

Bando PRIN 2022 PNRR (D.D. 1409 del 14/09/2022)

DOCENTE	COSTA ALFREDO
SOSTEGNO	<p>PNRR M4.C2.1.1 - PRIN 2022 PNRR - Codice progetto MUR: P2022JBF5T - CUP: F53D23010260001 - Titolo progetto: "Alzheimer's disease diagnosis using blood platelets as a circulating mirror of neurons" - Responsabile: Prof. Costa</p> <p>finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU</p>
TITOLO PROGETTO	Alzheimer's disease diagnosis using blood platelets as a circulating mirror of neurons
BREVE DESCRIZIONE DEL PROGETTO (comprendente finalità, risultati attesi e risultati raggiunti)	<p>Il Progetto PRIN 2022 “Alzheimer's disease diagnosis using blood platelets as a circulating mirror of neurons” prevede la collaborazione dell’Università di Ferrara (Proponente responsabile: Prof. S. Gessi, Dipartimento di Medicina Traslationale e per la Romagna), dell’Università di Pavia ((Prof. A. Costa, DBBS) e dell’Università di Parma (Prof. P. Mirandola, Dipartimento di Medicina e Chirurgia).</p> <p>Lo studio, multicentrico nazionale, è mirato alla misurazione dell’espressione dei recettori A2A dell’adenosina e della proteina chinasi C su sangue periferico in soggetti affetti da mild cognitive impairment (MCI) e malattia di Alzheimer in fase lieve, confrontata con quella di soggetti sani appaiati per sesso, età e scolarità. In letteratura studi sperimentali animali hanno suggerito che alterazioni di questi recettori possano essere legate a meccanismi di neurodegenerazione. La durata dello studio è di 24 mesi</p> <p>Le attività di ricerca prevedono il reclutamento di pazienti (n. 100) presso l’U.O. di Neurologia del Comportamento dell’IRCCS Mondino di Pavia e (n. 50) presso l’U.O. di Neurologia dell’Università di Ferrara, e l’esecuzione di studi di espressione genica (RT-PCR), di legame recettoriale e di citofluorimetria.</p> <p>I risultati attesi riguardano il possibile utilizzo della valutazione dello stato recettoriale A2AAR/PKCε nel sangue periferico, verosimilmente in associazione con altri già noti marcatori neurobiologici, nella diagnosi precoce e nel monitoraggio dell’evoluzione di malattia in pazienti con deterioramento cognitivo di grado variabile.</p> <p>The PRIN 2022 Project “Alzheimer's disease diagnosis using blood platelets as a circulating mirror of neurons” involves the collaboration of the University of Ferrara (Proposer in charge: Prof. S. Gessi, Department of Translational Medicine and for Romagna), the University of Pavia ((Prof. A. Costa, DBBS) and the University of Parma (Prof. P. Mirandola, Department of Medicine and Surgery).</p> <p>The study, a national multicenter one, is aimed at measuring the expression of the A2A receptors of adenosine and protein kinase C in peripheral blood in subjects affected by mild cognitive impairment (MCI) and mild Alzheimer's disease (AD) , compared with that of healthy subjects matched for sex, age and education. In the literature, experimental animal studies have indeed suggested that alterations of these receptors may be linked to mechanisms of neurodegeneration. The duration of the study is 24 months</p> <p>The research activities include the recruitment of patients (n. 100) at the U.O. of Behavioral Neurology of the IRCCS Mondino of Pavia and (n. 50) at the U.O. of Neurology of the University of Ferrara, and gene expression studies (RT-PCR), receptor binding studies and flow cytometry investigations.</p> <p>The expected results concern the possible use of the assessment of the A2AAR/PKCε receptor status in peripheral blood, probably in association with other already known neurobiological markers, in the early diagnosis and monitoring of the evolution of the disease in patients with cognitive deterioration of varying degrees.</p>



