



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**NEUROFARBA**  
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,  
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO  
E SALUTE DEL BAMBINO



Finanziato  
dall'Unione europea  
NextGenerationEU

*Testo aggiornato secondo il Regolamento per il conferimento assegni di ricerca  
D.R.550 del 14/05/2020 – REV. 11.05.2020*

**BANDO TOTALE CARICO**

**IL DIRETTORE**

- VISTA la Legge 30 dicembre 2010 n.240, art.22, e s.m.i.;
- VISTO il Decreto Legge n.192 del 31 dicembre 2014, convertito in Legge n.11 del 27 febbraio 2015;
- VISTA la Legge n.476 del 13 agosto 1984 e successive modificazioni;
- VISTA la Legge n.335 dell'8 agosto 1995 e successive modificazioni;
- VISTA la Legge n.127 del 15 maggio 1997 e successive modificazioni;
- VISTO il D.P.R. n.445 del 28 dicembre 2000;
- VISTA la Legge n.241 del 7 agosto 1990 e successive modifiche;
- VISTO lo Statuto dell'Università degli Studi di Firenze;
- VISTO il vigente Regolamento di Ateneo di attuazione della legge n. 241/1990 e successive modifiche e integrazioni, in materia di accesso ai documenti amministrativi;
- VISTO il Decreto Legislativo n.196 del 30 giugno 2003, Codice sulla protezione dei dati personali;
- VISTO il vigente Regolamento di Ateneo in materia di protezione dei dati personali;
- VISTO il vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze;
- VISTO il Decreto Rettorale n.68910 (550) del 14 maggio 2020 di emanazione del "Regolamento per il conferimento di Assegni di ricerca di cui all'art.22 della legge 30 dicembre 2010 n.240";
- VISTO il Decreto del Ministro dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca 9 marzo 2011 n.102 che stabilisce l'importo minimo lordo annuo degli assegni di ricerca;
- VISTE le delibere del Senato Accademico e del Consiglio di Amministrazione rispettivamente del 29 aprile e 30 aprile 2020 che stabiliscono l'importo lordo annuo massimo degli assegni di ricerca;
- RICHIAMATO il Decreto Rettorale n.56053 (471) del 09/04/2020 contenente le Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e borse di studio e ricerca;
- VISTA la delibera del Consiglio del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino del 15/09/2022 che approva l'apertura di una nuova selezione per assegni finanziati dal Dipartimento per un importo di € 25.000,00 che graverà totalmente sul progetto: **Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza - Missione 4 Componente 2 – Investimento 1.5 – Creazione e rafforzamento di "ecosistemi dell'innovazione", costruzione di "leader territoriali di R&S" – finanziato dall'Unione Europea – NexGenerationEU (CUP B83C22003920001) - PROGETTO THE TUSCANY HEALTH ECOSYSTEM**
- VERIFICATA, a cura del Direttore di Dipartimento, la disponibilità finanziaria sul proprio bilancio per la copertura finanziaria dell'importo dell'assegno di cui al presente bando;
- **VERIFICATO che le risorse sono state programmate precedentemente all'entrata in vigore della Legge n. 79 del 29/06/2022, di conversione del D.L. n. 36 del 30/04/2022 contenente "Ulteriori misure urgenti per l'attuazione del Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR);**



## DECRETA

l'emanazione del seguente:

**Bando di selezione, per titoli e colloquio per n. 1 Assegno dell'Area Biomedica per lo svolgimento di attività di ricerca.**

### Art.1

#### Oggetto del Bando

È indetta una selezione, per titoli e colloquio, a n. 1 Assegno per lo svolgimento di attività di ricerca da svolgersi come sotto indicato:

