



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

AREA RICERCA, TRASFERIMENTO TECNOLOGICO E TERZA MISSIONE

SERVIZIO PER IL TRASFERIMENTO TECNOLOGICO E DELLE CONSOCENZE

SETTORE VALORIZZAZIONE DELLA RICERCA, TRASFERIMENTO TECNOLOGICO E RAPPORTI CON LE IMPRESE

IL RETTORE

- VISTA la Legge 09/05 1989, n. 168 - Istituzione del Ministero dell'Università e della ricerca scientifica e tecnologica e ss.mm.ii;
- VISTO lo Statuto dell'Università degli Studi di Genova;
- VISTO il Regolamento Generale di Ateneo;
- VISTO il Regolamento di Ateneo per l'Amministrazione, la Finanza e la Contabilità;
- VISTA la Legge 07/08/1990, n. 241 recante "Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi" pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 192 del 18/08/1990 e s.m.i.;
- VISTO il DPR 28/12/2000, n. 445 (Disposizioni legislative in materia di documentazione amministrativa) e s.m.i.;
- VISTO il DD MUR n. 341 del 15/03/2022 di emanazione di un Avviso pubblico per la presentazione di Proposte di intervento per la creazione di "Partenariati estesi alle università, ai centri di ricerca, alle aziende per il finanziamento di progetti di ricerca di base" nell'ambito del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza, Missione 4 "Istruzione e ricerca" – Componente 2 "Dalla ricerca all'impresa" – Investimento 1.3, finanziato dall'Unione europea – NextGenerationEU";
- VISTO il DD MUR n. 1553 dell'11/10/2022 di concessione del finanziamento del progetto Codice identificativo PE00000006, Acronimo MNESYS, Titolo "A multiscale integrated approach to the study of the nervous system in health and disease", registrato alla Corte dei conti il 23/11/2022 al n. 2948 e relativi allegati;
- VISTI gli obblighi di assicurare il conseguimento dei traguardi e degli obiettivi (target e milestone) stabiliti dal PNRR anche mediante il caricamento su apposita piattaforma MUR (@Work);
- PRESO ATTO che il Soggetto Attuatore (HUB) del progetto Codice identificativo PE00000006, Acronimo MNESYS, Titolo "A multiscale integrated approach to the study of the nervous system in health and disease" si è costituito nella forma di Società consortile a responsabile limitata denominata "MNESYS scarl";



- VISTO che l'Università degli Studi di Genova è leader dello Spoke 6, dal titolo "NEURODEGENERATION, TRAUMA AND STROKE";
- VISTO l'accordo HUB&SPOKE tra l'HUB del progetto MNESYS e lo Spoke 6 sottoscritto in data 09/08/2023;
- CONSIDERATO che le attività di trasferimento tecnologico, al fine di valorizzare e promuovere i risultati della ricerca nell'ambito del progetto MNESYS, sono state condivise con i proff. Sergio Martinoia (responsabile scientifico) e Tullio Florio (referente scientifico Spoke 6);
- VISTO il DR n. 2434/2025 che approva l'Avviso di "Bando Proof of Concept - SPOKE 6 Università di Genova" (di seguito Bando) per il finanziamento di Proposte Progettuali di Proof of Concept (PoC) nell'ambito del Progetto "A multiscale integrated approach to the study of the nervous system in health and disease (MNESYS)", Codice progetto PE00000006, CUP D33C22001340002;
- CONSIDERATO che nel Bando è previsto che la valutazione di merito tecnico-scientifico dei progetti pervenuti sia affidata ad una Commissione composta da tre esperti interni, con riconosciute competenze scientifiche nelle tematiche del Progetto MNESYS, individuati tra coloro che manifesteranno la loro disponibilità in risposta ad un avviso rivolto a docenti e ricercatori dei Dipartimenti dell'Università di Genova coinvolti nel progetto Mnesys;
- CONSIDERATO il ricevimento di una sola manifestazione di interesse che però risulta incompatibile con la nomina, poiché il candidato risulta anche essere proponente di una proposta progettuale in risposta al Bando;
- CONSIDERATO che occorre nominare la Commissione di Valutazione, come previsto all'art. 3.2 Iter di valutazione, per procedere alla valutazione di merito tecnico-scientifico dei progetti pervenuti e ritenuti ammissibili;
- VISTA la disponibilità da parte dei docenti individuati quali esperti interni, con riconosciute competenze scientifiche nelle tematiche del Progetto MNESYS e in materia di trasferimento tecnologico;
- VISTO il DR n. 2858 del 09/07/2025 con cui è stata nominata la Commissione valutatrice delle proposte pervenute in risposta al Bando di cui al DR n. 2434/2025, indicato nelle premesse del presente decreto;
- CONSIDERATO che alla data di scadenza, fissata entro e non oltre il 27 giugno 2025, per la presentazione delle proposte progettuali all'indirizzo e-mail PEneuroscienze@unige.it, sono pervenute 14 proposte;



CONSIDERATO che la Responsabile del procedimento, Ing. Patrizia Cepollina, ha ritenuto ricevibili, ammissibili e conformi le seguenti proposte progettuali pervenute:

