INFORMAZIONI DOTTORATO PER SITO WEB

**TITOLO**: Scienze mediche, preventive e della nutrizione per la salute e la longevità

**DESCRIZIONE/OBIETTIVI:** Il Corso di Dottorato intende principalmente promuovere le attività di ricerca avanzata e l’acquisizione di competenze per potenziare la trasformazione dei risultati ottenuti dalla ricerca di base in applicazioni che permettano di migliorare ed implementare i metodi di prevenzione, diagnosi e terapia delle malattie al fine di promuovere la salute e ritardare la comparsa di fragilità nell’anziano favorendo la longevità in salute. Gli obiettivi formativi saranno orientati a rendere il legame tra ricerca di base e medicina ancora più stretto, accorciando i tempi necessari per portare i risultati della ricerca nella pratica, sfruttando fino in fondo le ipotesi suggerite dalla scienza. Si darà ampio spazio alla ricerca di laboratorio (benchside), all'applicazione dei risultati della ricerca “al letto del paziente” (bedside) e al dialogo con la comunità (community) con l'obiettivo di combinare competenze, tecnologie innovative e infrastrutture per migliorare aspetti chiave della medicina, quali prevenzione, diagnosi e terapia.

Particolare attenzione sarà, inoltre, posta alla formazione nell’area della ricerca di modelli biologici sempre più indicativi per parametri e biomarcatori predittivi, prevedendo il continuo affinamento del modello preclinico attraverso la revisione critica e l’uso corretto e ponderato del risultato di salute. Pertanto, il corso di Dottorato sarà finalizzato a formare figure di dottori di ricerca che abbiano una comprensione completa delle scienze mediche, preventive e della nutrizione con applicazione nelle diverse specialità, di area medica, chirurgica e di sanità pubblica che siano capaci di produrre nuove evidenze nell’ottica di favorire la transizione dalla “cura della malattia” al "mantenimento della salute". Sarà promossa l’acquisizione di competenze per una “valutazione di precisione” che consenta di verificare in modo accurato i fattori di rischio e di suscettibilità nei confronti di alterazioni che predispongono allo sviluppo o al mantenimento di un determinato disturbo. Si intende, inoltre, stimolare un’attenzione sempre maggiore alla comprensione e considerazione globale dell’individuo, che consentirà ai giovani partecipanti di acquisire la *ability to cope*, così da poter affrontare le attuali sfide di sostenibilità dei sistemi sanitari, realizzando progetti di ricerca clinici, preclinici e/o traslazionali, nell'ambito delle scienze mediche, chirurgiche e di sanità pubblica. Saranno, inoltre, previsti approfondimenti sulle attività nel campo della gestione della ricerca di base, epidemiologica e sperimentale, con un focus specifico su disegni di studio innovativi (es. umbrella trial e basket trial), della gestione della conoscenza dei sistemi di ricerca europei e internazionali, della valorizzazione e disseminazione dei risultati, dell'accesso aperto ai dati e ai prodotti della ricerca, dei principi fondamentali di etica, uguaglianza di genere e integrità. I dottorandi saranno coinvolti in attività di terza missione orientate al *public engagement* nell’ottica della valorizzazione e del trasferimento delle evidenze scientifiche, in una concezione più attuale che include iniziative dal valore socioculturale ed educativo attraverso l’impiego dei nuovi social media, attesa la crescente consapevolezza dell’opportunità di operare, anche in ambito accademico, con un approccio e una visione ispirate all’innovazione.

**ENGLISH VERSION**

The PhD program primarily aims to promote advanced research activities and the acquisition of skills to enhance the transformation of results from basic research into applications that improve and implement methods for the prevention, diagnosis, and treatment of diseases in order to promote health and delay the onset of frailty in the elderly, thereby supporting longevity in good health. The educational objectives will focus on strengthening the connection between basic research and medicine, shortening the time needed to translate research findings into practice, and fully exploiting the hypotheses suggested by science. The program will give considerable attention to laboratory research (benchside), the application of research results "at the patient's bedside" (bedside), and dialogue with the community (community), with the goal of combining expertise, innovative technologies, and infrastructure to improve key aspects of medicine, such as prevention, diagnosis, and therapy.

Special attention will also be given to training in the area of research on biological models that are increasingly indicative of predictive parameters and biomarkers, with continuous refinement of the preclinical model through critical review and the proper and thoughtful use of health outcomes. Therefore, the Doctoral Program will aim to train doctoral candidates who have a comprehensive understanding of medical, preventive, and nutrition sciences with applications in various specialties, including medical, surgical, and public health fields. These candidates will be capable of producing new evidence with the aim of supporting the transition from "disease care" to "health maintenance." The acquisition of skills for "precision assessment" will also be promoted, allowing for the accurate identification of risk factors and susceptibility to changes that predispose individuals to the development or maintenance of a particular disorder.

The program also aims to foster greater attention to the holistic understanding and consideration of individuals, enabling young participants to acquire the ability to cope and face the current challenges of healthcare system sustainability, by carrying out clinical, preclinical, and/or translational research projects in medical, surgical, and public health sciences. There will also be in-depth discussions on activities related to the management of basic, epidemiological, and experimental research, with a specific focus on innovative study designs (e.g., umbrella trials and basket trials), the management of knowledge within European and international research systems, the enhancement and dissemination of results, open access to research data and products, and the fundamental principles of ethics, gender equality, and integrity.

Doctoral students will be involved in third mission activities aimed at public engagement, with a view to promoting and transferring scientific evidence through more contemporary initiatives, including those with sociocultural and educational values, by utilizing new social media platforms. This approach is in response to the growing awareness of the opportunity to operate, even within academia, with an approach and vision inspired by innovation.

**CONTATTI:**

**Segreteria Scuola Dottorati**: Dott.ssa Maria Rita Putrone

**Tel:** +39 (0961) 3694239

**E-mail:** scuoladottorati@unicz.it

**Website:** <http://www.phdprogramme-scuoladottorati-umg.org/>

**Coordinatrice:** Prof.ssa Aida Bianco

**Tel:** 0961 712385

**E-mail:** a.bianco@unicz.it

**Rappresentante dottorandi:**

DURATA [ANNI]: 3

DIPARTIMENTO: Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche

AREA: Biomedica-farmacologica

LINK AL BANDO: chrome-<https://web.unicz.it/it/news/120382/bando-di-selezione-per-l-assegnazione-di-borse-di-studio-di-dottorato-di-ricerca-a-a-2025-2026-area-biomedica-farmacologica-d-r-n-933-del-20-06-2025>

STATO [BANDO APERTO; IN CORSO; CONCLUSO]: CONCLUSO

# DA RIPETERE PER OGNI A. A. PER CUI IL DOTTORATO È STATO ATTIVATO:

A. A.:2025/2026

CICLO: XLI

POSTI DISPONIBILI: 8

COLLEGIO DOCENTI:

Prof. Andreozzi Francesco

Prof. Arturi Franco

Prof.ssa Bianco Aida

Prof.ssa Cristofaro Maria Giulia

Prof. Di Gennaro Gianfranco

Dott.ssa Ferro Yvelise

Prof.ssa Fiorentino Teresa Vanessa

Prof.ssa Hribal Marta Letizia

Prof.ssa Montalcini Tiziana

Prof.ssa Pensabene Licia

Prof.ssa Perticone Maria

Prof. Pujia Arturo

Prof. Rocco Savino

Prof. Romeo Stefano

Prof. Russo Alessandro

Prof.ssa Sciacqua Angela

Dott. Serra Raffaele

Prof.ssa Succurro Elena

Dott. Tirinato Luca

Prof. Volpicelli Giovanni

**PROGETTI DI RICERCA:**

# TITOLO: Alimenti funzionali locali e sostenibili efficaci nella prevenzione delle malattie metaboliche e la promozione della longevità

# TEMA DI RICERCA: Le Sindromi da Insulino-Resistenza (IRS) comprendono una serie di disturbi metabolici, tra cui obesità, ipertensione, dislipidemia, steatosi epatica non alcolica e diabete di tipo 2. Tutte queste condizioni sono caratterizzate da una ridotta sensibilità all’insulina e da iperinsulinemia compensatoria, con un conseguente aumento del rischio cardiovascolare e oncologico. In Europa, la prevalenza delle IRS è stimata attorno al 16%, mentre negli Stati Uniti raggiunge il 40%. Contrastare le IRS richiede strategie nutrizionali mirate. Questo progetto di dottorato ha l’obiettivo di sviluppare e testare un modello nutrizionale innovativo, basato su alimenti funzionali, per migliorare la sensibilità insulinica, ridurre il rischio cardiovascolare e prevenire le complicanze croniche associate, come sarcopenia e osteoporosi. Il progetto prevede l'integrazione di specifiche combinazioni di alimenti funzionali in una dieta bilanciata. La prima combinazione comprende alimenti ricchi di polifenoli e antiossidanti, come salsa o succo di pomodoro biologico, marmellata di bergamotto e succo di mirtilli, con l’obiettivo di migliorare il metabolismo glico-lipidico, ridurre il grasso epatico, supportare la salute cardiovascolare, contrastare lo stress ossidativo e promuovere effetti anti-aging e fotoprotettivi. La seconda combinazione comprende due formulazioni nutraceutiche contenenti proteine del siero del latte, vitamine, minerali e composti antiossidanti, con l’obiettivo di contrastare la sarcopenia e l’osteoporosi, preservare la massa muscolare e ossea durante l’invecchiamento. Questa strategia mira non solo a promuovere la salute pubblica, ma anche a sostenere l'economia locale e ridurre i costi sanitari associati alle malattie metaboliche e croniche e favorire un invecchiamento di successo.