SETTORE DISCIPLINARE	PROGRAMMA DI RICERCA	REQUISITI CURRICULARI E TITOLI DI STUDIO AI SENSI DELL'ART.4 DEL REGOLAMENTO	INDIRIZZO DELLA STRUTTURA DI AFFERENZA
BIO/14	<p>Titolo della Ricerca:</p> <p>“Caratterizzazione farmacologica di antagonisti dei recettori A2A e A2B adenosinergici coniugati con antiossidanti in modelli sperimentali di ischemia cerebrale e di demielinizzazione”</p> <p>Responsabile Scientifico: Prof.ssa Anna Maria Pugliese</p>	<p>Laurea V.O. in Medicina e Chirurgia, o Farmacia, o CTF, o Scienze Biologiche, o corrispondenti lauree specialistiche/magistrali N.O., o equipollenti/equiparate, conseguite presso le Università italiane, oppure Titolo equivalente conseguito presso le Università estere</p> <p>Esperienza comprovabile in: registrazioni elettrofisiologiche in patch clamp da cellule isolate ed extracellulari da fettine cerebrali; analisi farmacologica, biochimica, istologica e di immunostochimica da campioni di cervello di roditori</p> <p>Curriculum formativo, scientifico e professionale che dimostri esperienza necessaria per lo svolgimento dello specifico programma oggetto dell'assegno</p>	NEUROFARBA Viale Pieraccini, 6 50139 FIRENZE

Il programma dettagliato della ricerca è parte integrante del presente bando.

### Art.2

#### Conferimento dell'assegno - Rinnovo

Al vincitore sarà conferito un assegno pari a € **20.267,06 (ventimiladuecentosessantasette/06)** annui, al lordo degli oneri previdenziali a carico dell'assegnista, che sarà erogato in rate mensili posticipate.

L'assegno è conferito per la durata di **12 mesi con decorrenza 01/11/2022** e potrà eventualmente essere rinnovato nel limite massimo di **sei** anni complessivi con lo stesso soggetto, come normato dall'art.22 della L.240/2010 e successive modificazioni, ad esclusione del periodo in cui l'assegno è



stato fruito in coincidenza con il dottorato di ricerca, nel limite massimo della durata legale del relativo corso.

Ai fini della durata massima, non rilevano i periodi trascorsi in aspettativa per maternità o per motivi di salute, secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

In caso di rinuncia o revoca i posti resisi disponibili possono essere assegnati ai candidati collocati in posizione utile nella graduatoria per un periodo non inferiore a 12 mesi e compatibilmente con le risorse disponibili.

Il rinnovo, alle stesse condizioni del contratto originario, è disposto dal Direttore del Dipartimento, su richiesta del Responsabile scientifico. Il rinnovo è subordinato alla positiva valutazione dell'attività svolta da parte del responsabile della ricerca, oltre che alla effettiva disponibilità di bilancio.

### Art.3

#### Requisiti per l'ammissione alla selezione

Possono candidarsi alla selezione i candidati in possesso di:

#### Titoli di studio richiesti:

- **Laurea V.O. in Medicina e Chirurgia, o Farmacia, o CTF, o Scienze Biologiche, o corrispondenti lauree specialistiche/magistrali N.O., o equipollenti/equiparate, conseguite presso le Università italiane, oppure Titolo equivalente conseguito presso le Università estere**

#### Altri requisiti:

- **Esperienza comprovabile in: registrazioni elettrofisiologiche in patch clamp da cellule isolate ed extracellulari da fettine cerebrali; analisi farmacologica, biochimica, istologica e di immunoistochimica da campioni di cervello di roditori**

- **Curriculum formativo, scientifico e professionale che dimostri esperienza necessaria per lo svolgimento dello specifico programma oggetto dell'assegno**

#### I requisiti devono essere posseduti alla data di scadenza del bando.

Ai fini della valutazione del titolo di dottore di ricerca, la discussione della tesi deve essere precedente rispetto all'inizio della procedura di valutazione dei titoli da parte della Commissione (*da riportare solo se il Dottorato di ricerca non è requisito di ammissibilità*)

Tutti i titoli conseguiti all'estero (laurea, dottorato ed eventuali altri titoli) dovranno essere, di norma, preventivamente riconosciuti in Italia secondo la legislazione vigente in materia. L'equivalenza dei predetti titoli conseguiti all'estero che non siano già stati riconosciuti, verrà valutata, unicamente ai fini dell'ammissione del candidato alla presente selezione, dalla Commissione giudicatrice al momento dell'esame dei titoli sulla base di idonea documentazione presentata in fase di candidatura (art.5 comma 4).

