



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

Titoli dei progetti di ricerca
***Dottorato di Ricerca in* COMPLEX SYSTEMS FOR QUANTITATIVE BIOMEDICINE**

Research Topics

PhD Programme in COMPLEX SYSTEMS FOR QUANTITATIVE BIOMEDICINE

TEMATICHE INNOVAZIONE

Referente scientifico/tutor	Titolo del progetto Requisiti	Descrizione sintetica
Raffaele Calogero, Alessandro Bertero	Innovazione nell'editing (epi)genomico CRISPR in cellule umane pluripotenti staminali: tecnologia abilitante per lo sviluppo della medicina personalizzata e rigenerativa	<u>Contesto e razionale</u> Le cellule staminali pluripotenti indotte (hiPSCs) e le tecniche CRISPR hanno rivoluzionato la biomedicina. Purtroppo, l'integrazione delle due tecnologie si è dimostrata complessa, limitandone le applicazioni. Pertanto esploreremo nuovi metodi per l'attivazione o l'inibizione genica indotta da CRISPR (CRISPRa o CRISPRi). Risultati preliminari: abbiamo sviluppato due prototipi per CRISPRa e CRISPRi, efficienti in hiPSCs e nella progenie differenziata. Questi utilizzano l'integrazione di transgeni in regioni genomiche "safe harbor", ed un metodo per reclutare attivatori/repressori trascrizionali

Innovation in CRISPR (epi)genomic editing in human pluripotent stem cells: enabling technology for the development of personalized and regenerative medicine

tramite guide a RNA modificate. Obiettivi: scopo ultimo è quello di sviluppare approcci innovativi per la modulazione della funzione cellulare in modelli hiPSCs tramite CRISPRa e/o CRISPRi di ultima generazione. Il progetto si svilupperà in tre fasi. I) Ottimizzazione di tecnologie CRISPRa e CRISPRi inducibili. II) Sviluppo di una strategia multimodale per simultanea attivazione e inibizione di geni differenti. Utilizzeremo questa strategia per il "forward programming" di hiPSCs in cellule muscolari scheletriche. III) Selezione di fattori capaci di indurre differenziamento in cardiomiociti maturi, in collaborazione con la ditta Inglese bit.bio.

Risultati attesi. Ci aspettiamo lo sviluppo di strategie che supportino la modulazione della funzione di hiPSCs tramite tecniche robuste di CRISPRa o CRISPRi inducibile. Prevediamo di dimostrarne l'applicazione multimodale e nel contesto del forward programming. Il progetto svilupperà nuove strategie per l'editing genomico in hiPSCs, fondamentali per l'innovazione tecnologica nella medicina personalizzata e rigenerativa.

Competenze. Il/la candidato/a deve avere esperienza nelle tecniche di biologia molecolare, coltura di cellule staminali umane e differenziamento. È richiesta una buona conoscenza dell'inglese scritto e parlato (livello B2 o superiore).

Background and rationale. Induced pluripotent stem cells (hiPSCs) and the CRISPR techniques have revolutionized the biomedical field. Unfortunately, the integration of the two technologies has been difficult, limiting their applications. To solve this problem, we will explore new strategies for CRISPR-induced gene activation or inhibition (CRISPRa or CRISPRi). Preliminary results: we developed two prototypes for CRISPRa and CRISPRi, which appear to be efficient in hiPSCs and in differentiated progeny. These rely on the integration of transgenes in "safe harbor" genomic regions, and on a method for recruiting transcriptional activators/repressors via modified RNA guides. Aims: the ultimate aim is to develop innovative approaches for the modulation of cellular function in hiPSCs models using latest generation CRISPRa and CRISPRi technologies. The project will be organized in three phases. I) Optimization of inducible CRISPRa and CRISPRi technologies. II) Development of a multimodal strategy allowing the up- and down-regulation of different genes simultaneously. We will use this strategy for forward programming of hiPSCs in skeletal muscle cells. III) Selection of factors capable of inducing cardiomyocyte differentiation, in collaboration with the UK company bit.bio.

Expected results. We expect to develop strategies that allow to modulate hiPSC function through the robust application of inducible CRISPRa or CRISPRi in hiPSCs. We plan to

		<p>demonstrate their potential for multimodal gene regulation and forward programming technologies. The project will develop innovative strategies for genome editing in hiPSCs, essential for technological innovation in personalized and regenerative medicine.</p> <p><u>Skills.</u> Applicants should have experience in molecular biology techniques, human stem cell culture and differentiation. A good knowledge of spoken and written English is also required (B2 level or above).</p>
<p>Enrico Giraudo, Letizia Lanzetti</p>	<p>Identificazione di TBC1D7 quale biomarcatore metabolico nei carcinomi mammari e generazione di anticorpi isoforma-specifici</p> <p>Identification of TBC1D7 as a metabolic biomarker in breast cancers and generation of isoform-specific antibodies</p>	<p><u>Contesto e rationale.</u> Il progetto è volto allo sviluppo di un biomarcatore atto a implementare la valutazione del rischio di recidiva nel carcinoma della mammella. Al fine di isolare marcatori di attività metabolica, nel nostro laboratorio è stato condotto uno screening metabolico su una famiglia di 45 geni che regolano l'attività dei recettori di membrana e dei trasportatori di nutrienti. Questa ricerca ci ha permesso di identificare un gene, TBC1D7, la cui espressione, nella sua variante più lunga, correla negativamente con la prognosi in pazienti con carcinoma mammario. Il presente progetto si prefigge un duplice scopo: (i) identificare il meccanismo di funzionamento di TBC1D7 nel potenziare la versatilità metabolica e nel favorire l'utilizzo dei lipidi per incrementare le caratteristiche aggressive delle cellule di carcinoma mammario; (ii) generare anticorpi monoclonali contro l'isoforma di TBC1D7 avente valore prognostico e standardizzarne l'utilizzo in immunostochimica ai fini di generare uno strumento utilizzabile per la caratterizzazione istologica dei carcinomi mammari. Questa linea di ricerca verrà sviluppata presso la ditta Exiris avente sede a Roma.</p> <p><u>Risultati attesi.</u> Il progetto produrrà i seguenti risultati: (i) Implementerà le conoscenze attualmente disponibili sull'utilizzo dei nutrienti, in particolare di lipidi, nei carcinomi mammari attraverso l'identificazione di un nuovo meccanismo molecolare facente capo a TBC1D7. I risultati ottenuti saranno traslati nel contesto della crescita delle cellule tumorali sia in vitro che in vivo al fine di proporre TBC1D7 quale biomarcatore di tumori ad elevata attività metabolica; (ii) Produrrà anticorpi monoclonali in grado di identificare specificamente la variante di TBC1D7 che caratterizza i tumori mammari più aggressivi per l'utilizzo in immunostochimica.</p> <p><u>Competenze.</u> Buona esperienza in biologia cellulare e analisi metaboliche; buona conoscenza della lingua inglese.</p> <p><u>Background and rationale.</u> The project aims at testing novel markers of increased metabolic activity in breast cancer to implement risk assessment. Recently, metabolic reprogramming</p>

