



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

N. 7 posti RTDA - AIM Linea 1 - D.R. 4780 del 23.12.2019

“Descrizione delle attività” di cui al punto 6 delle proposte
presentate dai Dipartimenti
dell’Università degli Studi di Palermo



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DIPARTIMENTO DI ARCHITETTURA

Id. proposta – linea di attività: AIM1890405 – 1

Area: Cultural Heritage

Mesi all'estero: 12

S.C. 08/D1 “Progettazione Architettonica”

S.S.D. ICAR/14 “Composizione Architettonica e Urbana”

Attività N. 1

6. Descrizione delle attività previste

La ricerca procederà a partire dalle ipotesi citate nello stato dell'arte e dall'eventuale individuazione di analoghi casi studio rilevanti, dalla loro conoscenza attraverso una scrittura a più mani, interdisciplinare.

Le attività saranno fondate sia sull'esperienza di mobilità presso quelle realtà istituzionali di ricerca avanzate rispetto al tema della valorizzazione partecipata del patrimonio culturale, sia mediante azioni investigative sui luoghi, presso biblioteche e archivi.

Nel primo caso si prevede un periodo di mobilità di 12 mesi, per i due ricercatori proposti per la linea d'intervento “1”.

Le università europee eventualmente interessate, con le quali sono già presenti scambi relazionali o accordi sono: l'École Nationale Supérieure de Paysage, Versailles; l'Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, l'INHA, Paris; l'Universidad Politécnica de Cartagena; l'Escuela Técnica superior de Arquitectura, Universidad de Sevilla, l'Instituto Politécnico de Castelo Branco.

Il metodo sarà ciclico e con ripetuti ritorni, fino alla “ri-scrittura progettuale”, in cui si riordinano le acquisizioni secondo un ragionamento trasmissibile e sintetico, cioè capace di produrre informazioni nuove.

Tale metodo accoglie i principi della Convenzione di Faro, risponde alle call di “Horizon 2020 - Work Programme 2018-2020” della Commissione Europea, dando spazio alla partecipazione interculturale e al patrimonio inteso come bene e luogo comune, lavorando nel rispetto per le identità specifiche (urbane, rurali, sociali) e intessendo dialoghi fra le parti coinvolte.

AZIONI STRUTTURATE DI RICERCA

Si prevede una ricerca strutturata che porrà lo studio delle aree archeologiche e dei contesti urbani e territoriali di appartenenza, o di specifiche architetture e sistemi monumentali - individuati quali oggetto di studio investigativo - in diretta relazione con:

1. l'attività progettuale architettonica da attuarsi in forma interscalare e in relazione alle previste ricadute socio-economiche negli ambiti territoriali interessati dalla ricerca con l'obiettivo di prefigurare possibili alternative alle condizioni attualmente esistenti, ipotizzando per i parchi archeologici interessati spazi multifunzionali, “democratici” (con accessibilità garantita), confortevoli anche attraverso nuove strategie per gli spazi museali esistenti. Il conseguimento degli obiettivi previsti da tale attività fa riferimento a una consolidata prassi metodologica articolata in tre fondamentali fasi: la “lettura/scrittura”, il “progetto”, la “ri-scrittura”;

2. la ricerca e la verifica di metodologie integrate di rilevamento (topografico, laser scanning e fotogrammetrico) per l'ottimizzazione dei processi di digitalizzazione del patrimonio culturale oggetto di studio in relazione alle sue specifiche caratteristiche dimensionali. Inoltre, a questo aspetto si aggiunge l'indagine, lo sviluppo e l'ottimizzazione di sistemi - per la visualizzazione in realtà aumentata - compatibili con i dispositivi portatili di più ampia diffusione. I sistemi dovranno permettere anche la consultazione di informazioni multimediali (testi, immagini, video, ecc.) collegate ai modelli tridimensionali.

A tal riguardo si sottolinea come all'interno del Dipartimento sia presente un laboratorio con dotazioni strumentali di ultima generazione per il rilievo tridimensionale dei beni culturali.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

3. la ricerca delle fonti documentali nelle loro variegate articolazioni (storico-archivistiche, iconografiche, saggistiche e critico-letterarie) e la costruzione di analisi storico-architettoniche, effettuate secondo vari livelli d'indagine, e relative soprattutto alle componenti di maggiore caratterizzazione identitaria dei luoghi e del patrimonio architettonico di attenzione della ricerca.

Per lo svolgimento delle attività di ricerca descritte si prevede:

per l'azione 1. la dotazione aggiuntiva di RTDA (linea d'intervento 1- mobilità), inquadrato nel SSD ICAR/14;

per l'azione 2. la dotazione aggiuntiva di RTDA (linea d'intervento 2.1 - attrazione), inquadrato nel SSD ICAR/17;

per l'azione 3. la dotazione aggiuntiva di RTDA (linea d'intervento 1 - mobilità), inquadrato nel SSD ICAR/18.

Inoltre, per quanto riguarda i contesti e le architetture di riferimento, si prevede lo studio delle migliori modalità per la visualizzazione in situ di ricostruzioni virtuali degli ambiti archeologici coinvolti che hanno subito sensibili modifiche o sono andati parzialmente perduti. Allo stesso modo lo strumento della realtà aumentata sarà impiegata per la visualizzazione e la verifica, sempre in situ, delle soluzioni progettuali proposte.

La ricerca ipotizza lo studio di sistemi per facilitare l'interscambio tra i software di modellazione 3D, utilizzati per la progettazione (CAD, BIM, ecc.), e la piattaforma per la realtà aumentata. FASI DELLA LINEA DI

RICERCA PROPOSTA

- Prima fase: durata 12 mesi. Da dedicare alla definizione delle ipotesi di base della linea di ricerca e all'approfondimento dello stato dell'arte mediante: la definizione dei criteri di selezione dei casi studio esemplari, l'attività di ricognizione sui luoghi, le ricerche archivistiche e documentali, la raccolta e l'interpretazione dei dati relativi ai casi studio; i rilevamenti topografici, i ridisegni cartografici, le carte vegetazionali, etc.

- Seconda fase: durata 12 mesi (linea 1) - 6 mesi (linea 2). Periodo di ricerca presso gli Atenei esteri individuati per la verifica e sviluppo della ricerca e per attività di "work experience".

- Terza fase: durata 12 mesi (linea 1) - 18 mesi (linea 2). Progetto, analisi SWOT ed elaborazioni di programmi d'intervento generali per i casi studio. Ulteriori elaborazioni progettuali interscalari. Definizione dei processi relativi alle applicazioni della realtà aumentata e agli esiti dei rilievi.

Ordinamento critico dei materiali documentali. Attività di divulgazione dei risultati.

IMPATTO TERRITORIALE E SUGLI ASPETTI SOCIALI

La linea di ricerca scelta supporta la coesione fra amministrazioni locali, mondo accademico, imprese e abitanti. Pratiche di partecipazione dal basso (bottom-up practices) e coinvolgimento dei cittadini nelle sperimentazioni progettuali che rafforzano il senso di appartenenza al territorio.

La collezione di dati provenienti dai sopralluoghi, dai rilievi, dai progetti, dagli studi storici organizzata nella piattaforma web potrà essere la base per applicazioni accessibili da smartphone e tablet da parte delle comunità.