Responsabile del Progetto	Nome Progetto
Gabriele Arnulfo	Patient-specific 3D in vitro model for personalized-medicine in Parkinson's disease
Marco Bove	Realizzazione di un prototipo di Guanto Robotico per "Augmented Sensorimotor Mobilization" nella riabilitazione della mano (acronimo: GRASM)
Martina Brofiga	Realizzazione di un modello tridimensionale in vitro del circuito cortico-striatotalamo per lo studio delle dinamiche funzionali associate alla memoria
Michela Chiappalone	NigeLab Suite: a Modular Platform for the Integration, Management, and Analysis of Neural and Behavioral Data
Anna Margherita Corradi	MAGIC (Microglia -Astrocytes -Glutamatergic -GABAergic) un sistema "all-human" di colture umane 2D per riprodurre la complessità del network neuronale umano
Alessandro Corsaro	Biomimetic nano-delivery systems for a two-sided selective approach against glioblastoma: antitumor activity by repurposed drugs or boron-capture therapy.
Ernesto Fedele	Photobiomodulation effects on neurochemical and behavioural features in experimental models of ageing/Alzheimer's disease
Riccardo Guglielmo	GENMOOD-ESK Studio Proof-of-Concept di un pannello genetico predittivo della risposta clinica a esketamina in pazienti con depressione resistente
Lorenzo Muzzi	iCARE – Integrated Cellular Analysis for Real-time Evaluation of SCFA effects on neurodevelopment
Anna Maria Pittaluga	Studi preclinici per la validazione degli effetti benefici della supplementazione dietetica con acido ellagico sulla sinaptopatia in corso di sclerosi multipla.
Martina Putzolu	EmPathGait: A digital platform for assessing and quantifying Emotional Gait Recognition Acronym: EmPathGait
Marcello Scala	Profilazione miRNA in pazienti con Moyamoya: identificazione di biomarcatori etiologici e predittivi di outcome emorragico
Pasquale Striano	Correlazione tra il microbiota intestinale ed il benessere emotivo/QoL nei caregiver di pazienti pediatriche con epilessia

ACQUISITO il verbale della Commissione di valutazione della seduta del 25/07/2025 (Prot. n. 81741/2025 del 28/07/2025), da cui si evincono gli esiti delle valutazioni di merito (effettuate secondo quanto previsto all'art. 3. Modalità di presentazione e di valutazione, comma 3.2 Iter di valutazione, del Bando di cui in premessa);

VISTO il DR n. 3152/2025 del 29/07/2025 con cui è stata approvata la graduatoria di merito per il "Bando Proof of Concept - SPOKE 6 Università di Genova" di cui al DR n. 2434/2025, indicato nelle premesse del presente decreto;

CONSIDERATO che l'art. 1.3 prevede che la dotazione finanziaria per il Bando sia pari a 200.000 euro e il



contributo massimo ammissibile per singolo progetto è di 25.000 euro;

CONSIDERATO che l'art. 3.2 del Bando prevede che siano finanziati i progetti ammissibili fino ad esaurimento delle risorse disponibili o che si renderanno disponibili;

CONSIDERATO che qualora le risorse disponibili per l'ultimo progetto finanziabile non fossero sufficienti a coprire l'intero importo richiesto, lo stesso sarà concesso parzialmente. In tal caso il proponente dovrà accettare il finanziamento parziale dichiarando di coprire con risorse proprie la differenza non coperta dal finanziamento;

VISTO il DR 3207/2025 del 31/07/2025 con cui è stata decretata l'ammissione a finanziamento di 8 progetti, risultati interamente finanziabili per un totale di 193.250,00 euro, e l'ammissione a finanziamento di un ultimo progetto, risultato parzialmente finanziabile per un importo pari a 6.750,00 euro;

CONSIDERATO che il progetto presentato dal dott. Lorenzo Muzzi (titolo: "iCARE – Integrated Cellular Analysis for Real-time Evaluation of SCFA effects on neurodevelopment") che si era posizionato al decimo posto in graduatoria ha perso uno dei requisiti obbligatori per la sua ammissibilità al finanziamento;

CONSIDERATA la disponibilità di nuove risorse finanziarie a seguito della rimodulazione e conseguente riduzione del finanziamento di un progetto presentato nell'ambito dell'avviso "Bando a Cascata per Micro, Piccole, Medie e Grandi Imprese" – Spoke 6 e di altri fondi residui utilizzabili;

DECRETA

ART. 1

1.1 La discesa in graduatoria e l'ammissione a finanziamento dei seguenti progetti che risultano interamente finanziabili, per un totale di 50.000,00 euro, come dettagliato nella seguente tabella che riporta i costi ammissibili a finanziamento e l'agevolazione concedibile:

Pos	Responsabile del Progetto	Nome Progetto	Punteggio Totale	Importo ammissibile	Totale contributo concesso
9	Pasquale Striano	Correlazione tra il microbiota intestinale ed il benessere emotivo/QoL nei caregiver di pazienti pediatriche con epilessia	89	25.000,00 €	25.000,00 €



Pos	Responsabile del Progetto	Nome Progetto	Punteggio Totale	Importo ammissibile	Totale contributo concesso
11	Alessandro Corsaro	Biomimetic nano-delivery systems for a two-sided selective approach against glioblastoma: antitumor activity by repurposed drugs or boron-capture therapy	86	25.000,00 €	25.000,00 €

ART. 2

L'agevolazione prevista dal presente Bando è concessa ai sensi del PNRR secondo la Missione 4 Componente 2, Investimento 1.3 – “Creazione di Partenariati Estesi alle università, ai centri di ricerca, alle aziende per il finanziamento di progetti di ricerca di base” ed è pari al 100% dei costi di progetto trattandosi di attività di ricerca fondamentale

Il CUP (Codice Unico di Progetto di investimento pubblico) relativo al progetto agevolato sul presente bando risulta essere il seguente: D33C22001340002. Il suddetto CUP dovrà essere riportato sugli originali di tutti i titoli di spesa ammessi ad agevolazione, nonché sulla relativa documentazione attestante i pagamenti.