		<p>has been shown to have prognostic value in breast cancer. We performed a metabolic screening testing 45 different genes that control trafficking of membrane receptors and nutrient transporters for their involvement in the regulation of breast cancer cell metabolism. This allowed the identification of one of them, TBC1D7, as a putative marker of metabolic reprogramming. In support, we found that high expression of the longest isoform of TBC1D7 predicts worse prognosis in breast cancer patients. Based on this background the project has a dual purpose: (i) to identify the molecular mechanism of TBC1D7 in enhancing metabolic versatility and aggressiveness of breast cancer cells; (ii) to generate monoclonal antibodies against the longest isoform of TBC1D7 and standardize their use in immunohistochemistry. This will allow the generation of tools that can be used for the histological characterization of breast cancers. This line of research will be developed thanks to an internship at Exiris, a company for antibody generation based in Rome (agreement based on a letter of intent).</p> <p><u>Expected results.</u> The project will produce the following results: (i) It will implement the knowledge currently available on the use of nutrients, in particular lipids, in breast carcinomas through the identification of a new molecular mechanism involving TBC1D7. The results obtained will be translated into the context of tumor cell growth both in vitro and in vivo to propose TBC1D7 as a biomarker of highly metabolic breast tumors; (ii) It will produce monoclonal antibodies, suitable for immunohistochemistry, against the variant of TBC1D7 that characterizes the most aggressive breast cancers.</p> <p><u>Skills.</u> Good experience in cell biology and metabolic analysis. Good knowledge of the English language.</p>
Michele De Bortoli, Marinella Clerico	<p>Microbiota Intestinale e Sclerosi Multipla (MISM): verso nuovi approcci terapeutici</p> <p>Intestinal Microbiota and Multiple Sclerosis (MISM): towards new therapeutic approaches</p>	<p><u>Contesto e razionale</u> Nei soggetti con Sclerosi Multipla (SM), un disordine del sistema nervoso centrale ad origine autoimmune, è presente una disbiosi del microbiota intestinale che sembra essere associata ad un'alterazione in senso infiammatorio del sistema immunitario.</p> <p><u>Risultati attesi.</u> Capire la rilevanza biologica di tale disbiosi definendo le popolazioni microbiche, i differenti pathways metabolici ed i metaboliti microbici correlati con l'esordio, il decorso e la terapia permetterà di identificare nuove strategie (e.g. attraverso la somministrazione di probiotici o con diete apposite) potenzialmente capaci di modulare il microbiota e di conseguenza il sistema immunitario con lo scopo di ridurre o prevenire l'attività di malattia con un approccio personalizzato.</p>

		<p><u>Competenze.</u> Il candidato dovrà essere in possesso delle seguenti caratteristiche: buona conoscenza della lingua inglese (parlato e scritto), conoscenze informatiche di base certificate, conoscenza delle principali tecniche di coltura cellulare, di biologia molecolare e di immunologia (in particolare della citometria a flusso) e di un periodo di ricerca all'estero come titolo preferenziale.</p> <p><u>Background and rationale.</u> Gut microbiota dysbiosis was observed in subjects with Multiple Sclerosis (MS), a disorder of the central nervous system of autoimmune origin, and seems to be associated with alteration of the immune system toward inflammation.</p> <p><u>Expected results.</u> The comprehension of the biological relevance of this dysbiosis through the identification of the microbial populations, the different metabolic pathways and the microbial metabolites correlated with the onset, course and therapy will allow us to identify new strategies (ie. through the administration of probiotics or with specific diets) potentially capable of modulate the microbiota and consequently the immune system with the final goal of reducing or preventing disease activity with a personalized approach.</p> <p><u>Skills.</u> The candidate should have: good knowledge of English (spoken and written), certified basic computer knowledge, knowledge of the main techniques of cell culture, molecular biology and immunology (in particular of flow cytometry) and a research period abroad as a preferential title.</p>
Caterina Guiot, Lorenzo Priano	<p>Metodi di analisi avanzata di biosegnali acquisiti in ambiente domestico per lo sviluppo sostenibile della tele-riabilitazione del soggetto fragile con disabilità motorie</p> <p>Methods for advanced analysis of bio-signals acquired in the domestic environment for the sustainable development of tele-rehabilitation of the frail subject with motor disability.</p>	<p><u>Contesto e razionale</u> La riabilitazione rappresenta una delle fasi più importanti nella gestione della disabilità causata da malattie neurologiche, anche per limitare i costi di socialità persa. Numerosi studi supportano l'ipotesi che gli exergame (allenarsi giocando), integrando compiti motori e stimolando la motivazione, siano in grado di produrre effetti molto più intensi rispetto alla riabilitazione tradizionale. In questo contesto il presente progetto si propone di sviluppare metodi di analisi avanzata dei dati forniti da sistemi di cattura del movimento di arti e postura, durante l'esecuzione di exergame in ambiente virtuale 3D. Scopo finale è fornire indici sintetici di performance motorie, anche in tempo reale, per la tele-riabilitazione della disabilità di pazienti fragili, presso il proprio domicilio.</p> <p><u>Risultati attesi.</u> L'utilizzo di un sistema di tele-riabilitazione in grado di generare analisi dei dati attendibile ed in tempo reale, potrà incrementare sensibilmente il numero di pazienti che possono beneficiare di terapie di riabilitazione continuative e servizi accessori e si configura con una soluzione innovativa e modulare finalizzata ad un'ottimizzazione dei processi sanitari, assistenziali e riabilitativi e ad una sostenibilità e riduzione dei costi.</p>

Competenze. Conoscenze ed esperienza nelle Tecniche di Analisi ed Elaborazione dati, quali tecniche di modellizzazione ed analisi quantitative, sia fisico-statistiche che informatiche. Sarà data preferenza per specifiche esperienze e conoscenze nell'elaborazione di biosegnali, nell'utilizzo di tecniche di analisi dei sistemi complessi, e per specifiche conoscenze in Matlab, C, Python, Assembler, COMSOL, Vicon, Nexus3D, OpenPose, SolidWorks, UML, SQL, Deep-Learning e Machine learning.

Background and rationale. Rehabilitation represents one of the most important phases in the management of disability caused by neurological diseases, also to limit the costs of the loss of sociality. Numerous studies support the hypothesis that exergames (training by playing), integrating motor tasks and stimulating motivation, are able to produce much more intense effects than traditional rehabilitation. In this context, this project aims to develop advanced methods of data analysis provided by systems for capturing movement of limbs and posture, during the execution of exergames in 3D virtual environments. The final aim is to provide synthetic indices of motor performance, even in real time, for the tele-rehabilitation of the disability in frail patients, at home.

Expected Results. The use of a tele-rehabilitation system capable of generating reliable and real-time data analysis, will significantly increase the number of patients who can benefit from continuous rehabilitation therapies and accessory services and it is configured as an innovative and modular solution aimed at optimizing health, care and rehabilitation processes, including sustainability and cost reduction.