L'uso e l'accessibilità diffusi nei parchi archeologici, la permeabilità delle frange urbane e delle aree agricole contribuisce a dare un nuovo senso di sicurezza nei cittadini. La ricerca, inoltre, si occupa di garantire la salvaguardia delle rovine in modo compatibile con la loro fruizione.

La trasformazione di frange urbane degradate e sotto-utilizzate come "corridoi verdi" e risorse di suolo agricolo leggerà i frammenti rurali in un nuovo mosaico. L'incentivazione all'uso della mobilità lenta e di mezzi pubblici contribuirà a cambiare il punto di vista dei cittadini verso uno stile di vita più sostenibile.

Tra le ricadute prevalenti del nuovo processo di valorizzazione del patrimonio culturale, cui mira la linea di ricerca proposta, vi è sicuramente quella sul turismo, ma ipotizzato secondo un nuovo modello di organizzazione come quello del "Turismo Relazionale Integrato" in grado di ampliare la platea dei soggetti che possono trovare occupazione. E questo sia con riferimento alle tradizionali attività legate alla ricettività alberghiera ed extra-alberghiera, ossia alle "prime linee" della "industria turistica", sia con riferimento alle nuove opportunità che si aprono nel campo delle industrie culturali e delle industrie creative.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DIPARTIMENTO DI ARCHITETTURA

Id. proposta – linea di attività: AIM1890405 – 2

Area: Cultural Heritage

Mesi all'estero: 12

S.C. 08/F1 “Pianificazione e Progettazione Urbanistica e Territoriale”

S.S.D. ICAR/21 “Urbanistica”

Attività N. 2

6. Descrizione delle attività previste

Il progetto si propone di indagare criticamente i processi di rigenerazione urbana a vocazione culturale realizzati o previsti a Palermo fra il 2014, con l'esperienza pionieristica di Borgo Vecchio Factory, e il 2020. La ricerca si focalizzerà sul ruolo delle arti nella rigenerazione degli spazi pubblici e sulle trasformazioni urbanistiche e sociali che questi processi innescano.

La ricerca sarà articolata in tre fasi.

Durante la prima (mesi 1-12) si procederà a **(1)** una ricognizione critica della letteratura esistente in tema di rigenerazione urbana e pratiche artistiche, allo scopo di individuare i principali framework teorici, di offrire una prospettiva di tipo comparativo e di inserirsi in maniera innovativa nel dibattito su questi temi.

Parallelamente si porterà avanti **(2)** una mappatura degli spazi urbani che sono stati oggetto di interventi artistici nel periodo di tempo scelto e degli attori coinvolti: amministrazione comunale, enti pubblici, associazioni del terzo settore, privati cittadini, ecc. Per ciascuna di queste esperienze si analizzeranno i pattern di interazione fra gli attori, le tipologie di intervento, la mobilitazione e la gestione delle risorse finanziarie, il grado di coinvolgimento della comunità. La mappatura sarà accompagnata da un lavoro di foto-documentazione, utile anche alla costruzione di un archivio visuale delle esperienze di arte urbana analizzate.

La seconda fase della ricerca (mesi 13-24) consisterà in una **(3)** valutazione degli impatti economici, culturali, sociali, politici e architettonici che questi processi di rigenerazione hanno prodotto sul territorio, con particolare attenzione alle dinamiche di inclusione/esclusione sociale che le pratiche artistiche e il loro sfruttamento per finalità turistiche hanno prodotto (per es. gli street art tour e le reazioni dei residenti). A questo scopo verranno utilizzate metodologie qualitative (sopralluoghi, interviste, foto-stimolo, ecc.) e quantitative (analisi ed elaborazione di dati statistici, impatti di piani e programmi urbanistici). In particolare, si cercherà di esplorare i singoli casi alla luce dei modelli di riferimento esistenti per la misurazione del grado di sostenibilità urbanistica, ambientale, sociale e culturale (SCR).

Durante la terza fase della ricerca (mesi 25-36) si procederà alla **(4)** stesura di report sugli effetti delle esperienze di rigenerazione urbana attraverso l'arte analizzate nelle fasi precedenti; l'esame incrociato delle singole pratiche e delle loro rispettive ricadute porterà **(5)** all'elaborazione di un modello per la Sostenibilità delle esperienze di Rigenerazione urbana a vocazione Culturale nel Meridione (SRCM), che, ripensando in chiave critica il modello elaborato da Grodach (2013) e declinandone gli assi sulle specificità del contesto locale, conterrà delle linee guida per amplificare le potenzialità della cultura come driver di sviluppo territoriale e di inclusione sociale nelle città e, soprattutto, per limitare gli effetti deteriori di queste trasformazioni (gentrificazione, marginalizzazione socio-economica, eccessiva touristification, ecc.). In ultimo, si provvederà a **(6)** divulgare i risultati della ricerca attraverso il coinvolgimento degli attori che hanno preso parte al percorso, allo scopo di rafforzare i legami fra la comunità scientifica, l'amministrazione e il terzo settore.

Parallelamente a queste attività si punterà allo **(7)** sviluppo di una app che attraverso l'utilizzo integrato di tecnologia GIS e Realtà Aumentata raccoglierà le opere di arte urbana e la loro georeferenziazione, permettendo all'utente di contribuire attivamente alla mappatura e di creare dei percorsi di placetelling transmediale a partire dalla combinazione di immagini, testi e collegamenti interattivi (Guimarães et alii, *Augmented reality and storytelling in cities*, 2016).

Nel corso delle attività descritte tre saranno le principali domande di ricerca che guideranno il progetto:



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Quali sono gli impatti in termini di sviluppo economico, inclusione sociale e partecipazione comunitaria dei processi di rigenerazione urbana a vocazione artistica e come è opportuno misurarli?

Quali sono i possibili antidoti ai principali rischi connessi alla riqualificazione attraverso l'arte (conflitti interni alle comunità, speculazioni finanziarie nel mercato immobiliare, aumento delle disuguaglianze, ecc.)?

Quali sono le ricadute che questo patrimonio artistico urbano, pubblico e diffuso, può avere sul settore turistico, specie in riferimento alle problematiche del turismo in aree marginali (slum tourism o pro-poor tourism) e come possono essere valutate al fine di suggerire politiche alternative di sviluppo urbano, culturale e sociale?

Allo scopo di condurre le attività di ricerca sopra descritte e rispondere agli interrogativi ad esse connessi si prevede di reclutare due figure di RTDa.

Il Ricercatore Senior (Linea 2 – Attrazione), inquadrato nel SSD M-GGR/01, dovrà aver maturato attraverso esperienze di ricerca in Italia e all'estero competenze specifiche nell'ambito degli studi urbani con particolare riferimento al rapporto fra spazi urbani e arti visuali. Dovrà inoltre dimostrare di aver condotto ricerche sul campo e di conoscere sufficientemente il contesto meridionale.

Il Ricercatore Junior (Linea 1 – Mobilità), inquadrato nel SSD ICAR/21, dovrà possedere competenze nello studio della città e sarà chiamato a contribuire alla ricerca attraverso lo svolgimento di periodi di ricerca all'estero, per creare o rafforzare il network di collaborazioni di seguito descritto.