Le risorse saranno assegnate da UniGe all'avvio del progetto e verranno gestite direttamente dal Dipartimento di afferenza del Responsabile di Progetto a cui saranno trasferite.

Le risorse dovranno essere utilizzate dal Team di Progetto secondo quanto presentato nella Proposta di Progetto (Allegato 1).

ART. 3

Le attività, come indicate dettagliatamente nella domanda di finanziamento, dovranno essere avviate a partire dalla data di comunicazione di ammissione al finanziamento e dovranno in ogni caso concludersi entro il 30/11/2025.

ART. 4

Il presente atto sarà pubblicato sul sito UniGe <https://spoke6mnesys.unige.it/> e laddove la normativa vigente lo richiede. Sarà inoltre inviata comunicazione ufficiale ai proponenti.

Il documento informatico originale sottoscritto con firma digitale sarà conservato presso l'Area Ricerca, Trasferimento Tecnologico e Terza Missione.

Allegati:

Allegato 1 – Proposte progettuali

IL RETTORE
Prof. Federico Delfino
(documento firmato digitalmente)

Allegato A - Proposta di progetto

Dati generali	
Titolo Progetto	Correlazione tra il microbiota intestinale ed il benessere emotivo/QoL nei caregiver di pazienti pediatrici con epilessia
Descrizione della proposta di progetto, della metodologia/tecnologia che si intende sviluppare e dei bisogni che si intendono soddisfare	<p>E' sempre più evidente come il microbiota intestinale influenzi la salute mentale. Un'alterazione di questo, detta disbiosi, e' infatti correlata ad ansia, depressione e difficoltà di concentrazione¹. Il presente progetto intende esplorare questa connessione nel contesto delle famiglie di pazienti pediatrici affetti da epilessia, una condizione che impone un carico emotivo significativo sui caregiver. I pazienti pediatrici affetti da epilessia spesso riportano deficit cognitivi e motori e comorbilità sistemiche, che possono influenzare negativamente la qualità della vita². Studi recenti hanno anche dimostrato come la qualità della vita dei caregiver di pazienti pediatrici con epilessia sia ridotta rispetto ai caregiver di bambini con altri disturbi genetici che causano disabilità intellettiva e rispetto alla popolazione generale². Le interazioni tra caregiver e bambino sono di fondamentale importanza, in particolare e' emerso che un'assistenza attenta e reattiva sia un requisito essenziale per il sano sviluppo neurofisiologico, fisico e psicologico del bambino³.</p> <p>La nostra proposta di progetto consiste in uno studio osservazionale che prevede la mappatura del microbiota intestinale di genitori o caregiver di pazienti pediatrici con epilessia, stratificati per condizione clinica del bambino. Verranno raccolti campioni fecali su cui si condurranno analisi metagenomiche e metabolomiche, al fine di ottenere una "fingerprint omica" del microbiota. Tali dati verranno poi integrati con informazioni raccolte tramite questionari validati riguardanti abitudini alimentari, capacità di riconoscimento delle emozioni e qualità della vita. L'obiettivo del progetto è comprendere se e in che modo la composizione del microbiota intestinale dei caregiver sia associata al loro stato psicofisico, con la finalità di identificare potenziali target per interventi di modulazione del microbiota (es. tramite dieta, probiotici, prebiotici). Il bisogno primario che si intende soddisfare è quello di migliorare la salute mentale e fisica dei caregiver, che a sua volta influisce direttamente sul benessere del paziente pediatrico e sull'equilibrio dell'intero nucleo familiare.</p>
Spoke MNESYS di riferimento (Allegato 2 del bando PoC)	Spoke 3
Descrizione del TRL/SRL di partenza, delle modalità necessarie per il suo incremento attraverso un'analisi della fattibilità tecnico-economica della soluzione prevista e previsione del valore di TRL/SRL che verrà presumibilmente raggiunto al termine del progetto	<p>Il presente progetto si colloca inizialmente a un Social Readiness Level (SRL) pari a 2, infatti esistono studi preliminari che suggeriscono un'associazione tra il benessere psicologico dei caregiver di pazienti pediatrici e la qualità della vita dei pazienti stessi, ma non è ancora stato avviato uno studio sistematico integrato con dati biologici. Il Technology Readiness Level (TRL) è invece pari a 3, poiché le tecnologie necessarie (metagenomica, metabolomica, strumenti di analisi bioinformatica e questionari validati) sono ben note e già utilizzate in ambito di ricerca, ma non ancora integrate in modo operativo nel contesto specifico di questo target.</p> <p>L'obiettivo del progetto è incrementare il SRL a livello 5, generando evidenze sperimentali su un campione reale di caregiver, e il TRL a livello 4, mediante validazione delle metodologie analitiche e di raccolta dati in un contesto osservazionale reale. L'incremento sarà reso possibile attraverso la raccolta strutturata di dati biologici (campioni fecali) e psicosociali (questionari); l'utilizzo di tecnologie consolidate (sequenziamento di nuova generazione, spettrometria di</p>