DOCENTE	CREPALDI DAVIDE
SOSTEGNO	PNRR M4.C2.1.1 - PRIN 2022 PNRR - Codice progetto MUR: P2022MMJAK - CUP: G53D23007270001 - Titolo progetto: "BRAILLET: a data-driven investigation into the cognitive demands of braille reading" - Responsabile: Prof. Crepaldi
	finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU
TITOLO PROGETTO	BRAILLET: a data-driven investigation into the cognitive demands of braille reading
BREVE DESCRIZIONE DEL PROGETTO (comprendente finalità, risultati attesi e risultati raggiunti)	<p>BRAILLET: A data driven investigation into the cognitive demands of Braille reading (BRAILLET, cod. n. P2022MMJAK; PI nazionale: Marcello Ferro, CNR, Pisa)</p> <p>L'importanza dell'alfabetizzazione in Braille è ampiamente riconosciuta. Rispetto all'ascolto, la lettura in Braille si è dimostrata più efficace nel favorire un utilizzo ottimale dell'attenzione, migliorare la comprensione e ridurre la divagazione mentale, oltre a essere correlata a risultati più elevati in ambito educativo, occupazionale e di indipendenza economica. Nonostante i significativi progressi nella comprensione delle somiglianze e delle differenze tra la lettura a stampa e quella in Braille, non abbiamo ancora un quadro chiaro di come i fattori motori e cognitivi interagiscano in questa fondamentale attività umana. BRAILLET mira a sviluppare una piattaforma innovativa che utilizzi soluzioni ICT e NLP all'avanguardia per raccogliere, sincronizzare temporalmente, analizzare e classificare automaticamente i movimenti dettagliati delle dita e le produzioni vocali di adulti non vedenti e vedenti impegnati in alcuni compiti di lettura.</p> <p>Al momento abbiamo predisposto la tecnologia, sia software che hardware, per consentire la raccolta dei dati. Siamo in fase di sviluppo dei materiali, in modo che le proprietà psicolinguistiche della distribuzione delle lettere, delle parole e delle frasi siano ottimali per indagare le basi cognitive della lettura attraverso diversi effettori (occhi vs. dita) e differenti esperienze percettive (vedenti vs. non vedenti). I dati raccolti verranno utilizzati per: (i) costruire un archivio multimodale ad accesso aperto di dati sulla lettura in Braille e a stampa in italiano; (ii) sviluppare classificatori automatici e modelli quantitativi delle strategie di lettura in Braille; (iii) confrontare questi modelli con quelli della lettura a stampa; (iv) valutare i layout di testo ottimali per i lettori non vedenti; (v) fornire alla comunità non vedente un prototipo di strumento di screening in grado di monitorare nel tempo i progressi delle abilità di lettura delle persone che apprendono il Braille.</p> <p>The importance of Braille literacy is widely acknowledged. When compared to listening, Braille reading has proven to allow for a more efficient deployment of attention, better comprehension and reduced mind wandering, and appears to correlate with higher achievements in education, employment, and economical independence. Despite considerable progress in our understanding of the similarities and differences between print reading and Braille reading, we still have no clear picture of how motor and cognitive factors interact in this fundamental human activity. BRAILLET aims to develop an innovative prototype platform that uses state-of-the-art ICT and NLP solutions to automatically collect, time-align, analyse, and classify the fine-grained finger movements and the digitised speech productions of adult blind and sighted people tested on a few reading tasks.</p> <p>As of now, we set up the technology, both software and hardware, to enable data collection. We're in the process of developing the materials, in such a way that the psycholinguistic properties of letter distribution, words and sentences will be ideally suited to investigate the cognitive basis of reading across different effectors (eyes vs. fingers) and perceptual experience (sighted vs. blind). The data will be used to i) build an open-access, multimodal repository of Italian braille and print reading data, ii) develop automatic classifiers and quantitative models of Braille reading strategies, iii) compare these models with models of print reading, iv) assess optimal text layouts for blind readers and v) provide the blind community with a prototype screening tool that can monitor longitudinal progress of reading skills of people learning to read Braille.</p>