Affinché la ricerca persegua al meglio le attività e gli obiettivi proposti è opportuno potenziare alcune cooperazioni già in essere e avviarne di nuove. Nello specifico il progetto si propone di

-istituire **(1)** rapporti con istituzioni e centri di ricerca universitari che occupano posizioni di eccellenza nel panorama nazionale e internazionale, allo scopo di definire il framework teorico, di acquisire dati comparativi e di favorire l'internazionalizzazione. Le istituzioni coinvolte saranno l'Université de Lausanne; la rete ROCK – Cultural Heritage Leading Urban Futures; la Leibniz Universität di Hannover; il Social Visual Lab di Milano-Bicocca. Il progetto si avvarrà inoltre di: **(2)** collaborazioni con l'amministrazione e le associazioni del terzo settore di Palermo con l'intento di potenziare gli accordi tra la ricerca universitaria e il governo urbano; **(3)** collaborazioni con le associazioni e le cooperative turistiche che promuovono tour di arte urbana sul territorio; **(4)** coinvolgimento diretto delle scuole per attivare progetti di playful learning e rafforzare i legami con il quartiere e lo spazio pubblico nelle generazioni più giovani.

Attraverso la mappatura, l'analisi e la valutazione dei processi di rigenerazione urbana a vocazione artistica e delle loro ricadute sul territorio, il progetto si propone di realizzare i seguenti obiettivi:

- Avanzamento delle conoscenze scientifiche sulla relazione, ancora scarsamente indagata per il Sud d'Europa, fra arti visuali e spazi urbani.
- Costruzione di un modello sostenibile di rigenerazione urbana a vocazione culturale per le città meridionali (SRCM), capace di coniugare inclusione sociale, innovazione culturale, responsabilità ambientale e sviluppo economico.
- Diffusione e restituzione dei risultati della ricerca con particolare attenzione alle comunità locali.
- Creazione di un network composto da istituzioni universitarie, amministrazioni locali, associazioni del terzo settore e istituzioni scolastiche, con l'intento di promuovere la costruzione di un sapere territoriale condiviso e di immaginare strategie di sviluppo locale inclusive e creative.
- Sviluppo di una app per documentare, mappare e interagire con il patrimonio culturale urbano e le sue continue trasformazioni. Le attività previste dal progetto saranno svolte nel pieno rispetto dei principi della parità di genere, dell'uguaglianza e della non discriminazione.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA

Id. proposta – linea di attività: AIM1845825 – 3

Area: Energia

Mesi all'estero: 6

S.C. 09/D2 “Sistemi, Metodi e Tecnologie dell’Ingegneria Chimica e di Processo”
S.S.D. ING-IND/23 “Chimica Fisica Applicata”

Attività N. 3

6. Descrizione delle attività previste

Si riporta la descrizione sintetica delle attività previste, distinte per tema, rimarcando che il loro svolgimento avverrà, come prassi consolidata del DICAM, nel rispetto dei principi orizzontali di sostenibilità, tutela dell’ambiente, non discriminazione e parità.

a) Sviluppo di moduli innovativi di fuel cell polimeriche:

Le fuel cell (FC) sono dispositivi che convertono energia chimica in energia elettrica attraverso un processo elettro-chimico altamente efficiente e non inquinante. Diversi fenomeni di natura elettrochimica, termica e di trasporto di massa si sviluppano in una FC; tali processi, già di per se complessi, sono interdipendenti ed accoppiati tra loro con caratteristiche multi-scala e multiphysics.

Essi, unitamente ai materiali impiegati ed alla geometria delle celle, sono responsabili dell’efficienza e della durata del dispositivo e pertanto vanno ottimizzati.

L’approccio euristico allo sviluppo di FC innovative risulta lungo e costoso e può essere significativamente indirizzato dai risultati della simulazione numerica dei fenomeni coinvolti.

Questa, allo stato dell’arte, è prevalentemente affrontata considerando i fenomeni coinvolti come disaccoppiati, con vantaggi nella velocità di soluzione ma notevole approssimazione nella previsione del comportamento della FC; è pertanto di notevole rilevanza tecnico-scientifica lo sviluppo di modelli e strumenti di analisi multiscala e multiphysics.

In questo contesto il DICAM intende sviluppare un framework di simulazione ad hoc per l’analisi multifisica delle FC, basato su metodi di modellazione, avanzati, non convenzionali e innovativi. Per la modellazione si utilizzeranno i metodi Discontinuous Galerkin (adatto a problemi nonlineari accoppiati e geometrie complesse) e Virtual Element (evoluzione del FEM con vantaggi specifici di semplicità di rappresentazione di domini complessi quali i moduli delle FC).

Considerate quantità e complessità dei fenomeni coinvolti, nell’ambito del presente programma e della sua durata, l’attenzione sarà focalizzata sul water management e sul comportamento termomeccanico, introducendo il comportamento elettrochimico attraverso modelli physically driven ricavati da attività sperimentale.

Obiettivo finale è l’implementazione di uno strumento di simulazione, accurato ed efficiente, che rappresenti un laboratorio di test virtuali da affiancare alla sperimentazione e permetta di investigare – riducendo notevolmente costi e tempi - differenti scelte progettuali per l’ottimizzazione delle FC in termini di efficienza e durata.

L’obiettivo finale si ritiene raggiungibile nell’arco di 36 mesi per l’esperienza e i profili dei ricercatori DICAM coinvolti e qualora si rendano disponibili 2 ulteriori ricercatori con i seguenti profili:

- Capacità di modellazione computazionale di problemi complessi, multiphysics e multiscala
- Attività sperimentale per la messa a punto di test di laboratorio che integrino e validino i modelli computazionali con riferimento agli effetti delle reazioni elettrochimiche, al water management, allo swelling della membrana polimerica.

b) Accumulo e produzione di energia utilizzando reti idrauliche urbane:

La proposta riguarda l’uso ed il coordinamento delle vasche private, presenti sugli edifici e ormai generalmente in disuso per la gestione in continuo della rete idrica, come accumulatori energetici.

Obiettivo dell’azione è la realizzazione di un modello di ottimizzazione per la gestione integrata di tali vasche-accumulatori. Il sistema rete idrica/serbatoio/utenza/rete elettrica può avere diverse configurazioni con necessità di predisporre diversi modelli interpretativi idraulici da integrare con il modello di rete (obiettivo 1).

L’uso di microturbine per la produzione di energia, in così complesso sistema, richiede lo sviluppo di un modello costitutivo dell’apparecchiatura (obiettivo 3 – ricerca sperimentale) da integrare nel modello di rete.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Il sistema può lavorare con logica locale (interpretando i dati di consumo dell'utenza, pressione in rete, livello nei serbatoi, costo dell'energia sul mercato) e procedere alla generazione e all'accumulo secondo un algoritmo di ottimalità economica vincolato dal rispetto della domanda e della disponibilità. In alternativa, il sistema può lavorare con logica condivisa attraverso una serie di middleware che consentano l'interazione tra sistemi.

L'esigenza di una logica condivisa è duplice:

- (1) un ottimo globale è più efficiente della somma degli ottimi locali;
- (2) nella logica della Smart Water Grid essa può tenere conto dell'influenza reciproca tra i sistemi.

Quest'ultimo aspetto della logica condivisa rappresenta l'obiettivo 2 che si integra con le altre ricerche sviluppate nello stesso filone.

