

OBIETTIVI DI RICERCA DEL DIPARTIMENTO

Il Dipartimento di Fisiologia e Farmacologia è costituito da Docenti di quattro settori scientifici disciplinari: BIO/09 (fisiologia), BIO/14 (farmacologia), BIO/15 (biologia farmaceutica) e M-EDF/01 (metodi e didattica delle attività motorie).

I settori di ricerca nei quali opera il Dipartimento sono: 1) la neurofisiologia cellulare e molecolare; 2) la neurofisiologia comportamentale; 3) la fisiologia muscolare; 4) la fisiologia dello sport; 5) la farmacognosia; 6) la neurofarmacologia; 7) farmacologia del dolore; 8) farmacologia dei composti antiossidanti.

Gli obiettivi della ricerca del Dipartimento per l'anno 2013, in coerenza con gli obiettivi strategici della ricerca nel Piano Strategico 2011-2013 e con le Politiche di Qualità dell'Ateneo, sono principalmente i seguenti:

I. Il raggiungimento e la pubblicazione di risultati scientifici nell'ambito della ricerca fisiologica, e farmacologica;

II. Il consolidamento e/o il miglioramento della produzione e della qualità scientifica del Dipartimento;

III. L'aumento dell'attrattività internazionale in modo particolare per i candidati al dottorato di ricerca e agli assegni di ricerca;

IV. L'aumento delle collaborazioni con enti pubblici e privati nazionali ed esteri per iniziative comuni nei settori di ricerca del Dipartimento.

Gli obiettivi sopra identificati verranno monitorati annualmente dal Gruppo di lavoro del Dipartimento attraverso l'utilizzo di indicatori.

Seguono in sintesi gli **obiettivi** con le conseguenti **azioni** e il relativo **monitoraggio**.

Obiettivo I. Il raggiungimento e la pubblicazione di risultati scientifici nell'ambito della ricerca fisiologica, e farmacologica.

Azione I.1 Descrivere i meccanismi fisiologici con cui le cellule di glioblastoma invadono il parenchima cerebrale circostante. In particolare siamo interessati a studiare il ruolo del canale del potassio calcio-dipendente a conduttanza intermedia, KCa3.1, così come l'interazione tra recettori per fattori di crescita come il PDGF e la chemochina CXCL12. Vogliamo capire se il blocco dell'attività del canale KCa3.1 o dei recettori PDGFR e CXCR4, tutti coinvolti in misura diversa nella migrazione cellulare, si rifletta in una minore invasività delle cellule tumorali, e se questo possa anche avere effetti sull'attivazione delle cellule gliali come astrociti e microglia, nell'intento di fornire un nuovo approccio terapeutico al trattamento di questa patologia.

Azione I.2 Raffinare la conoscenza dei meccanismi con cui la chemochina fractalchina/CX3CL1 svolge la sua azione neuroprotettiva e neuromodulatoria nel sistema nervoso centrale. In particolare intendiamo studiare se ed in che modo CX3CL1 moduli alcune attività (e quali) delle cellule astrocitarie e se sia in grado di modulare l'attivazione dei recettori per il glutammato di tipo NMDA o quelli per il GABA, su neuroni ippocampali murini e umani. Questi studi serviranno a definire a livello cellulare e molecolare i meccanismi della neuro-protezione e -modulazione, con l'intento di fornire approcci terapeutici alternativi per patologie a carico del SNC in cui sia alterata la trasmissione glutammatergica (ischemia e danni da eccitotossicità) e GABAergica (epilessia del lobo temporale).

Azione I.3 Studiare il correlato neurale dell'apprendimento per osservazione nei macachi utilizzando paradigmi di interazione tra uomo e scimmia, da utilizzare anche per lo studio neurofisiologico dei processi cognitivi di generalizzazione. Questi studi serviranno da una parte a definire la capacità dei macachi di

apprendere per osservazione da agenti umani il valore simbolico di oggetti usati come token osservandone lo scambio eseguito dagli sperimentatori; dall'altra a mettere a punto sistemi sperimentali che consentano di studiare processi neuronali all'interno di un'unica sessione sperimentale.