# TUTOR: Prof. Arturo Pujia

# CO-TUTOR:

# DOTTORANDO/A:

**TITOLO:** Epidemiologia e meccanismi molecolari dell’obesità osteosarcopenica: individuazione di possibili target terapeutici

**TEMA DI RICERCA:** L'obesità e l'osteosarcopenia sono condizioni multifattoriali che condividono diverse alterazioni metaboliche e infiammatorie. L'associazione tra eccesso di grasso corporeo, perdita di massa muscolare e riduzione della densità ossea è stata recentemente riconosciuta come un importante predittore di fragilità, ridotta qualità di vita e aumento del rischio cardiovascolare. Tuttavia, i meccanismi metabolici e cardiovascolari coinvolti non sono ancora completamente caratterizzati. Il progetto ha come obiettivi quelli di valutare la prevalenza dell'osteosarcopenia in soggetti obesi attraverso un'indagine epidemiologica che permetterà di stimare la prevalenza di questa condizione e di identificare i gruppi più a rischio all'interno della popolazione studiata.

Inoltre, il progetto si propone di caratterizzare il metabolismo cardiovascolare e osseo nei pazienti affetti da obesità e osteosarcopenia, tramite l'analisi di specifici biomarcatori come adiponectina, leptina e marcatori del turnover osseo (riassorbimento e formazione), oltre a proteine coinvolte nel metabolismo lipidico e glucidico. Questo approccio consentirà di identificare alterazioni metaboliche specifiche e potenziali indicatori di rischio. In parallelo, sarà condotto uno studio in vitro su cellule di adipociti, miociti e osteoblasti. Le cellule saranno coltivate in condizioni di lipotossicità, insulino-resistenza e infiammazione cronica, simulando così l'ambiente obesogenico e osteosarcopenico. Le analisi sperimentali includeranno la valutazione della vitalità, proliferazione e differenziazione cellulare, unitamente allo studio dei biomarcatori metabolici e infiammatori. Inoltre, il cross-talk tra i diversi tipi cellulari verrà analizzato mediante co-colture al fine di mimare le interazioni paracrine tipiche delle condizioni patologiche osservate in vivo. Questo progetto permetterà di comprendere i meccanismi patogenetici alla base della condizione e individuare possibili target per interventi terapeutici mirati.

**TUTOR:** Prof.ssa Tiziana Montalcini

**CO-TUTOR:**

# DOTTORANDO/A:

**TITOLO:** Applicazioni del C-Peptide insulinico nella medicina rigenerativa del tessuto cardiaco post-ischemico e nelle patologie da accumulo

**TEMA DI RICERCA:** La cardiomiopatia amiloide da transtiretina (ATTR-CM) e il danno ischemico miocardico condividono meccanismi patologici comuni che contribuiscono alla disfunzione e al rimodellamento del tessuto cardiaco. Sebbene si tratti di condizioni distinte, entrambe sono caratterizzate da stress ossidativo, infiammazione cronica, fibrosi e disfunzione mitocondriale. Nell’ATTR-CM, la deposizione extracellulare di fibrille amiloidi derivate dalla transtiretina (TTR) determina ispessimento delle pareti ventricolari e rigidità miocardica. La TTR è una proteina tetramerica sintetizzata principalmente dal fegato e coinvolta nel trasporto della tiroxina e del retinolo, quest’ultimo mediato dalla Retinol Binding Protein 4 (RBP4). In condizioni di steatosi epatica e obesità, i livelli plasmatici di RBP4 aumentano significativamente, con potenziale saturazione dei siti di legame della TTR e destabilizzazione del tetramero, favorendo l’aggregazione amiloide. Parallelamente, il danno ischemico acuto induce necrosi, infiammazione e attivazione di vie pro-fibrotiche che compromettono la funzionalità cardiaca residua. Il C-peptide, frammento della proinsulina co-secreto con l’insulina, ha mostrato effetti protettivi nel miocardio ischemico attraverso la riduzione dello stress ossidativo, la modulazione dell’infiammazione e la promozione della sopravvivenza cellulare rendendolo un candidato potenziale per modulare indirettamente i processi alla base della ATTR-CM. Il presente progetto mira a indagare il potenziale del C-peptide nel proteggere il tessuto cardiaco, con particolare attenzione sia ai meccanismi di danno ischemico che all’interazione patologica tra RBP4 e TTR. A tal fine, verrà indotta steatosi in epatociti per stimolare l’aumento di RBP4 e TTR, valutando successivamente gli effetti del mezzo condizionato sui cardiomiociti in termini di infiammazione, fibrosi e apoptosi. L’efficacia del C-peptide sarà analizzata in parallelo, esaminandone la capacità di modulare l’interazione RBP4-TTR, promuovere rigenerazione cellulare e influenzare la localizzazione subcellulare delle proteine in modelli basati su cellule primarie. Infine, il progetto include la valutazione degli effetti del C-peptide in un modello di ischemia cardiaca, al fine di determinare l’azione protettiva sulla risposta infiammatoria e sul rimodellamento del miocardio.

**TUTOR:** Prof.ssa Tiziana Montalcini

**CO-TUTOR:**

# DOTTORANDO/A:

**TITOLO:** Effetti del C-peptide insulinico nella cachessia oncologica

**TEMA DI RICERCA:** La cachessia oncologica rappresenta una delle complicanze più debilitanti del cancro avanzato, caratterizzata da una progressiva perdita di massa e funzione muscolare non completamente reversibile con il supporto nutrizionale. Le vie molecolari coinvolte comprendono l'attivazione della segnalazione proinfiammatoria (IL-6/STAT3, NF-κB), lo stress ossidativo e la disfunzione mitocondriale, che conducono a un'aumentata degradazione proteica tramite il sistema ubiquitina-proteasoma. Il C-peptide, noto originariamente come frammento inattivo della proinsulina, ha dimostrato proprietà biologiche autonome, tra cui attività antinfiammatoria, antiossidante e citoprotettiva in diversi modelli di patologie croniche. Tuttavia, il suo potenziale effetto mio-protettivo non è mai stato indagato nel contesto della cachessia tumorale. Il presente progetto si propone di valutare l’effetto protettivo del C-peptide in un modello in vitro di cachessia, costituito da miotubi C2C12 trattati con medium condizionato (CM) derivato da diverse linee cellulari tumorali umane. In particolare, saranno utilizzate Caco-2 (adenocarcinoma colorettale), MG-63 (osteosarcoma) ed HepG2 (epatocarcinoma), selezionate in quanto rappresentative di tumori solidi frequentemente associati a sindromi cachettiche in fase avanzata. Questo approccio consentirà di simulare in vitro un microambiente tumorale complesso e diversificato, valutando l’efficacia del C-peptide nel contrastare l’atrofia muscolare indotta da fattori solubili rilasciati dalle cellule neoplastiche. L’impiego di più modelli tumorali mira inoltre a identificare pattern comuni di risposta muscolare e a verificare la potenziale applicabilità trasversale del C-peptide come agente mio-protettivo in diversi contesti oncologici.

**TUTOR:** Prof.ssa Tiziana Montalcini

**CO-TUTOR:**

# DOTTORANDO/A:

**TITOLO:** Approccio integrato per la valutazione precoce del rischio osteo-sarcopenico e di frattura

**TEMA DI RICERCA:** L’osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della densità minerale ossea (BMD) e da un’alterazione della microarchitettura ossea, che comportano un aumento del rischio di fratture da fragilità. L’attuale standard diagnostico, basato sulla valutazione densitometrica tramite DXA a livello assiale (colonna lombare e femore prossimale), presenta diverse limitazioni in termini di accessibilità, sensibilità predittiva e applicabilità in soggetti con deformità scheletriche, compromissioni funzionali o in particolari fasce d’età. La ricerca si propone di sviluppare un modello predittivo integrato per l’identificazione precoce del rischio osteoporotico, attraverso un approccio multidimensionale che combini strumenti non invasivi e indicatori biologici. In particolare, saranno analizzati: parametri ottenuti dalla bioimpedenziometria (BIA), come l’angolo di fase e gli indici di muscolarità/adiposità, marker indiretti della qualità muscolo-scheletrica, della sarcopenia e dell’obesità osteosarcopenica, condizioni frequentemente associate alla fragilità ossea; la densità minerale vertebrale, femorale e, per la prima volta, costale, valutata mediante DXA, con analisi di correlazione rispetto ai siti assiali standard, per esplorarne la validità e l’applicabilità alternativa; un pannello selezionato di biomarcatori ematici, sia sierici sia cellulari, implicati nei processi di rimodellamento osseo. Lo studio si avvarrà di un archivio fotografico relativo alla postura dei soggetti a rischio aumentato di osteoporosi o con patologia in atto. I dati raccolti saranno analizzati tramite modelli statistici multivariati e tecniche di intelligenza artificiale, con l’obiettivo di identificare i predittori più rilevanti e costruire un modello multifattoriale di rischio. L’obiettivo finale è sviluppare uno strumento di screening precoce, accessibile e trasferibile nella pratica clinica, per migliorare l’identificazione del rischio e ottimizzare le strategie preventive e terapeutiche.