	<p>massa) adattate all'ambito clinico-pediatico, e tramite l'elaborazione di un modello preliminare di correlazione tra profili omici e benessere psicosociale.</p> <p>Il progetto ha un'elevata fattibilità tecnica grazie alla disponibilità di competenze multidisciplinari (clinica, biologica, bioinformatica, psicologica) e di tecnologie già accessibili. I costi principali riguardano la raccolta e l'analisi dei campioni, la gestione e l'analisi dei dati. I benefici attesi, in termini di individuazione di strategie future di intervento a basso costo (modulazione del microbiota tramite alimentazione o integrazione), rendono il progetto altamente sostenibile.</p>
<p>Indicazione di almeno una possibile applicazione della metodologia/tecnologia oggetto della proposta, evidenziando in particolare i bisogni che si intendono soddisfare e l'impatto atteso</p>	<p>Una delle applicazioni più rilevanti della metodologia proposta è la possibilità di sviluppare interventi personalizzati di supporto al benessere mentale dei caregiver di pazienti pediatrici con epilessia, basati sulla modulazione del microbiota intestinale. Questo studio non è invasivo, in quanto richiede solamente la raccolta di campioni fecali e la compilazione di questionari, ma ha un grande potenziale informativo. Genererà infatti una grande quantità di dati che aiuteranno a chiarire le basi biologiche di un corretto funzionamento dell'asse intestino-cervello per favorire la salute fisica e mentale. Grazie all'integrazione di dati metagenomici, metabolomici e psicosociali, il progetto permetterà di identificare biomarcatori associati a condizioni di benessere o disagio emotivo. Questo studio permetterà di fornire strumenti di valutazione biologica innovativi per monitorare lo stato psicofisico dei caregiver e di costruire le basi per interventi di prevenzione e promozione della salute mentale attraverso approcci non invasivi, come modifiche dietetiche, integrazione probiotica o prebiotica. A breve termine, il progetto genererà conoscenze nuove e applicabili in contesti clinici, educativi e di supporto familiare, mentre a lungo termine potrà portare allo sviluppo di protocolli di intervento mirato e sostenibile, incentrati sul benessere del caregiver, con ricadute positive anche sulla qualità della vita e sullo sviluppo neuropsicologico del bambino.</p> <p>In sintesi, questa metodologia potrebbe costituire la base per un modello replicabile di medicina preventiva e personalizzata, con potenziale estensione ad altri contesti legati alla cura di pazienti cronici o disabili.</p>
<p>Benchmark tecnologico ed analisi dello stato dell'arte</p>	<p>Negli ultimi anni, numerosi studi hanno dimostrato l'esistenza dell'asse microbiota-intestino-cervello, evidenziando il ruolo del microbiota intestinale nella modulazione di emozioni, comportamenti e funzioni cognitive¹. In particolare, è stato osservato come alcune popolazioni microbiche intestinali siano coinvolte nella produzione di neurotrasmettitori e metaboliti bioattivi capaci di influenzare il sistema nervoso centrale^{1,4}. Tuttavia, la maggior parte della letteratura si concentra su popolazioni cliniche generiche e raramente affronta il ruolo del microbiota nei caregiver di pazienti pediatrici con patologie neurologiche.</p> <p>Sul piano tecnologico, le analisi metagenomiche e metabolomiche sono consolidate in ambito sia clinico che sperimentale, ma non sono ancora applicate in modo sistematico in studi che integrano anche dimensioni psicosociali come qualità della vita, stress percepito e riconoscimento delle emozioni. Analogamente, le scale psicometriche oggi utilizzate per valutare il carico emotivo del caregiver sono strumenti validati ma spesso impiegati isolatamente, senza integrazione con marcatori biologici.</p>



	<p>Il progetto proposto si distingue per l'approccio multidimensionale e integrato, che unisce tecnologie "omiche" avanzate e metodologie psicosociali, per ottenere un profilo complesso ma coerente del benessere del caregiver. Questo studio ha un forte potenziale applicativo in ambito clinico, riabilitativo e preventivo e pone le basi per futuri interventi personalizzati di supporto alla salute mentale attraverso modulazione del microbiota, un campo ancora emergente ma ad alto potenziale.</p>
<p>Descrizione delle fasi di realizzazione e/o del prototipo/dimostratore, divise per attività (GANTT) e descrizione del risultato finale atteso</p>	<p>Disegno di studio: Gli obiettivi primari di questo studio osservazionale, prospettico e monocentrico sono di caratterizzare il microbiota intestinale e il metaboloma fecale nei genitori / caregiver di pazienti pediatriche con epilessia e di correlare queste firme "omiche" con dati raccolti tramite questionari relativi alle abitudini alimentari, al riconoscimento delle emozioni e alla qualità della vita.</p> <p>Soggetti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genitori / caregiver di pazienti con diagnosi di epilessia saranno arruolati secondo i seguenti criteri di inclusione ed esclusione: <p>Criteri di inclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genitore / caregiver di pazienti pediatriche con diagnosi di epilessia • Consenso informato alla partecipazione allo studio fornito dal paziente o dal caregiver/tutore legale <p>Criteri di esclusione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizzo di prebiotici e/o probiotici, o di altri integratori alimentari nel mese precedente all'arruolamento • Trattamento antibiotico a meno di 3 mesi dal reclutamento • Infezioni in corso al momento del reclutamento o qualsiasi disturbo cronico gastrointestinale (ad esempio, morbo di Crohn) <p>Metodologia: Lo Sperimentatore verificherà e identificherà i soggetti eleggibili da includere nello studio. Un soggetto sarà considerato arruolato nello studio solo dopo che lo Sperimentatore avrà ottenuto il consenso informato scritto da parte del soggetto stesso o dal caregiver.</p> <p>Per identificare le firme metagenomiche, il DNA genomico totale verrà estratto dai campioni fecali per l'analisi shotgun. Le librerie di DNA verranno preparate, sequenziate, demultiplexate e ritagliate come precedentemente descritto⁵. Il MAG grezzo e il conteggio dei geni previsti saranno normalizzati dopo aver ottenuto l'annotazione tassonomica dei MAG e l'annotazione del gene KEGG Orthology. L'analisi della diversità alfa/beta e dell'abbondanza e arricchimento delle popolazioni microbiche confronterà la flora intestinale a livello di phylum, genere e specie tra i diversi gruppi, nonché longitudinalmente all'interno di ciascun gruppo⁵. Un questionario alimentare sarà utilizzato durante l'analisi metagenomica per eliminare variabili legate alle abitudini alimentari del paziente.</p>