Azione I.4 Studiare i meccanismi neurobiologici che mediano gli effetti anoressizzanti dell'oleoiletanolamide (OEA) attraverso esperimenti neurochimici, immunoistochimici e comportamentali. Questi studi ci permetteranno di definire il coinvolgimento del sistema nervoso simpatico nel rilascio di OEA a livello intestinale, dopo l'assunzione del cibo, per meglio definire la sua azione anoressizzante su specifiche aree cerebrali, tra cui il nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo, il nucleo del tratto solitario (NTS) e l'area postrema (AP).

Azione I.5 Studiare le relazioni tra la trasmissione glutammatergica ippocampale e corticale e la funzionalità mitocondriale in relazione alla memoria olfattiva in un modello murino triplo-transgenico di morbo di Alzheimer (AD). Questi studi, nei quali utilizzeremo anche l'enzima FAAH per degradare l'endocannabinoide anandamide, consentiranno di migliorare la caratterizzazione fenotipica degli animali AD, nell'intento di definire il ruolo dell'anandamide nella modulazione di determinate caratteristiche comportamentali.

Azione I.6 Studiare gli effetti dell'abuso di nicotina per individuare la corretta terapia farmacologica nel trattamento delle tossicodipendenze. Questo studio consentirebbe di incrementare l'efficacia delle attuali terapie, identificando fattori predittivi di successo terapeutico nella disassuefazione del tabagismo. Inoltre l'identificazione delle attuali conoscenze nella popolazione circa la dipendenza da nicotina e i comportamenti di assunzione tabagica, quindi una ricerca con finalità di rilevazione statistica epidemiologica, consentirà di individuare i comportamenti errati della popolazione, i prodotti non conformi ai criteri di sicurezza, la comparsa di effetti inaspettati di farmaci e sostanze chimiche, le interazioni farmacologiche nonché di mettere in evidenza casi clinici di intossicazione.

Azione I.7 Studiare il metabolismo della morfina nelle cellule della microglia, per definire il metabolismo di questo composto nel sistema nervoso centrale. Analogamente siamo interessati a studiare gli effetti di composti quali l'1-fenil-6,7-diidrossi-isocromano, ad attività antiossidante, sull'attivazione microgliale. Questi studi potranno contribuire allo sviluppo di farmaci per patologie neurodegenerative su base infiammatoria.

Azione I.8 Studiare la trasmissione GABAergica nell'epilettogenesi, con particolare riferimento al ruolo della neurotrofica BDNF e del farmaco Levetiracetam (LEV) nelle diverse fasi dell'epilettogenesi di un modello sperimentale di epilessia, il ratto pilocarpinato. Attraverso la tecnica di espressione in ovociti di *Xenopus*, studieremo gli effetti differenziali del BDNF e del LEV nella fase acuta e cronica della "storia naturale" delle crisi epilettiche, nell'intento di definirne i meccanismi di azione negli approcci farmacologici utilizzati nella terapia antiepilettica.

Azione I.9 Studiare come il sistema endocannabinoide operi nel controllo di processi emozionali e nella formazione di ricordi a forte valenza emotiva. Il consolidamento della memoria è un processo fisiologico essenziale: l'uomo, infatti, non sarebbe in grado di sopravvivere se non fosse in grado di ricordare. Esistono tuttavia numerosi disturbi psichiatrici che derivano da alterazioni patologiche di processi cognitivi, fra cui il disturbo post-traumatico da stress. La ricerca ha l'obiettivo di chiarire quale sia il ruolo dell'interazione del sistema endocannabinoide con quello glucocorticoide nel regolare processi cognitivi a forte valenza emozionale allo scopo di sviluppare approcci terapeutici innovativi per il trattamento di disturbi cognitivi correlati allo stress quali il disturbo da stress post traumatico

(PTSD).

Azione I.10 Effettuare studi sul rischio genotossico del β -cariofillene ossido, un sesquiterpene utilizzato come additivo in diversi prodotti commerciali, e sull'azione chemiopreventiva rispetto al danno genotossico di mutageni quali: il limonene ed i suoi derivati metabolici, il α -terpineolo e l'1,8-cineolo, monoterpeni responsabili dell'aroma di alcuni vini invecchiati; i sesquiterpeni β -cariofillene e β -cariofillene ossido ed una frazione proteica contenente lectine, isolata da *Urtica dioica* L. Questi studi consentiranno di individuare nuovi agenti ad azione antimutagena verso nitrocomposti e amine aromatiche, ipotizzando il coinvolgimento di meccanismi antiossidanti.