**TUTOR:** Prof.ssa Tiziana Montalcini

**CO-TUTOR:**

# DOTTORANDO/A:

**TITOLO:** Pane di Grani Antichi: Un Nuovo Approccio Nutrizionale per la Sindrome del Colon Irritabile

**TEMA DI RICERCA:** La sindrome del colon irritabile (IBS) è un disturbo gastrointestinale funzionale caratterizzato da dolore addominale, gonfiore e alterazioni dell'alvo, con un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti. L'evidenza scientifica suggerisce che modifiche dietetiche possano influenzare positivamente i sintomi, migliorando la funzione intestinale e riducendo l'infiammazione. Tra gli approcci nutrizionali emergenti, l'uso di grani antichi come la segale (Secale cereale) e il farro (Triticum monococcum) ha mostrato promettenti risultati grazie al loro profilo nutrizionale unico. La segale, particolarmente ricca in fibre solubili e composti bioattivi, promuove la fermentazione batterica nel colon, aumentando la produzione di acidi grassi a corta catena (SCFAs) con effetti antinfiammatori e modulazione della motilità intestinale. Il farro, noto per l'alto contenuto di polifenoli e minerali, contribuisce a una maggiore diversità del microbiota intestinale, favorendo l'equilibrio tra batteri benefici e patogeni. Il progetto mira a valutare l'efficacia di un pane arricchito con grani antichi nel migliorare i sintomi dell'IBS. Dopo una valutazione di palatabilità su volontari, verrà avviato uno studio clinico su pazienti per analizzare i sintomi intestinali, l'infiammazione e il microbiota. In parallelo, studi in vitro su cellule intestinali permetteranno di esplorare gli effetti del pane sulla barriera intestinale, sull'infiammazione e lo stress ossidativo.

**TUTOR:** Prof. Arturo Pujia

**CO-TUTOR:**

# DOTTORANDO/A:

**TITOLO:** Sviluppo di un pane funzionale arricchito con β-glucani d'avena, fitosteroli e chitosano per il trattamento dell’ipercolesterolemia

**TEMA DI RICERCA:** L’ipercolesterolemia rappresenta uno dei principali fattori di rischio modificabili per le malattie cardiovascolari. L’approccio terapeutico convenzionale prevede modifiche dello stile di vita e la somministrazione di farmaci ipolipemizzanti. Tuttavia, tali terapie non sono esenti da effetti collaterali, che possono compromettere l’aderenza nel lungo termine, rendendo urgente l’identificazione di strategie nutrizionali complementari, efficaci e sostenibili. Numerosi studi hanno evidenziato che il consumo concomitante di fibre di β-glucano da orzo e avena, steroli vegetali, chitosano e polifenoli del tè verde può ridurre significativamente i livelli di colesterolo plasmatico. Una dieta che preveda l’assunzione combinata di queste componenti naturali è definita Portfolio Diet, e ha dimostrato un’efficacia ipocolesterolemizzante con riduzioni del colesterolo LDL fino al 25%. Tuttavia, la complessità della dieta e la scarsa applicabilità nella pratica quotidiana ne limitano la diffusione su larga scala.In questo scenario, l’utilizzo di alimenti di largo consumo come veicolo per ingredienti bioattivi rappresenta un approccio innovativo e sostenibile. Il presente progetto di dottorato si propone di sviluppare un pane funzionale arricchito con β-glucani d’avena, fitosteroli e chitosano, tre componenti noti per la loro capacità di ridurre l’assorbimento intestinale dei lipidi e modulare il metabolismo del colesterolo. Dopo una fase iniziale di valutazione della palatabilità su volontari sani, sarà avviato uno studio clinico randomizzato e controllato su soggetti con ipercolesterolemia lieve-moderata, per valutarne l’effetto sui livelli di colesterolo sierico, sul profilo lipidico e su marker infiammatori associati al rischio cardiovascolare. In parallelo, verranno condotti studi in vitro su cellule intestinali (es. Caco-2 e T84) per analizzare l’impatto del pane funzionale sull’assorbimento del colesterolo, sull’espressione di trasportatori chiave (NPC1L1, ABCG5/G8) e sull’integrità della barriera intestinale. Contestualmente, esperimenti su cellule epatiche (es. HepG2) permetteranno di valutare gli effetti sulla regolazione della sintesi e del metabolismo del colesterolo, mediante l’analisi dell’espressione genica di HMG-CoA reduttasi e del recettore

LDL, oltre alla quantificazione del contenuto lipidico intracellulare.

**TUTOR**: Prof.ssa Yvelise Ferro

**CO-TUTOR:**

# DOTTORANDO/A:

**TITOLO:** Sviluppo di un’App basata su Intelligenza Artificiale per il Riconoscimento di Lesioni Potenzialmente Maligne del Cavo Orale

**TEMA DI RICERCA:** Il cancro del cavo orale è una neoplasia diffusa, spesso diagnosticata tardivamente a causa della sottovalutazione delle lesioni precoci. Lesioni potenzialmente maligne come leucoplachia, eritroplachia, lichen planus orale e displasie vengono frequentemente confuse con alterazioni benigne, ritardando la diagnosi e il trattamento. La possibilità di riconoscerle tempestivamente attraverso l’uso dell’intelligenza artificiale applicata all’analisi di immagini cliniche rappresenta un’opportunità concreta per migliorare la prevenzione oncologica. Il progetto ha l’obiettivo di sviluppare un’app mobile basata su algoritmi di deep learning in grado di analizzare immagini cliniche delle mucose orali e riconoscere automaticamente lesioni compatibili con quadri benigni, potenzialmente maligni o francamente maligni. L’app fornirà una stima del rischio e indicazioni sul percorso clinico da intraprendere (monitoraggio, biopsia, invio specialistico). Per realizzare ciò, verrà costituito un dataset di immagini raccolte da centri clinici accreditati, corredate da diagnosi confermate istologicamente e metadati clinici. Le immagini saranno preprocessate, annotate e ampliate con tecniche di data augmentation. Il modello predittivo sarà costruito su architetture di rete neurale convoluzionale (CNN), ottimizzate attraverso tecniche di transfer learning. Il sistema sarà addestrato e validato su set indipendenti, con successiva validazione esterna. Il prototipo dell’applicazione sarà sviluppato in ambiente multipiattaforma, con un’interfaccia intuitiva destinata a operatori sanitari di primo livello (medici di base, odontoiatri, igienisti). L’obiettivo è fornire uno strumento di supporto alla

diagnosi, facilmente accessibile e utilizzabile anche in contesti a bassa disponibilità specialistica. I risultati attesi comprendono un modello con accuratezza diagnostica superiore all’85%, in grado di migliorare il riconoscimento precoce delle lesioni orali sospette e di contribuire alla riduzione dei tempi diagnostici. Il progetto, altamente innovativo, integra competenze cliniche e informatiche, con potenziali ricadute positive sulla sanità pubblica, in particolare nella prevenzione dei tumori del cavo orale.

**TUTOR:** Prof.ssa Maria Giulia Cristofaro

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Sviluppo di modelli 3D per comprendere i meccanismi molecolari alla base dei diversi tipi di MASLD

**TEMA DI RICERCA:** La malattia epatica steatosica associata a disfunzione metabolica (MASLD) è caratterizzata da un accumulo eccessivo di lipidi, principalmente trigliceridi, nel fegato e da componenti della sindrome metabolica, che possono evolvere in cirrosi e carcinoma epatocellulare. Sebbene solide evidenze epidemiologiche colleghino la MASLD alle patologie cardiometaboliche, alcuni importanti fattori di rischio genetici associati a MASLD non sembrano incrementare il rischio cardiovascolare, suggerendo l'esistenza di meccanismi patogenetici distinti. Recenti studi hanno evidenziato come gli indici di adiposità possano influenzare in modo differenziale l'associazione tra varianti genetiche e il contenuto/infiammazione di trigliceridi epatici, permettendo di identificare nuovi loci genetici correlati. Queste osservazioni suggeriscono l'esistenza di almeno due sottotipi di MASLD: uno confinato al fegato, caratterizzato da una maggiore aggressività epatica, e uno sistemico, associato a un incremento del rischio cardiometabolico. Tuttavia, i meccanismi molecolari che determinano queste differenze fenotipiche restano ancora poco chiari. Il progetto si propone di comprendere i meccanismi alla base dei differenti sottotipi di MASLD attraverso lo sviluppo di modelli tridimensionali (3D) di fegato e tessuto adiposo viscerale. Tali modelli permetteranno di simulare le interazioni cellulari, il metabolismo lipidico e i processi infiammatori caratteristici di ciascun sottotipo, favorendo l'identificazione di biomarcatori distintivi e potenziali target terapeutici.

