

Allegato A

Progetto di Dottorato Industriale Nome dell'impresa: Fondazione Ri.MED

Sito Web: <http://www.fondazionerimed.eu/> **Paese:** ITALIA

Breve descrizione del Progetto formativo (Italiano)

❖ Titolo del Progetto Formativo:

Studio della risposta immunitaria innata e della apoptosi in corso di infezioni virali.

❖ Descrizione dell'obiettivo scientifico e formativo: Le infezioni virali sono in forte aumento, permangono difficili da trattare e rappresentano a livello globale un urgente problema di salute pubblica. L'emergenza Covid19, che ha causato una pandemia globale che ha messo in crisi il mondo intero, è solo la punta dell'iceberg e non vi è dubbio che le mutate condizioni di vita, tra le quali il sovraffollamento e l'aumento degli scambi intercontinentali di merci e persone espongono la popolazione umana a rischio di nuove pandemie. Non stupisce, quindi, che il controllo di queste infezioni sia al centro dell'agenda mondiale ed europea (vedasi ad es. Horizon 2020) oltre che del PNRR. Una maggiore comprensione dei meccanismi molecolari alla base delle risposte immuni innate alle infezioni virali è al centro di ogni strategia di controllo di queste infezioni. Infatti attualmente molte delle molecole implicate nel riconoscimento dei virus e nella resistenza all'infezione virale non sono ben definite. Il sistema immunitario innato risponde a queste infezioni virali attraverso una serie di reazioni che portano all'attivazione di interferoni di tipo I ed altre citochine pro infiammatorie che permettono di contrastare il virus. Tuttavia, un'eccessiva attivazione di questo meccanismo può portare al fenomeno della "tempesta citochinica" in cui la produzione incontrollata e massiva di questi mediatori diventa nociva per l'organismo. Analogamente, la morte cellulare programmata rappresenta da un lato un meccanismo fondamentale di difesa, dall'altro un rischio per l'ospite. A tal proposito, il tipo di morte cellulare cui vanno incontro le cellule dell'ospite (in particolare quelle del sistema di difesa) è un fattore importante nel determinare l'esito della risposta infiammatoria. Questo progetto è volto a chiarire i seguenti aspetti: 1) il ruolo e l'importanza relativa di vari recettori di riconoscimento degli acidi nucleici virali (ad es. TLR3, MDA5 e RigI) nella morte cellulare programmata e nella produzione di interferon di tipo I; 2) il ruolo in questi fenomeni delle vie di trasduzione del segnale attivate dal riconoscimento virale, con particolare riguardo alle caspasi; 3) i meccanismi effettori di morte cellulare con particolare attenzione al coinvolgimento delle gasdermine e di MLKL. Lo studio verrà condotto su cellule primarie umane utilizzando mimetici virali (ad es. POLI:IC ed altri agonisti per toll-like receptors). Oltre a ciò verranno utilizzate cellule provenienti da topi geneticamente privi di recettori di riconoscimento, di fosfochinasi, caspasi e MLKL. In base ai risultati acquisiti verrà presa in considerazione l'opzione di utilizzare virus come stimoli. I proponenti hanno esperienza pluriennale nel campo di questi modelli (RIMED su cellule umane ed UNIME su cellule murine), e coltivano campi di ricerca fortemente complementari. Gli studi proposti sono suscettibili di portare all'identificazione di potenziali bersagli molecolari per lo sviluppo di terapie farmacologiche volte a potenziare le risposte immunitarie all'infezione e ad evitare nel contempo reazioni eccessive o incontrollate quali quelle che si verificano durante infezioni gravi. Il percorso formativo vedrà una prima fase di tre mesi nella quale docenti di UNIME e RIMED introdurranno il dottorando agli aspetti teorici e pratici che sono alla base della buona pratica di laboratorio (GLP), con particolare riguardo all'implementazione e all'aggiornamento di procedure di ricerca basilari nel campo d'indagine, quali le colture cellulari, l'amplificazione di acidi nucleici, i test anticorpali, l'uso di sostanze tossiche, il mantenimento e l'uso degli animali di laboratorio, lo smaltimento di rifiuti biologici e sostanze tossiche, il mantenimento dei registri di laboratorio e la presentazione dei dati. Queste stesse pratiche verranno poi richiamate e consolidate

durante l'intero svolgimento del dottorato e si articoleranno sia in un contesto accademico (UNIME) che industriale (RIMED). Il periodo di studio all'estero (presso il centro di eccellenza CEMIR, leader nel campo dell'immunità innata, dell'Università NTNU a Trondheim in Norvegia) si svolgerà nella parte centrale del dottorato. In questa fase il dottorato si avvicinerà all'uso di tecnologie sofisticate quali ad es. la microscopia confocale e l'analisi trascrittomica, finalizzate al progetto di ricerca. Nel complesso il percorso formativo previsto darà al dottorando gli strumenti necessari per potere operare nel contesto di aziende biotech e centri di ricerca in un campo in forte espansione.

