

MINA INQUINANTI AMBIENTALI E MALATTIE NEURODEGENERATIVE: UNO STUDIO MULTIDISCIPLINARE BASATO SU RICERCA, FORMAZIONE E INNOVAZIONE

Elsa Fabbretti

University of Nova Gorica, Center for biomedical sciences and engineering, Vipavska 13, Rožna Dolina, SI-5000 Nova Gorica

MINA è un progetto standard (bando 3/2011 - risorse dedicate alle aree di confine terrestre), a cui partecipano 4 partner per un finanziamento complessivo di € 998.293,18. Il progetto ha avuto inizio il 1 ottobre 2012 e finirà il 31 marzo 2015.

Il progetto interdisciplinare MINA, promuove lo sviluppo territoriale transfrontaliero nell'ambito della ricerca, rafforzando sinergie già esistenti tra istituzioni di ricerca e formazione di alto livello, per migliorare l'accessibilità a infrastrutture comuni, al fine di incentivare la ricerca di base ed applicata, l'occupazione e la mobilità dei ricercatori. Tutto questo si attua potenziando l'area strategica di Nova Gorica inserendovi nuove professionalità, capaci di creare un polo di forte attrazione scientifica e tecnologica, focalizzandosi su un tema di ricerca di fondamentale importanza quale quello delle malattie neurodegenerative e dell'impatto sulla salute dell'ambiente.

INTRODUZIONE

Le malattie neurodegenerative rappresentano un grave problema clinico di grande impatto economico e sociale con il progressivo invecchiamento della popolazione che crea nuove sfide per mantenere elevati standard di qualità della vita. È tuttora poco chiaro come l'ambiente e la qualità della vita influenzi l'insorgere di malattie neurodegenerative tipiche dell'invecchiamento.

In tale contesto, è di primaria importanza comprendere quale sia il ruolo svolto da fattori ambientali che possono scatenare l'insorgenza della malattia in presenza ad una predisposizione genetica. È noto che contaminanti alimentari per esempio possano indurre demenza, come l'assunzione di alluminio per via alimentare sia un fattore di rischio per il morbo di Alzheimer. Altri esempi significativi includono i pesticidi e erbicidi usati in agricoltura e ritenuti essere fattori di rischio per l'insorgenza del morbo di Parkinson, così come metalli pesanti contaminanti l'ambiente di lavoro.

Vista la vasta gamma di agenti inquinanti e la molteplicità dei loro effetti sulla salute (anche legati a ipersensibilità genetica individuale, tossicità intrinseca e durata di esposizione), è necessario impiegare modelli sperimentali efficaci per studiare tali patologie complesse e identificarne nuovi trattamenti. Riteniamo che sia necessario identificare specifici meccanismi molecolari e cellulari a livello del sistema nervoso in modelli che riproducano le interazioni tra inquinanti e cellule nervose. La miglior conoscenza di questi aspetti diventa molto importante per l'applicazione delle conoscenze nello sviluppo di nuovi sistemi (biosensori) per il monitoraggio dinamico di molecole solubili importanti nel decorso della malattia. Con questi sistemi è quindi possibile identificare biomarkers di diagnosi e gravità di malattia che potranno rappresentare un indice di riferimento per l'applicazione di terapie farmacologiche e tecnologie genomiche.

PARTNERS

Un approccio multidisciplinare allo studio delle patologie neurodegenerative richiede uno sforzo congiunto che raccolga competenze attualmente diffuse sul territorio interregionale per promuovere occupazione e trasferimento di conoscenza.

Il progetto MINA è coordinato dalla Scuola Superiore di Studi Avanzati SISSA, e vede come partner l'Università di Nova Gorica, l'Università di Udine, e il Centro di eccellenza per lo sviluppo di biosensori COBIK.

Tale collaborazione è basata su accordi inter-ateneo che forniscono le fondamenta istituzionali per una durevole attività congiunta nel campo formativo-scientifico con ricadute tecnologiche applicative. All'interno del progetto, i partners si impegnano a condividere tecnologie e infrastrutture per le finalità comuni, partecipando modelli sperimentali e promuovendo la mobilità dei ricercatori per attività formative congiunte.