DOCENTE	FUSAR POLI PAOLO
SOSTEGNO	PNRR M4.C2.1.1 - PRIN 2022 PNRR - Codice progetto MUR: P202224Y49 - CUP: F53D23010130001 - Titolo progetto: "Implementing a digital, transdiagnostic detection of emerging mood and psychotic disorders in Italy" - Responsabile: Prof. Fusar Poli Paolo
	finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU
TITOLO PROGETTO	Implementing a digital, transdiagnostic detection of emerging mood and psychotic disorders in Italy
BREVE DESCRIZIONE DEL PROGETTO (comprendente finalità, risultati attesi e risultati raggiunti)	<p>Progetto: Screening digitale e transdiagnostico degli stati mentali a rischio per disturbi psicotici e bipolari in Italia L'obiettivo primario di questo studio è quello di migliorare la capacità di identificare giovani con stati mentali a rischio per lo sviluppo di disturbi mentali gravi (SMD, severe mental disorders) come i disturbi psicotici e bipolari, al fine di prevenire gli stessi. Implementeremo uno strumento digitale innovativo e transdiagnostico per il rilevamento degli stati mentali a rischio nei giovani che vivono in comunità, su tutto il territorio italiano.</p> <p>Il sistema di rilevazione digitale proposto comprenderà due fasi: uno screening su sito web (auto-valutazione) e una fase di approfondimento (valutazione clinica) per chi mostra potenziali segni di rischio. In una prima fase svilupperemo insieme ai partecipanti un sito web dedicato all'ampliamento delle conoscenze sulla salute mentale e sugli stati mentali a rischio. Implementeremo quindi lo screening online di auto-valutazione per i giovani tra i 12 e i 35 anni. Quelli che superano i punteggi di soglia nello screening di auto-valutazione saranno invitati ad un approfondimento clinico che utilizza interviste psicometriche standard per gli stati mentali a rischio e i SMD emergenti. Questo approccio digitale consentirà potenzialmente di identificare precocemente i giovani con stati mentali a rischio, di prevenire i loro esiti negativi e, in ultima analisi, di migliorare la salute mentale e la vita di molti giovani.</p> <p>Digital Screening and Transdiagnostic Assessment of At-Risk Mental States for Psychotic and Bipolar Disorders in Italy</p> <p>The primary objective of this study is to enhance the ability to identify young individuals with at-risk mental states for the development of severe mental disorders (SMD), such as psychotic and bipolar disorders, in order to prevent them. We will implement an innovative, transdiagnostic digital tool to detect at-risk mental states in young people living in communities across Italy.</p> <p>The proposed digital detection system will include two phases: a web-based screening (self-assessment) and a follow-up phase (clinical evaluation) for those showing potential signs of risk. In the first phase, we will work with the participants to develop a dedicated website to expand knowledge on mental health and at-risk mental states. We will then implement an online self-assessment screening for young people aged 12 to 35. Those who exceed the threshold scores in the</p> <p>self-assessment screening will be invited for a clinical follow-up that uses standard psychometric interviews for at-risk mental states and emerging SMD. This digital approach will potentially allow for the early identification of young people with at-risk mental states, preventing their negative outcomes, and ultimately improving the mental health and lives of many young people.</p>