I vincitori in possesso di titolo di studio conseguito all'estero, che non siano in possesso del decreto di equipollenza, dovranno trasmettere **entro trenta giorni** dal decreto di approvazione degli atti della selezione e comunque all'atto della sottoscrizione del contratto, la traduzione ufficiale con



dichiarazione di valore del titolo estero da parte delle competenti rappresentanze diplomatiche o consolari italiane nel Paese di provenienza, secondo le norme vigenti in materia. **Verrà disposta la decadenza dal diritto alla sottoscrizione del contratto nel caso in cui i documenti non pervengano entro il suddetto termine.**

#### **Art.4**

##### **Presentazione della domanda e dei titoli**

La domanda di partecipazione alla selezione, redatta secondo il fac-simile di cui **all'allegato 1**, dovrà essere inviata **al Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA) esclusivamente per via telematica**, secondo le seguenti modalità:

a) **con Posta Certificata al seguente indirizzo: neurofarba@pec.unifi.it** . I candidati a loro volta dovranno essere titolari di casella di Posta Elettronica Certificata.

Oppure

b) **con E-mail al seguente indirizzo: lucia.pistolesi@unifi.it**

La domanda dovrà essere sottoscritta dal candidato e inviata scannerizzata in formato PDF, unitamente a copia del documento di identità, in corso di validità. Ogni allegato dovrà essere in formato PDF.

**Nell'oggetto della mail dovrà essere riportata la dicitura: "Domanda per l'assegno di cui al Bando D.D. n \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_"**

**La scadenza per la presentazione della domanda per la selezione è – pena l'esclusione - il giorno 07/10/2022 alle ore 24).**

La data del colloquio è fissata, **in presenza, nel rispetto del distanziamento, del tracciamento e delle norme igieniche, alle ore 15,00 del giorno 17/10/2022 presso Dipartimento di NEUROFARBA (Viale Pieraccini 6 - Firenze), Cubo 2, II piano , ALA EST, stanza n° 2/007.**

**Tale indicazione vale a tutti gli effetti come notifica di convocazione.**

Per sostenere il colloquio i candidati dovranno essere muniti di un documento di riconoscimento in corso di validità.

Nella domanda il candidato deve indicare l'esatta denominazione della selezione cui intende partecipare, indicando l'area e la ricerca di cui al precedente art.1.

Deve inoltre dichiarare sotto la propria responsabilità, ai sensi del DPR n.445/2000, quanto segue:

- nome e cognome, codice fiscale, data e luogo di nascita e cittadinanza;
- luogo di residenza ed il recapito eletto ai fini della selezione (specificando CAP e recapito telefonico) nonché l'indirizzo mail per eventuali comunicazioni relative al presente bando;
- il titolo di studio richiesto, la data, l'Università e la Nazione presso cui è stato conseguito;



- di non essere destinatario di provvedimenti che riguardano l'applicazione di misure di prevenzione, di decisioni civili e di provvedimenti amministrativi iscritti nel casellario giudiziale ai sensi della vigente normativa, ovvero di aver riportato condanne penali (in relazione alle quali indicare la data della sentenza, l'autorità giudiziaria e la tipologia di giudizio/rito, le norme violate, il numero del procedimento e le sanzioni riportate);
- di non essere stato destituito, dispensato da precedente impiego presso una pubblica Amministrazione per persistente insufficiente rendimento ovvero non essere stato dichiarato decaduto da altro impiego statale ai sensi dell'art. 127 lettera d) del Testo Unico 10 gennaio 1957, n.3, per aver conseguito l'impiego mediante la produzione di documenti falsi o viziati da invalidità non sanabile, ovvero non essere cessato dal servizio a seguito di licenziamento disciplinare;
- di non essere a conoscenza di essere sottoposto a procedimenti penali, ovvero di avere procedimenti penali in corso. In tale ultimo caso indicare i reati per i quali è in corso il procedimento penale, l'Autorità e lo stato del procedimento;
- di godere dei diritti civili e politici;
- di non far parte del personale di ruolo delle Università e degli altri Enti indicati all'art.22, comma 1, Legge 240/2010;
- le eventuali titolarità di assegni di ricerca relative a precedenti periodi svolti ai sensi dell'art.22 della Legge 240/2010;
- di essere a conoscenza dei divieti di cumulo e delle incompatibilità previste nell'art.12 del presente bando;
- di impegnarsi a comunicare ogni eventuale cambiamento della propria residenza o del recapito.

