di malattia.

Sezione B.1.4 Esperienza pregressa del soggetto proponente nel settore scientifico del Progetto di Ricerca

(Descrivere l'esperienza scientifica nel settore di interesse del Progetto e i risultati raggiunti)
(Massimo 5.000 caratteri)

Le linee di ricerca portate avanti dai ricercatori del DiSB si focalizzano su aspetti diversi e complementari della Biomedicina: biologia cellulare e molecolare, neuroscienze, fisiologia, patologia molecolare, microbiologia e farmacologia clinica, con implicazioni per le malattie genetiche e degenerative, disturbi psichiatrici e neurologici e tumori. Lo scopo della ricerca è di integrare studi molecolari e di biologia cellulare di base con studi fisiologici e metabolici in vitro e nell'organismo intatto, negli stati normali e patologici. Al DiSB sono attivi due Dottorati di Ricerca (Neuroscienze e Medicina molecolare e traslazionale) e diverse Scuole di Specializzazione aperte a medici e non medici.

L'esperienza nelle tematiche del presente progetto è testimoniata dalla eccellente produzione scientifica di livello internazionale e che pone il Dipartimento tra i primi dell'Ateneo in termini di qualità della ricerca scientifica (ANVUR VQR 2010-2014). Dalla banca dati d'Ateneo si evince che la produzione scientifica del DiSB si attesta in circa 953 prodotti di ricerca (articoli, review, capitoli di libri) negli ultimi 6 anni.

In dettaglio, il gruppo di ricerca attivo nell'ambito delle **Neuroscienze e della Neuropsicofarmacologia (05/G1)** (riconosciuto come Centro di Eccellenza dal MIUR) vanta un'esperienza ben consolidata nello studio della neurobiologia di patologie neuropsichiatriche e neurodegenerative. Questa esperienza è testimoniata soprattutto dalla vasta produzione scientifica di eccellenza internazionalmente riconosciuta (oltre 160 articoli su riviste internazionali negli ultimi 6 anni e oltre 1600 citazioni) e dai numerosi finanziamenti competitivi ottenuti e collaborazioni internazionali consolidate.

Il gruppo di ricerca di **Fisiologia (05/D1)** vanta un'esperienza consolidata nei campi della fisiologia sensoriale del sistema gustativo e olfattivo, nello studio dei meccanismi coinvolti nei processi neurodegenerativi e nelle modificazioni del metabolismo lipidico ed energetico in base a diverse trattamenti dietetici, sia nell'uomo che in modelli sperimentali.

Queste ricerche hanno prodotto più di 100 articoli su riviste internazionali ad alto valore di impatto negli ultimi 6 anni per le quali sono stati ottenuti numerosi finanziamenti su bandi competitivi.

Sebbene si tratti di tecnologie da poco rese disponibili, il gruppo di **Microbiologi e Microbiologi clinici (06/A3)**, precedentemente impegnato nello studio di virus e nello sviluppo di nuovi antivirali, ha da qualche tempo maturato esperienza specifica nello studio i) dei prioni e di nuovi metodi (saggio QuIC) per la loro rilevazione in tessuti periferici; e ii) del microbiota intestinale in patologie come le IBD e l'obesità grave. I risultati di questi studi sono stati di recente oggetto di comunicazione in Congressi scientifici nazionali e internazionali, e un full paper è stato appena sottomesso a una rivista internazionale di elevato impatto (*Microbiome*). Lo studio sulle malattie infiammatorie croniche dell'intestino, in particolare, ha rivelato interessanti correlazioni tra stato di malattia e composizione tassonomica del microbiota intestinale a livello di phylum, genere e specie, suggerendo che specifici profili microbiologici possono associarsi con la patologia. Interessante è anche l'evidenza che i risultati ottenuti, seppure in parte confermano quanto riportato a oggi in letteratura, evidenziano anche alcune caratteristiche che sembrano essere peculiari della popolazione sarda oggetto dello studio, consentendo di ipotizzare che fattori ambientali, alimentari o genetici peculiari al territorio possano contribuire in modo importante e distintivo.