DOCENTE	GENTILINI DAVIDE
SOSTEGNO	<p>PNRR M4.C2.1.1 - PRIN 2022 PNRR - Codice progetto MUR: P20225W48E - CUP: F53D23008700001 - Titolo progetto: "Genetics and epigenetics in the training-induced QT interval prolongation and arrhythmic risk among athletes" - Responsabile: Prof. Gentilini</p> <p>finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU</p>
TITOLO PROGETTO	Genetics and epigenetics in the training-induced QT interval prolongation and arrhythmic risk among athletes
BREVE DESCRIZIONE DEL PROGETTO (comprendente finalità, risultati attesi e risultati raggiunti)	<p>Genetica ed epigenetica nel prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'allenamento e nel rischio aritmico negli atleti. Il progetto indaga il prolungamento dell'intervallo QT negli atleti, un fattore di rischio per aritmie cardiache. In Italia, la sindrome del QT lungo (LQTS) congenita vieta l'attività sportiva, ma in alcuni atleti il prolungamento del QT è transitorio e scompare con il detraining, suggerendo una forma acquisita di LQTS. Il meccanismo di questo fenomeno resta sconosciuto, ma si ipotizza che l'esercizio funzioni da "innesco" su una predisposizione genetica o epigenetica. Il progetto utilizzerà tecniche avanzate di sequenziamento dell'esoma e analisi della metilazione del DNA per identificare le basi genetiche ed epigenetiche della condizione. Inoltre, sfrutterà cellule staminali pluripotenti indotte (iPS) differenziate in cardiomiociti per riprodurre in vitro la LQTS indotta dallo sport e creare modelli predittivi integrando dati genetici, epigenetici ed elettrofisiologici.</p> <p>Un aspetto innovativo sarà l'uso di tessuti cardiaci tridimensionali (EHT) per studiare il ruolo dei canali ionici meccanosensibili (SACs) nel prolungamento del QT. Si testeranno farmaci per modulare questi canali e comprendere meglio il fenomeno.</p> <p>Il progetto punta a:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Identificare fattori genetici ed epigenetici predisponenti. · Creare un modello in vitro della LQTS indotta dallo sport. · Comprendere i meccanismi molecolari coinvolti. · Migliorare la stratificazione del rischio aritmico negli atleti. <p>L'impatto potrebbe essere significativo, evitando diagnosi errate di LQTS congenita, prevenendo aritmie negli atleti e fornendo nuove conoscenze sul ruolo dell'epigenetica nelle alterazioni dell'intervallo QT.</p> <p>Le analisi condotte finora hanno evidenziato il ruolo combinato di varianti genetiche comuni e rare nel prolungamento dell'intervallo QT indotto dall'allenamento. Il Polygenic Risk Score (PRS) ha mostrato che le varianti comuni spiegano circa il 6% della variabilità del QT, mentre le varianti rare hanno un impatto più marcato, contribuendo fino al 25% della variabilità fenotipica. Inoltre, sono stati identificati 25 geni associati alla sindrome del QT lungo (LQTS), suggerendo una sovrapposizione tra questa condizione e il fenotipo studiato.</p> <p>Parallelamente, lo sviluppo di modelli cellulari tridimensionali (EHTs) ha evidenziato la necessità di integrare fibroblasti cardiaci per ottenere tessuti più stabili e funzionali. Inoltre, è stato implementato un avanzato sistema di imaging ottico, che permette di analizzare in tempo reale la contrazione cellulare, il potenziale di membrana e i transitori di calcio, migliorando la comprensione dei meccanismi coinvolti.</p> <p>Questi risultati confermano che il prolungamento del QT negli atleti ha una base genetica complessa e che i modelli in vitro rappresentano un valido strumento per studiarne i meccanismi e possibili strategie di modulazione del rischio.</p> <p>Genetics and Epigenetics in Training-Induced QT Interval Prolongation and Arrhythmic Risk in Athletes</p> <p>This project investigates QT interval prolongation in athletes, a recognized risk factor for cardiac arrhythmias. In Italy, congenital Long QT Syndrome (LQTS) is a contraindication for competitive sports; however, in some athletes, QT prolongation is transient and resolves with detraining, suggesting an acquired form of LQTS. The underlying mechanism remains unknown, but it is hypothesized that exercise acts as a "trigger" in individuals with a genetic or epigenetic predisposition.</p> <p>The project employs advanced whole-exome sequencing and DNA methylation analysis to identify the genetic and epigenetic bases of this condition. Additionally, it utilizes human-induced pluripotent stem cells (hiPSCs) differentiated into cardiomyocytes to reproduce sport-induced LQTS in vitro and develop predictive models integrating genetic, epigenetic, and electrophysiological data.</p> <p>A key innovative aspect is the use of three-dimensional engineered heart tissues (EHTs) to study the role of stretch-activated ion channels (SACs) in QT prolongation. Pharmacological interventions targeting these channels will be tested to gain further insights into the phenomenon.</p> <p>The project aims to:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Identify genetic and epigenetic factors predisposing to QT prolongation.





- Develop an in vitro model of sport-induced LQTS.
- Unravel the molecular mechanisms involved.
- Improve risk stratification for arrhythmias in athletes.

The project's impact could be substantial, helping to prevent misdiagnoses of congenital LQTS, reducing arrhythmic risk in athletes, and advancing knowledge on the role of epigenetics in QT interval modulation.