Skills. Knowledge and experience in Data Analysis and Processing Techniques, such as modeling and quantitative analysis techniques, both physical-statistical and IT. Priority will be given to candidates with specific experiences and knowledge in biosignal processing, use of complex systems analysis techniques, and with specific knowledge in Matlab, C, Python, Assembler, COMSOL, Vicon, Nexus3D, OpenPose, SolidWorks, UML, SQL, Deep Learning and Machine learning.

TEMATICHE GREEN

Referente scientifico / tutor	Titolo del progetto Requisiti	Descrizione sintetica
Raffaele Calogero, Alessandro Bertero	<p>Proteine animali da cellule staminali come alternativa per ridurre l'impatto ecologico e climatico degli allevamenti</p> <p>Animal proteins from stem cells as an alternative to reduce the ecological and climate impact of animal farming</p>	<p><u>Contesto e razionale</u> Gli allevamenti animali contribuiscono al 37% delle emissioni di CO2 ed utilizzano ingenti quantità di terra fertile, fertilizzanti, ed antibiotici. Vi è urgente bisogno di soluzioni alternative e sostenibili al consumo di proteine animali da allevamento. Proponiamo di produrre proteine animali da colture cellulari con un impatto ambientale ridotto e costi contenuti. Risultati preliminari: abbiamo sviluppato una tecnologia che tramite la biologia sintetica ovvia all'utilizzo di fattori di crescita durante il differenziamento di cellule staminali pluripotenti (PSC). Con questa tecnologia abbiamo "riprogrammato" in modo deterministico PSC umane in cellule muscolari tramite l'over-espressione di MYOD1 (PMID: 28344001). Obiettivi: abbiamo ad espandere e differenziare PSCs in muscolo scheletrico senza l'utilizzo di fattori di crescita, bensì modulando l'espressione di fattori trascrizionali e/o di segnalazione. Utilizzeremo poi la conoscenza acquisita sui modelli di PSC umani in PSCs di maiale per generare carne coltivata. Metodi: utilizzeremo PSC umane per identificare i fattori intracellulari fondamentali per espanderle e mantenere la loro pluripotenza. Useremo quindi tecnologie di editing genomico per modulare l'espressione di questi geni. Infine, collaboreremo con la ditta Olandese Meatable per applicare queste conoscenze in PSC di maiale.</p>

Risultati attesi. Ci aspettiamo di identificare fattori che quando espressi ad alti livelli possano mantenere la pluripotenza delle cellule PSC in terreni di coltura privi di fattori di crescita. Ipotizziamo che le PSC umane e di maiale abbiano un comportamento simile.

Competenze. Esperienza in coltura cellulare e biologia molecolare. È richiesta una buona conoscenza dell'inglese scritto e parlato. Questo progetto richiede l'integrazione di biologia dei sistemi, biologia delle cellule staminali, genomica, ed il modellamento quantitativo della coltura di PSCs.

Background and rationale. Animal farming contributes to 37% of global CO2 emissions, and requires extensive fertile land for animal foraging as well as the intensive use of fertilizers and antibiotics. Thus, reducing animal product consumption is pivotal for a more sustainable way of living that contrasts global warming, environmental degradation, and biodiversity loss. We propose to produce animal proteins from animal cell cultures with a fraction of the environmental costs. Preliminary results: we previously provided proof of principle that synthetic biology can overcome the need for extrinsic factors during pluripotent stem cell (PSC) differentiation. Indeed, we induced overexpression of MYOD1 to reprogram PSC into muscular cells with 100% efficacy in less than two weeks (PMID: 28344001). Aims: we aim to develop an approach to expand and differentiate PSC into muscle cells without the need for exogenous growth factors. We will achieve this by modulating the expression of key transcription and/or signaling factors. We aim to apply this technology to develop a pig PSC line to generate cultured pork meat at a minimal cost. Workplan & Methods: we will use human PSC to identify the key intracellular factors to maintain pluripotency and expand PSC at minimal costs. We will then use gene editing to modulate the expression of these genes. We will finally collaborate with the Dutch company Meatable to apply this know-how to generate pig PSC lines for cultured pork production.

Expected results: We expect to identify the key intracellular mediators that when overexpressed can maintain human and pig PSC pluripotency in growth factor-deprived media.

Skills. Applicants should have experience in cell culture and molecular biology. Good knowledge of spoken and written English is also required. This project requires the integration of system biology, stem cell biology, genomics, and quantitative modeling of PSC cell culture.

<p>Luca Munaron, Deborah Chiabrando</p>	<p>Cambiamenti climatici e riduzione della disponibilità di micronutrienti negli alimenti: un approccio multi-omico per analizzare l'impatto della carenza di ferro/eme sullo sviluppo del sistema nervoso.</p> <p>Climate changes and reduction of food micronutrients availability: a multi-omics approach for analyzing the impact of iron/heme deficiency on the development of the nervous system.</p>	<p><u>Contesto e rationale</u> Tra i rischi associati al cambiamento climatico in corso vi è l'impoverimento del valore nutrizionale degli alimenti, in particolare la carenza dei micronutrienti essenziali, tra cui il ferro. La carenza di ferro ha un effetto negativo sullo sviluppo psicomotorio e sulle funzioni cognitive. La carenza di ferro è inoltre una comorbidity nella sindrome da deficit di attenzione e di iperattività e delle malattie dello spettro autistico. Questi dati suggeriscono un aumento di patologie dello sviluppo neuronale causate dalla carenza di ferro nell'organismo indotta dal cambiamento climatico. Il ferro è richiesto durante lo sviluppo per la sintesi dell'eme, un elemento cruciale per la regolazione del metabolismo energetico. Considerando l'importanza delle regolazioni metaboliche per lo sviluppo cerebrale, ipotizziamo che la carenza di ferro in gravidanza o nei primi anni di sviluppo possa causare un deficit di eme con un effetto rilevante per lo sviluppo del sistema nervoso. L'obiettivo del progetto è lo studio delle conseguenze della carenza di ferro/eme sullo sviluppo del sistema nervoso. A tal fine, saranno analizzati modelli murini preclinici in cui sarà possibile modulare i livelli di ferro/eme durante diverse fasi di sviluppo.</p> <p><u>Risultati attesi</u>. L'analisi integrata di dati di trascrittomico, proteomico e metabolomico in progenitori neuronali ed endoteliali permetteranno di definire i meccanismi molecolari con cui la carenza di ferro/eme altera lo sviluppo neuronale. I risultati di questi studi contribuiranno inoltre ad aumentare la consapevolezza degli effetti del cambiamento climatico sullo sviluppo del sistema nervoso ed identificare nuove strategie per migliorare l'efficacia degli attuali trattamenti per integrare il ferro.</p> <p><u>Competenze</u>. Il/la dottorand* dovrà possedere un'ottima conoscenza della lingua inglese, una comprovata esperienza pratica in laboratorio, in particolare con colture cellulari neuronali o endoteliali, saggi in vitro su colture cellulari e tecniche di microscopia.</p>
---	---	--