Il gruppo della **Biologia applicata (05/F1)** si occupa da anni d'instabilità genetica dei tumori, è stato tra i primi gruppi a livello internazionale ad interessarsi di citogenetica dei tumori solidi, ha fatto parte di un gruppo internazionale per lo studio genetico dei tumori mesenchimali (CHAMP Group),

[Digitare il testo]

ha una vasta produzione scientifica in proposito, inclusa la recente partecipazione alla stesura delle Linee Guida internazionali sull'argomento. Nell'ambito degli studi sull'instabilità genomica ha intrapreso studi sulla correlazione tra modificazione dei telomeri e patologie oncologiche. Recentemente, le ricerche sono state rivolte a individuare i processi che accomunano patologie apparentemente non correlate tra loro che condividono il fenomeno dell'accorciamento dei telomeri. A tale scopo il gruppo ha iniziato lo studio dei telomeri nelle malattie psichiatriche.

Sezione B.1.5 Innovatività

(Descrivere gli elementi sperimentali e/o innovativi del percorso di ricerca)

(Massimo 3.000 caratteri)

La ricerca proposta si colloca nell'ambito delle tematiche relative ai processi di *drug discovery* e *agrifood*.

La crescente domanda di nuove terapie per le malattie neuropsichiatriche e neurodegenerative, così come la necessità di mezzi diagnostici specifici che consentano una diagnosi precoce, alimenta una filiera di ricerca che attraverso l'utilizzo di processi innovativi è volta all'isolamento e alla caratterizzazione di molecole promettenti e alla validazione di alimenti funzionali. I Ricercatori avranno accesso alle più moderne tecnologie di ricerca nel campo delle Neuroscienze, della Fisiologia, della Microbiologia e della Biologia Applicata, e lavorando all'interno di un progetto multidisciplinare acquisiranno competenze non esclusivamente legate al proprio settore di riferimento, ma ad ampio spettro, che spaziano dagli studi di biologia cellulare e molecolare su modelli cellulari (es. linee cellulari) a studi molecolari e comportamentali in modelli animali, al *molecular modelling*, alla metagenomica, alla neurochimica, alla ricerca elettrofisiologica in vivo e in vitro. Per quanto riguarda in particolare lo studio del microbiota, le tecniche di metagenomica che si intendono utilizzare si avvalgono di piattaforme tecnologiche avanzate e rese disponibili anche grazie alla collaborazione con il gruppo di bioinformatici del centro ricerche CRS4 di Pula. La metagenomica costituisce oggi un approccio consolidato di prima linea tra gli studi biologici d'avanguardia, grazie all'impiego delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione, che consentono l'analisi di un enorme quantità di dati e la loro successiva elaborazione e validazione statistica.

Consideriamo che tale tipologia di percorso formativo e professionale abbia notevoli caratteristiche di innovatività, considerando che il team di ricerca seguirà tutti i processi sperimentali descritti in questo progetto. Si tratta peraltro di un progetto con caratteristiche di multidisciplinarietà, che vede il coinvolgimento di diversi specialisti e la possibilità di creare da un punto di vista formativo diverse competenze specifiche, oltre a quelle spendibili nel campo delle discipline "omiche".

Inoltre, i risultati consentiranno l'ideazione, la realizzazione e la possibile brevettazione di alimenti funzionali con proprietà nutrizionali e organolettiche specifiche per pazienti con distinti quadri fisiopatologici. Questo sviluppo permetterebbe alle aziende del settore agroalimentare sardo la commercializzazione di prodotti nell'ambito sovra-locale della nutrizione personalizzata nelle patologie a carattere neuroinfiammatorio.

I previsti briefing e meeting di lavoro tra i gruppi durante il percorso di ricerca saranno essenziali per gli scambi e la discussione dei risultati e costituiscono un valore aggiunto al percorso formativo.

Sezione B.1.6 Valorizzazione delle sinergie con il sistema produttivo e con il tessuto sociale

(Descrivere le modalità di collaborazione con il sistema imprenditoriale e della ricerca, la rete di relazioni in termini di congruenza e valore aggiunto rispetto agli obiettivi dell'intervento, le modalità di collaborazione con il sistema imprenditoriale pubblico/privato e con altri enti ed istituzioni operanti negli ambiti di interesse del progetto di ricerca, ecc)

(Massimo 5.000 caratteri)

Il presente progetto è coerente con la Strategia di Specializzazione intelligente della Regione Sardegna 2014-2020, ed in particolare in riferimento alle Aree di Specializzazione 5-Biomedicina e 3-Agroindustria.

