

Programma per Assegno di Ricerca **Autofinanziato** –2024

Durata: 12 mesi prorogabili/rinnovabili

Tutor: Prof.ssa Miriam Capri

Titolo: **Biomarcatori della Malattia Carotidea e Comorbidità**

Title: Biomarkers of Carotid Artery Disease and Comorbidities

Fondi: PNRR-PE8-AGEING_AGE.IT

Introduzione

Oggi le sfide e conseguenze dell'invecchiamento umano sono oggetto di un PIANO NAZIONALE di RIPRESA e RESILIENZA (PE8) che vuole mettere in atto un programma scientifico, socio-demografico, sanitario ed economico per identificare strategie che contrastino gli effetti di disabilità e di sviluppo di patologie croniche sempre più caratterizzanti il processo di invecchiamento che si associa contemporaneamente ad un aumento dell'aspettativa di vita grazie al perfezionamento dell'approccio terapeutico.

L'invecchiamento è un processo fisiologico complesso e multifattoriale caratterizzato da un progressivo accumulo di danni non riparati nelle cellule e nei tessuti con conseguente perdita o alterazioni delle funzioni molecolari, cellulari e sistemiche. Questa condizione diventa fattore di rischio per lo sviluppo di patologie età-associate, sviluppo di comorbidità con condizione di fragilità e necessità di sostegno e cura con personale "care givers".

In questo ambito lo studio di biomarcatori circolanti nel sangue periferico, sia in forma di molecole di natura pro/anti infiammatoria, sia di natura epigenetica (microRNAs circolanti, metilazione di specifiche CpG nel genoma umano, etc) permette di poter identificare "firme molecolari" che possano essere utilizzate sia per identificare precocemente patologie sia per monitorare le condizioni di salute e quindi intervenire in modo tempestivo.

Con questo progetto PNRR-PE8 si intende studiare una casistica diversificata di campioni biologici provenienti da soggetti che abbiano sviluppato patologie croniche quali patologia carotidea, malattia renale cronica, sindrome di fragilità nell'ambito dello spoke 3- (PE8: Age.it) che vede coinvolti importanti Università Italiane quali, Bologna, La Cattolica, Firenze, Salerno, Napoli, Padova, Vita Salute San Raffaele e Istituti IRCCS-Neuromed e con direzione dell'INRCA di Ancona.

Lo studio di una serie di molecole, quali citochine pro-anti-infiammatorie e microRNAs circolanti permetterà di identificare un indice infiammatorio sistemico che si associ alle diverse patologie e in presenza di comorbidità.

In particolare, nella patologia carotidea si potranno valutare le differenze in pazienti con comorbidità (per es. malattia renale cronica), monitorati per l'occlusione carotidea con l'obiettivo finale di identificare firme molecolari associate alla progressiva occlusione carotidea, possibilmente con valore predittivo. Questa popolazione verrà infatti confrontata con una popolazione che è stata sottoposta a endoarterectomia della carotide (fenotipo estremo).

Coorte di studio

Lo studio sarà effettuato inizialmente in una casistica di campioni plasmatici provenienti da pazienti affetti da patologia carotidea associata all'invecchiamento e a condizione di comorbidità, come previsto nel progetto Age.it (PNRR-PE8, Spoke 3). In pazienti monitorati per la patologia carotidea con progressiva occlusione dell'arteria si analizzeranno: miR-126-5p; miR-1271-5p; albumina; percentuale di monociti, proteina reattiva C e tre citochine recentemente emerse: IL-6, GDF8 e CXCL9. Questi marcatori verranno misurati anche in altre casistiche, per es. in pz con patologie cardiovascolari (CDVs) al fine di identificare possibili condivisioni di marcatori, in collaborazione con i partners di Age.it (spoke 3).