Background and rationale. The ongoing increase in atmospheric CO₂ is predicted to decrease the nutritional value of food, particularly essential micronutrients like iron. Iron-deficient conditions negatively affect psychomotor and cognitive development. Indeed, iron deficiency is a common co-morbidity of attention deficit hyperactivity and autism spectrum disorders. This evidence suggests a potential increase of neurodevelopmental diseases because of climate changes. Iron is mainly required for the synthesis of heme, a cofactor that regulates multiple aspects of energetic metabolism. Considering the relevance of metabolic regulation during neural development, iron deficiency during pregnancy or in early phases of development may induce heme deficiency with a negative impact on neurodevelopment. The PhD project aims to evaluate the impact of iron/heme deficiency on brain development. To this end, preclinical mouse models will be generated to modulate iron/heme levels in different stages of mouse embryonic development. The impact of iron/heme deficiency on neurodevelopment will be analyzed in detail in vitro and in vivo, taking advantage of omic approaches.

Expected results. Transcriptomic, proteomic and metabolomic analyses will be performed at different developmental stages in neuronal progenitors as well as in endothelial cells and other cellular components of the nervous system. The integrated analysis of omic data will allow to define specific molecular mechanisms through which iron/heme metabolism affect neurodevelopment. Results obtained during the project will also increase awareness on the consequences of climate changes on human health and will help to identify novel therapeutic targets to ameliorate the efficacy of iron fortification therapies.

Skills. Good communication skills in English; previous practical laboratory experience, particularly with neuronal or endothelial cell cultures, in vitro assays on cell cultures and microscopy techniques.

Enzo Medico,
Alberto Bardelli

L'impatto dello stile di vita, del microbiota intestinale e dell'inibizione delle vie di riparazione del DNA sull'immunosorveglianza del cancro

The impact of lifestyle and nutrition on gut microbiota, DNA damage and immunosurveillance

Contesto e razionale Solo una frazione dei pazienti con cancro del colon-retto (CRC) ottiene una risposta duratura e sperimenta un notevole beneficio clinico dopo il trattamento con blocco del checkpoint immunitario (ICB). La proposta mira a analizzare se e in che misura l'inibizione farmacologica dell'MMR, accoppiata con la genotossina colibactina associata al microbiota, possa avere un impatto genomico, trascrittomico e sull'atteggiamento immunorefrattario della maggior parte dei CRC. Valuteremo se i modelli di stile di vita promuovono la colonizzazione intestinale con specie batteriche produttrici di colibactina e faremo ulteriore luce sui complessi meccanismi attraverso i quali il microbiota può dettare l'accumulo di mutazioni e la risposta all'immunoterapia nel CRC. Inoltre, e traslazionalmente rilevante, caratterizzeremo la tossicità e l'efficacia di composti innovativi mirati alla riparazione del mismatch (MMR) sviluppati da NeoPhore, insieme alla scoperta di biomarcatori trascrizionali di compromissione della riparazione del DNA.

Risultati attesi. Ipotizziamo che l'esposizione alla colibactina e il trattamento con inibitori MMR potrebbero generare l'acquisizione di mutazioni a livello genomico, aumentando così il carico mutazionale del tumore (TMB) e di conseguenza il numero di neoantigeni. Ipotizziamo che l'inibizione farmacologica del macchinario MMR, accoppiata con la colibactina, porterà ad una prolifica attivazione del sistema immunitario in modelli preclinici in vivo. Ciò fornirà potenzialmente una strategia innovativa per impedire la refrattarietà dei tumori al controllo immunitario.

Competenze. Il candidato idoneo per questo progetto deve avere una laurea in Farmacia o Chimica e Tecnologia Farmaceutiche o equivalente ed essere fluente in inglese scritto e parlato. Il candidato dovrebbe avere una precedente esperienza in colture di linee cellulari tumorali, tecniche di biologia molecolare, purificazione di macromolecole da campioni di cellule tumorali e screening farmacologici volti a svelare nuove potenziali vulnerabilità del cancro. Inoltre, è preferibile una precedente esperienza con manipolazione batterica e co-culture.

Background and rationale. Only a fraction of colorectal cancer (CRC) patients achieves a durable response and experiences a notable clinical benefit following treatment with immune checkpoint blockade (ICB). The proposal aims to dissect whether and to what extent the pharmacological inhibition of MMR, coupled with the microbiota-associated genotoxin colibactin, could impact genomic, transcriptomic, and the immune refractory attitude of the majority of CRC. We are going to assess whether lifestyle patterns promote gut colonization with colibactin-producing bacterial species and shed further light on the complex mechanisms through which the microbiota can dictate mutation accumulation and response to immunotherapy in CRC. Moreover, and translationally relevant, we will characterize toxicity and efficacy of innovative compounds targeting the mismatch repair (MMR) and developed by NeoPhore, coupled with discovery of transcriptional biomarkers of DNA repair impairment.

Expected results. We speculate that exposure to colibactin and treatment with MMR inhibitors might generate the acquisition of mutations at genomic level, thus increasing tumor mutational burden (TMB) and consequently the number of neoantigens. We hypothesize that the pharmacological inhibition of MMR machinery, coupled with colibactin, will lead to a prolific activation of the immune system in pre-clinical in vivo models. This will potentially provide an innovative strategy to impede the refractoriness of tumors to immune control.

Skills. The suitable candidate for this project must have a degree in Pharmacy or Pharmaceutical Chemistry and Technology or equivalent and be fluent in English writing and speaking. The candidate should have previous experience in cancer cell line cultures, molecular biology techniques, macromolecule purification from tumor cell samples, and pharmacological screens aimed at unveiling new potential cancer vulnerabilities. Moreover, previous experience with bacterial manipulation and co-cultures is preferable.

<p>Dario Roccatello</p>	<p>Migliorare la sostenibilità nel laboratorio analisi grazie all'uso dell'intelligenza artificiale: "Green AI Lab"</p> <p>Improving sustainability in laboratory testing with artificial intelligence: "Green AI Lab"</p>	<p><u>Contesto e rationale</u> Oltre il 70% delle diagnosi richiede l'utilizzo di esami di laboratorio. I reagenti utilizzati per eseguire i test di laboratorio sono spesso tossici e devono essere smaltiti tramite incenerimento. Il materiale necessario per eseguire le analisi e garantire il dato finale è nella maggioranza dei casi monouso, costruito con materiali non riciclabili e confezionato con packaging non biodegradabili. Se a questo aggiungiamo che in numerosi casi gli esami risultano inappropriati comportando un aggravio dei costi sanitari e dei materiali di scarto. Si stima che i laboratori di analisi cliniche utilizzino 10 volte più energia degli uffici, più di 4 volte di acqua e che generino milioni e milioni di chilogrammi di rifiuti. L'impatto dei sistemi sanitari, ad includere quello del laboratorio analisi, è tuttavia spesso negletto. Malgrado queste premesse, mancano tuttavia al momento esperienze italiane concrete ed integrate che mirino ad analizzare la sostenibilità dei laboratori di analisi. Questo progetto si prefigge di unire l'analisi di appropriatezza e gestione dei rifiuti con la digitalizzazione e le tecniche di intelligenza artificiale per la quantificazione dei rifiuti e del loro impatto ambientale.</p> <p><u>Risultati attesi.</u> (i) Quantificare l'impatto ambientale al fine di ridurre il consumo di energia dei processi diagnostici del laboratorio analisi, anche attraverso life-cycle assessment. Si attenderà una riduzione pari al 15% del consumo energetico. (ii) Implementare la programmazione laboratoristica con un piano di risorsa: principio di riduzione – riutilizzo – riciclo attraverso fasi di digitalizzazione e tecniche di intelligenza artificiale che mirino ad aumentare l'appropriatezza diagnostica.</p> <p><u>Competenze.</u> Laurea in Medicina e Chirurgia con comprovata esperienza nel campo della patologia clinica. Lingue richieste: Inglese.</p>
-------------------------	--	--