Le attività previste sono:

- Sviluppo del modello di simulazione per il comportamento di una rete idrica con elevato numero di vasche e diverse configurazioni
- Sviluppo del modello di ottimizzazione per il coordinamento delle vasche come accumulatori energetici
- Sviluppo di un modello costitutivo di micro-turbine integrabile con i modelli di rete La fattibilità del programma è garantita dalla pluriennale esperienza dei ricercatori coinvolti nella modellazione idraulica ed energetica dei sistemi idraulici urbani e nella progettazione di turbine. Lo sviluppo delle attività proposte richiede – oltre alle risorse già disponibili – un ulteriore ricercatore con il seguente profilo:
 - Capacità di modellazione idraulica delle reti in pressione e di sviluppo di algoritmi di ottimizzazione.

c) Specializzazione energetica nella gestione di reti per traffico veicolare:

Obiettivo dell'azione è sviluppare strumenti gestionali per il risparmio energetico e, in vista di una crescente utilizzazione dei veicoli elettrici, attuare un sistema di Personal Energy Management (PEM) per il controllo real time del consumo energetico per la mobilità in ambito urbano. Il tema prevede:

- sviluppo di un modello di stima dei consumi da traffico a partire dai dati cinematici raccolti dalle black box installate sui veicoli, risalendo dal dato del singolo veicolo a quello della flotta e definendo una metodologia di stima dei consumi in un prestabilito intervallo di tempo (es: ore di punta con elevata pendolarità)
- calibrazione attraverso algoritmi genetici di un modello di micro-simulazione capace di ricostruire gli scenari d'impatto energetico nella circolazione stradale per l'identificazione di interventi di pianificazione, progettazione e gestione urbana e territoriale, migliorativi dell'efficienza energetica
- individuazione di soluzioni PEM per la valutazione personale del consumo di energia (domestico e per mobilità) e relativa ottimizzazione mediante politiche di gestione della domanda che premi i comportamenti virtuosi e scoraggi quelli onerosi per la città (Crediti di mobilità). Le potenzialità del PEM saranno esplorate con modelli di simulazione multi-agente che riproducano l'interazione tra i veicoli elettrici e il sistema di controllo e gestione energetico, integrati con il GIS e con modelli di previsione del traffico. Si misurerà così l'impatto di politiche alternative di gestione della domanda di energia per la mobilità in funzione del contesto territoriale (distribuzione attività e rete dei trasporti)
- sperimentazione di modelli di acquisizione di crediti nell'uso monitorato di mezzi sostenibili in area metropolitana mediante tecnologie di localizzazione (GPS e reti mobili)
- proposizione di sistemi di governance del sistema, basati su sistemi di controllo e di supporto alle decisioni per la gestione ottimizzata delle risorse.

Lo sviluppo delle attività proposte richiede, oltre alle risorse già disponibili, ulteriori due ricercatori con i seguenti profili

- Capacità di modellazione in ambiente di micro-simulazione per l'analisi di reti d'infrastrutture viarie
- Capacità di formulare modelli di domanda di mobilità in relazione alla dipendenza energetica dei sistemi di trasporto offerti.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA

Id. proposta – linea di attività: AIM1813040 – 1

Area: Fabbrica

Mesi all'estero: 6

S.C. 09/B1 "Tecnologie e Sistemi di Lavorazione"

S.S.D. ING-IND/16 "Tecnologie e Sistemi di Lavorazione"

Attività N. 1

6. Descrizione delle attività previste

Il progetto mira ad implementare a un approccio olistico in grado di integrare tutta la "filiera" della progettazione di un componente/prodotto in accordo alla filosofia Concurrent engineering. Verranno ottimizzati tre diversi processi di lavorazione tramite una metodologia iterativa che prevede:

la definizione di parametri di progettazione e di processo, l'analisi di robustezza di processo, l'implementazione di campagne sperimentali/simulazioni numeriche guidate da tecniche DoE, l'individuazione di configurazioni ottime dei parametri di processo. Oltre alle performance tecnologiche, saranno ottimizzate anche le performance di impatto ambientale tramite tecniche di LCA.

Le campagne sperimentali verranno svolte all'interno del laboratorio di tecnologia meccanica del DIID. Per i processi di FSW e FSE, i set-up verranno progettati sulla macchina dedicata ESAB LEGIO 3ST, le prove di LFW invece saranno effettuate su una macchina prototipale sviluppata negli ultimi anni all'interno del DIID. Per le campagne numeriche, sarà utilizzato il software ad elementi finiti DEFORM 3D. Anche in questo caso alcuni ricercatori operanti all'interno del DIID hanno già verificato la buona accuratezza di tale software per simulare i processi in questione.

Sarà sviluppata una nuova piattaforma di modellazione per automatizzare lo scambio dati fra i sistemi CAD/CAM e CNC nei processi FSW, LFW e FSE. Essa permetterà la gestione di tutte le informazioni geometriche e tecnologiche e utilizzerà i più moderni software di modellazione parametrica 3D, kernel per la gestione delle geometrie NURBS e algoritmi generativi. La nuova piattaforma di modellazione e gestione delle informazioni, oltre a permettere l'estrapolazione in modo automatizzato dei dati di input per il CNC permetterà, grazie a dei tool di ottimizzazione di forma e topologica, la creazione delle geometrie ottimizzate dei supporti e dei sistemi di bloccaggio (per processi FSW) ma anche la scomposizione in sottocomponenti (per processi LFW).

Le fasi di verifica e validazione saranno condotte facendo uso delle più recenti tecniche di progettazione degli esperimenti, sia esperimenti simulati, sia esperimenti fisici condotti in laboratorio. Per gli esperimenti condotti in simulazione, si potranno utilizzare i cosiddetti meta modelli. Laddove saranno disponibili modelli matematici ben consolidati, si potranno effettuare delle sperimentazioni più affidabili ma che, necessitando di tempi più elevati, anch'esse saranno ottimizzate con tecniche di DoE. Più tradizionali sono invece le tecniche di DoE che verranno impiegate per le sperimentazioni fisiche. D'altra parte occorre precisare che negli ultimissimi anni anche in questo campo sono stati fatti notevoli sviluppi che consentono di ridurre drasticamente il peso in termini di tempi e costi delle campagne sperimentali, mediante piani super ottimali (es. Definitive Screening Designs).

La struttura del progetto suddivisa in obiettivi ed attività è di seguito riportata; dove ritenuto necessario, si è aggiunta una descrizione dell'attività stessa.

OBIETTIVO 1 DEFINIZIONE E MODELLAZIONE DEI PROCESSI SELEZIONATI

1.1 Identificazione dei casi di studio per ogni processo.

Verranno individuati sia i LWM su cui svolgere l'attività di ricerca sia le geometrie dei casi di studio per ogni processo selezionato. Per i processi FSW si selezioneranno componenti strutturali di interesse industriale del settore automotive che richiedono complessi percorsi 3D.

1.2 Individuazione dei parametri geometrici dell'attrezzatura di bloccaggio in ambiente CAD per processi di FSW 3D.

Si svilupperà una nuova piattaforma di modellazione che permetterà, a partire dal modello CAD di progetto, di modellare in modo automatizzato ed ottimizzato l'attrezzatura di bloccaggio, anche nel caso di geometrie complesse. Questa permetterà di estrarre le formulazioni matematiche dei profili dei componenti da saldare che, opportunamente elaborate con algoritmi generativi, saranno poi trasformate in percorsi utensile.

1.3 Sviluppo di una metodologia per l'individuazione di sottocomponenti in ambiente CAD per processi di LFW.

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Saranno sviluppati tool (basati su metodi di ottimizzazione di proprietà e topologica) per la scomposizione di oggetti complessi in sottocomponenti da saldare. Ciò al fine di minimizzare sia il numero di saldature da effettuare sia la quantità degli scarti di lavorazione. I dati di output dei tool saranno le geometrie dei diversi sottocomponenti e la sequenza ottimizzata di saldatura.