A lungo termine, si ritiene che questo progetto permetta di:

1. potenziare la ricerca interdisciplinare nel campo della neuroscienze applicate alle malattie neurodegenerative
2. formare personale altamente specializzato;
3. dare supporto e potenziamento ricerca e sviluppo tecnologico (R&D) di laboratori di eccellenza (Bioinstrumentation laboratory, COBIK) a favore delle realtà produttive locali ;
4. migliorare con nuovi contributi lo sviluppo, l'economia e la ricerca in campo biomedico del territorio.

OBIETTIVI DI MINA

Allo scopo di rafforzare l'attrattività e la competitività, il presente progetto prevede di:

1. Sviluppare un'avanzata attività di ricerca in campo delle neuroscienze, intesa ad acquisire nuove conoscenze sui meccanismi molecolari, genetici e cellulari responsabili per gli effetti degli inquinanti ambientali e agenti farmacologici neuroattivi sull'invecchiamento cellulare in particolare in relazione a malattie neurodegenerative. L'obiettivo principale è la comprensione dei meccanismi molecolari alla base di patologie neurologiche ad alto impatto sociale e clinico focalizzandosi su :
 - i meccanismi genetici e molecolari di malattie neurodegenerative,
 - i principi molecolari e funzionali della neurocitotossicità e stress cellulare causati da molecole presenti nell'ambiente

- il ruolo di fattori solubili extracellulari rilasciati da neuroni in presenza di tossine ambientali.
2. Ricerca finalizzata allo sviluppo tecnologico con lo sviluppo di biosensori e nuovi approcci terapeutici.
 3. promuovere la mobilità dei ricercatori, mediante l'offerta di formazione scientifico- professionale di alto livello in campi di grande interesse sociale ed in cui la trasferibilità delle conoscenze è molto elevata.
 4. implementare la formazione mediante incontri e discussioni focalizzati ai contenuti del progetto

RISULTATI

Il Coordinamento di MINA ha permesso di avere un significativo impatto sul territorio. In particolare, MINA ha permesso di:

- Favorire nuovi spazi per alta formazione
- Favorire nuove opportunità per promozione di carriera
- Favorire scambio di studenti e ricercatori

MINA ha permesso di promuovere le infrastrutture condivise e i servizi legati alla ricerca, e in particolare, ha già permesso di sviluppare:

- un servizio di imaging biochimico presso la Università di Udine
- un servizio di imaging funzionale dei segnali di calcio intracellulari presso la Università di Nova Gorica
- un servizio di biosensoristica basato sugli aptameri presso il COBIK
- Permettere uno scambio di conoscenza, modelli e reagenti legati alla ricerca in neuroscienze promosso dalla SISSA.

Per quanto riguarda la ricerca sperimentale, MINA ha permesso di sviluppare nuova conoscenza attraverso la ricerca di base e applicata nel campo della neurobiologia e delle malattie dovute a sensibilizzazione neuronale indotta da fattori ambientali. In particolare MINA promuove la ricerca nei seguenti campi:

- Studio degli effetti del rotenone e MPTP su cellule dopaminergiche Mn9D
- Effetti degli inquinanti ambientali sui meccanismi di riparo del DNA
- Studio degli effetti funzionali dei pesticidi sulle reti neuronali
- Sviluppo di modelli 3D per test tossicologici su cellule dopaminergiche Mn9D
- Studio dei meccanismi di rilascio dell'ATP, quale agente sensibilizzante
- Studio degli effetti del glutammato quale agente neurocitotossico
- Sviluppo di piattaforme basate su aptameri per il monitoraggio di fattori solubili induttori di malattia.

Infine, MINA è stata coinvolta in diversi eventi di disseminazione e di attività territoriale, sia nel territorio italiano, a Trieste, Udine e Gorizia sia in Slovenia.