		<p><u>Background and rationale.</u> Over 70% of diagnoses require the use of laboratory tests. The reagents used to perform laboratory tests are often toxic and must be disposed of by incineration. The material needed to perform the analyses and guarantee the final data is in most cases disposable, built with non-recyclable materials and packaged in non-biodegradable packaging. In addition, in many cases the requested tests are inappropriate, leading to an increase in health costs and waste materials. It is estimated that clinical analysis laboratories use 10 times more energy than offices, more than 4 times of water and that they generate millions and millions of kilograms of waste. However, the impact of health systems, including that of the analysis laboratory, is often neglected. Despite these premises, however, concrete and integrated Italian experiences aimed at analysing the sustainability of analysis laboratories are currently lacking. This project aims to combine the analysis of appropriateness and waste management with digitalization and artificial intelligence techniques for quantifying waste and its environmental impact.</p> <p><u>Expected results.</u> (i) Quantify the environmental impact in order to reduce the energy consumption of the diagnostic processes of the analysis laboratory, including the use of life-cycle assessment. A 15% reduction in energy consumption is expected. (ii) Implement laboratory programming with a resource plan: principle of reduction - reuse - recycling through digitalization phases and artificial intelligence techniques that aim to increase diagnostic appropriateness.</p> <p><u>Skills.</u> Degree in Medicine and Surgery with proven experience in the field of clinical pathology. Required languages: English.</p>
Dario Roccatello	<p>Determinazione dell'effetto di programmi di attività fisica all'aria aperta mediante sensori ad alte prestazioni per la valutazione antropometrica del linfedema primario in ambiente clinico</p> <p>Determination of the effect of physical activity programme in open air by high performance sensors for anthropometric primary</p>	<p><u>Contesto e razionale.</u> Il linfedema primario è una malformazione del sistema linfatico caratterizzata da una anomalia dello sviluppo del sistema linfatico. L'evidenza dell'efficacia dei programmi di attività fisica e degli indumenti compressivi (maniche, calze) per il linfedema primario (PL) rimane empirica. Il mandato contemporaneo per le pratiche mediche basate sull'evidenza, ovvero la fornitura di cure basate su misurazioni oggettive ed efficaci, dà impulso alla creazione di protocolli di test standardizzati e strumenti che consentano misurazioni spaziali e temporali accurate. Questo progetto esplorerà lo sviluppo di un approccio combinato per la valutazione dell'efficacia di programmi di attività fisica attraverso sensori ad alta performance.</p>

	<p>lymphedema assessment in clinical environment</p>	<p><u>Risultati attesi.</u> L'esperienza aneddotica ha supportato l'uso di sistemi ad alte prestazioni (es. termografia, immagini a fluorescenza, impedenziometria, capillaroscopia ungueale) come strumenti prognostici per valutare l'efficacia delle strategie di gestione in PL. Tuttavia, gli studi di comparabilità e di validazione prospettica sono scarsi. Ci aspettiamo di stabilire un metodo combinato per misurare l'efficacia dei programmi di attività fisica integrati con la gestione della terapia elasto-compressiva utilizzando sistemi di sensori ad alte prestazioni. Ci si prefigge di sviluppare un sistema di sensori combinati ad alte prestazioni in grado di rilevare i cambiamenti del fluido extracellulare prima che si verifichi qualsiasi differenza visibile o clinicamente misurabile nell'edema legato alla condizione.</p> <p><u>Competenze.</u> Laurea in Scienze Motorie con comprovata esperienza nella gestione fisioterapica di pazienti con PL. Lingue richieste: francese (come richiesto per le attività specifiche coordinate con i partners internazionali del progetto)</p>
<p>Giulia Ronchi</p>	<p>Implicazioni di una dieta sostenibile sul sistema nervoso periferico</p> <p>Implication of a sustainable diet on Peripheral Nervous System</p>	<p><u>Contesto e razionale.</u> Il microbiota intestinale è l'insieme dei microrganismi che risiedono nell'intestino umano. La dieta è un fattore chiave che influenza la composizione e la funzione del microbiota intestinale. Infatti, una dieta sana, sicura e sostenibile è necessaria per promuovere la salute dell'intestino, che a sua volta migliora la salute generale e la qualità della vita. Ad oggi, l'esistenza di una possibile interazione tra microbiota intestinale e sistema nervoso periferico (SNP) non è ancora stata descritta. Pertanto, verrà esplorata l'ipotesi di una relazione diretta tra il microbiota intestinale e lo sviluppo e la rigenerazione del SNP in condizioni di microbiota intestinale assente (topi germ-free) o alterato (topi gnotobiotici). Per studiare l'implicazione della dieta, diversi regimi dietetici (cibo sostenibile o dieta poco sana) saranno testati su modelli animali per valutare l'influenza della dieta sul microbiota intestinale e sullo sviluppo e la rigenerazione del SNP. Infine, verrà analizzato il microbiota intestinale raccolto da pazienti con neuropatie periferiche per avere una panoramica della composizione del microbiota e identificare ogni possibile differenza nella comunità microbica. Verranno inoltre raccolti dati sulla dieta seguita dal paziente e correlati ai risultati per studiare eventuali relazioni tra malattia e regimi dietetici.</p> <p><u>Risultati attesi.</u> L'identificazione di una relazione diretta tra microbiota, dieta e SNP aprirebbe lo sviluppo, in futuro, di terapie innovative e integrate basate sulla dieta e sul microbiota adottando una dieta sostenibile ed eco-compatibile per migliorare l'esito dei pazienti dopo danni nervosi o per la prevenzione, il trattamento e il miglioramento dei sintomi di patologie del SNP.</p>

Competenze. Il candidato ideale è uno studente altamente motivato, in possesso di un background biologico e/o computazionale o di biologia quantitativa, disposto a esplorare un campo di ricerca interdisciplinare. L'esperienza nell'analisi di dati su larga scala e in linguaggi di programmazione come R o Python è considerata un valore aggiunto.