### Art.5

#### Documentazione da allegare alla domanda

Il candidato dovrà allegare alla domanda:

- copia di un documento di identità in corso di validità;
- il curriculum scientifico professionale redatto secondo il formato europeo in italiano o in inglese e sottoscritto dal candidato, debitamente documentato;
- i titoli scientifici e le pubblicazioni che il candidato ritenga utili, scansionati in formato pdf;
- l'autocertificazione relativa ai titoli accademici posseduti, sia quelli richiesti per la partecipazione alla selezione sia eventuali ulteriori titoli ritenuti utili ai fini della valutazione, con l'indicazione dell'istituzione che li ha rilasciati e della data di conseguimento (**Allegato 2**);
- per i titoli di studio conseguiti all'estero, se già dichiarati equipollenti, dovrà allegare la relativa certificazione; in caso contrario, dovrà allegare i certificati relativi ai titoli accademici conseguiti all'estero con traduzione ufficiale in lingua italiana;
- elenco sottoscritto e datato dei titoli, di eventuali attestati e di quant'altro dichiarato, nonché delle migliori pubblicazioni con tutti i riferimenti necessari per una loro corretta individuazione (**Allegato 3**);
- **(quando prevista) dichiarazione di accettazione della modalità telematica del colloquio (Allegato 5).**

Al fine di consentire il successivo inserimento dei dati relativi al contratto per assegnista nella banca dati MIUR, dovrà essere **compilata integralmente e sottoscritta dal candidato**, la Scheda CINECA (**Allegato 4**), il cui contenuto dovrà coincidere con quanto riportato nella domanda.



Tali dati, qualora il candidato risulti vincitore, confluiranno anche nel sito individuale MIUR <https://loginmiur.cineca.it>, al quale l'assegnista potrà accedere, previa registrazione.

L'Amministrazione non assume alcuna responsabilità derivante da inesatte indicazioni da parte del candidato o da eventuali disguidi tecnici/informatici nella presentazione della domanda.

### **Art.6**

#### **Esclusioni**

Sono esclusi dalla partecipazione alla selezione i candidati:

- la cui domanda sia stata presentata oltre il termine previsto all'art.4;
- che abbiano omissso le dichiarazioni richieste circa il possesso dei requisiti per l'ammissione, ovvero che abbiano prodotto dichiarazioni, certificazioni e/o documentazioni false o non conformi;

**SONO IN OGNI CASO ESCLUSI** dalla procedura selettiva coloro che abbiano un rapporto di parentela ed affinità, fino al quarto grado compreso, con un docente appartenente al Dipartimento presso il quale si chiede di svolgere il Progetto di ricerca, ovvero con il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Ateneo, come previsto dall'art.18, comma 1, lett. c) della Legge 30 dicembre 2010, n.240, e secondo quanto previsto dall'art.4, comma 2, lettera c) del vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze, né con alcuno dei membri della Commissione Giudicatrice.

L'Amministrazione potrà adottare in qualsiasi momento, il provvedimento di esclusione nei casi di carenza dei requisiti richiesti.

L'Amministrazione procederà a controlli sulla veridicità del contenuto delle dichiarazioni sostitutive.