Per l'analisi metabolomica, i metaboliti verranno estratti dal campione fecale prima dell'iniezione nel sistema UHPLC. I dati di spettrometria di massa verranno acquisiti in modalità full scan sia in ionizzazione positiva che negativa. I dati verranno elaborati per la deconvoluzione, la raccolta dei picchi, l'allineamento e l'identificazione dei composti (MS-FINDER ver.3.26). I dati verranno quindi analizzati bioinformaticamente per determinare i metaboliti significativamente diversi tra i due gruppi utilizzando un'ANOVA unidirezionale, seguita da HSD di Tukey post-hoc basato sulla soglia del valore p. I cambiamenti dei metaboliti ottenuti verranno illustrati utilizzando il pacchetto EnhancedVolcano (ver. 1.12.0). Un valore $p \leq 0,05$ confermerà una differenza significativa tra i gruppi⁵. MetaboAnalyst 6.0 verrà utilizzato per verificare l'arricchimento di metaboliti e pathway metabolici.

Per la valutazione psicologica e della qualità della vita sarà utilizzato il World Health Organization Quality of Life (WHOQOL-BREF) versione breve da 26 item che indagano il benessere fisico, psicologico, il benessere relativo alle relazioni sociali, e il benessere legato all'ambiente di vita.

Per la valutazione della qualità del sonno, sarà somministrato lo Sleep Quality Scale (SQS), un test di 28 item che indaga eventuali effetti del sonno sulla vita quotidiana, le difficoltà legate al prendere sonno o a mantenerlo durante la notte, difficoltà al risveglio e soddisfazione.

Per valutare lo stress lavorativo, verrà somministrato il Burnout Assesment Tool (BAT), uno strumento di 23 item che indaga l'esaurimento, la distanza mentale e le difficoltà emotive e cognitive relative al contesto lavorativo.

Per la valutazione della capacità di identificazione delle proprie emozioni, ossia dell'intelligenza emotiva, sarà somministrato il Quick Emotional Intelligence Self-Assessment, un test che indaga la consapevolezza emotiva, la capacità di gestire le proprie emozioni, la consapevolezza delle dinamiche interpersonali delle emozioni e la gestione delle relazioni sociali.

Timeline dello studio:

	Time of enrollment
Firma consenso informato	X
Valutazione clinica / acquisizione dati clinici (Sesso, età, n° figli, tipo di epilessia del figlio: DEE; FE; GGE e severità DI)	X
Parametri di accrescimento (altezza, peso e BMI)	X
Valutazione grasso viscerale (circonferenza vita)	X
Compilazione questionario alimentare	X
Self-report Speed of eating (1-5) "How fast do you believe you eat?"	X
Prelievo feci per analisi metabolomica e metagenomica	X
Valutazione sintomi intestinali (Bristol Stool Scale, Roma IV)	X
Burnout assesment tool (BAT)	X
The Quick Emotional Intelligence Self-Assessment	X

	World health Organization-Quality of Life (WHOQOL-BREF)	X
	Sleep quality scale (SQS)	X
	<p>L'analisi metagenomica e metabolomica verranno eseguite nei 4 mesi successivi al time of enrollment.</p> <p>Gestione dei dati: I dati verranno raccolti in un database pseudonimizzato, mentre i dati grezzi di metagenomica e metabolomica saranno anonimizzati e raccolti in repositories. Sarà responsabilità del PI mantenere a parte un file contenente i dati anagrafici del paziente insieme al codice assegnato per i successivi controlli di qualità del dato.</p> <p>Risultati attesi</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Si prospetta una differenza nella composizione microbica, e consequenzialmente nel metaboloma fecale, in genitori / caregiver di pazienti pediatrici con epilessia. 2) Si prospetta una correlazione tra il benessere emotivo e la qualità della vita del genitore / caregiver e le firme metagenomiche e metabolomiche identificate. 	
Titolo del brevetto/software oggetto della proposta di progetto, se esistente, e/o previsione inerente al deposito di eventuali titoli di privativa	N/A	

Responsabile di Progetto	
Nome e Cognome	Pasquale Striano, MD, PhD
Qualifica	Professore ordinario nel Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili – DINOEMI Direttore di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari all'IRCCS Istituto Giannina Gaslini
E mail e recapito telefonico	pstriano@unige.it +39 010 56362520

Team di Progetto		
NOME E COGNOME	DIPARTIMENTO	INDIRIZZO MAIL
Antonella Riva, MD, PhD	DINOEMI	riva.anto94@gmail.com
Greta Volpedo, PhD	DINOEMI	greta.volpedo@edu.unige.it
Elisabetta Amadori, MD	IRCCS Giannina Gaslini	elisabettaamadori@gaslini.org



--	--	--

Budget		
Tipologie di spesa ammissibili	Descrizione della spesa	Importo (€)
Personale con borse di ricerca (MUR "Altri costi")	N/A	
Materiali, attrezzature e licenze	N/A	
Servizi consulenza specialistica	Consumabili e analisi di metabolomica e metagenomica in service	25.000 euro