Background and rationale. The gut microbiota is the set of microorganisms that reside in the human gut. It is well known that the diet is a key modifiable factor influencing the composition of the gut microbiota and function. Indeed, a healthy, safe and sustainable diet is necessary to promote gut health, which in turn enhance the overall health and quality of life. So far, the idea of a possible interaction between gut microbiota and peripheral nervous system (PNS) has never been investigated. Therefore, the hypothesis of a direct relationship between the gut microbiota and the development and regeneration of PNS with absent (germ-free mice) or altered (gnotobiotic mice) gut microbiota will be explored. To investigate the implication of the diet, different dietary regimens (sustainable food or unhealthy diet) will be tested on animal models to assess their influence on gut microbiota and on the development and regeneration of PNS. Finally, gut microbiota collected from patients with peripheral neuropathies will be analysed to get an overview of the microbiota composition and to identify any possible difference in the microbial community. Data on the diet followed by the patient will also be collected and correlated to the results to study any relation between disease and dietary regimens.

Expected results. The identification of a direct relationship between microbiota, diet and PNS would pave the development, in the future, of innovative and integrated diet and microbiota-based therapies by adopting a sustainable and eco-friendly diet to improve the patients' outcome after nerve damage or for the prevention, treatment and improvement of symptoms of PNS pathologies.

Skills. The ideal candidate should be a highly motivated student, possessing a biological and/or bioinformatics or quantitative background, who will be willing to explore an interdisciplinary field of research. Experience in large-scale data analysis and in programming languages such as R or Python are considered as a plus.

<p>Caterina Guiot, Ferdinando Fiumara</p>	<p>Genetica ecologica dei tratti neurocomportamentali: dalle strategie di conservazione della biodiversità ai meccanismi patogenetici</p> <p>Ecological genetics of neurobehavioral traits: from biodiversity conservation strategies to disease pathogenesis</p>	<p><u>Contesto e razionale.</u> Il progetto intende identificare determinanti genetici della reattività neurocomportamentale a fattori ambientali stressogeni di tipo naturale, sociale e antropogeno (inquinamento chimico/fisico, acustico, e luminoso), sia in ambito faunistico che nella popolazione umana. Specificamente, esso identificherà set di mutazioni SNP e indel predittive di vulnerabilità e resilienza neurocomportamentale a una varietà di stressogeni ambientali in maniera multidisciplinare, integrando approcci bioinformatici e analitici di machine learning e statistica avanzata su larga scala di dataset genetici e fenotipici (derivati sia da database pubblici o accessibili in base a progetti già approvati, sia da collaborazioni con studi sul campo), con competenze biologiche e neuroscientifiche. Un obiettivo importante del progetto è che i tool genetici predittivi/diagnostici potranno essere oggetto di sviluppo industriale con partner già individuati con ricadute economiche ed occupazionali. Questi test genetici di predizione della vulnerabilità e resilienza neurocomportamentale di individui e popolazioni saranno utili in ambito ecologico (conservazione e gestione delle popolazioni, programmi di ripopolamento e conservazione della biodiversità) e in ambito clinico (processi diagnostici, programmi di prevenzione).</p> <p><u>Risultati attesi.</u>(i) Definizione di set di geni e loro mutazioni/varianti alleliche di tipo SNP e indel che, in maniera combinatoriale, definiscono profili di reattività neurocomportamentale (vulnerabilità o resilienza) ad agenti stressogeni ambientali naturali e antropogeni; (ii) Definizione di meccanismi biologici fondamentali attraverso i quali le mutazioni genetiche di interesse identificate dalle analisi genotipo/fenotipo alterano la funzione cellulare e dei circuiti sinaptici in coltura e nel sistema nervoso in organismi modello (murini e non-murini); (iii) Sviluppo di kit di rilevamento di interi set di mutazioni/varianti alleliche di interesse con potenziale sviluppo in senso industriale.</p> <p><u>Competenze.</u> Il candidato ideale è uno studente altamente motivato, in possesso di un background neurobiologico/neurocomportamentale e/o computazionale o di biologia quantitativa, disposto a esplorare un campo di ricerca interdisciplinare. L'esperienza bioinformatica e in approcci analitici di machine learning e statistica avanzata su larga scala di dataset genetici e fenotipici, così come la competenza in ambito biologico e neuroscientifico, sarà considerata un valore aggiunto.</p> <p><u>Background and rationale.</u> The project intends to identify genetic determinants of neurobehavioral reactivity to stressful environmental factors of a natural, social and anthropogenic type (chemical / physical, acoustic, and light pollution), both in the fauna and in the human population. Specifically, it will identify sets of SNP and indel mutations predicting neurobehavioral vulnerability and resilience to a variety of environmental</p>
---	---	--

stressors in a multidisciplinary manner, integrating bioinformatics and analytical approaches of machine learning and advanced statistics on a large scale of genetic and phenotypic datasets (derived from both database public or accessible on the basis of projects already approved, both from collaborations with field studies), with biological and neuroscientific skills. An important objective of the project is that predictive / diagnostic genetic tools can be the object of industrial development with partners already identified with economic and employment consequences. These genetic tests for predicting the vulnerability and neurobehavioral resilience of individuals and populations will be useful in the ecological field (conservation and management of populations, repopulation and biodiversity conservation programs) and in the clinical setting (diagnostic processes, prevention programs).

Expected results. (i) Definition of gene sets and their SNP and indel mutations / allelic variants which, in a combinatorial way, define neurobehavioral reactivity profiles (vulnerability or resilience) to natural and anthropogenic environmental stressors; (ii) Definition of fundamental biological mechanisms through which the genetic mutations of interest identified by genotype / phenotype analyzes alter cell function and synaptic circuits in culture and in the nervous system in model organisms (murine and non-murine); (iii) Development of kits for the detection of entire sets of mutations / allelic variants of interest with potential industrial development.

Skills. The ideal candidate should be a highly motivated student, possessing a neurobiological/neurobehavioral and/or bioinformatics or quantitative background, who will be willing to explore an interdisciplinary field of research. Experience in bioinformatics and analytical approaches of machine learning and large-scale advanced statistics of genetic and phenotypic datasets, as well as expertise in the biological and neuroscientific fields, will be considered an added value.