### **Art.7**

#### **Composizione della Commissione giudicatrice**

La Commissione giudicatrice, nominata dopo la scadenza del bando con decreto del Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino pubblicato sull'Albo Ufficiale di Ateneo, sarà composta da tre membri scelti fra professori di ruolo e ricercatori appartenenti all'area scientifica in cui sarà svolta l'attività di ricerca.

La Commissione può essere integrata da un rappresentante dell'eventuale ente finanziatore.

Della commissione farà parte comunque il responsabile della ricerca con il quale il titolare dell'assegno dovrà collaborare.

### **Art.8**

#### **Valutazione dei titoli e colloquio**

La Commissione valuta, ai soli fini dell'ammissione dei candidati, l'equivalenza dei titoli conseguiti all'estero che non siano già stati preventivamente riconosciuti in Italia secondo la legislazione vigente in materia.

La Commissione procederà quindi ad una valutazione comparativa dei candidati formulando un giudizio analiticamente motivato e identificando il nominativo del candidato che risulta vincitore. A parità di punteggio precede in graduatoria il candidato più giovane di età.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**NEUROFARBA**  
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,  
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO  
E SALUTE DEL BAMBINO



Finanziato  
dall'Unione europea  
NextGenerationEU

Per la valutazione dei candidati la Commissione disporrà di 100 punti, **60** dei quali da attribuire complessivamente ai titoli e al curriculum scientifico professionale del candidato ed i restanti **40** punti da riservare al colloquio.

**La valutazione dei titoli verrà effettuata prima del colloquio.**

La Commissione procederà preliminarmente alla attribuzione dei punteggi complessivi tra le voci valutabili, dei titoli e del curriculum, come di seguito indicato:

- titoli di studio, ulteriori rispetto ai requisiti richiesti per l'ammissione: fino ad un massimo di 20 punti;
- curriculum scientifico professionale: fino a d un massimo di 40 punti

La Commissione stabilisce il seguente punteggio minimo che i candidati devono conseguire nella valutazione dei titoli per poter essere ammessi al colloquio: **30** punti

La Commissione stabilisce il seguente punteggio minimo che i candidati devono conseguire nel colloquio per poter essere considerati idonei: **30** punti

La Commissione non procederà alla valutazione dei titoli, ove non siano indicati tutti gli elementi e i dati necessari ai fini della medesima.

Nell'ambito del colloquio la Commissione procederà ad accertare, tra le altre, la conoscenza della materia oggetto della valutazione, la chiarezza espositiva e la qualificazione del candidato a svolgere la ricerca oggetto del bando.

La Commissione trasmetterà al Direttore del Dipartimento il verbale con gli esiti della valutazione finale per l'approvazione degli atti.

**Gli esiti della valutazione verranno resi pubblici sull'Albo ufficiale nel sito di Ateneo: <https://www.unifi.it/albo-ufficiale.html>**

Dei risultati della selezione verrà data comunicazione personale ai selezionati a cura del Dipartimento. Avverso il decreto di approvazione degli atti è ammesso reclamo al Direttore dell'Dipartimento entro dieci giorni a decorrere dalla data di pubblicazione, ai sensi dell'art.12 del vigente Regolamento per il conferimento di assegni di ricerca.

### **Art.9**

#### **Assicurazione**

Gli assegnisti di ricerca sono assicurati dall'Ateneo per la Responsabilità Civile contro Terzi e per gli Infortuni a decorrere dall'inizio dell'attività di ricerca senza oneri a loro carico (indicazioni sul sito internet di Ateneo alla pagina <http://www.unifi.it/vp-3514-schema-tipo-di-contratto-per-collaborazione-ad-attivita-di-ricerca.html#assicurazioni>).

Per gli assegni di sola ricerca la copertura assicurativa per la tutela giudiziaria è a carico del singolo assegnista.

### **Art.10**

#### **Contratto e documenti**



Il Dipartimento provvede a convocare il vincitore della selezione al fine di procedere alla stipula del contratto che regoli la collaborazione all'attività di ricerca, previo accertamento sulla effettiva disponibilità dei fondi.

Al contratto deve essere allegata copia della polizza indicata nel precedente articolo.