Attività di Formazione dell'assegnista:

Si chiede che l'assegnista abbia competenze di base di biologia molecolare e cellulare. Dovrà applicare tecniche per la determinazione di molecole da campioni di plasma/siero. L'assegnista verrà formato durante l'anno di attività di ricerca sui temi più attuali nell'ambito dell'invecchiamento umano tramite partecipazione a seminari e a corsi che il tutor sceglierà per la formazione dell'assegnista medesimo.

- L'attività di formazione dell'assegnista riguarderà gli obiettivi primari del progetto medesimo (Age.it) e prevede i seguenti punti:
- L'assegnista dovrà mantenere l'aggiornamento costante della letteratura nell'ambito "invecchiamento con morbidità e comorbidità, fragilità e biomarcatori". Questo permetterà di realizzare reviews aggiornate per la pubblicazione.
- L'assegnista dovrà acquisire tecniche per la valutazione del profilo di molecole pro/anti-infiammatorie con tecniche ELISA, sia in singolo sia in multi-tests (ELLATM). Fra le molecole si evidenziano: IL-6, GDF8, CXC9, Fibronectina, IL-10, IL-33 and sST2, etc
- L'assegnista dovrà acquisire tecniche per la valutazione del profilo e in singolo di microRNAs circolanti, in particolare con l'applicazione di droplet-digital PCR;
- L'assegnista dovrà organizzare un data base con l'inserimento e aggiornamento di tutti i dati dei pazienti arruolati nell'ambito di Age.It;
- L'assegnista dovrà partecipare al reclutamento di pazienti volontari monitorati per l'occlusione dell'arteria carotidea e l'allestimento della piccola biobanca locale;

- L'assegnista dovrà acquisire tecniche di analisi statistica sia di base, sia multivariata più complessa per la combinazione di dati ottenuti con piattaforme diverse in ambiente R e/o con software di ultima generazione.
- L'assegnista potrà partecipare a convegni nazionali/internazionali e a corsi specialistici nell'ambito della suddetta formazione.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TITOLO DEL PROGETTO: Biomarcatori dell'invecchiamento umano con Fragilità e Comorbidità			
TUTOR: Prof Miriam Capri			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE	MUR (PNRR)		
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>			
	<input checked="" type="checkbox"/> Ottenuto	<input type="checkbox"/> Da ottenere	
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>			
<p>(1)obiettivi, (2)materiali e metodi, (3) risultati/impatto attesi, (4) attività formativa e (5) di ricercadell'assegnista.</p> <p>L'invecchiamento è un processo fisiologico complesso e multifattoriale caratterizzato da un progressivo accumulo di danni non riparati nelle cellule e nei tessuti con conseguente perdita o alterazioni delle funzioni molecolari, cellulari e sistemiche. Questa condizione diventa fattore di rischio per lo sviluppo di patologie età-associate, sviluppo di comorbidità con condizione di fragilità e necessità di sostegno e cura con personale "care givers".</p> <p>In questo ambito lo studio di biomarcatori circolanti nel sangue periferico, sia in forma di molecole di natura pro/anti infiammatoria, sia di natura epigenetica (microRNAs circolanti, metilazione di specifiche CpG nel genoma umano, etc) permette di poter identificare "firme molecolari" che possano essere utilizzate sia per identificare precocemente patologie sia per monitorare le condizioni di salute e quindi intervenire in modo tempestivo.</p> <p>Con questo progetto PNRR-PE8 (Age.it)si intende studiare una casistica diversificata di campioni biologici provenienti da soggetti che abbiano sviluppato patologie croniche quali patologia carotidea, malattia renale cronica, sindrome di fragilità nell'ambito dello spoke 3- (PE8: Age.it) che vede coinvolti importanti Università Italiane quali, Bologna, La Cattolica, Firenze, Salerno, Napoli, Padova, Vita Salute San Raffaele e Istituti IRCCS-Neuromed e con direzione dell'INRCA di Ancona.</p> <p>Il progetto Age.IT, spoke 3, ha come obiettivo lo studio di una serie di molecole, quali citochine pro-anti-infiammatorie e microRNAs circolanti, e permetterà di identificare un indice infiammatorio sistemico che si associ alle diverse patologie e comorbidità. In particolare, nella patologia carotidea si potranno valutare le differenze fra soggetti anziani asintomatici e sintomatici (che hanno già subito un evento acuto, per es. di tipo cerebro-vascolare e neurologico) in presenza di malattia renale cronica o altra morbidità. Obiettivo primario è quello di confermare i risultati ottenuti precedentemente in una nuova corte di pazienti che verranno arruolati durante il progetto con</p>			