Luca Munaron,
Maurizio
Giustetto,
Maurizio Zibetti

Studio sulle dosi sub-tossiche di
erbicidi a base di glifosato: analisi
multi-omica su neuroni ed esosomi
derivanti da neuroni

Investigating subtoxic doses of
glyphosate-based herbicide: a multi-
omics analysis of neurons and
neuron-derived exosomes

(i) Contesto/problema: con questa proposta, la/il candidat* al dottorato di ricerca si impegnerà per rispondere ad una importante domanda: quale impatto clinico ha il pesticida glifosato (Gly), una sostanza comunemente utilizzata per la produzione delle derrate alimentari, su una delle emergenze epidemiologiche più gravi del nostro secolo, la malattia di Parkinson (PD)? Il rischio di sviluppare il PD aumenta con l'aumentare della durata del lavoro in agricoltura e, in modelli sperimentali, l'esposizione a pesticidi come paraquat e rotenone inducono la perdita di neuroni dopaminergici nigrali e sintomi PD. Il Gly è comunemente usato in tutto il mondo in agricoltura perché ritenuto a bassa tossicità per gli esseri umani. Tuttavia, gli effetti neurotossici del Gly e la sua influenza sul sistema nervoso e sull'insorgenza di malattie neurodegenerative non è ancora stata sufficientemente indagata. Lo scopo del progetto è utilizzare un approccio combinato sperimentale e computazionale per testare l'impatto dell'esposizione a dosi sub-tossiche di Gly sul SNC per chiarire la relazione tra l'esposizione al Gly e l'insorgenza del PD. Verranno messe in luce e analizzate le modificazioni molecolari prodotte da esposizione al glifosato, sia in neuroni sia nel contenuto di esosomi neuronali, impiegando tecniche multi-Omics (es.: proteomica, trascrittomica e miRNomica) seguite da analisi bioinformatiche.

ii) Risultati attesi: a) evidenze meccanicistiche sulle cause delle eventuali alterazioni dell'organizzazione dei neuroni dopo esposizione a dosi sub-tossiche di Gly. b) variazioni del contenuto esosomiale di neuroni trattati con Gly e ruolo nel provocare danni neurologici PD-like. c) In collaborazione con la azienda, sviluppo di nuovi approcci farmacologici e di biomarcatori per il PD.

(iii) Competenze: precedente esperienza in analisi bioinformatiche, biologia molecolare, colture neuronali, purificazione esosomi, immunofluorescenza, microscopia confocale e neuroanatomia.

(i) Background/Problem: With this proposal, the PhD candidate will attempt to answer an important question: what clinical impact does the pesticide glyphosate (Gly), a substance commonly used in food production, have on one of the most serious epidemiological emergencies of our century, Parkinson's disease (PD)? The risk of developing PD increases with increasing work duration in agriculture and, in experimental models, exposure to pesticides such as paraquat and rotenone induces loss of nigral dopaminergic neurons and PD symptoms. Gly is commonly used worldwide in agriculture because it is considered to have low toxicity to humans. However, the neurotoxic effects of Gly and its influence on the nervous system and on neurodegenerative diseases outbreak have not yet been

		<p>sufficiently investigated. The aim of this project is to use a combined experimental and computational approach to test the impact of exposure to sub-toxic doses of Gly on the CNS to elucidate the relationship between Gly exposure and the onset of PD. Molecular changes produced by glyphosate exposure, both in neurons and in the content of neuronal exosomes, will be assessed by using multi-Omics techniques (e.g.: proteomics, transcriptomics and miRNomics) followed by in-depth bioinformatics analysis.</p> <p>(ii) Expected results: a) Mechanistic evidence on the causes of possible alterations in neuronal organization after exposure to sub-toxic doses of Gly. b) Changes in exosomal content of Gly-treated neurons and role in causing PD-like neurological damage. c) In collaboration with the company, development of novel pharmacological approaches and biomarkers for PD.</p> <p>(iii) Skills: previous experience in bioinformatics analysis, molecular biology, neuronal culture, exosome purification, immunofluorescence, confocal microscopy and neuroanatomy.</p>
<p>Ferdinando Di Cunto, Alessandro Vercelli</p>	<p>Salute mentale, invecchiamento e verde/blu urbano</p> <p>Mental Health, Ageing and Urban Green&Blue</p>	<p><u>Contesto e rationale.</u> Il progetto intende valutare l'importanza di vivere in un ambiente urbano vicino al verde o al blu sulla salute mentale e sull'invecchiamento in salute. In particolare, verranno studiati pazienti affetti da depressione e schizofrenia, già seguiti dalla Clinica Psichiatrica dell'Università di Torino, o soggetti anziani in condizioni di fragilità. Essi verranno valutati clinicamente tenendo conto nell'anamnesi dell'ambiente urbano in cui vivono. In parallelo, verranno prelevati dei campioni di saliva per valutare alcuni biomarcatori di stress e di infiammazione. Inoltre, verranno prelevati dei campioni ematici per valutare nei monociti del sangue le eventuali modificazioni epigenetiche correlate ai diversi tipi di ambiente urbano.</p> <p><u>Risultati attesi.</u> Questo progetto potrebbe dimostrare un ruolo dell'esposizione alla natura, verde o blu che sia, nelle malattie psichiatriche e nell'invecchiamento in salute. Ci sono già ragionevoli evidenze che questo possa essere vero, e intendiamo dimostrarne gli aspetti epidemiologici da un lato e alcuni meccanismi biologici dall'altro.</p> <p><u>Competenze.</u> Il/la dottorand* deve essere in possesso di una laurea magistrale in Medicina e Chirurgia, Farmacia o Chimica e Tecnologia Farmaceutica, Biotecnologie, Biologia. Deve avere competenze di biologia molecolare, neuromorfologia e di anatomia, fisiologia e patologia del sistema nervoso, nonché di analisi dei dati.</p>

		<p><u>Background and rationale.</u> The project intends to evaluate the importance of living in an urban environment close to green or blue on mental health and healthy aging. In particular, patients suffering from depression and schizophrenia, already followed by the Psychiatric Clinic of the University of Turin, or elderly subjects in frail conditions will be studied. They will be clinically evaluated taking into account the urban environment in which they live in the medical history. In parallel, saliva samples will be taken to evaluate some biomarkers of stress and inflammation. In addition, blood samples will be taken to evaluate any epigenetic modifications related to different types of urban environment in blood monocytes.</p> <p><u>Expected results.</u> This project could demonstrate a role of exposure to nature, green or blue, in psychiatric diseases and healthy aging. There is already reasonable evidence that this may be true, and we intend to demonstrate its epidemiological aspects on the one hand and some biological mechanisms on the other.</p> <p><u>Skills.</u> Candidates must have a master's degree in Medicine and Surgery, Pharmacy or Pharmaceutical Chemistry and Technology, Biotechnology, Biology. Must have skills in molecular biology, neuromorphology and anatomy, physiology and pathology of the nervous system, as well as data analysis.</p>
Alessandra Fiorio Pla, Enrica Boda	<p>Impatto dell'inquinamento dell'aria e del cambiamento climatico nelle patologie del Sistema Nervoso Centrale: meccanismi alla base degli effetti del particolato (PM) e dell'aumento/variabilità della temperatura nella Sclerosi Multipla</p> <p>Impact of air pollution and climate change on CNS disease: mechanisms underlying the effects of particulate matter (PM) and temperature increase/variability in Multiple Sclerosis</p>	<p><u>Contesto e razionale.</u> Studi epidemiologici mostrano una forte associazione tra l'esposizione agli inquinanti dell'aria, e in particolare al particolato (PM), e lo sviluppo e/o l'esacerbazione della Sclerosi Multipla (SM), una patologia autoimmune che colpisce la mielina del Sistema Nervoso Centrale (SNC). L'aumento/variabilità della temperatura è stato recentemente associato al peggioramento dei sintomi della SM, sollevando serie preoccupazioni sull'impatto dei cambiamenti climatici sulla salute dei pazienti con SM. Studi in modelli animali suggeriscono che l'esposizione al PM possa agire come un fattore scatenante per la SM in individui predisposti e inibisca la capacità riparativa endogena del SNC. Mancano, invece, studi controllati volti a valutare gli effetti dell'aumento/variabilità della temperatura in modelli sperimentali di patologie del SNC. Inoltre, sebbene nel campo della SM vi sia un grande interesse nell'identificare i fattori di rischio ambientale e i loro meccanismi d'azione, gli attori cellulari e molecolari che sottendono agli effetti del PM e dell'aumento/variabilità di temperatura nella patogenesi della SM sono ancora oscuri.</p>