Settore Biomedicina. Nell'ultimo decennio l'Area della Biomedicina si è notevolmente sviluppata in Sardegna grazie ad importanti investimenti strategici che hanno permesso di realizzare un settore *Biomed* all'avanguardia, che spazia dalla ricerca di base per la comprensione delle patologie, fino alla sperimentazione clinica di nuovi approcci terapeutici e diagnostici, cui prendono parte non solo le due Università isolate, il CNR, il Parco Scientifico e Tecnologico regionale e strutture ad esso affiliate, le Aziende Sanitarie ma anche una quarantina di micro e medie imprese operanti nel Settore delle Biotecnologie. Il presente progetto rientra a tutti gli effetti nei punti di forza che hanno portato all'inserimento della Biomedicina tra le Aree di Specializzazione.

Il dominio *Biomed*, analogamente a quanto avviene per le altre aree di specializzazione tecnologica selezionate, si inserisce nella Strategia regionale nell'ottica di agevolare i seguenti cambiamenti:

- Rafforzamento del sistema innovativo regionale attraverso l'incremento della collaborazione fra imprese e strutture di ricerca ed il loro potenziamento;
- Incremento delle attività di ricerca e innovazione delle imprese;
- Sviluppo dei comparti del terziario (servizi a valore aggiunto) in grado di agire da leva di innovazione di altri settori;

Settore Agroindustria. Una parte rilevante di questo progetto è la valutazione di nutrienti e probiotici (priorità 3-Agroindustria) in grado di modificare il decorso di patologie neuroinfiammatorie, proteggere popolazioni vulnerabili e promuovere lo stato di salute. Gli alimenti di origine animale rappresentano un'ottima fonte di acidi grassi ad alto valore nutrizionale come i prodotti lattiero-caseari (ricchi di CLA) e quelli ittici (fonti di DHA e EPA). La qualità della frazione lipidica degli alimenti di origine animale dipende dal loro regime alimentare, poiché quanto più l'alimentazione si avvicina alle esigenze fisiologiche dell'animale, determinandone il benessere e lo stato di salute, quanto migliori risultano essere sia le qualità nutrizionali che organolettiche.

Le produzioni delle carni e dei prodotti di origine animale sardi si contraddistinguono per queste caratteristiche, per le condizioni di allevamento e nutrizione naturali. Infatti, l'alimentazione dei sardi sembra giocare un ruolo nell'alta incidenza, quasi il doppio, di centenari rispetto al resto d'Italia. Uno degli obiettivi del progetto è valutare se alimenti derivati da animali alimentati con diversi regimi alimentari abbiano qualità organolettiche e nutrizionali peculiari. Inoltre si valuterà se questi svolgono attività positive in modelli di neuroinfiammazione, sia diretta e/o indiretta, modificando il microbiota, nei modelli sperimentali utilizzati.

Questi studi permetteranno alle aziende del settore agroalimentare, che rappresentano un'eccellenza da valorizzare nel nostro territorio, di identificare i prodotti maggiormente adatti per una dieta personalizzata in popolazioni affette da patologie neuroinfiammatorie.

Sezione B.1.7 Risorse

(Descrivere le risorse umane e le strutture dedicate al Progetto di Ricerca, ivi inclusi - se pertinenti con la tipologia del Progetto - laboratori scientifici; un adeguato patrimonio librario; banche dati ecc, nonché la sede di svolgimento della ricerca)

(Massimo 5.000 caratteri)

La sede di svolgimento della ricerca è il Dipartimento di Scienze Biomediche (DiSB)

Risorse umane.

I gruppi di ricerca direttamente coinvolti nella presente proposta progettuale sono composti complessivamente da 48 tra docenti e ricercatori (13 05/D1; 6 05/F1; 20 05/G1; 9 05/I2-06/A3) più un numero consistente di Dottorandi (47; 21 iscritti al Dottorato in Neuroscienze e 26 al Dottorato in Medicina Molecolare e Traslazionale), Assegnisti (13) e Borsisti (13). Le risorse umane presenti danno la garanzia ai nuovi Ricercatori di essere inseriti all'interno di gruppi di ricerca caratterizzati da una importante massa critica di colleghi esperti, internazionalmente riconosciuti e con una produzione scientifica di elevatissimo livello, supportati da ricercatori in formazione.