Azione I.11 Studiare gli effetti epatotossici o dimagranti di sostanze derivate da piante quali *Chelidonium majus* L. e *Caralluma fimbriata* nell'intento di verificare alcuni degli effetti segnalati nell'uomo oltre alla loro sicurezza di impiego. In questi studi si otterrà una caratterizzazione fitochimica e il controllo di qualità delle preparazioni utilizzate anche per escludere, nell'ambito della sicurezza di impiego, problemi di contaminazione, adulterazione e sofisticazione dei prodotti; tali problematiche riguardano spesso le droghe vegetali.

Azione I.12 Studiare il ruolo protettivo dell'acetilcarnitico sugli effetti neurochimici e comportamentali indotti dall'esposizione al farmaco AZT, un farmaco antiretrovirale usato nel trattamento dell'HIV, durante la vita intrauterina nel topo.

Questi studi serviranno a verificare l'ipotesi che il glutammato, neurotrasmettitore implicato nell'eccitotossicità e nella plasticità sinaptica, possa essere uno dei principali responsabili delle eventuali alterazioni comportamentali e neurochimiche indotte dall'AZT e verificare se il trattamento con L-acetilcarnitina (un composto che migliora la funzionalità mitocondriale e che viene impiegato con successo per il trattamento della polineuropatia secondaria all'utilizzo di farmaci antiretrovirali), possa antagonizzare parzialmente o completamente gli effetti neurochimici, neuroendocrini e comportamentali indotti dall'AZT.

Azione I.13 Studiare, attraverso metodiche non invasive basate sulla misurazione di biomarkers salivari, l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nel corso di terapie farmacologiche e non farmacologiche associate a differenti condizioni fisiopatologiche quali: apnea ostruttiva notturna; gravidanza; menopausa; malattia bipolare.

Azione I.14 Studiare la regolazione dell'attività di recettori glutamatergici accoppiati a proteine G (GPCR), come la desensibilizzazione, un meccanismo precoce che interviene per evitare la sovrastimolazione recettoriale in relazione all'esposizione prolungata e cronica dell'agonista. Poiché i recettori metabotropici del glutammato sono coinvolti nella patogenesi di diverse malattie neuropsichiatriche come depressione, schizofrenia, ansia e disturbi cognitivi, la conoscenza dei meccanismi di regolazione recettoriale è potrà essere un importante punto di partenza per identificare nuovi target terapeutici.

Azione I.15 Studiare la modulazione della glucuronazione della morfina in modelli sperimentali in vitro di colture cellulari di microglia di ratto e in preparazioni microsomiali da fegato di ratto. Questi studi porteranno alla definizione del ruolo analgesico della morfina-3-glucuronide il quale è in grado di attivare il sistema glutamatergico NMDA, causando effetti neuroeccitatori che contribuiscono alla comparsa dell'allodinia e dell'iperalgisia nei casi di somministrazione prolungata di morfina. Si verificherà inoltre se l'effetto modulatore dell'eroina e della codeina sulla glucuronazione sia risultato associato a variazioni dell'espressione cellulare delle differenti isoforme dell'enzima glucuroniltransferasi, responsabili della reazione di glucuronazione. Questi studi dimostreranno se la modulazione della

glucuronazione della morfina, attraverso la riduzione della sintesi dell' M3G, possa essere considerata una via farmacologica per ridurre i fenomeni eccitatori mediati dalla produzione in vivo di tale metabolita.

Azione I.16. Messa a punto del metodo Peroxidation index ratio of Leukocytes (PLIR) su citometro per valutare l'effetto della conservazione del campione su questo parametro di stato redox leucocitario. I risultati saranno propedeutici a studi in vivo sull'uomo.