1.4 Individuazione dei parametri geometrici progettazione della matrice FSE in ambiente CAD.

Saranno individuati i parametri geometrici ottimali per le matrici dei processi FSE. In particolare, si implementerà un tool di ottimizzazione di forma e di proprietà che, tenendo conto delle caratteristiche del materiale da trasformare (in termini di dimensioni dello scarto e tipo di materiale), individuerà la forma e le dimensioni ottimali della matrice con l'obiettivo di migliorare le prestazioni del processo anche in termini di efficienza energetica dello stesso.

1.5 Scelta dei principali parametri di processi che governano i processi.

Per questa fase sarà essenziale l'impiego di tecniche DoE. Laddove possibile e/o necessario verranno condotte delle brevi campagne di prove sperimentali fisiche in laboratorio.

1.6 Messa a punto dei tre set-up sperimentali.

Verranno individuati gli opportuni sistemi di ammorsaggio e le migliori soluzioni per gli utensili necessari ai processi FSW 3D e FSE.

1.7 Individuazione degli obiettivi di progettazione per ogni processo e per caso di studio individuato.

Saranno individuate le più significative variabili da monitorare per quantificare sia le performance tecnologiche sia le performance di impatto ambientale.

1.8 Analisi della robustezza dei processi.

Tutte le soluzioni ottenute saranno validate anche mediante analisi di sensitività e di robustezza finalizzate alla ricerca di soluzioni sostenibili e robuste, ovvero insensibili all'azione di fattori non controllabili. Detti fattori di disturbo possono insorgere nelle fasi esecutive dei processi produttivi, nei contesti dove realmente tali processi saranno operanti.

OBIETTIVO 2 PROGETTAZIONE DEGLI ESPERIMENTI E RISOLUZIONE DEI PROBLEMI DIRETTI

2.1 DoE per lo sviluppo di campagna numerico/sperimentale per i tre processi considerati.

Tutte le sperimentazioni, numeriche e fisiche verranno condotte con il pieno supporto delle tecniche DoE, potranno avvalersi di software specialistici, ad esempio MINITAB, per l'input e l'analisi dei dati.

2.2 Risoluzione di problemi diretti attraverso campagne numerico/sperimentali.

OBIETTIVO 3 VALUTAZIONE DELLE FUNZIONI OBIETTIVO ED IDENTIFICAZIONE DI CONFIGURAZIONI OTTIME DI PROCESSO

3.1 Messa a punto di tecniche di reverse engineering per la quantificazione delle distorsioni geometriche dei componenti ottenuti.

Il controllo dei prodotti potrà essere eseguito sfruttando tecnologie di reverse engineering avanzate. L'acquisizione delle forme potrà realizzarsi con sistemi a luce strutturata, laser scanner o image-based (nel caso di controlli online). La quantificazione delle distorsioni si potrà effettuare con tool appositamente sviluppati in ambienti di calcolo numerico (es. Matlab).

3.2 Quantificazione delle funzioni obiettivo identificate nell'attività 1.7.

3.3 Fase di metamodelling ed individuazioni di configurazioni ottime.

3.4 Verifica sperimentale dei risultati ottenuti.

OBIETTIVO 4 VALUTAZIONE IMPATTO AMBIENTALE DELLE SOLUZIONI PROGETTUALI INDIVIDUATE

4.1 Applicazione di tecniche LCI sui 3 processi selezionati.

Saranno applicate le tecniche di inventario per quantificate i consumo di energia elettrica e materiali.

4.2 Analisi comparative con processi di lavorazione convenzionali per la quantificazione della riduzione di impatto ambientale ottenuta.

Saranno applicate tecniche di LCA comparative utilizzando database e software dedicati (CesEduPack, Simapro).



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DIPARTIMENTO DI BIOMEDICINA, NEUROSCIENZE E DIAGNOSTICA AVANZATA

Id. proposta – linea di attività: AIM1804355 – 1

Area: Salute

Mesi all'estero: 6

S.C. 05/F1 “Biologia Applicata”
S.S.D. BIO/13 “Biologia Applicata”

Attività N. 1

6. Descrizione delle attività previste

L'obiettivo generale del progetto è sviluppare sistemi innovativi per il trattamento selettivo e la diagnosi personalizzata delle ARD.

Gli obiettivi specifici sono:

1. Sviluppo di un sistema innovato per il trattamento selettivo adiuvante del Mieloma Multiplo (MM), basato sull'utilizzo di nanovesicole (Nv) ingegnerizzate;
2. Identificazione di biomarcatori multiparametrici nella diagnosi di laboratorio delle coronaropatie aterosclerotiche;
3. Identificazione di profili multiparametrici molecolari/genetici/epigenetici di rischio per la diagnosi personalizzata delle ARD.

Obiettivo 1: il DiBiMed partecipa ad un progetto PON-MISE in collaborazione con le aziende Agrumaria Corleone e Bialetti Industrie per lo studio delle proprietà benefiche e anti-tumorali di oli essenziali (OE) estratti da bucce di agrumi. L'obiettivo proposto è quello di caricare gli OE in Nv isolate da matrici vegetali (NvV) e valutarne gli effetti sulle cellule di MM (malattia neoplastica della terza età oggetto di studio del Progetto AIRC 2017) al fine di sviluppare un prodotto nutraceutico terapeuticamente attivo. La sperimentazione sarà così articolata: •Standardizzazione delle procedure per l'isolamento delle NvV sfruttando il know how dei ricercatori del DiBiMed (inventori di un brevetto per l'utilizzo nutraceutico di Nv da succo di limone) ed avvalendosi della collaborazione con l'azienda siciliana Agrumaria Corleone con conseguente ricaduta diretta sul territorio. •Caricamento delle NvV con OE e protein profiling per valutarne la stabilità del contenuto in seguito al caricamento. •Saggi funzionali e molecolari su cellule di MM per valutare il ruolo delle NvV come vettori. •Ingegnerizzazione delle NvV per il drug delivery selettivo sfruttando il know how dei ricercatori del DiBiMed inventori di un brevetto di Nv ingegnerizzate per il trattamento della leucemia mieloide cronica. •Valutazione in modelli murini sia dell'efficienza del sistema di NvV caricate sia della loro capacità di raggiungere selettivamente il sito tumorale. Infine ci si propone di stabilire una collaborazione con lo spin-off Accademico Navhetec per consentire la produzione su larga scala e la commercializzazione del sistema di drug delivery sviluppato.

Questo permetterà di trasformare i risultati della ricerca innovativa condotta in vantaggio competitivo per il sistema produttivo e in un effettivo aumento del benessere dei cittadini. Le attività sperimentali descritte rappresenteranno una fase di sviluppo e integrazione di progetti già finanziati presso il DiBiMed e attualmente sostenuti dall'attività di due ricercatori. Per la loro realizzazione si rende quindi necessario l'inserimento di un'ulteriore risorsa qualificata con competenze relative a tutte le tecniche di biologia cellulare e molecolare, alle biotecnologie avanzate, comprese le tecnologie -omiche, ed esperienza certificata per l'uso di animali da laboratorio.