Strutture e strumentazioni

Il DiSB dispone di locali pienamente idonei al lavoro dei Ricercatori e di laboratori, ciascuno dotato di apparecchiature tecnologicamente avanzate nelle Sezioni di Neuroscienze e Farmacologia Clinica, Neuropsicofarmacologia, Fisiologia e Biochimica, Biologia e Genetica, Microbiologia e Virologia.

In particolare sono presenti le migliori condizioni per effettuare studi di biologia cellulare e molecolare quali: laboratori dedicati alle colture cellulari, laboratori per l'analisi elettrofisiologica in vivo e in vitro e per la microdialisi, laboratori per l'analisi dei lipidi, laboratori di analisi sensoriali per la determinazione della sensibilità gustativa e olfattiva in modelli sperimentali e nell'uomo, laboratori di biosicurezza di livello 2, un laboratorio di biosicurezza di livello 3 (BL3).

I laboratori sono attrezzati con tutti gli strumenti necessari per la realizzazione del progetto e il conseguimento degli obiettivi previsti; in particolare: cappe a flusso laminare, incubatori a CO₂, microscopi invertiti, stereomicroscopi e microscopi a fluorescenza interfacciati con programmi di rilevazione ed elaborazione dei segnali della FISH, strumenti digitali per analisi di immagine, PCR, real time PCR e qPCR, freezer a - 80°, conservazione di campioni in azoto liquido, strumentazione per microdialisi cerebrale in vivo, per l'analisi del comportamento animale, HPLC (uno con rivelatore DAD e MS in linea e uno con rivelatore elettrochimico), 2 GC (uno con rivelatore FID e uno con rivelatore MS e ODP), plate readers a fluorescenza e a assorbanza.

L'Università di Cagliari, ora dotata di un Centro Servizi per la Ricerca di Ateneo (CeSAR), attualmente dispone - e sta ampliando - il parco delle grandi attrezzature che consentono di attuare le finalità del progetto utilizzando le più avanzate piattaforme tecnologiche (comprese piattaforme per NGS) che fungono da anello di congiunzione tra il sistema produttivo e quello della ricerca pubblica.

Benessere degli animali.

Per gli esperimenti che prevedono l'utilizzo di animali da laboratorio si utilizzerà lo stabulario della Sezione di Neuroscienze del DiSB. Questo è dotato di tutte le caratteristiche ambientali, tecniche e di personale per garantire il massimo benessere e comfort degli animali stabulati (autorizz. D.M. 128/2012 – A del 01/06/2012). Il personale tecnico della stabulario (3 addetti assunti a tempo indeterminato) è addestrato per garantire le condizioni ottimali di stabulazione: controllo di cibo e acqua, cambio delle lettiere e delle gabbie, igiene e disinfezione degli ambienti di stabulazione. L'accesso agli ambienti da parte degli operatori avviene in modo controllato e seguendo tutte le procedure standard di disinfezione e asepsi.

Patrimonio librario e banche dati

Tutti i Ricercatori hanno accesso alla biblioteca Biomedica Universitaria, che dispone di un'ampia collezione di testi specialistici e abbonamenti a riviste scientifiche dedicate ai temi di ricerca. Tutti i Ricercatori hanno accesso a riviste scientifiche on-line attraverso i PC disponibili nei vari studi e laboratori. L'Università di Cagliari è abbonata ad un numero vastissimo di riviste biomediche on-line Elsevier (tramite la piattaforma Scencedirect), Nature Publishing Group, Lippincott Williams & Wilkins, Oxford University press e a numerosi altri. Tutti i Ricercatori hanno accesso alle principali banche dati (Pubmed, Scopus, ISI Web of Knowledge, Ovid, Psychinfo). L'accesso a queste risorse è garantito da tutti i PC collegati alla rete d'ateneo o tramite accesso remoto. Inoltre, grazie alla stretta collaborazione con il CNR e diverse imprese del Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna i Ricercatori hanno accesso alle strutture e ai servizi delle imprese che svolgono ricerche avanzate in ambito biotecnologico e farmacologico.