I vincitori saranno tenuti, al momento della firma del contratto, a presentare i seguenti documenti in copia:

- documento di identità;
- codice fiscale;
- permesso di soggiorno per motivi compatibili con l'assegno (solo per i cittadini extracomunitari).

I cittadini non appartenenti all'Unione Europea dovranno essere in possesso di uno dei titoli di soggiorno previsti dalla vigente normativa in materia di immigrazione al fine della stipulazione del contratto per assegno di ricerca con l'Università degli Studi di Firenze. Pertanto, non si potrà procedere alla stipula del contratto qualora il vincitore non sia in possesso di idoneo titolo di soggiorno necessario ai fini della sottoscrizione. Qualora si verifichi tale condizione il suddetto candidato verrà dichiarato decaduto e si procederà alla stipula del contratto con altro candidato idoneo in ordine di graduatoria.

L'accertamento di tale condizione verrà effettuato al momento della sottoscrizione del contratto.

Inoltre, costituirà causa di risoluzione del contratto, la perdita del possesso del titolo di soggiorno necessario all'instaurazione e proseguimento dell'attività oggetto del contratto qualora detta perdita si verifichi dopo la stipulazione del medesimo.

- Il vincitore con titolo di studio estero, quale requisito di ammissibilità, non in possesso del decreto di equipollenza, e che non abbia trasmesso entro trenta giorni dal decreto di approvazione degli atti della selezione, la traduzione ufficiale con dichiarazione di valore del titolo estero da parte delle competenti rappresentanze diplomatiche o consolari italiane nel Paese di provenienza, secondo le norme vigenti in materia, sarà dichiarato decaduto dal diritto alla sottoscrizione del contratto.

### **Art.11**

#### **Proprietà intellettuale**

La gestione dei diritti di proprietà industriale e intellettuale derivanti dalle ricerche svolte dal personale universitario è disciplinata dall'art.65 del Codice della Proprietà Industriale (D. Lgs. n.30 del 2005 e s.m.i.) e dal *"Regolamento per la gestione dei diritti di proprietà industriale e intellettuale con riferimento alle attività di ricerca svolte da personale universitario"* emanato con D.R. n.82735 (526) del 08/05/2019, che prevede che, nel caso di ricerca vincolata, ossia finanziata in tutto o in parte da soggetti privati, ovvero realizzata nell'ambito di specifici progetti di ricerca finanziati da soggetti pubblici diversi dall'Università, il diritto di proprietà industriale eventualmente conseguito spetta all'Università, che rimane titolare degli eventuali diritti derivanti da invenzioni ottenute col contributo dei propri ricercatori, ai sensi dell'art.3 del suddetto Regolamento.

Ai sensi dell'articolo 1 co.3 del Regolamento il titolare dell'assegno, con la stipula del contratto, dichiara di accettare l'applicazione delle norme ivi indicate.

### **Art.12**

#### **Divieto di cumulo – Incompatibilità**

L'assegno non può essere cumulato con borse di studio a qualsiasi titolo conferite, tranne che con quelle concesse da istituzioni nazionali o straniere utili ad integrare, con soggiorni all'estero, l'attività di formazione e di ricerca.



Gli assegni per attività di ricerca non possono essere conferiti al personale di ruolo delle Università, delle istituzioni e degli enti pubblici di ricerca e sperimentazione, dell'Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile (ENEA) e dell'Agenzia spaziale italiana (ASI), nonché delle istituzioni il cui diploma di perfezionamento scientifico è stato riconosciuto equipollente al titolo di dottore di ricerca ai sensi dell'articolo 74, quarto comma, del decreto del Presidente della Repubblica 11 luglio 1980, n.382.

Il personale dipendente in servizio, anche part time o a tempo determinato, presso enti pubblici o soggetti privati diversi rispetto a quelli indicati al punto precedente, può essere titolare di assegno di ricerca a condizione di essere collocato in aspettativa senza assegni per tutta la durata del contratto, ovvero di sospensione del rapporto di lavoro privato.