**TUTOR:** Prof. Stefano Romeo

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Prevalenza dei sottotipi di malattia da reflusso gastroesofageo non erosiva nei bambini: uno studio prospettico multicentrico europeo

**TEMA DI RICERC**A: La Malattia da Reflusso Gastroesofageo (GERD) è una condizione cronica caratterizzata da uno spettro di manifestazioni cliniche, inclusi sintomi gastrointestinali e manifestazioni sistemiche. Sulla base della presenza o assenza di malattia erosiva valutata tramite endoscopia, i pazienti sono classificati in due principali sottogruppi: Malattia da reflusso erosiva (ERD) e malattia da reflusso non erosiva (NERD). I nuovi criteri diagnostici (criteri di Roma IV) hanno identificato una varietà di fenotipi esofagei non-erosivi in base ai risultati dei test diagnostici. Tra i bambini con endoscopia negativa per erosioni, l’esecuzione di una pH- impedenzometria consente di distinguere 3 distinti sottogruppi: (a) quelli con anormale esposizione acida indipendentemente dalla correlazione con i sintomi (malattia da reflusso non erosiva: NERD), (b) quelli con normale esposizione acida ma con una associazione positiva con reflussi acidi o non acidi (ipersensibilità al reflusso, RH), e (c) quelli con normale esposizione acida ma con una negativa associazione con reflussi acidi o non acidi (pirosi funzionale, FH). Considerata la scarsità di dati pediatrici a riguardo, questo studio Europeo multicentrico prospettico ha lo scopo principale di indagare la prevalenza di ciascun fenotipo non erosivo in un ampio gruppo di bambini. Inoltre, poiché categorizzare questi sottogruppi potrebbe avere importanti implicazioni terapeutiche e prognostiche, dal momento che i pazienti di ciascun sottogruppo potrebbero rispondere diversamente agli interventi terapeutici, scopo secondario è valutare la persistenza dei sintomi e la risposta ai vari trattamenti con un follow up a lungo termine.

**Razionale di questo tudio multicentrico prospettico:**

Abbiamo ipotizzato l’esistenza dei diversi fenotipi di malattia da reflusso gastroesofageo non erosiva (NERD, RH, FH) nella popolazione pediatrica, e vorremmo documentarla su larga scala. Inoltre, poiché ogni sottogruppo è caratterizzato da differenti meccanismi patogenetici, abbiamo ipotizzato che i pazienti di ciascun sottogruppo potrebbero rispondere diversamente agli interventi terapeutici. Pertanto, un’appropriata classificazione di questi fenotipi è essenziale per guidare le scelte terapeutiche.

**Obiettivo primario:**

Valutare la prevalenza dei sottogruppi di malattia da reflusso non erosiva secondo i criteri di Roma IV (NERD, RH, FH) in un ampio gruppo di pazienti pediatrici con una endoscopia negativa per esofagite erosiva (assenza di breaks/erosioni visibili endoscopicamente nella mucosa esofagea) e che eseguiranno una pH- impedenzometria fuori terapia, per persistenza dei sintomi nonostante una terapia con inibitori di pompa protonica (per 2-4 settimane)

**Obiettivo secondario:**

Valutare la persistenza dei sintomi e la risposta ai vari trattamenti in ogni sottogruppo, a 3, 6 e 12 mesi di follow up.

**TUTOR:** Prof.ssa Licia Pensabene

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Valutazione del ruolo del trasportatore intestinale del glucosio SGLT-1 e della disfunzione della barriera intestinale nella patogenesi della steatosi e della fibrosi epatica

**TEMA DI RICERCA:** La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è un problema di salute pubblica con una crescente diffusione mondiale gravata da una elevata morbidità e mortalità per cause epatiche ed extra-epatiche. Nonostante le numerose ricerche la sua patogenesi non è stata ancora del tutto chiarita, ed è pertanto necessario identificare nuovi potenziali fattori patogenetici per poter attuare delle strategie terapeutiche mirate.

Un aumento dell’assorbimento intestinale del glucosio introdotto con gli alimenti mediato dal trasportatore SGLT-1 è coinvolto nella patogenesi della steatosi epatica con meccanismi non ancora noti. Elevati livelli di glucosio possono alterare l’integrità della barriera intestinale e causare danno cellulare attivando lo stress del

reticolo endoplasmatico (ER stress), una cascata di eventi intracellulari, scatenata dall’accumulo di proteine mal ripiegate nel RE, che attiva segnali pro-infiammatori e infine pro-apoptotici. Gli obiettivi di questa ricerca clinica e traslazionale sono: 1) valutare si i soggetti con steatosi epatica e ancor di più quelli con forme di danno epatico avanzato (fibrosi epatica) hanno aumentati livelli duodenali di SGLT-1 parallelamente ad una attivazione dell’ER stress e un’alterazione della barriera intestinale; 2) esplorare il ruolo dell’ER stress nel danno mucosale indotto dall’iperglicemia; 3) valutare se l’inibizione di SGLT-1 possa promuovere l’integrità della mucosa duodenale nei soggetti con steatosi epatica. I risultati di questa ricerca potranno essere utili per supportare l’utilizzo di strategie capaci di inibire l’assorbimento intestinale del glucosio mediante SGLT-1 e/o l’attivazione dell’ER stress nella mucosa intestinale per il trattamento e la prevenzione della NAFLD.

**TUTOR:** Prof.ssa Teresa Vanessa Fiorentino

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Caratterizzazione patofisiologica e molecolare di un nuovo gene candidato per il diabete: INSL3

**TEMA DI RICERCA:** L’analisi dell'architettura genetica delle famiglie con diabete autosomico dominante ha permesso negli anni di rivelare informazioni su nuovi meccanismi che controllano l'omeostasi del glucosio ed è, pertanto, di fondamentale importanza. Abbiamo identificato la mutazione p.R4H di INSL3 (peptide insulino-simile 3) segregante con diabete a esordio precoce in un albero genealogico. INSL3 è un ormone gonadico con effetti ben caratterizzati sulla fisiologia riproduttiva e, recentemente, sono state dimostrate le sue funzioni anaboliche nel muscolo scheletrico. La mutazione p.R4H cade nel dominio del peptide segnale che indirizza INSL3 verso la via secretoria; pertanto, la nostra ipotesi è che una disregolazione geneticamente determinata della secrezione di INSL3 possa causare anomalie nel metabolismo del glucosio influenzando le reazioni anaboliche del muscolo scheletrico e la risposta all'azione dell'insulina. Utilizzando un modello cellulare, abbiamo osservato che la mutazione p.R4H influenza la secrezione di INSL3 e miriamo a caratterizzare le vie di trasporto di INSL3 wild-type e mutante. Il dottorando dovrà studiare i parametri biochimici e clinici di una popolazione di volontari non diabetici, per metterli in relazione con i livelli circolanti di INSL3. L’obiettivo principale è verificare l’associazione con la composizione corporea, con gli indici di sensibilità insulinica, e caratterizzare l'asse ormonale ipofisi/gonadi. Inoltre, il dottorando dovrà studiare gli effetti esercitati da INSL3 sulla via di segnalazione dell'insulina in diversi modelli cellulari di insulino-resistenza, incluse le cellule muscolari C2C12, una linea insulino-responsiva in cui è stato dimostrato che INSL3 promuove l'ipertrofia attraverso la via Akt/mTOR/S6. I risultati ottenuti da questo studio permetteranno di chiarire aspetti ancora ignoti sull’eziologia del diabete, forniranno nuovi target farmacologici per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici, e consentiranno di aggiungere, in tempi brevi, INSL3 all'elenco dei geni causali del diabete monogenico, fornendo così test genetici informativi e consulenza per i pazienti affetti da forme familiari di diabete monogenico e per i loro familiari.

**TUTOR:** Prof.ssa Gaia Chiara Mannino

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Valutazione di nuovi marcatori circolanti e tissutali nello scompenso cardiaco e correlazione con gli aspetti clinico-strumentali e con l’utilizzo di nuovi trattamenti farmacologici.