Firma Responsabile Progetto
(firmato digitalmente)

REFERENZE:

- 1) Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clin Pract.* 2017 Sep 15;7(4):987. doi: 10.4081/cp.2017.987. PMID: 29071061; PMCID: PMC5641835.
- 2) Y. Mori, J. Downs, K. Wong, J. Heyworth, H. Leonard, Comparing Parental Well-Being and Its Determinants Across Three Different Genetic Disorders Causing Intellectual Disability. *J Autism Dev Disord* **48**, 1651-1665 (2018).
- 3) World Health Organization. The importance of caregiver-child interactions for the survival and healthy development of young children. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42878/924159134X.pdf (2004)
- 4) G. H. Kim, J. O. Shim, Gut microbiota affects brain development and behavior. *Clin Exp Pediatr* **66**, 274-280 (2023).
- 5) Riva A, Sahin E, Volpedo G, et al. Identification of an epilepsy-linked gut microbiota signature in a pediatric rat model of acquired epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2024;194:106469. doi:10.1016/j.nbd.2024.106469

Allegato A - Proposta di progetto

Dati generali	
Titolo Progetto	Biomimetic nano-delivery systems for a two-sided selective approach against glioblastoma: antitumor activity by repurposed drugs or boron-capture therapy.
Descrizione della proposta di progetto, della metodologia/tecnologia che si intende sviluppare e dei bisogni che si intendono soddisfare	<p>Background</p> <p>Glioblastoma (GBM), WHO 4 diffuse glioma, is the most aggressive brain tumor that remains a major challenge in neuro-oncology, with limited effectiveness of chemo- and radio-therapy and high systemic toxicity. Patients' poor prognosis is due to the presence of GBM stem cell (GSC) subpopulation, which provides tumor with cells with sustained proliferation and high invasion ability, and treatment resistance. Moreover, the anatomical localization of GBM further limits drug delivery efficiency due to the presence of the blood-brain barrier (BBB).</p> <p>Nanotechnology, particularly in targeted drug delivery, is emerging as a promising approach to overcome these limitations. Different nanocarriers have been developed to target and deliver antitumor drugs directly to tumor sites. Among them cancer cell membranes have recently developed as a new source of biomimetic structures for molecular delivery systems. Cancer cell membrane-derived nanovesicles, while devoid of any cytosolic proteins, enzymes and organelles, possess homotypic targeting effects and good biocompatibility, are suitable for autologous transplant use in patients and may overcome key issues of synthetic nanoparticles which offer higher design flexibility but lower safety profiles and biodegradability, as well as immunogenicity and toxicity.</p> <p>These emerging strategies can tackle GBM therapy challenges, favoring the tumor delivery of repurposed drugs or boron compounds in boron neutron capture therapy (BNCT), a targeted radiation in which neutron beams selectively destroy boron compound-bearing tumor cells, circumventing the pharmacokinetic limitations of new drugs and standard radiation options.</p> <p>Preliminary data</p> <p>We already generated GBM nanovesicles (GM-NVs) by top-down methods (isolation and purification using differential centrifugation and serial content extrusion from GSC membranes) from two GSC cultures. Physicochemical characterization of GM-NVs (size, zeta potential, concentration, morphology, protein/nucleic acid content, serum stability, homotypic-heterotypic cell internalization rate) was also performed, demonstrating high biocompatibility and targeting capacity, and the retaining of the membrane composition of their parent cells, as verified by proteomics profile. These features result in high tropism and internalization toward homotypic and heterotypic GSCs, minimally interfering with non-tumor cerebral cells. Potency and efficacy of free temozolomide (TMZ), cisplatin (CDDP) and repurposed drugs (metformin, triamterene) have been already calculated in different GSC cultures and their differentiated counterpart. The feasibility of BSH (borocaptate sodium) loading of GM-NVs by sonication has been already tested.</p>

Aims

Based on the feasibility and reliability of the applied methodology and preliminary results, we plan to optimize drug-repurposed- and boron-loaded GM-NVs exploiting their only endogenous native biomolecules, and to investigate their therapeutic potential. The study will focus on biomimetic nano-delivery systems obtained from GSCs (GSC membrane-derived nanovesicles GM-NVs) to encapsulate and selectively deliver effective drugs in 2D and 3D in vitro GSC models.

Research plan and methodological approaches

GM-NVs, isolated from different patient-derived GSC cultures, will be physiochemically characterized and loaded with 1) temozolomide (TMZ), current first-line chemotherapy for GBM; 2) anticancer drugs with low BBB permeability as cisplatin (CDDP); 3) repurposed drugs showing adjuvant antitumor effects (i.e. metformin, triamterene); 4) borocaptate sodium (BSH), as is used in BNCT.

The biological performance of loaded GM-NVs will be extensively investigated through the following project roadmap:

Milestone 1. Generation of efficiently loaded GM-NVs

Tasks:

- A. Preparation of GM-NVs from different GSC cultures, completely physiochemically characterized, endowed with high homotypic-heterotypic cell internalization rate and homing target selectivity (this Task will exploit already isolated and freshly prepared vesicles).
- B. Loading of exogenous agents post-GM-MV production using methods including incubation, sonication, electroporation, extrusion and evaluation of drug loading capacity, stability and efficiency measuring compound effectively incorporated into the GM-NVs as well as drug release.
- C. Ability of loaded GM-NVs to cross the BBB compared to free drugs by in vitro transwell model, measuring barrier integrity as transendothelial electrical resistance (TEER) value and dynamic 3D models such as organoids or microfluidics.