La titolarità dell'assegno non è compatibile con la partecipazione a corsi di laurea, laurea specialistica o magistrale, master, dottorato di ricerca con borsa o specializzazione medica, in Italia o all'estero.

Il titolare dell'assegno non può essere in rapporto di parentela ed affinità, fino al quarto grado compreso, con un docente appartenente al Dipartimento presso il quale si chiede di svolgere il Progetto di ricerca, ovvero con il Rettore, il Direttore Generale o un componente del Consiglio di Amministrazione dell'Ateneo, come previsto dall'art.18, comma 1, lett. c) della Legge 30 dicembre 2010, n.240, e secondo quanto previsto dall'art.4, comma 2, lettera c) del vigente Codice etico dell'Università degli Studi di Firenze, né con alcuno dei membri della Commissione Giudicatrice di cui all'art.6 del presente bando.

Il titolare di assegno di ricerca può svolgere attività di lavoro autonomo solo previa autorizzazione del Consiglio del Dipartimento, su parere motivato del Responsabile scientifico dell'assegno, previa verifica che tale attività sia:

- a. compatibile con l'esercizio dell'attività di ricerca prevista per l'assegno;
  - b. non pregiudizievole per lo svolgimento delle attività di ricerca;
  - c. non portatrice di conflitto di interessi con la specifica attività di ricerca svolta;
- tenendo conto anche delle regole di rendicontazione previste dall'ente finanziatore.

### **Art.13**

#### **Sospensione del contratto**

L'attività di ricerca deve essere sospesa per maternità. In tale ipotesi trovano applicazione le disposizioni di cui al decreto del Ministro del lavoro e della previdenza sociale 12 luglio 2007, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n.247 del 23 ottobre 2007 e s.m.i. Il periodo di sospensione obbligatoria per maternità viene recuperato alla naturale scadenza del contratto secondo quanto previsto dalla normativa vigente.

L'attività di ricerca può essere sospesa per malattia grave o per gravi motivi familiari e in tal caso i periodi di sospensione possono essere recuperati al termine della naturale scadenza del contratto, previo accordo con il docente responsabile e nel rispetto dei limiti imposti dal finanziamento a disposizione.

Durante il periodo di astensione obbligatoria per maternità, l'indennità corrisposta dall'INPS, o da altra cassa previdenziale, è integrata fino a concorrenza dell'intero importo dell'assegno su fondi a carico dell'Ateneo.

Nel caso di congedo per maternità, di congedo per malattia e nelle altre fattispecie di astensione si fa riferimento a quanto previsto all'art.22 comma 6 della Legge 240 del 30/12/2010.

In materia di congedo per malattia trova applicazione l'articolo 1, comma 788, della legge 27 dicembre 2006, n.296, e successive modificazioni.

Il provvedimento di sospensione è disposto con decreto del Direttore del Dipartimento.



#### **Art.14**

##### **Risoluzione del contratto**

Qualora l'assegnista non prosegua l'attività prevista dal programma di ricerca senza giustificato motivo o si renda responsabile di gravi o ripetute mancanze, su motivata richiesta del Responsabile della ricerca e con delibera del Consiglio di Dipartimento, può essere disposta la risoluzione del contratto ai sensi degli artt. 1453 e ss. del c.c.

Il provvedimento di risoluzione è disposto con decreto del Direttore del Dipartimento.

#### **Art.15**

##### **Recesso del titolare dell'assegno di ricerca**

Il titolare dell'assegno ha facoltà di recedere dal rapporto, dandone preavviso al Direttore del Dipartimento e al responsabile del progetto di ricerca almeno **quindici** giorni prima.

**La mancata comunicazione comporta la trattenuta del corrispettivo rapportata al periodo di mancato preavviso.**

#### **Art.16**

##### **Frequenza corsi dottorato di ricerca**

Il titolare di assegno di ricerca può frequentare, anche in soprannumero e senza diritto alla borsa di studio, i corsi di dottorato di ricerca, fermo restando il superamento delle prove di ammissione e, se previsto, il pagamento del contributo per l'accesso ai corsi.