Azione I.17 Studiare i meccanismi cerebrali alla base della dipendenza da nicotina, con particolare attenzione allo sviluppo e alla caratterizzazione funzionale di nuove molecole per l'attivazione selettiva di diversi sottotipi recettoriali. Poiché tali strumenti farmacologici sono rilevanti per definire il preciso ruolo funzionale dei diversi nAChRs nei circuito meso-cortico-limbici questi studi consentiranno di potenziare le strategie terapeutiche contro la dipendenza da nicotina.

Azione I.18 Studio degli effetti indotti dalla somministrazione periferica di prokinetica PK2 sull'assunzione di cibo nel topo, e valutazione del ruolo svolto dai due recettori PKR. Questo studio ci consentirà di verificare se sia ipotizzabile l'uso di molecole selettive per PKR1 per nuove strategie terapeutiche per il trattamento dell'obesità.

Azione I.19 Studiare l'azione antidepressiva della L-acetilcarnitina (LAC), un farmaco in commercio per il trattamento delle neuropatie dolorose e della steatosi epatica indotta da acido valproico utilizzando due modelli murini: (i) ratti FSL, che rappresentano un modello di depressione endogena, e (ii) topi esposti a stress cronico imprevedibile, che rappresentano un modello di depressione reattiva. Questi studi consentiranno di definire sia azioni antidepressive rapide che a lunga durata, anche attraverso la definizione del coinvolgimento di meccanismi di regolazione epigenetica..

Azione I.20 Studiare il ruolo della proteina Arc nella risposta biologica al "novel environment", con l'obiettivo di definirne il coinvolgimento nei meccanismi di plasticità sinaptica mediata dai recettori mGlu1.

Azione I.21 Studiare il ruolo dei recettori mGlu3 nell'induzione dell'enzima MGMT (che conferisce resistenza nei confronti della temozolomide) in cellule staminali di glioma, con l'obiettivo di verificare l'ipotesi che i farmaci che inibiscono il recettore mGlu3 possano facilitare l'azione citotossica della temozolomide in vitro ed in vivo e di descrivere un'eventuale correlazione tra l'espressione del recettore mGlu3 nel tumore e la sopravvivenza nei pazienti sottoposti a chirurgia e trattamento con temozolomide.

Azione I.22 Studiare se l'attivazione farmacologica del recettore mGlu1 migliori i sintomi motori in un modello murino di atassia cerebellare di tipo-1, allo scopo di definire una nuova strategia farmacologica nel trattamento delle atassie spinocerebellari.

Azione I.23 Studiare l'influenza dello stress prenatale nei confronti della catalessi indotta da aloperiodolo, che rappresenta un modello animale di parkinsonismo farmacologico, ma anche il profilo epigenetico un nuovo modello di schizofrenia indotto da questo tipo di stress.

Azione I.24 Studiare il ruolo di diversi tipi di recettori, quali quelli per il glutammato metabotropici di gruppo I, i recettori CB1 e mGlu5; i recettori mGlu4, i recettori per l'interleuchina-1 β in diverse patologie quali quelle con meccanismi eccitotossici di natura infiammatoria; nelle assenze epilettiche, nella sclerosi multipla, nel Parkinson.

Azione I.25 Studiare l'azione protettiva del fingolimod, il primo farmaco orale approvato per il trattamento della sclerosi multipla, nei confronti della

degenerazione eccitotossica delle cellule nervose. Il lavoro suggerisce che il fingolimod esercita un'azione diretta nei confronti dei neuroni che si associa al classico meccanismo d'azione del farmaco nei confronti del sistema immunitario.

Azione I.26 Studiare l'ansia innata, ma anche fenomeni correlati alla depressione, e la loro associazione a modificazioni dell'espressione di diverse subunità dei canali per il calcio voltaggio-dipendenti (in particolare quelli che sono bersaglio d'azione del pregabalin e della gabapentina) e le modifiche della plasticità sinaptica attività-dipendente sia nell'ippocampo che nell'amigdala.