Sezione B.1.8 Contributo al perseguimento del principio orizzontale della parità di genere e delle pari opportunità

(Descrivere le iniziative che si intende mettere in atto per assicurare i principi di pari opportunità e anti-discriminazione e di parità di genere, in fase sia di accesso sia di attuazione del Progetto di Ricerca)
(Massimo 2.000 caratteri)

L'Università di Cagliari ha sempre assicurato e continuerà ad assicurare pari opportunità, sia in fase di accesso ai ruoli che di progressione delle carriere, a tutti indipendentemente dal sesso, dalle convinzioni personali, dalla razza e origine etnica, dall'età, dall'eventuale presenza di disabilità e dalla religione praticata, dall'orientamento sessuale e politico.

Di questo ne è testimonianza l'accesso alle posizioni di ricercatore e di docente avvenute negli ultimi anni e ai Dottorati di Ricerca attivi presso il Dipartimento di Scienze Biomediche. In particolare, i Ricercatori a tempo determinato in servizio nell'Ateneo sino a Marzo 2017 sono costituiti da 63

[Digitare il testo]

uomini e 33 donne. Pur riscontrando una certa disparità di genere, ogni sforzo è stato compiuto per garantire piena parità.

Ogni selezione, infatti, è sempre stata aperta a tutti, anche a ricercatori stranieri, senza ostacolo discriminatorio alcuno, proprio per contrastare ogni forma di discriminazione e cercare di abbattere le barriere sia fisiche che pregiudiziali.

Per garantire il pieno rispetto dei principi di pari opportunità, ai bandi per l'assunzione dei Ricercatori previsti in questo progetto sarà data ampia diffusione sia nazionale che internazionale, con l'esplicita indicazione che per l'accesso sarà garantita la pari opportunità. Inoltre, nella composizione della commissione concorsuale sarà garantito un equilibrio di genere. Questi accorgimenti, pur non potendo contravvenire agli obblighi normativi previsti per i concorsi pubblici (che non possono stabilire un equilibrio di genere), garantiranno un'adeguata rappresentanza di genere sia tra i candidati che tra i commissari preposti alla valutazione.

Sezione B.1.9 Contributo al perseguimento del principio orizzontale di sviluppo sostenibile

(Presenza di soluzioni e tecniche ecocompatibili nella realizzazione e gestione del Progetto di Ricerca, con particolare riferimento al campo della green economy e/o blue economy)

(Massimo 2.000 caratteri)

Il contesto di lavoro nel quale si inseriranno i Ricercatori assunti attraverso il presente progetto aderisce alle politiche dell'Università di Cagliari ascrivibili al concetto di Università sostenibile. Viene infatti dedicata grande cura alla raccolta e alla gestione corretta dei residui solidi e liquidi prodotti presso i laboratori durante le attività sperimentali. Particolare attenzione viene dedicata allo smaltimento dei rifiuti speciali, quali i residui biologici (animali, sangue e quant'altro), solventi ecc.. Tutti i Ricercatori, al pari dei dipendenti dell'Ateneo, devono seguire corsi dedicati sulla sicurezza e sull'igiene negli ambienti di lavoro. In tutte le sedi viene effettuata la raccolta differenziata dei rifiuti solidi. I Ricercatori sono anche istruiti a minimizzare il ricorso alle stampe su carta e sono incoraggiati all'acquisto di cartucce riciclate per stampanti. Vengono inoltre seguite norme di comportamento per limitare i consumi energetici, quali lo spegnimento delle luci, o, quando possibile, lo scollegamento dalla rete di computer e stampanti, ecc., per lo meno quando si prevede di non utilizzarli per molte ore.

Gli esperimenti realizzati nell'ambito delle ricerche compiute dai Ricercatori, e di conseguenza la formazione che viene loro fornita, sono sempre mirati all'utilizzo razionale e ambientalmente compatibile dei reagenti, degli animali da laboratorio e delle apparecchiature utilizzati, il tutto per salvaguardare l'ambiente e realizzare una gestione dei beni e dei residui compatibile con i dettami della Economia Circolare.

Queste iniziative possono a pieno titolo essere inquadrare in un contesto di educazione allo svolgimento di attività ecosostenibili, in linea con i principi della Green/Blue Economy.

TIMBRO DEL SOGGETTO PROPONENTE
O DEL SOGGETTO CAPOFILIA

FIRMA del Rappresentante legale

DATA