Milestone 2. Assessment of the therapeutic potential of loaded GM-NVs

Tasks:

- A. Study of the antitumor activity of TMZ and repurposed drugs encapsulated in GM-NVs in 2D and 3D GBM models, by cell viability and proliferation assay (colorimetric MTT assay, fluorescent-based EdU staining, live imaging of live/dead/apoptotic fluorescently labelled cells).
- B. Improvement of CDDP lipophilicity, cellular uptake, intracellular accumulation by GM-NV-mediated delivery (by confocal microscopy, FACS, cell viability and proliferation assays).

	<p>C. Cytotoxic and radio-sensitizing effects of GM-NVs loaded with BSH, exhibiting good homing ability, will be explored upon neutron irradiation by cell viability and proliferation assays.</p> <p>Statistical analysis All features and effects of drug-loaded GM-NVs will be compared with appropriate controls ("blank" nanoparticles, free compounds). Data will be collected from experimental and technical triplicates and reported as mean values \pm SD/SEM. Dose-response curves and IC50 will be obtained by linear regression using GraphPad Prism 9.0. Significant differences will be determined using unpaired Student's t test or Wilcoxon rank test for two group comparisons and ANOVA for comparisons of multiple groups within individual experiments. $P < 0.05$ will be considered significant.</p> <p>Major deliverables A planned deliverable of this proposal is the successful generation of GM-NVs encapsulating anticancer drugs and BSH, capable of selective cellular uptake, specifically target GBM stem cells, delivering of cytotoxic concentrations of compounds and crossing the BBB. This potential biomimetic nanoplatform may hold promise as a translatable approach to enhance the therapeutic effect of the studied anticancer compounds and mitigate adverse side effects, based on effective targeting and selective recognition of GBM cells.</p>
<p>Spoke MNESYS di riferimento (Allegato 2 del bando PoC)</p>	<p>Spoke 6</p>
<p>Descrizione del TRL/SRL di partenza, delle modalità necessarie per il suo incremento attraverso un'analisi della fattibilità tecnico-economica della soluzione prevista e previsione del valore di TRL/SRL che verrà presumibilmente raggiunto al termine del progetto</p>	<p>The present proposal aims at the optimized manufacturing of cell membrane-derived vesicles from human glioblastoma stem cells, loaded with relevant anticancer agents (either standard cytotoxic compounds or repurposed drugs) or boron compounds to define the feasibility and reliability as well as to validate drug delivery and cell-specific delivery, and confirm their potential as selective biocompatible drug-delivery tools, for therapeutic or experimental use.</p> <p>The aforementioned objectives start from TLR2, exploiting basic experimental observations and designs which will transfer the technical approach (production of GM-NVs) to an application hypothesis by drug/boron loading. Data collected and analyzed from planned laboratory work will practically test and prove experimental hypothesis and preliminary efficacy of loaded GM-NVs (TLR3). TLR4 could be achieved confirming in vitro toxicity and efficacy in accordance with anticancer future use.</p> <p>Considering the short duration of the present project, accomplishment of the highest stage of development should consider potential critical experimental points which can need alternative approaches and technologies.</p> <p>At this early stage, technical and economic feasibility is not applicable to the present type of study, which is addressed to gain new methodological skills, exploring and testing the hypothesis focused on the preparation of efficient drug-loaded nanovesicles and delivery of payloads across BBB.</p>
<p>Indicazione di almeno una possibile</p>	<p>Lipid-based nanovesicles such as cell membrane derived nanovesicles are well</p>

<p>applicazione della metodologia/tecnologia oggetto della proposta, evidenziando in particolare i bisogni che si intendono soddisfare e l'impatto atteso</p>	<p>recognized as potential candidates for drug delivery and theranostic applications.</p> <p>The property of encapsulate drugs makes nanovesicles a unique carrier for efficient drug delivery to target organs/tissues and specific killing of diseased cells.</p> <p>The potential versatility and therapeutic efficacy of our developed nanovesicles offer an attractive alternative to traditional lipid-based synthetic vehicles for translational medicine and may represent an innovation in personalized medicine.</p> <p>The development of intranasal administration systems (feasible and non-invasive method) may enable GM-NVs to bypass the BBB allowing therapeutics to be administered directly to the central nervous system, significantly improving the efficacy of the encapsulated drugs through a safe, non-invasive and effective strategy.</p> <p>The potential future exploitation of this research is suitable for dissemination in the scientific community and partnering to industry interested in delivery technologies in cancer field, as well as scientific collaborations, leveraging team expertise and knowledge for translation into innovative service.</p>
<p>Benchmark tecnologico ed analisi dello stato dell'arte</p>	<p>Strength and limitations of the main different types of nanoparticles-nanovesicles currently available for delivering various payloads (main review references are reported in parentheses):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Extracellular vesicles (EVs) naturally released from cells from different normal and cancer cell types present some serious challenges: high heterogeneity, low yield and purity, difficult production standardization, sub-optimal loading capacity, targeting specificity and therapeutic potential (DOI: 10.1038/s41573-022-00410-w). • Nanoparticles (NPs) deriving from polymers, metals, and lipids show good homogeneity, drug encapsulation ability and biocompatibility, may improve drug solubility and pharmacokinetics (liposomes) but possess low targeting efficiency (DOI: 10.1002/adhm.202100639). • Synthetic biomimetic vesicles containing biological components to reproduce specific cell or EV features and functions, show good flexibility, biocompatibility, and scalability. Membrane fusion or camouflaging producing hybrid vesicles (e.g. EV-liposome, EV-cell membrane derived vesicles) which combine the features of multiple vesicle types or fusion with synthetic materials demonstrate improved biocompatibility and biocomplexity but low controllability and scalability (DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.12.027), • Native cell-derived nanovesicles, obtained disrupting membranes from different cell types (immune, mesenchymal and cancer cells) allow considerably higher yields of nano-sized vesicles retaining relevant biological complexity and functions of source cells, with inherent