**TEMA DI RICERCA**: Lo Scompenso Cardiaco (SC) è una patologia cronica e progressiva che rappresenta il risultato finale dei processi di rimodellamento miocardico che portano alla riduzione della contrattilità cardiaca. Nello SC l’aumento del tono simpatico e delle citochine proinfiammatorie induce uno stato procoagulante con disfunzione endoteliale e attivazione piastrinica, oltre che aumento dello stress ossidativo. Alla luce dei meccanismi fisiopatologici, lo scopo di questo progetto sarà quello di valutare nuovi biomarcatori dello SC, quali endocano, proteoglicano solubile, secreto principalmente dalle cellule endoteliali e marinobufagenina, uno steroide cardiotonico, oltre che i biomarcatori di stress ossidativo (Nox-2, 8-isoprostano), attivazione piastrinica (Gliproteina VI, sP-selectina) e citochine proinfiammatorie, sia in vivo (modelli murini), che su uomo. Il dosaggio dei suddetti biomarcatori avverrà su tessuti, per quanto riguarda i modelli animale, e liquidi bioumorali, per quanto attiene l’uomo, sia per mezzo Western Blot che ELISA. Nell’uomo, i dosaggi dei nuovi biomarcatori nello scompenso cardiaco verranno correlate con gli aspetti clinico e strumentali, quali le valutazioni della stiffness arteriosa, disfunzione endoteliale, misurazioni ecocardiografiche. Il successivo step del presente progetto di ricerca sarà quello di valutare l’effetto sui parametri clinici e bioumorali dei nuovi trattamenti farmacologici dello SC quali sacubitril/valsartan, antagonista del recettore della Neprilisina e del recettore dell’angiotensina 2, gliflozine, vericiguat e finerenone, che hanno dimostrato di possedere proprietà farmacologiche peculiari nella gestione delle complicanze cardiache e renali incidendo positivamente sulla prognosi clinica, e come variano al follow-up questi nuovi biomarcatori dello SC, lo stress ossidativo e l’attivazione piastrinica e gli altri che saranno identificati. Per quanto riguarda l’uomo, i dosaggi al follow-up dei biomarcatori verranno correlati con il possibile miglioramento dei parametri clinici e strumentali.

**TUTOR:** Prof.ssa Angela Sciacqua

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** La malattia venosa cronica nei professionisti della salute: prevalenza, severità, progressione e propensione al trattamento e alla prevenzione”

**TEMA DI RICERCA:** La malattia venosa cronica (MVC) rappresenta una delle patologie vascolari più comuni e trascurate, con un impatto significativo sulla qualità della vita, sulla produttività lavorativa e sulla spesa sanitaria. Tra i fattori di rischio noti, l’immobilità prolungata, la stazione eretta mantenuta per molte ore e le sollecitazioni meccaniche continue sugli arti inferiori giocano un ruolo determinante. Queste condizioni si riscontrano frequentemente tra i professionisti della salute, come medici, infermieri, operatori socio-sanitari e tecnici sanitari, che svolgono mansioni fisicamente impegnative e spesso in ambienti ad alta pressione. Nonostante ciò, la letteratura scientifica ha finora prestato scarsa attenzione all’epidemiologia e alle caratteristiche cliniche della MVC all’interno di queste categorie professionali. Il presente progetto di ricerca si propone di indagare in maniera sistematica la prevalenza della malattia venosa cronica tra gli operatori sanitari, analizzandone la severità secondo la classificazione CEAP, la sua progressione nel tempo e, in particolare, la propensione al trattamento e all’adozione di misure preventive. Si intende inoltre esplorare il grado di consapevolezza del rischio vascolare e i comportamenti di cura personale messi in atto da soggetti professionalmente dedicati alla cura degli altri, ma spesso poco attenti alla propria salute. I risultati attesi potranno contribuire a colmare un gap conoscitivo rilevante, fornendo evidenze utili per lo sviluppo di programmi di prevenzione vascolare personalizzati, orientati alla promozione del benessere e alla riduzione del rischio occupazionale all’interno dei contesti sanitari. Tale approccio potrebbe favorire un cambio di paradigma nella gestione della salute degli operatori, promuovendo un modello integrato e sostenibile di prevenzione secondaria e medicina del lavoro.

**TUTOR:** Prof. Raffaele Serra

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Effetto dell'acido bempedoico sulla funzione endoteliale.

**TEMA DI RICERCA:** L'acido bempedoico è stato recentemente approvato dall’Associazione italiana del farmaco (AIFA) per il trattamento delle dislipidemie. Agisce a monte dell’enzima HMG-CoA reduttasi, inibisce la biosintesi del colesterolo endogeno, aumenta l'espressione del recettore delle LDL, e attiva AMPK, con conseguente riduzione del colesterolo LDL circolante. AMPK è un attivatore di eNOS, enzima fondamentale per la vasodilatazione, in quanto produce ossido nitrico (NO). Tuttavia, non è noto se l'acido bempedoico sia in grado di promuovere la funzione endoteliale attraverso l'attivazione di eNOS. Il dottorando dovrà studiare i parametri biochimici, clinici e strumentali di una popolazione di volontari affetti da dislipidemia, sottoposti a screening accurati prima e dopo l’inizio del trattamento (30 giorni) con acido bempedoico. L’obiettivo principale è verificare la variazione della vasodilatazione endotelio-dipendente e metterla in relazione con il profilo lipidico. Inoltre, il dottorando dovrà caratterizzare gli effetti dell'acido bempedoico in un modello in vitro di endotelio vascolare, esaminando lo stato di attivazione di AMPK, del suo substrato principale ACC, e di eNOS in risposta a concentrazioni crescenti di acido bempedoico (10, 25, 50 e 100 μM). Il silenziamento con tecniche specifiche verrà utilizzato per verificare se la down-regolazione delle subunità regolatrici di AMPK (β1/β2) alteri la cascata di segnalazione indotta dall’acido bempedoico e l’attivazione di eNOS. L'attività di eNOS sarà valutata mediante misurazione della formazione di L-[14C]-citrullina da L-[14C]-arginina, e dei livelli di cGMP. L’ipotesi su cui è basato il progetto è che l'acido bempedoico eserciti azioni benefiche sul sistema endoteliale indipendentemente dal suo effetto ipolipemizzante, e i risultati produrranno evidenze sui meccanismi molecolari coinvolti, permettendo in futuro lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche e preventive per il rischio cardiovascolare.

**TUTOR:** Prof. Francesco Andreozzi

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Analisi della composizione delle Lipid Droplets e del loro traffico intra- e intercellulare mediante spettroscopia Raman in modelli cellulari umani patologici

**TEMA DI RICERCA**: Le lipid droplets (LDs), o goccioline lipidiche, sono organelli intracellulari ubiquitari nelle cellule eucariotiche. Strutturalmente, le LDs sono costituite da un core idrofobico formato da lipidi neutri - principalmente triacilgliceroli ed esteri del colesterolo - circondato da un monostrato di fosfolipidi. Su questo monolayer si ancorano numerose proteine specifiche, coinvolte nella regolazione del metabolismo lipidico e nella comunicazione con altri compartimenti cellulari. Le LDs si trovano sia nel citoplasma che all'interno del nucleo. Dal punto di vista funzionale, le LDs svolgono ruoli eterogenei che riflettono la complessità delle funzioni cellulari nelle diverse tipologie di cellule. Tra le loro principali funzioni fisiologiche si annoverano la riserva di energia, la protezione contro la perossidazione lipidica e l'attività antiossidante. Tuttavia, è sempre più evidente il loro coinvolgimento attivo anche in contesti patologici. Numerosi studi, infatti, hanno dimostrato che l'accumulo di LDs può essere indicativo di stati patologici specifici. In ambito oncologico, ad esempio, un aumento del contenuto lipidico intracellulare è stato associato ad una maggiore aggressività tumorale e ad una ridotta risposta alle terapie. Inoltre, la presenza eccessiva di LDs è stata correlata con condizioni patologiche definite, come la steatosi epatica associata a disfunzioni metaboliche (MAFLD) e con malattie neurodegenerative croniche come l’Alzheimer, suggerendo un loro potenziale ruolo patogenetico. Tutte queste diverse funzioni hanno fatto delle LDs uno degli organelli cellulari di maggiore interesse scientifico al punto che diversi scienziati hanno denominato questo decennio come l'"Era Molecolare delle Lipid Droplets". Nonostante la conoscenza acquisita ad oggi, resta ancora molto da comprendere sul ruolo funzionale ed attivo che le LDs hanno di modulare il microambiente. Tra le domande che ad oggi meritano di trovare una risposta vi sono:

- Il contenuto delle LDs cambia in funzione dello stato fisiologico/patologico? Ed il loro proteoma?

- In che modo e quali molecole lipidiche possono essere scambiate tra due diverse LDs e quali tra LDs e mitocondri?

- Possono intere LDs essere scambiate tra due cellule diverse?