CONCLUSIONI

MINA è un progetto impegnativo che ci ha permesso di usare la conoscenza per promuovere un territorio transfrontaliero complesso, e permettere il confronto e la sinergia di istituzioni universitarie per raggiungere obiettivi comuni.

Consorzio	Ente	Città	Team Manager
Lead Partner	<i>Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA)</i>	Trieste	Stefano Gustincich
PP1	<i>Università di Nova Gorica</i>	Nova Gorica	Elsa Fabbretti
PP2	<i>Università di Udine</i>	Udine	Gianluca Tell
PP3	<i>Cobik - Centro di Eccellenza per biosensori, strumentazione e controllo di processo</i>	Ajdovščina	Matjaz Peterka

MINA OKOLJSKI ONESNAŽEVALCI IN NEURODEGENERATIVNE BOLEZNI: MULTIDISCIPLINARNA ŠTUDIJA, KI TEMELJI NA RAZISKAVAH, USPOSABLJANJU IN INOVATIVNOSTI

Elsa Fabbretti

University of Nova Gorica, Center for biomedical sciences and engineering, Vipavska 13, Rožna Dolina, SI-5000 Nova Gorica

MINA je standardni projekt (razpis št. 3/2011 - sredstva namenjena ožjemu kopenskemu območju), v katerem sodelujejo 4 partnerij. Celoten proračun projekta znaša € 998.293,18. Projekt se je začel 1. oktobra 2012 in se bo končal 31. marca 2015.

Interdisciplinarni projekt MINA, s spodbujanjem čezmejnega razvoja na področju raziskav, krepi že obstoječe sinergije med raziskovalnimi institucijami in visoko kvalitetnimi šolskimi ustanovami za izboljšanje dostopnosti do skupne infrastrukture, spodbuja temeljne in uporabne raziskave, zaposlovanje in mobilnost raziskovalcev. Ta prizadevanja dosegamo s krepitvijo strateškega območja Nove Gorice z novim strokovnim kadrom, ki omogoča ustvarjanje novega znanstvenega in tehnološkega stičišča, s poudarkom na raziskovalnih področjih, ki so življenjskega pomena, kot so neurodegenerativne bolezni ter vpliv okolja na zdravje.

OZADJE

Glede na postopno staranje prebivalstva, neurodegenerativne bolezni predstavljajo resen klinični problem, ki bo prinesel negativne gospodarske in družbene posledice. Še vedno ni jasno, kako okolje in kakovost življenja vplivajo na pojav neurodegenerativnih bolezni, je pa jasno, da ti pogoji, povezani s staranjem, resno vplivajo na kakovost življenja.

V tem okviru je študija o okoljskih dejavnikih, ki sprožijo bolezen ob prisotnosti določene genetske predispozicije, velikega pomena. Znano je, na primer, da so onesnaževalci hrane povezani z demenco, vnos aluminija je dejavnik tveganja za Alzheimerjevo bolezen, pesticidi in herbicidi, ki se uporabljajo v kmetijstvu, so dejavniki tveganja za nastanek Parkinsonove bolezni, kot tudi težke kovine, ki lahko onesnažijo delovno okolje.

Glede na širok spekter škodljivih snovi in številčnosti njihovih kompleksnih učinkov na zdravje (povezanih tudi z osebno nagnjenostjo, preobčutljivostjo, posameznikovo genetiko, strupenostjo

onesnaževalcev in dolžino izpostavljenosti), je potrebno, da se določijo učinkoviti eksperimentalni modeli za študij bolezni in za opredelitev novih načinov zdravljenja ali preskusov toksičnosti. Prav tako je potrebno razumeti posebne molekularne in celične mehanizme na ravni živčnega sistema v modelih, v katerih lahko reproduciramo interakcije med onesnaževalci in živčnimi celicami. Ta vprašanja nakazujejo potrebo po razvoju novih sistemov (biosenzorjev) s katerimi bomo lahko dinamično spremljali koncentracije topnih molekul, značilnih za diagnozo in stadij bolezni, izboljšali zdravljenje in genomske tehnologije.