Analyses so far have confirmed the combined role of common and rare genetic variants in training-induced QT prolongation. Polygenic Risk Score (PRS) analysis revealed that common variants account for approximately 6% of QT interval variability, whereas rare variants have a stronger influence, explaining up to 25% of the phenotypic variation. Moreover, 25 genes associated with LQTS were identified, indicating a potential overlap between this syndrome and the studied phenotype.

In parallel, the development of 3D cellular models (EHTs) highlighted the necessity of incorporating cardiac fibroblasts to enhance tissue stability and functionality. Additionally, an advanced optical imaging system was implemented, enabling real-time analysis of cardiomyocyte contraction, membrane potential, and calcium transients. This approach significantly improves the understanding of the molecular mechanisms involved.

These findings confirm that QT prolongation in athletes has a complex genetic basis and that in vitro models provide a powerful tool to investigate its mechanisms and potential risk-modulation strategies.





DOCENTE	MAPELLI LISA
SOSTEGNO	PNRR M4.C2.1.1 - PRIN 2022 PNRR - Codice progetto MUR: P2022YMM29 - CUP: F53D23010320001 - Titolo progetto: "Functional and computational investigation of brain networks in PCDH19-related developmental and epileptic encephalopathy-9. A close-up on Parvalbumin interneurons" - Responsabile: Prof.ssa Mapelli
	finanziato dall'Unione Europea – Next Generation EU
TITOLO PROGETTO	Functional and computational investigation of brain networks in PCDH19-related developmental and epileptic encephalopathy-9. A close-up on Parvalbumin interneurons
BREVE DESCRIZIONE DEL PROGETTO (comprendente finalità, risultati attesi e risultati raggiunti)	<p>Studio funzionale e computazionale delle reti neuronali nell'encefalopatia epilettica correlata a PCDH19. Mutazioni del gene legato all'X PCDH19 causano l'encefalopatia epilettica dello sviluppo di tipo 9 (Developmental and Epileptic Encephalopathy-9, DEE9). Queste mutazioni possono essere ereditate o de novo e sono associate ad epilessia, disordini dello spettro autistico e disabilità cognitive. Il gene PCDH19 codifica per la protocaderina-19, una molecola di adesione espressa in tutto il sistema nervoso centrale. A livello cellulare, agisce principalmente come regolatore delle sinapsi neuronali. L'obiettivo di questo progetto di ricerca è di caratterizzare le alterazioni nell'attività delle reti neuronali in presenza di mutazioni del gene PCDH19, con particolare attenzione al ruolo dei neuroni inibitori. L'indagine verrà condotta in due aree chiave: la corteccia prefrontale (coinvolta nelle funzioni cognitive) e il cervelletto (il cui ruolo è ormai riconosciuto in patologie simili come autismo ed epilessia). Le informazioni ottenute saranno utilizzate per ricostruire un modello computazionale delle reti neuronali patologiche. Ciò permetterà di simulare l'impatto di queste alterazioni sulla funzionalità di queste aree cerebrali e di come si integrino con il resto del cervello.</p> <p>Functional and computational investigation of neural networks in the PCDH19-related developmental and epileptic encephalopathy-9. Mutations in the X-linked gene PCDH19 cause Developmental and Epileptic Encephalopathy-9 (DEE9). The mutations can be inherited or de novo, and are associated with epilepsy, autism spectrum disorders, and cognitive impairment. PCDH19 encodes the protocadherin-19, an adhesion molecule widely expressed in the central nervous system. At the cellular level, it regulates neuronal synaptic transmission. The main goal of this project is to investigate neural network alterations due to PCDH-19 deficiency in neurons, with particular attention to the inhibitory system. The study will involve two main brain areas: the prefrontal cortex, classically involved in cognitive functions, and the cerebellum, for its now recognized role in related pathologies such as autism spectrum disorders and epilepsy. The data obtained will be used to generate a computational model of the pathological networks. This will allow us to simulate the impact of neural networks alterations on the overall functioning of the brain areas involved, and their connections to the rest of the brain.</p>