Tutte queste domande sono fondamentali per riuscire a meglio definire il confine tra stato fisiologico e patologico così come riuscire a definire eventuali nuovi target terapeutici.

Per far ciò è però necessario utilizzare tecnologie innovative in grado di ottenere informazioni ad altissima specificità (single molecule) mantenendo al contempo i campioni biologici in condizioni fisiologiche così da evitare eventuali artefatti indotti dalla metodica o dall'operatore stesso.

**Obiettivo del Progetto**

Il presente progetto si propone di indagare il ruolo della composizione lipidica delle LDs - in particolare il rapporto tra colesterolo e triacilgliceroli, nonché la distribuzione dei diversi acidi grassi - e la dinamica dello scambio di molecole lipidiche sia a livello intracellulare che intercellulare, come potenziali marcatori predittivi di stati patologici complessi. L’intero studio sarà condotto attraverso l’impiego di tecniche di imaging avanzate, tra cui la spettroscopia microRaman, la spettroscopia Raman stimolata (Stimulated Raman Scattering, SRS), entrambe combinate con sonde lipidiche contenenti isotopi stabili del deuterio (D), e la microscopia confocale a fluorescenza. Queste metodologie consentiranno un'analisi non invasiva e ad alta risoluzione spaziale della composizione e del comportamento delle LDs in modelli cellulari umani di patologie croniche. Comprendere se e come variazioni nella composizione lipidica e negli scambi molecolari delle LDs siano associati a specifici fenotipi patologici potrà fornire nuove chiavi di lettura dei meccanismi cellulari alla base di numerose malattie. Inoltre, tali conoscenze potrebbero aprire prospettive terapeutiche innovative, identificando le LDs come potenziali bersagli per interventi farmacologici in patologie dove esse svolgono un ruolo centrale.

**Metodi**

Tutti gli esperimenti saranno condotti su modelli cellulari in vitro, sia in 2D che in 3D, utilizzando diverse linee di cellule umane, tra cui epatociti, cellule tumorali e neuronali. Le cellule verranno incubate con sonde lipidiche deuterate fino alla loro completa incorporazione. L’incorporazione, la localizzazione e il metabolismo di tali sonde saranno analizzati mediante spettroscopia Raman e microscopia SRS. Questo approccio permetterà di valutare quantitativamente e qualitativamente le LDs, in termini di numero, dimensione, distribuzione intracellulare e composizione biochimica. Inoltre, eventuali trasferimenti di molecole lipidiche tra cellule saranno studiati mediante sistemi di co-coltura, in cui una popolazione cellulare sarà marcata con sonde deuterate, mentre l’altra ne sarà priva.

**TUTOR:** Prof. Luca Tirinato

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Identificazioni di molecole naturali con effetto anti lipidico per la messa a punto di una terapia antitumorale adiuvante la radioterapia

**TEMA DI RICERCA:** **Background**

La radioterapia è una tecnica terapeutica locale, non invasiva e indolore che mira a distruggere le cellule tumorali attraverso radiazioni ad alta energia note come radiazioni ionizzanti. Si stima che circa il 60% dei pazienti oncologici riceva almeno un ciclo di radioterapia durante il loro percorso di cura. La radioterapia utilizza radiazioni ionizzanti (quali raggi X, raggi gamma, oppure fasci di particelle come protoni e ioni) per danneggiare il DNA delle cellule tumorali, inducendo principalmente rotture su entrambi i filamenti della catena del DNA (double strand breaks, DSB). Purtroppo, a volte l’efficacia di questa terapia non è quella attesa poiché le cellule tumorali sviluppano dei meccanismi di radioresistenza. Tra quelli maggiormente caratterizzati rientrano una migliore efficienza dei meccanismi di riparazione del DNA, alterazioni nelle vie di segnalazione (AKT e ERK), un aumento della produzione di antiossidanti (come glutatione ed enzimi antiossidanti) per ridurre il danno ossidativo e migliorare la sopravvivenza. Anche l'ipossia nel microambiente tumorale può ridurre l'efficacia della radioterapia, poiché le radiazioni ionizzanti sono meno efficaci in condizioni ipossiche. Recenti ricerche hanno indicato che l'accumulo di lipid droplets (LDs) nelle cellule tumorali sia uno dei meccanismi cellulari di radioresistenza. Nello specifico, è stato visto che le cellule tumorali di mammella, polmone, vescica, glioma e prostata aventi un alto numero di questi organelli lipidici sono contraddistinte da un aumentata radioresistenza. Riuscire quindi ad interferire con il contenuto lipidico delle LDs è ad oggi una strategia terapeutica potenzialmente rilevante nella terapia tumorale al fine di rendere suscettibili alle radiazioni ionizzanti le cellule radioresistenti.

**Obiettivo del Progetto**

L'obiettivo di questo progetto è identificare, tra le diverse molecole di derivazione naturale, studiate presso il laboratorio di Nutrigenomica, con già provati effetti antiossidanti e antilipidici, come il licopene, la frazione polifenolica del bergamotto e i fitosteroli, quella capace di inibire la sintesi e l'accumulo di LDs all'interno delle

cellule tumorali radioresistenti. Questo potrebbe permettere di mettere a punto una potenziale terapia adiuvante alla radioterapia.

**Metodi**

Il progetto sarà suddiviso in tre diverse parti, ognuna funzionale a quella successiva. Nella prima parte, si procederà allo screening dei diversi composti naturali per rilevare quale tra questi abbia il maggiore effetto nell’inibizione del contenuto intracellulare di LDs. Le molecole saranno testate su sistemi cellulari di tumori umani 2D in vitro. Le LDs saranno analizzate per numero, localizzazione e dimensione mediante microscopia

confocale a fluorescenza e spettroscopia Raman. Lo studio proseguirà, in collaborazione con il German Cancer Research Center di Heidelberg, per valutare la capacità del composto di radiosensibilizzare le cellule tumorali di polmone, mammella e glioma. Questa seconda e terza parte saranno svolte dapprima su modelli cellulari 2D e solo successivamente su strutture più complesse come sferoidi e organoidi. I modelli cellulari, pre-trattati con la molecola individuata, saranno esposti a diverse radiazioni ionizzanti quali raggi X, protoni e ioni pesanti a

differente dose. La sopravvivenza cellulare dei diversi campioni sarà poi misurata mediante saggio clonogenico effettuato tramite la colorazione con Crystal Violet. Saranno inoltre analizzati sia i principali meccanismi di detossificazione dei ROS (SOD1, SOD2 Catalasi e GPX) sia lo stato di perossidazione lipidica cellulare.

**TUTOR:** Prof. Luca Tirinato

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Lipid Droplets e Transizione Epitelio-Mesenchimale: Analisi Funzionale Mediante Spettroscopia Raman Combinata a Sistemi di Microfluidica

**TEMA DI RICERCA: Background**

Il metabolismo lipidico e un fattore chiave nella progressione del cancro, svolgendo un ruolo cruciale nell’attivare i processi metastatici. Attraverso la riprogrammazione dell’assorbimento, sintesi e degradazione dei lipidi, le cellule tumorali acquisiscono la flessibilita metabolica necessaria per sostenere una rapida proliferazione, migrazione e invasione. L’aumentata sintesi di acidi grassi e la β- ossidazione forniscono componenti essenziali per il rimodellamento delle membrane, la produzione di energia e l’equilibrio redox, tutti aspetti fondamentali durante la disseminazione metastatica. Le lipid droplets (LDs), in particolare, agiscono come riserve di lipidi strutturali e di segnalazione che possono essere mobilitate per soddisfare le richieste metaboliche delle cellule tumorali in microambienti dinamici e spesso ostili. Inoltre, le alterazioni del metabolismo lipidico sono strettamente associate alla transizione epitelio-mesenchimale (EMT), una fase fondamentale della metastasi. Data la sua importanza nel sostenere il fenotipo metastatico, una comprensione piu approfondita delle modificazioni delle LDs durante l’EMT e essenziale per svelare i diversi stati metabolici alla base dei processi metastatici. Le variazioni nella composizione, dimensione e distribuzione delle LDs possono riflettere o persino guidare la riprogrammazione dinamica delle cellule tumorali mentre acquisiscono proprieta invasive. Tecniche innovative e prive di marcatori, come la spettroscopia Raman, rappresentano uno strumento potente per indagare tali modificazioni in situ, offrendo informazioni biochimiche ad alta risoluzione

senza alterare l’ambiente cellulare.

**Obiettivo del Progetto**

L’obiettivo di questo progetto e indagare il ruolo funzionale delle LDs e le loro modificazioni dinamiche durante la transizione EMT. Integrando la spettroscopia Raman con avanzati sistemi microfluidici, si cerchera di monitorare in tempo reale la composizione, la distribuzione e il comportamento delle LDs in condizioni controllate e fisiologicamente rilevanti. Questo approccio combinato permettera di seguire le variazioni biochimiche a livello della singola cellula durante il processo di EMT, offrendo una comprensione senza precedenti di come le LDs contribuiscano alla plasticita cellulare, alla riprogrammazione metabolica e al potenziale invasivo. In ultima analisi, il progetto mira a rivelare nuovi collegamenti meccanicistici tra il metabolismo lipidico e la progressione tumorale, aprendo nuove prospettive per interventi terapeutici innovativi.