Risultati attesi. Ci aspettiamo che il progetto proposto: (i) Chiarisca se/come la variabilità/aumento della temperatura influisce sul decorso della malattia in modelli sperimentali di SM; (ii) Identifichi e validi il ruolo di meccanismi cellulari/molecolari coinvolti nella diffusione del danno indotto dall'esposizione al PM dalla periferia al SNC e che ne mediano gli effetti nel contesto della patogenesi della SM e della riparazione della mielina, sfruttando approcci -omici e saggi funzionali in vitro.

Requisiti. I candidati ideali dovrebbero possedere una laurea in Biotecnologie/Biologia e avere una precedente esperienza con modelli sperimentali in vivo di malattie del SNC (preferibilmente condizioni dis-/de-mielinizzanti), colture primarie di cellule neurali (preferibilmente oligodendrociti), microscopia confocale e analisi biomolecolari.

Background and rationale. This proposal stems from epidemiological studies showing a strong association between exposure to airborne particulate matter (PM) and the development and/or exacerbation of Multiple Sclerosis (MS), an autoimmune demyelinating pathology of the Central Nervous System (CNS). A further link between heat/temperature variability and worsening of MS symptoms has also emerged, raising serious concerns about the impact of climate change on the health of MS patients. Studies suggest that, in animal models, PM exposure may operate as a trigger for MS in predisposed individuals, and also target the endogenous reparative capability of the CNS. Controlled studies aimed at assessing the effects of temperature increase/variability in experimental models of CNS pathologies, instead, are still lacking. Moreover, although in the MS field there is a great interest in identifying environmental risk factors and assessing their mechanisms of action, the cellular and molecular players subserving PM/temperature increase/variability effects in MS pathology are still obscure.

Expected results. We expect that the proposed project will: (i) Clarify whether/how temperature variability impacts on the disease course in in vivo experimental models of MS; (ii) Identify and validate target mechanisms "spreading" the damage induced by PM exposure from the periphery to the CNS and subserving PM effects in the context of MS pathogenesis and myelin repair, taking advantage of -omic approaches and in vitro functional assays.

Skills. Ideal candidates should hold a degree in Biotechnology/Biology and have prior experience with in vivo experimental models of CNS diseases (preferably dys-/de-myelinating conditions), neural cell primary cultures (preferably oligodendrocytes), confocal imaging and biomolecular analyses.

Alessandra Fiorio
Pla, Benedetto
Sacchetti

Come affrontare il trauma e l'ansia provocati dai cambiamenti climatici. La neurostimolazione cerebrale come nuova frontiera di trattamento.

How to deal with climate change related trauma and anxiety. Neurostimulation as a new frontier of treatment.

Contesto: Il cambiamento climatico è una realtà concreta, complessa e in divenire. Nonostante questo tema generi solitamente riflessioni sull'impatto ambientale, l'ecosostenibilità e gli effetti sulla salute fisica degli esseri umani, esso esercita un meno ovvio ma per nulla trascurabile impatto sulla salute mentale. Infatti, disturbi d'ansia e post-traumatici sono solo alcuni degli effetti psicopatologici che possono insorgere in relazione agli eventi meteorologici avversi indotti dal cambiamento climatico, ai mutamenti dell'ecosistema e al loro progressivo inasprimento.

Risultati attesi: Alla luce di queste evidenze e della previsione di un aumento prospettico nella prevalenza di questi disturbi, il progetto di ricerca si propone di testare una strategia di intervento per la riduzione dell'impatto del cambiamento climatico sulla salute mentale. In linea con le direttive dell'OMS rispetto alla salute mentale, la prospettiva attesa prevede l'implementazione di una procedura che possa essere adottata concretamente e ad ampio spettro nella pratica clinica, e che non escluda la possibilità di essere attuata in co-terapia con altre metodologie evidence-based.

Competenze richieste: Il progetto si articolerà in una prospettiva traslazionale (modello umano e animale) e verrà svolto attraverso un approccio multi-dimensionale che ne esplori la complessità. Le competenze richieste consistono in comprovate i) abilità nella conduzione e nell'analisi di esperimenti comportamentali con paradigmi di apprendimento, nell'essere umano e nell'animale; ii) abilità nella conduzione e analisi di test di memoria impliciti (parametri corporei autonomici) ed espliciti (riconoscimento cognitivo); iii) conoscenze di base in tecniche di stimolazione cerebrale nell'uomo (tDCS e TMS); iv) conoscenze di base dell'optogenetica; v) conoscenze di base nell'uso di software per la gestione di task sperimentali (ad es. NeuroBS Presentation); vi) conoscenze in merito a tecniche di analisi statistica.

Background and rationale. Climate change is a concrete, complex and in progress reality. Despite this topic usually generates considerations about the environmental impact, the eco-sustainability and the effects on the physical health of human beings, it exerts a less obvious but not negligible impact on mental health. Indeed, anxiety disorders and post-traumatic disorders are only some of the psychopathological effects that can arise following climate change related meteorological adverse events, ecosystem changes and their progressive exacerbation.

Expected results. In light of these evidence and based on the prevision of a future increase in the prevalence of these diseases, the research project aims to test an intervention strategy for the reduction of the climate change impact on mental health. In line with the WHO directives for the mental health, the expected outcomes include the implementation of a procedure that could be concretely and widely adopted in the clinical practice, and that would not exclude the possibility of being realized in co-therapy with other evidence-based methodologies.

Requested skills. The project will be articulated in a translational perspective (human and animal models) and will be realized through a multidimensional approach in order to explore its complexity. The requested skills consist of proven i) abilities in carrying out and analyzing behavioral experiments with learning paradigms, in humans and animals; ii) abilities in carrying out and analyzing implicit (autonomic bodily parameters) and explicit (cognitive recognition) memory tests; iii) basic knowledge in brain stimulation techniques in humans (tDCS and TMS); iv) basic knowledge in optogenetics; v) basic knowledge in the use of software for the management of experimental tasks (e.g. NeuroBS Presentation); vi) knowledge in statistical analysis techniques.