PARTNERJI

Multidisciplinarni pristop k proučevanju nevrodegenerativnih bolezni zahteva povezovanje med raziskovalci, ki združuje znanje, trenutno razpršeno po celotni regiji za spodbujanje medregijskega zaposlovanja in prenos znanja.

Projekt MINA koordinira Šola za napredne študije Sissa, in vključuje partnerje: Univerzo v Novi Gorici, Univerzo v Vidmu ter Center odličnosti za razvoj biosenzorjev COBIK.

Takšno sodelovanje temelji na meduniverzitetnih sporazumih, ki zagotavljajo institucionalno podlago za dolgotrajne skupne aktivnosti na področju usposabljanja, izobraževanja, znanstvenega in tehnološkega razvoja. V okviru projekta si partnerji delijo tehnologije in infrastrukturo za doseganje skupnih znanstvenih ciljev, za spodbujanje mobilnosti raziskovalcev, izobraževanje in razvoj znanja.

Na dolgi rok ta projekt:

1. krepi interdisciplinarne raziskave na področju nevroznanosti, ki se uporabljajo za raziskave nevrodegenerativnih bolezni,
2. šola visoko usposobljene kadre,
3. podpira in krepi raziskave in tehnološkemu razvoj (R&D) laboratorijev (COBIK) in daje prednost lokalni produktivnosti;
4. izboljšuje razvoj novih realnosti na področju biomedicinskih aplikativnih raziskav.

CILJI PROJEKTA MINA

Da bi okrepili privlačnost in konkurenčnost ima MINA naslednje cilje:

1. Razvoj naprednih raziskovalnih dejavnosti na področju nevroznanosti za pridobitev novih znanj o molekularnih, genetskih in celičnih mehanizmi, ki so odgovorni za učinke okoljskih onesnaževalcev ali nevroaktivnih kemičnih snovi na staranje možganov, zlasti v zvezi z nevrodegenerativnimi boleznimi. Glavni cilj je razumevanje molekularnih mehanizmov, povezanih z nevrološkiimi boleznimi z visokim socialnim in kliničnim učinkom, ki se osredotoča na:
 - Genetske in molekularne mehanizme nevrodegenerativnih bolezni,
 - Načela molekularne in funkcijske nevrotoksičnosti in celičnega stresa, ki ga povzročajo molekule prisotne v okolju,
 - Vlogo zunajceličnih topnih dejavnikov, ki jih sproščajo nevroni v prisotnosti okoljskih toksinov.
2. Tehnologijo uporabnih znanosti za razvoj biosenzorjev in novih terapevtskih pristopov.
3. Spodbujanje mobilnosti raziskovalcev, ki ponujajo znanstveno-strokovno usposabljanje in imajo visok družbeni pomen
4. Izvajati usposabljanje v okviru srečanj in razprav, osredotočenih na vsebino projekta.

REZULTATI

Koordinacija projekta MINA je že pomembno vplivala na tem območju. Še posebej, MINA je omogočila:

- Spodbujanje novih možnosti za visokošolske možnosti
- Spodbujanje novih možnosti za razvoj kariere
- Lažjo izmenjavo študentov in raziskovalcev

MINA že spodbuja sinergistično uporabo deljene infrastrukture in storitev, povezanih z raziskavami in predvsem je izboljšala obstoječo infrastrukturo z novimi nadgraditvami, kot so:

- biokemična enota za slikanje na Univerzi v Vidmu
- dodatek za slikanje in študij znotrajceličnih kalcijevih signalov na Univerzi v Novi Gorici
- storitev na osnovi aptamernih biosenzorjev na COBIKu
- izmenjava znanj, modelov in reagentov, povezanih z raziskavami na področju nevroznanosti, ki jih spodbuja Sissa.