**Metodi**

In questo progetto verra adottato un approccio multidisciplinare che combina microfluidica, biologia cellulare e tecniche di imaging avanzate. In particolare, si utilizzeranno vasi microfluidici commerciali che verranno rivestiti da un monostrato di cellule endoteliali per mimare la barriera vascolare. Cellule tumorali di diverso fenotipo (epiteliale e mesenchimale) così come con differenti livelli di contenuto e composizione LDs verranno introdotte in questi canali microfluidici per studiarne la capacità di transmigrare attraverso lo strato endoteliale, un passaggio chiave nella cascata metastatica. La spettroscopia Raman e la microscopia confocale a fluorescenza saranno utilizzate congiuntamente per analizzare la composizione biochimica e la distribuzione spaziale delle LDs all'interno delle singole cellule tumorali durante e dopo la migrazione. Questo sistema consentira il monitoraggio in tempo reale e ad alta risoluzione della dinamica delle LDs in un microambiente fisiologicamente rilevante. Inoltre, verrà attentamente valutato come le differenze nella quantita e composizione molecolare delle LDs influenzino il comportamento cellulare, la capacità invasiva e l’interazione con l’endotelio. Questo approccio fornira informazioni fondamentali sul ruolo delle LDs nel facilitare la progressione metastatica e potra contribuire all’identificazione di marcatori metabolici lipidici o vulnerabilità utili per nuovi interventi terapeutici.

**TUTOR:** Prof. Luca Tirinato

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Gestione personalizzata delle infezioni gravi causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi

**TEMA DI RICERCA:** Le infezioni gravi causate da *Enterobacterales* resistenti ai carbapenemi (CRE) rappresentano un problema sempre più emergente, considerando gli alti tassi di mortalità nei pazienti con sepsi. Non sono disponibili dati sufficienti sulla prevalenza di CRE, sull'analisi clonale, sull'analisi molecolare del gene resistente (resistoma) e sul gene della virulenza (viruloma) e sugli esiti clinici/microbiologici dei pazienti infetti. Scopo di questa ricerca è sviluppare un approccio personalizzato alla gestione clinica delle infezioni gravi (sepsi, polmoniti, infezioni intra-addominali) sostenute da CRE attraverso una caratterizzazione microbiologica approfondita mediante Whole Genome Sequencing (WGS), Sequence Type Analysis (ST), resistoma, viruloma e resistenza fenotipica di CRE con particolare attenzione ai nuovi antibiotici autorizzati (come ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam e cefiderocol) unitamente alle informazioni cliniche del paziente e agli effetti della terapia antibiotica a fine trattamento. Saranno analizzati tutti gli isolati CRE clinicamente considerati come eziologia dell'infezione. Il sequenziamento del genoma consentirà di mappare l'evoluzione del resistoma e del viruloma dei ceppi clinici, per studiarne la plasticità durante il follow-up del paziente. Saranno raccolti dati su caratteristiche demografiche, comorbidità, antibiotici precedenti e attuali ed eventuali farmaci immunosoppressori, durata del ricovero ed esito (mortalità a 14, 21 e 28 giorni).

**Endpoint primario:**

Prevalenza della resistenza agli antibiotici (analisi fenotipica e genotipica) degli isolati CRE con valutazione dei pattern di suscettibilità/resistenza con particolare attenzione ai nuovi farmaci come ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam e cefiderocol.

**Endpoint secondari:**

1) Prevalenza di differenti ST, resistomi e virulomi degli isolati CRE raccolti

2) L'associazione dell'endpoint primario con fattori demografici, clinici, terapeutici

3) Fattori di rischio (microbiologici o clinici) associati a mortalità, cura clinica e

microbiologica, inclusi resistenza, resistoma e viruloma degli isolati CRE.

**TUTOR:** Prof. Alessandro Russo

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Impatto delle nuove terapie farmacologiche sulla qualità di vita e sull'aspetto funzionale in pazienti anziani affetti da scompenso cardiaco cronico e BPCO

**TEMA DI RICERCA:** La popolazione geriatrica rappresenta un segmento demografico in continua espansione, caratterizzato da un crescente burden di comorbidità che impattano significativamente sulla qualità di vita e sull’ autonomia funzionale. Lo scompenso cardiaco cronico (SC) e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) rappresentano condizioni paradigmatiche nell’anziano, creando sfide assistenziali significative. La valutazione dell'impatto delle nuove terapie non può prescindere da un approccio multidimensionale che consideri non solo gli outcome clinici tradizionali, ma anche aspetti funzionali correlati alla qualità di vita. Lo scopo del progetto sarà quello di valutare come l’ottimizzazione della terapia medica possa migliorare gli outcomes cognitivo-funzionali e la qualità di vita e come questi siano correlati ai dati bioumorali nel paziente anziano affetto da SC e BPCO. A tale fine i pazienti arruolati saranno sottoposti al basale e al follow-up, a valutazione clinica, laboratoristica e a Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMG), gold standard per una valutazione cognitiva e funzionale del paziente anziano. Nei domini della VMG rientrano: Mini-Mental State Examination (MMSE), per identificare precocemente deficit cognitivi; Geriatric Depression Scale (GDS), per valutare il tono dell’umore; valutazione funzionale attraverso le Activities of Daily Living (ADL) e le Instrumental Activities of Daily Living (IADL) per cogliere informazioni cruciali sull'autonomia del paziente e sulla sua capacità di gestire le attività quotidiane nonchè le proprie terapie farmacologiche; Mini Nutritional Assessment (MNA) per valutare lo stato nutrizionale, spesso compromesso nel paziente anziano multimorbidico; Short Physical Performance Battery (SPPB), per valutare la performance fisica. Parallelamente verranno effettuati il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) e il COPD Assessment Test (CAT), strumenti validati per la valutazione della qualità di vita nei pazienti affetti da SC e BPCO rispettivamente. Successivamente le variazioni dei test effettuati saranno correlate con i parametri clinici e bioumorali rilevati. Le evidenze emergenti suggeriscono che l'approccio multidimensionale, supportato da strumenti di valutazione validati, rappresenta la chiave per ottimizzare i benefici delle nuove terapie farmacologiche nella popolazione anziana con SC e BPCO, traducendo l'innovazione terapeutica in outcomes clinicamente significativi per miglioramento

della qualità di vita.

**TUTOR:** Prof.ssa Angela Sciacqua

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Aderenza alle misure di prevenzione e controllo delle infezioni tra gli operatori sanitari per contrastare il *burden* di infezioni correlate all’assistenza e antimicrobico resistenza

**TEMA DI RICERCA:** Le infezioni correlate all'assistenza (ICA) e le infezioni causate da patogeni resistenti agli antimicrobici (AMR) rappresentano un significativo onere clinico ed economico per i sistemi sanitari di tutto il mondo. In Italia, queste problematiche sono riconosciute come criticità di salute pubblica e considerate prioritarie a livello nazionale. Tra le strategie più efficaci ed economicamente vantaggiose per ridurre le ICA vi è l'aderenza alle misure di prevenzione e controllo delle infezioni (PCI).

Tuttavia, garantire il rispetto costante dei protocolli IPC tra gli operatori sanitari rimane una sfida persistente per i sistemi sanitari. Per supportare una migliore implementazione di tali misure, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sviluppato diversi strumenti di PCI basati su strategie multimodali che promuovono le migliori pratiche attraverso un potenziamento della cultura della sicurezza e il supporto organizzativo.

Pertanto, questo progetto mira a indagare l'aderenza degli operatori sanitari alle misure PCI e a identificarne i potenziali fattori predittivi. Un ulteriore obiettivo è valutare la fattibilità e l'impatto di interventi multimodali progettati per migliorare l'aderenza alle misure di PCI tra gli operatori sanitari. I risultati offriranno spunti preziosi alle autorità di sanità pubblica e ai decisori politici, supportando decisioni basate sull'evidenza e la definizione delle priorità degli interventi a livello locale, regionale e nazionale per migliorare la conformità ai protocolli di PCI negli ambienti sanitari.