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

diverso livello di stenosi carotidea e presenza di comorbidità. Questi pazienti e verranno anche monitorati in serie temporale (T1 e T2).

Coorte di studio

Lo studio sarà effettuato su alcune casistiche di campioni plasmatici provenienti da pazienti affetti da patologie associate all'invecchiamento previste nel progetto PNRR-PE8 (Spoke 3) che includono lo stato di fragilità, le patologie cardiovascolari, la malattia renale cronica e la patologia carotidea. In pazienti monitorati per la patologia carotidea con occlusione progressiva dell'arteria si analizzeranno: miR-126-5p; miR-1271-5p; albumina; percentuale di monociti e proteina reattiva C ed una serie di citochine/molecole che verranno descritte nell'attività di formazione. Le principali tecniche che verranno applicate saranno quelle di RT-qPCR e tecniche immunoenzimatiche quali i test ELISA e tecniche con piattaforma ELLA. Per lo studio dei microRNAs circolanti si prevede l'impiego di digital droplet qPCR.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA

*(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)*

*(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)*

Si chiede che l'assegnista abbia competenze di base di biologia molecolare e cellulare. Dovrà applicare tecniche per la determinazione di molecole da campioni di plasma/siero. L'assegnista verrà formato durante l'anno di attività di ricerca sui temi più attuali nell'ambito dell'invecchiamento umano tramite partecipazione a seminari e a corsi che il tutor sceglierà per la formazione dell'assegnista medesimo. L'attività di formazione dell'assegnista riguarderà gli obiettivi primari del progetto medesimo (Age.it) e prevede i seguenti punti:

- L'assegnista dovrà mantenere l'aggiornamento costante della letteratura nell'ambito "invecchiamento con morbidità e comorbidità, fragilità e biomarcatori". Questo permetterà di realizzare *reviews* aggiornate per la pubblicazione.
- L'assegnista dovrà acquisire tecniche per la valutazione del profilo di molecole pro/anti-infiammatorie con tecniche ELISA, sia in singolo sia in multi-tests (ELLATM). Fra le molecole si evidenziano: FGF21, GDF15; NfL, sRAGE, IL-6, sIL6alpha, sgp130, GDF8, Follistatina, Activina A, Fibronectina, IL-10, IL-33 and sST2, etc
- L'assegnista dovrà acquisire tecniche per la valutazione del profilo e in singolo di microRNAs circolanti, in particolare con l'applicazione di droplet-digital PCR;
- L'assegnista dovrà organizzare un data base con l'inserimento e aggiornamento di tutti i dati dei pazienti arruolati nell'ambito di Age.It;



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

- L'assegnista dovrà partecipare al reclutamento di pazienti volontari monitorati per l'occlusione dell'arteria carotidea e l'allestimento della piccola biobanca locale;
- L'assegnista dovrà acquisire tecniche di analisi statistica sia di base, sia multivariata più complessa per la combinazione di dati ottenuti con piattaforme diverse in ambiente R e/o con software di ultima generazione.
- L'assegnista potrà partecipare a convegni nazionali/internazionali e a corsi specialistici nell'ambito della suddetta formazione.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

--

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	Prof. Stefano Salvioli
	Prof. Aurelia Santoro
	Prof. Miriam Capri
	Dr. Maria Conte

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNIATO/ N. ORE SETTIMANA (max 18 ore)
Nessuna
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.