Obiettivo 2: In continuità con le attività di ricerca del DiBiMed, si formuleranno nuovi profili multiparametrici non invasivi che, integrando dati biochimici, clinici e anamnestici, siano in grado di predire la presenza e la severità di coronaropatia e possano essere di interesse per le imprese operanti nel settore biomedicale per lo sviluppo di dispositivi medici diagnostici. La stratificazione del rischio cardiovascolare attraverso i sistemi di scoring risulta spesso inefficace nell'identificare soggetti con coronaropatia su base aterosclerotica, soprattutto per quei pazienti a rischio intermedio. L'identificazione di sistemi predittivi di malattia coronarica cronica consentirebbe l'ottimizzazione delle risorse destinate a indagini strumentali potenzialmente rischiose, invasive e associate a costi sanitari non indifferenti come l'angiografia coronarica, gold standard per la diagnosi di coronaropatia. Obiettivi specifici: •Validazione analitica dei saggi disponibili per la valutazione di biomarcatori di necrosi cardiaca (cTnI, H-FABP) e studio delle performance analitiche su diverse piattaforme strumentali in dotazione presso il DiBiMed; •Valutazione delle eventuali correlazioni dei biomarcatori con la funzionalità epatica, renale, comorbidità cardiovascolare e non, fattori demografici per fornire gli elementi



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

interpretativi essenziali per il loro impiego clinico; •Valutazione clinica del profilo multiparametrico nella predizione di malattia coronarica con lo sviluppo di specifici modelli predittivi. Per il raggiungimento di tali obiettivi è richiesta una risorsa, oltre le due già coinvolte, con competenze specifiche per l'elaborazione di procedure pre-analitiche adeguate per il trattamento di campioni ematici, la conoscenza dei principali metodi immunometrici di impiego nei laboratori clinici e degli elementi interpretativi essenziali del dato di laboratorio in relazione alla fisiopatologia della malattia coronarica e ad eventuali comorbidità.

Obiettivo 3: In linea con Horizon 2020, ricercatori del DiBiMed hanno scoperto biomarcatori genetici/cellulari e di infiammazione sterile (inflammageing) di rischio di diverse ARD. L'implementazione di tale via di ricerca, dato il carattere multifattoriale delle ARD, richiede la scoperta di profili multiparametrici grazie allo studio di espressione e profilo genetico/epigenetico di pathway immuno/infiammatori cruciali nella fisiopatologia delle ARD. La loro scoperta permetterà la diagnosi personalizzata di ARD in ambito oncologico, metabolico e neurodegenerativo. Questo sarà il goal del progetto, dato che lo sviluppo individuale di una ARD è dato da unici genotipi combinati, da specifici pathway immuno/infiammatori responsabili del fenotipo secretorio associato alla senescenza (SASP) e di meccanismi di danno tessutale modulati dal fine interplay epigenoma/fattori di rischio ambientale. La ricerca sarà articolata in: • Identificazione di specifici genotipi combinati di geni immuno/infiammatori ad alto rischio di ARD, tramite tecnica Taqman e/o KASpar-genotyping assay. •Valutazione dei loro livelli di espressione su campioni biotici, analizzandone aree patologiche e sane, cellule da sangue periferico usando tecniche di quantificazione di mRNA (real-time gene-expression) •Identificazione di miRNA regolatori e loro quantificazione tessutale e sistemica, correlandoli con i livelli di espressione dei geni target (Mirnoma/expression). •Valutazione citofluorimetrica di pattern di espressione fenotipica di marker di immunosenescenza e inflammageing su biopsie e cellule da sangue periferico, al fine di valutare la fattibilità di un approccio non invasivo per l'identificazione del SASP nelle ARD da integrare con i dati genetici. •Analisi dei dati ottenuti con tecniche di data mining per identificare i profili innovativi di diagnosi personalizzata e precoce per le ARD sopramenzionate. Per la realizzazione di questo studio sarà necessaria l'inserimento di una nuova risorsa qualificata con adeguata formazione nell'ambito del laboratorio clinico-diagnostico di patologia e competenza per lo studio di pathway molecolari tramite tecniche genetiche, epigenetiche e di citofluorimetria in grado di implementare e sostenere l'attività di altri due ricercatori, attualmente impegnati in questa linea di ricerca.

Per implementare le competenze tecnico-scientifiche relative al programma di ricerca proposto, le nuove risorse trascorreranno 6 mesi presso laboratori esteri con cui sono già in atto collaborazioni (Lab Prof. Lorico, Roseman University of Health Sciences-Las Vegas; Lab Prof. Di Vizio, Cedars Sinai Medical Center-Los Angeles; Lab Prof. Melino, University of Leicester; Lab Prof. Ordóñez-Llanos, Università di Barcellona).

Durante l'attuazione delle attività descritte sarà garantito e monitorato, in linea con il Reg. UE 1303/2013, il rispetto del principio di non discriminazione e di parità di trattamento e opportunità indipendentemente da sesso, razza o origine etnica, religione o convinzioni personali, disabilità, età e orientamento sessuale.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DIPARTIMENTO DI DISCIPLINE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E STOMATOLOGICHE

Id. proposta – linea di attività: AIM1892002 – 2

Area: Salute

Mesi all'estero: 6

S.C. 06/N1 “Scienze delle Professioni Sanitarie e delle Tecnologie Mediche
Applicate”

S.S.D. MED/46 “Scienze Tecniche di Medicina di Laboratorio”

Attività N. 2

6. Descrizione delle attività previste

I livelli di espressione di SETD8 risultano aumentati in campioni derivati da pazienti affetti da cancro coloretale rispetto a soggetti sani. Inoltre, p53K382me1 è espressa nelle cellule presenti nel fronte di invasione tumorale che esprimono CD44v6, un marcatore che identifica le CST metastatiche del cancro coloretale. L'inibizione di SETD8 attiva le funzioni di p53 attraverso la riduzione di p53K382me1, attenuando le capacità proliferative e invasive delle CST. Pertanto, questa metilazione potrebbe rappresentare un potenziale bersaglio terapeutico nelle CST al fine di ripristinare le funzioni di p53. Ci proponiamo, quindi, di studiare i livelli di espressione di p53K382me1 in una estesa collezione di sezioni in paraffina derivate da pazienti affetti da cancro coloretale per correlare questo potenziale biomarcatore con lo stadio tumorale. Valuteremo, inoltre, il profilo di espressione genica dopo l'inibizione di SETD8 in una collezione di CST per identificare target terapeutici a valle di p53. Testeremo l'efficacia in vitro e in vivo di peptidi e peptidomimetici specifici per l'interazione SETD8-p53. I nostri studi forniranno una migliore comprensione sul ruolo delle alterazioni epigenetiche di p53 nella regolazione della crescita tumorale e della chemioresistenza del cancro coloretale. I risultati ottenuti saranno importanti nel disegnare strategie efficaci per programmare le CST al differenziamento terminale e sensibilizzarle alle terapie standard.

Attività 1. Validazione di p53K382me1 come biomarcatore di prognosi tramite l'uso di anticorpi specifici. Utilizzando l'anticorpo policlonale già validato, valuteremo sistematicamente i livelli di espressione di p53K382me1 in 377 campioni di tumore del colon-retto derivati da pazienti forniti dal National Institutes of Health (NIH) al fine di correlare l'espressione di questo potenziale biomarcatore con lo stadio tumorale. Un'analisi statistica multivariata stabilirà se p53K382me1 è un fattore prognostico indipendente nel cancro coloretale. Risultati preliminari: di nota, i livelli di espressione di SETD8 e p53K382me1 sono elevati in un piccolo gruppo di tumori primari derivati da pazienti affetti da cancro del colon-retto.