V zvezi z eksperimentalnimi raziskavami, nam je MINA omogočila razvoj novih znanj s pomočjo temeljnih in aplikativnih raziskav na področju živčnih bolezni, ki nastanejo kot posledica preobčutljivosti nevronov zaradi okoljskih dejavnikov. MINA zlasti spodbuja raziskave na naslednjih področjih:

- Študij vplivov rotenona in MPTP na dopaminergične celice Mn9D
- Vpliv okoljskih onesnaževalcev na mehanizme popravljanja DNA
- Proučevanje funkcionalnih učinkov pesticidov na nevrnske mreže
- Razvoj 3D modelov za toksikološke teste na osnovi dopaminergičnih celic Mn9D
- Študij mehanizmov sproščanja ATP, kot sredstva za pojav preobčutljivosti
- Študija učinkov glutamata kot nevrotoksične molekule
- Razvoj, ki temelji na aptamernih platformah za spremljanje topnih faktorjev kot spodbujevalcev bolezni.

Za konec, MINA je imela številne priložnosti za širjanje znanja tako na italijanskem ozemlju, Trstu, Gorici in Vidmu, kot tudi v Sloveniji.

SKLEPI

MINA je zahteven projekt, ki nam omogoča uporabo lastnega znanja za spodbujanje zapletenega čezmejnega sodelovanja ter omogoča primerjavo in sinergijo akademskih institucij za doseganje skupnih ciljev.

Konzorcij	Prijavitelj	Mesto	Vodja projektne skupine
Lead Partner	<i>Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA)</i>	Trieste	Stefano Gustincich
PP1	<i>Università di Nova Gorica</i>	Nova Gorica	Elsa Fabbretti
PP2	<i>Università di Udine</i>	Udine	Gianluca Tell
PP3	<i>Cobik - Center odličnosti za biosenzoriko, instrumentacijo in procesno kontrolo</i>	Ajdovščina	Matjaz Peterka

MINA ENVIRONMENTAL POLLUTANTS AND NEURODEGENERATIVE DISEASES: A MULTIDISCIPLINARY STUDY BASED ON RESEARCH, TRAINING AND INNOVATION

Elsa Fabbretti

University of Nova Gorica, Center for biomedical sciences and engineering, Vipavska 13, Rožna Dolina, SI-5000 Nova Gorica

MINA is a standard project (n. 03/2011 – territorial project), with 4 partners and a budget of 998.293,18 €. The project started the 1st of October 2012 and will end the 31 March 2015.

The interdisciplinary project MINA, promotes cross-border development in research, strengthening already existing synergies between research and high-level training institutions; with the aim of improving access to common infrastructure, stimulating basic and applied research, promoting employment and mobility of researchers. These efforts are accomplished by strategically enriching the border area of Nova Gorica with new professional figures capable of creating a new scientific and technological hub, focusing on research topics of high impact, such as the neurodegenerative diseases and the impact of the environmental on health.

INTRODUCTION

Considering the progressive aging of the population, neurodegenerative disorders represent a serious clinical problem, with a large economic and social impact. It is not known how the environment and life style choices influence the onset of neurodegenerative diseases. It is clear, however, that these age-related conditions represent a considerable problem, which seriously affects quality of life.

In this context, it is of great importance to understand how environmental factors can trigger the disease in the presence of genetic predisposition. It is well documented for example that food contaminants are related to dementia, aluminium intake constitutes a risk factor for Alzheimer's disease, pesticides and herbicides used in agriculture are risk factors for the onset of Parkinson's disease, while heavy metals are found in traces in our working environment.

Given the wide range of pollutants and their complex effects on health, it is essential to identify effective experimental models to study neurodegenerative symptoms, which would lead to new treatments and toxicity tests. In addition, such strategy would allow to discriminate between the effects linked to personal predisposition, hypersensitivity, genetic background, and the intrinsic toxicity and duration of exposure to the contaminants. It is also necessary to understand specific molecular and cellular mechanisms at the level of the nervous system in models that reproduce the interactions between pollutants and nerve cells. These issues underlay the need to develop applications of new systems (biosensors) for the dynamic monitoring of soluble molecules characteristic of the diagnosis and stage of the disease, which may be used as a benchmark for new therapies, genomic screening and pharmacological interventions.