	<p>homotypic binding capacity, manufacturing advantage in terms of scalability and stability (DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.01.02).</p> <p>Multiple applications of the above mentioned vesicles types in different disease diagnosis and therapy, including neuro-oncology, are currently under study: from basic research to release of therapeutic agents (vaccines, anticancer drugs, theranostics, biomarker identification, bioimaging). Nevertheless, current technical challenges related to nanovesicles preparation and the efficiency of cargo loading need to be addressed to achieve complete safety, reproducibility and anticancer efficacy and confirm them as most promising next-generation therapeutics.</p>																																																								
<p>Descrizione delle fasi di realizzazione e/o del prototipo/dimostratore, divise per attività (GANTT) e descrizione del risultato finale atteso</p>	<p>For Task description see the first section of the proposal.</p> <p>In a translational perspective, the overall goal of the project is demonstrating the feasibility and efficacy of cancer cell membrane-derived nanovesicles, specifically GM-NVs, exploiting their nanoscale dimensions and biocompatible lipid bilayers by refining production-loading methodologies to obtain tailored tools to transport and deliver drug cargoes, crossing BBB and targeting specific glioblastoma stem cells.</p> <p>The timeline of the project including deadlines for each task are depicted in the Gantt chart.</p> <p style="text-align: center;">Gantt chart</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="4">Months</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Tasks</td> <td>A</td> <td style="background-color: #f28b82;"></td> <td style="background-color: #f28b82;"></td> <td style="background-color: #f28b82;"></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B</td> <td style="background-color: #f28b82;"></td> <td style="background-color: #f28b82;"></td> <td style="background-color: #f28b82;"></td> <td></td> </tr> <tr> <td>C</td> <td></td> <td style="background-color: #f28b82;"></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Milestone 1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="background-color: #c00000;"></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="3">Tasks</td> <td>A</td> <td></td> <td style="background-color: #c0c0e0;"></td> <td style="background-color: #c0c0e0;"></td> <td></td> </tr> <tr> <td>B</td> <td></td> <td style="background-color: #c0c0e0;"></td> <td style="background-color: #c0c0e0;"></td> <td style="background-color: #c0c0e0;"></td> </tr> <tr> <td>C</td> <td></td> <td style="background-color: #c0c0e0;"></td> <td style="background-color: #c0c0e0;"></td> <td style="background-color: #c0c0e0;"></td> </tr> <tr> <td>Milestone 2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="background-color: #0070c0;"></td> </tr> </tbody> </table>			Months						1	2	3	4	Tasks	A					B					C					Milestone 1						Tasks	A					B					C					Milestone 2					
		Months																																																							
		1	2	3	4																																																				
Tasks	A																																																								
	B																																																								
	C																																																								
Milestone 1																																																									
Tasks	A																																																								
	B																																																								
	C																																																								
Milestone 2																																																									
<p>Titolo del brevetto/software oggetto della proposta di progetto, se esistente, e/o previsione inerente al deposito di eventuali titoli di privativa</p>	<p>A method for the production and loading of cancer cell membrane nanovesicles loaded with anticancer drugs or borocaptate sodium (BSH) as anticancer agents.</p>																																																								

Responsabile di Progetto	
Nome e Cognome	Alessandro Corsaro
Qualifica	Ricercatore a tempo determinato di cui alla lettera a) del comma 3 art.24 della L.240/2010 (c.d. RTD tipo A) appositamente reclutato per il Progetto PE MNESYS
E mail e recapito telefonico	E mail : alessandro.corsaro@unige.it Tel. : +390103538884

Team di Progetto		
NOME E COGNOME	DIPARTIMENTO	INDIRIZZO MAIL
Alessandro Corsaro	Dipartimento di medicina interna e specialità mediche – DIMI.	alessandro.corsaro@unige.it
Federica Barbieri	Dipartimento di medicina interna e specialità mediche – DIMI.	federica.barbieri@unige.it
Beatrice Federica Tremonti	Dipartimento di medicina interna e specialità mediche – DIMI	beatricefederica.tremonti@edu.unige.it

Budget		
Tipologie di spesa ammissibili	Descrizione della spesa	Importo (€)
Personale con borse di ricerca (MUR "Altri costi")		
Materiali, attrezzature e licenze	<p>CONSUMABLES AND SUPPLIES</p> <p>Cell culture consumables: Reagents: CSC specific and differentiation media, growth factors (EGF, bFGF) and supplements, sera, antibiotics, non-essential amino acids, Plasticware and disposables: Petri dishes, flasks, multiwell, inserts, pipettes, tips, filter units, tubes, filter tips. Reagents and kits for proliferation assays (MTT, fluorescent- EdU staining, live imaging of live/dead/apoptotic fluorescent dyes). Reagents for nano-vesicles isolation and purification. Anticancer drugs and borocaptate sodium (BSH)</p> <p>Supplies Digital Voltohmmeter for TEER Laboratory Aspirator System</p>	<p>17.000,00</p> <p>8.000,00</p> <p>4.000,00</p>
Servizi consulenza specialistica		

Firma Responsabile Progetto
(firmato digitalmente)



ALESSANDRO CORSARO
Università degli Studi di
Genova
27.06.2025 15:29:03
GMT+01:00