Inoltre, analizzando un database di campioni tumorali R2 databases (<http://r2.amc.nl/>) i livelli di mRNA di KMT5A (SETD8) sono più elevati nei pazienti affetti da cancro coloretale paragonati ai livelli presenti in soggetti sani. Per migliorare la selezione di pazienti affetti da cancro coloretale esprimenti alti livelli di SETD8 e di p53K382me1 associati ad una prognosi sfavorevole, verrà prodotto un anticorpo monoclonale che riconosce la monometilazione della lisina 382 di p53, e sarà valutato il suo utilizzo come “companion” marker per la prognosi in un ampio spettro di tumori.

Questo anticorpo verrà prodotto in collaborazione con il Dr. Ettore Appella (Laboratory of Cell Biology, NCI, NIH).

Attività 2. Studio dei meccanismi epigenetici di inattivazione di p53 nelle cellule staminali tumorali (CST). SETD8 regola i geni a valle della via del segnale di Wnt nelle cellule di mammifero e promuove l'EMT nel tumore della mammella. Questo suggerisce che SETD8 potrebbe avere un ruolo nell'alterata riprogrammazione epigenetica nelle CST, e nelle CST di tumore del colon-retto (CR-CST) in particolare. Pertanto, studiare il meccanismo di inattivazione di p53 nelle CST può portare allo sviluppo di strategie terapeutiche alternative che selettivamente mirano all'esaurimento di questa popolazione. Valuteremo se la metilazione di p53 contribuisce alle particolari caratteristiche che la popolazione delle CST presenta, in 55 CR-CST. Risultati preliminari: l'analisi di immunoblot ha mostrato che 8/11 (72%) delle CR-CST p53 wt esprimono p53K382me1 e che almeno il 50% di tali cellule mostra un alto rapporto p53K382me1/p53. Di nota: in due linee cellulari commerciali che presentano uno stato differenziato, p53K382me1 è espresso a bassi livelli quasi non valutabili, nonostante gli alti livelli proteici di p53. Inoltre, p53K382me1 risulta espresso ad alti livelli nelle CR-CST del fronte invasivo tumorale positive per CD44v6, un marker delle cellule staminali tumorali necessario per il potenziale metastatico.

Questo suggerisce che la metilazione di p53 potrebbe giocare un ruolo sinergico nella capacità tumorigenica e metastatica delle CST. Sulla base dei nostri risultati preliminari, analizzeremo la capacità tumorigenica e metastatica delle CST in vitro e in vivo dopo



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

l'inibizione genetica e farmacologica di SETD8. In particolare, dopo l'inibizione di SETD8, valuteremo i cambiamenti nel profilo di espressione genica nelle CR-CST, studieremo se le CST positive per CD44v6 mostrano ancora un'attivazione del pathway di Wnt, della EMT e/o delle proprietà metastatiche e se queste pathway sono regolate dalla inattivazione di p53.

Attività 3. Sviluppo di inibitori selettivi per riattivare le funzioni di p53 ed indurre differenziamento delle CST. Al fine di inibire specificamente il legame tra SETD8 e p53 evitando la tossicità dovuta all'inibizione di H4K20me1, particolarmente nelle cellule non tumorali, disegneremo dei peptidi e peptidomimetici specifici per l'interazione SETD8-p53. Questo permetterà lo sviluppo di una nuova generazione di composti per la terapia epigenetica di precisione che mirano a riattivare le normali funzioni dell'oncosoppressore p53 inducendo apoptosi e/o differenziamento delle CST.

Risultati preliminari: Il trattamento di 5 linee di CR-CST esprimenti p53 wt con un inibitore specifico di SETD8, UNC0379, inibisce la proliferazione cellulare in maniera dose e tempo dipendente. Di nota, la IC50 biologica di tale composto per le CR-CST che presentano una mutazione nel gene p53, risulta di circa 10 volte più alta, suggerendo che l'inibizione farmacologica di SETD8 usando questa molecola (UNC0379) è più potente nel riattivare p53 piuttosto che nel ridurre H4K20me1. Inoltre, la riduzione dei livelli di p53K382me1 è accompagnata da aumentati livelli proteici di p53 e p21.

Gli screening degli inibitori di enzimi epigenetici recentemente condotti hanno utilizzato i peptidi istonici. Tuttavia, la conformazione delle molecole enzimatiche può essere modulata dai loro specifici substrati. Per questa ragione, molti sforzi sono stati fatti al fine di sviluppare un inibitore di SETD8 potente basato sulla modificazione di un peptide come substrato. Supportati da questi risultati recenti, abbiamo disegnato 4 peptidi basati su entrambe le sequenze dell'H4 e di p53 con 6 residui di arginina nella porzione N-terminale. In futuro, aggiungeremo la fluoresceina a questi peptidi per seguire il loro turnover in esperimenti in vitro ed in vivo. Se questa strategia non sarà efficace, svilupperemo uno screening ad alto rendimento dell'attività di SETD8 usando come peptide p53 contenente p53K382me1. Il sistema "RapidFire 365 High-throughput MS" provvederà la metodologia necessaria per una rapida analisi dell'attività di metilasi. Il National Institute of Health (NIH) ha istituito il National Centre for Advancing Translational Sciences (NCATS), per migliorare il "ponte traslazionale" tra la ricerca di base e le applicazioni industriali e cliniche.

Collaborerò con il Dr. Appella (LCB, NCI) e il Dr. Nathan Coussens (NCATS) per sviluppare ed eseguire uno screening farmacologico ad alto contenuto. Nel lavoro proposto, l'uso di p53 peptide come substrato può indurre l'identificazione di uno scaffold più specifico per lo sviluppo di un inibitore di SETD8 con una più bassa IC50 e più alta tollerabilità in vivo. Svilupperemo poi anche studi di combinazione tra i composti di nuova generazione e gli agenti chemioterapici.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

DIPARTIMENTO DI DISCIPLINE CHIRURGICHE, ONCOLOGICHE E STOMATOLOGICHE

Id. proposta – linea di attività: AIM1892002 – 3

Area: Salute

Mesi all'estero: 6

S.C. 06/C1 "Chirurgia Generale"
S.S.D. MED/18 "Chirurgia Generale"