PARTNERS

A multidisciplinary approach to the study of neurodegenerative diseases requires a joint effort, that brings together a large body of expertise, promoting inter-regional employment and knowledge transfer.

The MINA project is coordinated by the School for Advanced Studies SISSA, and includes the following partner institutions: University of Nova Gorica, University of Udine, and the center of excellence for the development of biosensors COBIK.

Such collaboration is based on inter-university agreements, providing the institutional framework for long lasting joint activities in the field of training, education, scientific and technological development. Within this project, partners are committed to sharing knowledge and infrastructure, while also facilitating common educational initiatives.

In the long term, this project helps to :

1. enhance interdisciplinary research in the field of neuroscience applied to neurodegenerative diseases;
2. train highly qualified staff;
3. support research and technological development (R&D), strenghtening local SMEs (e.g. COBIK);
4. stimulate the development of new local enterprises focusing in the area of biomedical applied research.

OBJECTIVES OF MINA

In order to strengthen the attractiveness and competitiveness, MINA has the following aims:

1. Develop advanced research activities in the field of neuroscience, shedding new light on the molecular, genetic and cellular mechanisms responsible for the effects of environmental pollutants or neuro-active chemical agents on brain ageing and the onset of neurodegenerative diseases. The main objective is to understand the molecular mechanisms underlying neurological diseases with a high social and clinical impact, in poarticular:
 - The genetic and molecular mechanisms of neurodegenerative diseases,
 - The principles of molecular and functional neurotoxicity and cellular stress caused by molecules present in the environment
 - The role of extracellular soluble factors released by neurons in the presence of environmental toxins.

2. Develop new applied technologies, such as biosensors and novel therapeutic approaches.
3. Promote the mobility of researchers, offering scientific and professional training in areas of high social impact.
4. Implement training through meetings and discussions focused on the project's content.

RESULTS

The Coordination of MINA has already had a significant impact in the region. In particular, MINA allowed:

- To promote new higher education opportunities
- To promote new opportunities for career development
- To facilitate the exchange of students and researchers

MINA had already promoted the synergistic use of shared infrastructure and services related to research and, in particular, it has allowed to upgrade existing infrastructure in order to provide new functionality, such as:

- an imaging biochemical unit at the University of Udine
- an imaging set-up for the study of intracellular calcium signaling at the University of Nova Gorica
- an aptamer-based biosensory facility at COBIK
- exchange of knowledge, models and reagents related to neuroscience research promoted by SISSA.

From an experimental standpoint MINA has yielded new knowledge, by way of basic and applied research, in the field of neuronal sensitization induced by environmental factors and the the ensuing neurological disorders. In particular MINA has promoted research in the following areas of interest:

- Effects of rotenone and MPTP on dopaminergic Mn9D cells and brain neurons
- Effects of environmental pollutants on the mechanisms of DNA repair
- Functional effects of pesticides on neural networks
- Development of 3D models for toxicology tests on dopaminergic Mn9D cells
- Mechanisms of release of ATP as a sensitizing agent
- Effects of glutamate as neurocitotoxic agent
- Development of aptamers-based plattform for the monitoring of soluble factors as inducers of disease.

Finally, MINA has benefited from several dissemination opportunities, both in the Italy, Trieste, Gorizia and Udine, as well as in Slovenia.

CONCLUSIONS

MINA promotes the best use of scientific knowledge transfer, in order to foster the synergistic development of a complex cross-border initiative within research and education.

Consortium	Body	City	Team Manager
Lead Partner	<i>Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA)</i>	Trieste	Stefano Gustincich
PP1	<i>Università di Nova Gorica</i>	Nova Gorica	Elsa Fabbretti
PP2	<i>Università di Udine</i>	Udine	Gianluca Tell
PP3	<i>Cobik - Centre of Excellence for Biosensor. Instrumentation and Process Control</i>	Ajdovščina	Matjaz Peterka