❖ **Supervisore Aziendale:** Marco Buscetta

❖ **Modalità di svolgimento delle attività formative e di ricerca:** Il progetto proposto rappresenterà una opportunità di formazione per giovani ricercatori e fornirà competenze che faciliteranno il futuro assorbimento nel mondo del lavoro. Le competenze generali che verranno acquisite riguardano la biologia molecolare, l'immunologia, la sperimentazione animale, la microbiologia e la biochimica. In particolare: western blot, qPCR, colture cellulari, saggi immunologici, infezioni virali in modelli murini, ELISA e saggi enzimatici. Il corso prevedrà inoltre l'attuazione di attività didattiche per il perfezionamento linguistico e informatico, per la gestione della ricerca e la conoscenza dei sistemi di ricerca europei ed internazionali, per la valorizzazione dei risultati della ricerca e della proprietà intellettuale. Il corso favorirà la valorizzazione dei risultati della ricerca, garantendo la tutela della proprietà intellettuale, assicurando un accesso aperto al pubblico ai risultati della ricerca e ai relativi dati nel minor tempo e con il minor numero di limitazioni possibile, secondo i principi "Open science" e "FAIR Data". I giovani laureati acquisiranno la capacità di esprimere con sintesi e chiarezza le proprie idee, presentarle pubblicamente in italiano e in inglese, discutere criticamente i dati acquisiti e disegnare autonomamente esperimenti di diverso tipo. Tutto questo, assieme alla capacità di interagire con altri operatori a livello internazionale, metterà il futuro dottore di ricerca in grado di trovare impiego sia nel campo delle biotecnologie (ad es. laboratori pubblici o privati che si occupino di immunità innata e microbiologia) che nel settore dell'assistenza sanitaria. Inoltre, durante il percorso formativo, il giovane entrerà in contatto con diverse tipologie di potenziali datori di lavoro in ambienti industriali, accademici e sanitari ed avrà preziose opportunità per farsi conoscere ed apprezzare.

❖ **Ricadute e risultati attesi con particolare rilievo alla promozione dello sviluppo economico e del sistema produttivo:** Le moderne analisi macro-economiche indicano nelle Biotecnologie e nella Medicina Traslazionale un settore chiave per la promozione di uno sviluppo economico basato sull'innovazione, la sostenibilità e l'inclusività. La moderna definizione di Biotecnologie ne sottolinea il carattere industriale per differenziarla dalle altre discipline biologiche. Poiché la ricerca proposta è finalizzata alla scoperta di nuovi meccanismi molecolari attivi durante le infezioni virali in un sistema biologico (macrofagi) per un fine specifico di salute pubblica, essa è coerente con le finalità della Medicina Molecolare Traslazionale. Inoltre la tematica proposta è fortemente attuale ed è orientata a soddisfare i fabbisogni di innovazione delle imprese secondo quanto previsto dal PNRR. I risultati, sempre che le questioni legate alla proprietà intellettuale lo permettano, saranno presentati a meeting nazionali o internazionali, tramite presentazioni orali o di poster, e discussi con altri ricercatori in aree simili a quella del progetto sopradescritto, con l'obiettivo di stabilire scambio di idee scientifiche e/o potenziali future collaborazioni.

L'impresa sopra citata ospiterà il dottorando beneficiario della borsa finanziata sulle risorse del DM 352/2022 per n. 12 mesi nel corso del dottorato.

Periodo all'estero per n. 12 mesi presso la seguente istituzione: Norwegian University of Science and Technology (NUST).

Breve descrizione del Progetto formativo (Inglese)

❖ Titolo del Progetto Formativo:

Exploring innate immune responses and cell death during viral infection.

❖ Descrizione dell'obiettivo scientifico e formativo:

Viral infections are difficult to treat and represent one of the most important public health problems. COVID-19 pandemic is just an example of what can happen due to the elevated risk of exposure to pathogens. A better understanding of the infection process is of fundamental importance for controlling next epidemics. The immune system fights infections using interferons and other cytokines that can also lead to cell death as in the case of the cytokine storm. Aim of this project is to clarify some important issues: 1) role of some recognition patterns of viral genetic material, as TLR3, MDA5 and RigI in determining type I interferon production and apoptosis; 2) the role of caspases in the transduction signaling of TLR3, MDA5 and RigI; 3) cell death effectors as gasdermine and MLKL. The in vitro studies will exploit POLI:IC and other toll-like receptors agonist to be tested on human and murine cells from specific KO mice.

The student will spend some months at UNIME and some at Fondazione RI.Med to learn and perform the techniques requested for the project. The transcriptome analysis will be carried out at the University of Trondheim in Norway where the student will spend at least 6 months.

❖ Supervisore Aziendale: Marco Buscetta

❖ Modalità di svolgimento delle attività formative e di ricerca:

The project will allow to obtain skills and knowledge for a future career in the biomedical/biotechnological research at company or academic level. All the activities will be performed in a cooperative environment and information will be shared between UNIME and Ri.Med to maximize the effort.

❖ Ricadute e risultati attesi con particolare rilievo alla promozione dello sviluppo economico e del sistema produttivo:

The proposed project is fully compatible with the guidelines of PNRR in terms of implementing the knowledge and improving the health care system. The results obtained might be also used for patent purposes and serve to produce new therapeutic strategies for the control of infections.

The aforementioned company will host the PhD student beneficiary of the scholarship financed on the resources of Ministerial Decree 352/2022 for no. 12 months in the course of the doctorate.

Period abroad for no. 12 months at the following institution: Norwegian University of Science and Technology (NUST).