Attività N. 3

6. Descrizione delle attività previste

Il progetto prevede l'impianto di scaffolds che guidino la rigenerazione di dotti (vasi, dotti biliari, ureteri e uretra) e tessuti (parete addominale), a partire da un polimero biocompatibile e biorisorbibile α,β -poli(N-2-idrossietil)(2-aminoetilcarbamato)-D,L-aspartamide-graft-acido polilattico, in presenza di policaprolattone (PHEA-g-PLA/PCL), eparinizzato (1-3). Negli ultimi anni l'uso di questo polimero ha trovato largo impiego, con la tecnica dell'elettrospinning (FDA), una tecnica che consente l'ottenimento di materiali costituiti da fibre con un diametro nano-/micrometrico che mimano la morfologia della matrice extracellulare dei tessuti nativi (4). Questo permette alle cellule staminali circolanti di attecchire al tessuto impiantato e di favorire la rigenerazione di un tessuto vitale, sovrapponibile per caratteristiche meccaniche e biologiche a quello dell'organismo ospite. Lo scaffold fibrillare utilizzato, in forma tubulare e planare, viene preparato dal laboratorio di polimeri biocompatibili del dipartimento di Scienze e Tecnologie Chimiche Biologiche e farmaceutiche (STEBICEF) dell'Università degli Studi di Palermo. La biocompatibilità del PHEA-g-PLA/PCL è già stata valutata in vivo impiantando il materiale nella fascia dorsale di ratti (5). Per estrapolare dati preclinici validi e significativi è necessario simulare difetti quanto più vicini alla condizione clinica. Il modello suino pertanto appare ideale per le sue caratteristiche anatomiche. Lo studio prevede l'impiego di 50 maiali di razza minipig, divisi in 5 gruppi da 10 elementi cadauno (A,B,C,D,E), con un'età compresa tra 4 e 6 mesi e un peso variabile da 30 a 40 Kg. Prima delle procedure chirurgiche i soggetti saranno premedicati con Medetomidina 20mcg/Kg intramuscolo e Zolazepam 5mg/kg + Tiletamina 5mg/Kg intramuscolo. Si procederà successivamente all'induzione dell'anestesia generale con propofol 2 mg/kg in tre boli endovena. Gli animali saranno mantenuti in anestesia con isoflurano in O₂, previa intubazione orotracheale.

L'analgesia sarà garantita mediante somministrazione endovenosa di tramadolo 2 mg/kg. La terapia antibiotica pre- e post-chirurgica verrà eseguita con Benzilpenicillina benzatinica 0.3 ml/kg. Gli animali del gruppo A, saranno sottoposti ad asportazione chirurgica di un'area di circa 3 cm² di parete addominale della regione periombelica, comprendente tutti gli strati, dalla cute al peritoneo. Accostata la cute, si permetterà la guarigione della ferita, lasciando stabulare l'animale per 15 giorni. Successivamente, seguendo sempre le stesse procedure descritte per l'anestesia generale e garantendo il massimo rispetto dell'animale, si procederà alla riparazione del difetto di parete con tecnica laparoscopica. In questo caso, dopo la creazione dello pneumoperitoneo, si procederà alla riparazione dell'ernia, mediante l'interposizione di un foglio di 5x5 cm di PHEA-g-PLA/PCL, fissato alla parete con spiralette assorbibili in doppia corona. Nel gruppo B, gli animali presi in considerazione saranno tutti maschi, in considerazione della maggiore estensione dell'uretra maschile, rispetto a quella della femmina. Tutti gli animali saranno sottoposti, previa apertura chirurgica del piano perineale, all'asportazione di un tratto di 2 cm di uretra. Tale tratto verrà poi sostituito con uno scaffold tubulare di 2 cm e diametro compatibile, suturato mediante punti staccati 7-0 riassorbibili. Il gruppo C sarà sottoposto ad un'incisione laparotomica mediana. Previa isolamento della via biliare principale e del coledoco, si procederà all'asportazione di un tratto di circa 2 cm di coledoco. La continuità verrà ripristinata mediante l'interposizione di uno scaffold tubulare di 2 cm di lunghezza, mediante sutura continua in polipropilene 6-0 e l'interposizione di uno stent in silicone. Al fine di garantire un continuo flusso biliare si procederà, inoltre, ad una colecistectomia profilattica. Nel gruppo D sarà valutata la capacità dello scaffold in PHEA-g-PLA/PCL di rigenerare gli ureteri. In questo caso, previa laparotomia mediana, si procederà all'isolamento dell'uretere sinistro in posizione iuxtavesicale, si eseguirà l'asportazione di un tratto di esso di circa 5 cm e si ripristinerà la continuità mediante l'interposizione di uno scaffold di 6 cm, tutorato con uno stent in silicone (doppio J) di adeguato calibro, mediante sutura in polipropilene 7-0. Nel gruppo E, una volta isolata e scheletrizzata l'arteria iliaca esterna di destra, si procederà, previo clampaggio a monte ed a valle, ad asportazione di un tratto vascolare di circa 3 cm. Successivamente, si sostituirà il segmento mancante con una protesi tubulare in PHEA-g-PLA/PCL di egual lunghezza e calibro, ancorata in termino-terminale su entrambe le estremità, mediante sutura continua a 180° con polipropilene tipo 6-0 o 7-0 a seconda delle condizioni, come da classica tecnica chirurgica.



UNIONE EUROPEA
Fondo Sociale Europeo
Fondo Europeo di Sviluppo Regionale



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PALERMO

Dopo l'intervento, tutti gli animali verranno stabulati presso l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sicilia "A. Mirri", dove il personale provvederà a monitorare la degenza di ogni animale, curandone l'alimentazione e garantendo una ripresa ottimale dall'intervento. Ogni soggetto verrà sottoposto a prelievi ematici per il controllo di emocromo, elettroliti, indici di funzionalità epatica e renale, giornalieri nei primi sette giorni, e a cadenza settimanale, successivamente; saranno effettuati inoltre controlli ecografici per valutare lo stato del modello suino e l'evoluzione del materiale impiantato. In tutti i gruppi si prevede di procedere al sacrificio dei primi 2 animali a distanza di un mese, di 4 a distanza di 3 mesi dall'intervento, e gli ultimi 4 a distanza di 6 mesi, salvo i casi in cui eventuali complicanze post-operatorie non diano indicazione differente. In tutti i casi si procederà all'analisi del tratto interessato dall'innesto per valutare l'avvenuta rigenerazione tissutale, mediante esame macroscopico, microscopico e immunoistochimico per la ricerca di markers specifici per l'epitelio, quali per esempio la citocheratina 19 (CK 19). Dopo fissazione e riduzione, i campioni saranno processati di routine per l'inclusione in paraffina. Sezioni seriali di ciascun campione saranno colorate con ematossilina-eosina. Parte dei campioni, dopo essere stata fissata in formalina, sarà trattata con saccarosio al 30%, incluso in OCT e stoccato a -80°C. Previo taglio al criostato in fette dello spessore di 8 µm, si procederà ad immunofluorescenza e ad analisi al confocale per la valutazione dei processi di neoangiogenesi mediante la ricerca di anti CD-31.

L'ambizione di questo progetto è quella di rigenerare il tessuto, impiantando lo scaffold sull'animale e lasciando che questo venga colonizzato dalla quota di cellule staminali circolanti o contigue. Dopo la colonizzazione si dovrebbe osservare la presenza di un neotessuto con caratteristiche anatomiche e funzionali totalmente sovrapponibili a quelle dei tessuti (vasi o parete addominale) nativi dell'animale.

- 1.Fiorica C, et al. Injectable in situ forming hydrogels based on natural and synthetic polymers for potential application in cartilage repair. *RSC Adv* 2015;5:19715–19723.
- 2.Fiorica C, et al. Biocompatible hydrogels based on hyaluronic acid cross-linked with a polyaspartamide derivative as delivery systems for epithelial limbal cells. *Int J Pharm* 2011;414:104-111.
- 3.Fiorica C, et al. In-situ forming gel-like depot of a polyaspartamide-poly lactide copolymer for once a week administration of sulphiride. *J Pharm Pharmacol* 2015;67:78-86.
- 4.Jiang T, et al. Electrospinning of polymer nanofibers for tissue regeneration *Prog Polym Sci* 2014;46:1-24.
- 5.Lo Monte AI, et al. Biocompatibility and biodegradability of electrospun PHEA-PLA scaffolds: our preliminary experience in a marine animal model. *Dig J Nanomater Biostructures* 2012;7:841-851.