Azione I.27 Studiare i fenomeni elettrici di membrana in cellule muscolari umane, con particolare attenzione ai meccanismi di blocco del recettore muscolare dell'acetilcolina da parte di vari farmaci, soprattutto in relazione a patologie che causano sovraccarico di calcio, con conseguente danno eccitotossico della regione di placca, ed insorgenza di miastenia. Intendiamo studiare anche eventi elettrici voltaggio-dipendenti (correnti del sodio e potenziali d'azione) in miotubi umani in coltura, ottenuti da cellule satelliti donate da soggetti sani o malati di Sclerosi Laterale Amiotrofica. Questi studi saranno anche inseriti in una collaborazione sull'indagine di meccanismi patogenetici in malattie multifattoriali, quali la Sclerosi Multipla, utilizzando modelli matematici innovativi.

Azione I.28 Applicare le tecniche di analisi delle reti corticali stimate dai dati elettroencefalografici mediante indicatori sintetici di funzionamento derivate dalla teoria dei grafi. Queste tecniche verranno applicate su gruppi di persone sane durante compiti cognitivi oppure motori così come su pazienti affetti da diverse patologie, quali Alzheimer oppure depressione, come anche pazienti che hanno subito stroke emorragici cerebrali.

Azione I.29 Applicare i descrittori sintetici dell'attività spettrale cerebrale prelevata tramite l'EEG relativamente all'osservazione di messaggi pubblicitari e di consumo in gruppi di soggetti normali. In tale sperimentazione verranno anche prelevati degli indicatori di attività psicofisiologica, quali battito cardiaco e conduttanza cutanea per la stima dell'attività emozionale esperita durante tali osservazioni"

Azione I.30 Espandere le conoscenze sul ruolo delle cellule gliali nei processi neuropatologici centrali e periferici, e soprattutto sulle molecole segnale rilasciate da tali cellule nel corso dei processi neuropatologici/neurodegenerativi in modelli in vitro ed in vivo di neurodegenerazione al fine di pianificare uno studio farmacologico di molecole in grado di modulare gli eventi scatenanti e perpetuanti la gliosi reattiva. Attraverso lo studio dei cannabinomimetici naturali e sintetici e/o molecole endogene quali le ALIA-midi come la palmitoiletanolamide, ci si pone l'obiettivo di identificare interessanti prospettive terapeutiche per la modulazione dei processi infiammatori centrali e periferici, con conseguente protezione "entourage" dei neuroni vicinali, in differenti modelli sperimentali che vanno dalla malattia Alzheimer alla rettocolite ulcerosa.

Azione I.31 Descrivere i meccanismi neurofisiologici di generazione dei ritmi EEG registrati in condizioni di veglia rilassata come espressione della fluttuazione della vigilanza in pazienti neurologici con deficit cognitivi, giovani e anziani, con particolare interesse alla malattia di Alzheimer. L'obiettivo è di chiarire il significato funzionale della frequenza e della topografia delle oscillazioni dell'attività cerebrale dell'Uomo nei diversi circuiti cerebrali che sott'intendono le funzioni cognitive, anche valutando le possibili applicazioni cliniche.

Azione I.32 Descrivere i meccanismi neurofisiologici di generazione dei ritmi EEG registrati nell'Uomo durante lo svolgimento di processi sensoriali, cognitivi e motori in condizioni fisiologiche. L'obiettivo è di chiarire il significato funzionale della

frequenza e della topografia delle oscillazioni dell'attività cerebrale dell'Uomo nei diversi circuiti cerebrali che sott'intendono tali processi, come base per approfondimenti in ambito clinico e riabilitativo.

Azione I.33. Approfondire le analogie nei meccanismi neurofisiologici di generazione dei ritmi EEG registrati nell'Uomo e in modelli animali. L'obiettivo è di definire biomarker EEG con valore traslazionale per la scoperta di nuovi farmaci per la malattia di Alzheimer.

Azione I.34. Studiare i circuiti neurali dell'ipotalamo coinvolti negli stimoli di paura, con l'obiettivo di mettere in luce il ruolo dell'ipotalamo ventro-mediale nella risposta agli stimoli di origine naturale.