**TUTOR:** Prof.ssa Aida Bianco

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

**TITOLO:** Promozione di stili di vita per la salute e la longevità

**TEMA DI RICERCA:** L’aspettativa di vita è aumentata di tre decenni dalla metà del ventesimo secolo. Tuttavia, non è seguito un sovrapponibile aumento dei livelli di salute che, al contrario, è ostacolato dalla pandemia di malattie croniche che affligge una popolazione sempre più anziana. L’accrescimento della qualità della vita in questo gruppo di popolazione è una sfida riconosciuta che richiede di dare priorità alla longevità in assenza di malattia. Per il sistema sanitario il cambiamento degli stili di vita rappresenta una sfida complessa, a causa della sua natura multifattoriale (individuale, sociale e ambientale), e richiede un’azione intersettoriale e multilivello per poter essere efficace e duratura. In Italia, la promozione di stili di vita salutari è un obiettivo del Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025, in cui viene ribadita l’importanza di una corretta comunicazione da parte degli operatori sanitari nei confronti dei cittadini. Gli operatori sanitari, infatti, che esercitano nei vari contesti di vita e lavoro hanno l’opportunità di sensibilizzare la popolazione e di promuovere un cambiamento in direzione della salute. È, pertanto, necessario costruire un approccio multidimensionale di salute pubblica, potenziato dalla moderna tecnologia “anti-senescenza”, che preveda strategie orientate a colmare il divario tra mantenimento della salute e aspettativa di vita per garantire un futuro di benessere per tutti a livello globale. Esistono prove che dimostrano come alcuni stili di vita, come il fumo e la sedentarietà, siano più dannosi di altri. Concentrarsi su abitudini di vita specifiche, potrebbe avere un impatto maggiore rispetto a costose strategie che affrontano numerosi fattori di rischio. Per sviluppare e implementare un cambiamento comportamentale significativo, è necessario stabilire modalità innovative per comprendere la complessità dei fattori comportamentali, le loro interrelazioni dinamiche e come questi influenzano la salute pubblica. I dati ad oggi disponibili pongono l’enfasi sulla necessità di informare gli interventi disegnati con l’obiettivo di modificare i comportamenti. Le attività di ricerca prenderanno in considerazione gli stili di vita che possono avere un impatto sull'aspettativa di vita e la longevità, in particolare fumo di tabacco e il tempo trascorso inattivi. Specifica attenzione sarà posta nel delineare il punto di vista degli operatori sanitari, atteso il ruolo cruciale che possono svolgere nel garantire un miglior accesso alle informazioni e nel promuovere lo sviluppo delle competenze di salute, elementi chiave nell’incrementare la possibilità di compiere scelte salutari da parte della popolazione. Attraverso tali azioni, sarà possibile perseguire un maggiore livello di benessere comunitario e, al tempo stesso, contribuire al contrasto delle patologie evitabili in modo sostenibile ed efficace.

**TUTOR:** Prof.ssa Aida Bianco

**CO-TUTOR:**

**DOTTORANDO/A:**

# PER OGNI DOTTORATO INDICARE QUALI SONO I CORSI DA SEGUIRE PER OGNI CORSO:

# I ANNO

# • CODICE:

# TITOLO: ASPETTI MOLECOLARI, FISIOPATOLOGICI E BIOUMORALI DELLE PRINCIPALI MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE E INFIAMMATORIE (CARDIOVASCOLARI E METABOLICHE) AGING CORRELATE

# DOCENTE: Prof.ssa Angela Sciacqua

# CFU: 2

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: I

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE: (MED/49)

# TITOLO: IL PERCORSO DI UNA PUBBLICAZIONE SCIENTIFICA

# DOCENTE: Prof.ssa Marta Letizia Hribal

# CFU: 5

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: I

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE: (MED/09)

# TITOLO: RUOLO DELL’APPARATO GASTRO-ENTERICO NELLE PATOLOGIE CARDIO-METABOLICHE: DALLA PATOGENESI ALLE APPLICAZIONI TERAPEUTICHE

# DOCENTE: Prof.ssa Vanessa Fiorentino

# CFU: 0,5

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: I

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE: (MED/49)

# TITOLO: RICERCA DI BASE E CLINICA PER SVILUPPARE UNA TERAPIA PER L’OSTEOSARCOPENIA

# DOCENTE: Prof.ssa Tiziana Montalcini

# CFU: 1

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: I

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE: (MED/49)

# TITOLO: STATISTICA BIOMEDICA

# DOCENTE: Prof. Gianfranco Di Gennaro

# CFU: 1

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: I

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE:

# TITOLO: LA RICERCA APPLICATA ALLA MEDICINA PREDITTIVA E DI PRECISIONE NELLA PATOLOGIA CERVICO-MAXILLO-FACCIALE

# DOCENTE: Prof.ssa Maria Giulia Cristofaro

# CFU: 1

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: I

# SEMESTRE:

# CODICE: :Da definire

# • CODICE: (MED/42)

# TITOLO: METODOLOGIE DELLA RICERCA DI SANITÀ PUBBLICA: EVIDENCE-BASED PUBLIC HEALTH

# DOCENTE: Prof.ssa Aida Bianco

# CFU: 0,5

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: I

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# Il ANNO

# • CODICE: CV\_ALL- (MED/49)

# TITOLO: STATISTICA BIOMEDICA

# DOCENTE: Prof. Gianfranco Di Gennaro

# CFU: 1

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: II

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# III ANNO

# • CODICE: (MED/22)

# TITOLO: LA MEDICINA DI PRECISIONE NELLE MALATTIE VASCOLARI

# DOCENTE: Prof Raffaele Serra

# CFU: 1

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: III

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE:

# TITOLO: ASPETTI MOLECOLARI, FISIOPATOLOGICI E BIOUMORALI DELLE PRINCIPALI MALATTIE CRONICO-DEGENERATIVE E INFIAMMATORIE (CARDIOVASCOLARI E METABOLICHE) AGING CORRELATE

# DOCENTE: Prof.ssa Angela Sciacqua

# CFU: 2

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: III

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE: (MED/49)

# TITOLO: IL PERCORSO DI UNA PUBBLICAZIONE SCIENTIFICA

# DOCENTE: Prof.ssa Marta Letizia Hribal

# CFU: 5

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: III

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE: (MED/09)

# TITOLO: PRECISION MEDICINE: THE CASE OF SEX-RELATED DIFFERENCES IN DEVELOPMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN SUBJECTS WITH PREDIABETES AND TYPE 2 DIABETES

# DOCENTE: Prof.ssa Elena Succurro

# CFU: 1

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: III

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE: (MED/09)

# TITOLO: UTILIZZO TEORICO E PRATICO DEI SOFTWARE PER L’ANALISI GENETICA ASSOCIATIVA SU LARGA SCALA

# DOCENTE: Prof. Francesco Andreozzi-Dott.ssa Gaia Chiara Mannino

# CFU: 3

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: III

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE:

# TITOLO: ALIMENTI FUNZIONALI E NUTRACEUTICI

# DOCENTE: Prof. ssa Tiziana Montalcini

# CFU: 1

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: III

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# • CODICE: (MED/42)

# TITOLO: “IMPLEMENTATION SCIENCE”: INDIVIDUARE FACILITATORI E BARRIERE ALL’ADOZIONE DI INNOVAZIONI CLINICHE BASATE SULL’EVIDENZA NELLA PRATICA CLINICA

# DOCENTE: Prof.ssa Aida Bianco

# CFU: 0,5

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO] ANNO: I

# ANNO: III

# SEMESTRE:

# DATE:

# • CODICE: (MED/49)

# TITOLO: STATISTICA BIOMEDICA

# DOCENTE: Prof. Gianfranco Di Gennaro

# CFU: 1

# SYLLABUS [FILE PDF CONTENENTE ANCHE IL PERIODO DI SVOLGIMENTO]

# ANNO: III

# SEMESTRE:

# DATE: Da definire

# Altre attività didattiche (seminari, attività di laboratorio e di ricerca, formazione interdisciplinare, multidisciplinare e transdisciplinare, journal club)

# 1. FROM BENCH TO BEDSIDE. PCSK9, UN ESEMPIO DI SUCCESSO

# 2. ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP: BUONE PRATICHE PER IL PERSONALE SANITARIO IN UN CONTESTO DI SALUTE INTEGRATA ONE HEALTH

# DOCENTE: Prof.ssa Aida Bianco,

# CFU: 1,

# ANNO:

# SEMESTRE:

# DATE:

# 3. MODELLI SPERIMENTALI PER GLI STUDI NUTRIZIONALI: LE COLTURE CELLULARI

# 4. MODELLI CELLULARI PER LO STUDIO DELLA SARCOPENIA (GRUPPI DI 4 DOTTORANDI MAX; MAX 8 DOTTORANTI/ANNO) DOCENTE PROF.SSA TIZIANA MONTALCINI

# 5. ADVANCED ENGLISH COURSE FOR PHD STUDENTS: LEVEL A “BASIC” (L-LIN/12)

# 6. ADVANCED ENGLISH COURSE FOR PHD STUDENTS: LEVEL B “ADVANCED” (L-LIN/12)

# 7. ETICA E LEGISLAZIONE SANITARIA

# 8. ROLE OF MILD INFLAMMATION IN THE APPEARANCE AND PROGRESSION OF CARDIO-METABOLIC DISEASES (JOURNAL CLUB)