Azione I.35 Studiare gli effetti della somministrazione periferica di Nocicettina /Orfanina FQ (N/OFQ), principale mediatore di un sistema endogeno di neurotrasmissione largamente espresso in aree del sistema nervoso centrale, periferico, enterico ed anche in tessuti ed organi di differenti specie animali, per definirne l'effetto anti-infiammatorio in un modello di colite sperimentale indotta da TNBS nel ratto, mediato dall'attivazione dei recettori NOP periferici. La definizione dell'azione protettiva a livello colonico potrà offrire un importante spunto per approfondire la conoscenza sul ruolo modulatorio del sistema N/OFQergico nelle patologie infiammatorie intestinali caratterizzate da alterata motilità, dolore viscerale e lesioni mucosali, che ancor oggi non hanno trovato una terapia efficace proprio a causa delle scarse conoscenze eziopatogenetiche.

Azione I.36. Raccogliere le conoscenze attuali sulla scoperta, struttura, distribuzione, recettori, azioni farmacologiche ed implicazioni patologiche relative alle principali tachichinine di origine anfibia, per offrire uno strumento di consultazione agli studiosi ed alla comunità scientifica di riferimento.

Monitoraggio per le azioni dell'obiettivo I: per tutte queste tipologie di azioni il monitoraggio (che avverrà nel riesame del 2014) consisterà in una verifica delle pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali sull'argomento specifico.

Obiettivo II: consolidare e aumentare la produzione e la qualità scientifica del Dipartimento

Monitoraggio
Scadenza obiettivo

Riesame 2014
2013

Azioni

Indicatori/monitoraggio

Azione II.1 - Consolidare e/o aumentare il numero complessivo e la qualità di pubblicazioni di ricerca su riviste internazionali.

A. Numero di pubblicazioni di articoli di ricerca su riviste internazionali

Azione II.2 - Consolidare e/o aumentare il numero degli interventi a convegni, workshops, seminari di studio (o altro)

A. Numero di inviti a tenere conferenze o seminari presso convegni, *workshops*, *schools* e seminari di carattere nazionale ed internazionale.

Azione II.3 - Ridurre il numero di docenti inattivi dal punto di vista delle pubblicazioni scientifiche.

A. Numero di docenti inattivi dal punto di vista dell'attività di ricerca.

Obiettivo III: Aumentare capacità di attrazione internazionale, a livello di Docenti, Assegnisti e Dottorandi di Ricerca

Monitoraggio
Scadenza obiettivo

Riesame 2014
2013

Azioni

Azione III.1 - Pubblicazione di "Bandi di Ricerca di tipologia A e B" per Assegni di Ricerca a diffusione internazionale. I bandi sono aperti a progetti di ricerca su tutti i più rilevanti settori del Dipartimento.

Azione III.2. Aumentare le opportunità di diffusione dei bandi per assegni di ricerca anche utilizzando reti scientifiche internazionali.

Azione III.3. Aumentare le opportunità di ospitare assegnisti e dottorandi di istituzioni straniere, per periodi brevi o medio lunghi.

Indicatori/monitoraggio

A. Numero fellow stranieri (ricercatori italiani o stranieri che afferiscono ad una università o centro di ricerca non nazionale) che presentano domanda ai bandi di assegni di ricerca del Dipartimento, in relazione ai posti banditi nell'anno.

A. Numero fellow stranieri (ricercatori italiani o stranieri che afferiscono ad una università o centro di ricerca non nazionale) che presentano domanda a posizioni di ricerca all'interno del Dipartimento, in relazione ai posti banditi

A. Numero di assegnisti e dottorandi stranieri visitanti il Dipartimento per seminari o periodi di ricerca.

Obiettivo IV Consolidare e aumentare le collaborazioni con enti pubblici e privati nazionali ed esteri per iniziative comuni nel campo della ricerca di interesse del dipartimento

Monitoraggio

Scadenza obiettivo

Azioni

Riesame 2014

2013

Indicatori/monitoraggio

Azione IV.1. Aumentare le opportunità di scambi internazionali con laboratori stranieri per periodi brevi o medio lunghi.

A. Numero di ospiti stranieri visitanti il Dipartimento o visite di membri del Dipartimento presso laboratori esteri per seminari o periodi di ricerca.

Azione IV .2 Aumentare i finanziamenti da parte di aziende, enti pubblici o privati, focalizzati su tematiche di interesse del Dipartimento.

A. Totale finanziamenti da parte di aziende o enti privati per: assegni di ricerca, RTD, borse di dottorato, progetti di ricerca.