#### **Art.17**

##### **Disposizioni in materia fiscale e previdenziale**

Si applicano agli assegni di ricerca, in materia fiscale, le disposizioni di cui all'art.4 della legge 13 agosto 1984, n.476, e successive modificazioni ed integrazioni, e in materia previdenziale, quelle di cui all'art.2, commi 26 e seguenti, della legge 8 agosto 1995, n.335, e successive modificazioni ed integrazioni.

#### **Art.18**

##### **Trattamento dei dati personali**

I candidati sono invitati a prendere visione dell'"Informativa per il trattamento dei dati personali di soggetti interessati a partecipare a procedure di reclutamento del personale o a procedure di selezione per l'ammissione a corsi a numero programmato o per il conferimento di assegni di ricerca, borse di studio, incarichi di collaborazione e/o insegnamento." Consultabile all'indirizzo:

[https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa\\_SELEZIONI.pdf](https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa_SELEZIONI.pdf)

Le domande e i documenti prodotti dai candidati costituiscono "documenti amministrativi" rispetto ai quali, salvo casi eccezionali, deve essere esclusa l'esigenza di riservatezza. Tali atti, una volta acquisiti alla procedura concorsuale, escono dalla sfera personale dei partecipanti che, pertanto, non assumono la veste di contro interessati nel giudizio volto all'accesso agli atti della procedura da parte di altro soggetto. Saranno in ogni caso rispettate le disposizioni di cui al Regolamento Generale sulla Protezione dei dati Personali (Regolamento UE 2016/679 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 aprile 2016 (GDPR), relativo alla protezione delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei Dati Personali, nonché alla libera circolazione di tali dati, pubblicato sulla GUUE del 04 maggio 2016.



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

**NEUROFARBA**  
DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE,  
PSICOLOGIA, AREA DEL FARMACO  
E SALUTE DEL BAMBINO



**Finanziato  
dall'Unione europea**  
NextGenerationEU

#### **Art.19**

##### **Responsabile del procedimento**

Il responsabile del procedimento è la Dott.ssa Beatrice Poggini, Responsabile Amministrativo del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Viale Pieraccini, 6 - 50139 - Firenze, tel. 055/2758195 - 2751849, e-mail [beatrice.poggini@unifi.it](mailto:beatrice.poggini@unifi.it), pec: [neurofarba@pec.unifi.it](mailto:neurofarba@pec.unifi.it).

#### **Art. 20**

##### **Norme finali e pubblicazione**

Per quanto non previsto nel presente bando, si fa riferimento alle vigenti disposizioni legislative regolamentari in materia.

Il bando sarà pubblicato sull'Albo Ufficiale dell'Università degli Studi di Firenze, sul sito internet: <https://www.unifi.it/vp-391-assegni-di-ricerca.html>, sul sito del Ministero della Ricerca e sul sito Euraxess dell'Unione Europea.

Firenze,

IL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO

Prof. Carlo Dani

FAC-SIMILE DELLA DOMANDA DI AMMISSIONE

Al Direttore  
del Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del  
Farmaco e Salute del Bambino  
Viale Pieraccini, 6  
50139 Firenze

Il/La sottoscritto/a chiede di partecipare alla selezione di cui al bando emesso con Decreto del Direttore n. .... del ..... per l'attribuzione di n. 1 Assegno di ricerca per le esigenze del Programma di Ricerca: Caratterizzazione farmacologica di antagonisti dei recettori A2A e A2B adenosinergici coniugati con antiossidanti in modelli sperimentali di ischemia cerebrale e di demielinizzazione. dell'Area Biomedica presso il Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino.

**Consapevole che ai sensi degli artt.75 e 76 del 28/12/00 n.445, in caso di dichiarazioni mendaci, falsità negli atti o uso di atti falsi, incorrerà nelle sanzioni penali richiamate e decadrà immediatamente dalla eventuale attribuzione dell'assegno di ricerca**

**DICHIARA**

Ai sensi degli artt.19, 46 e 47 del D.P.R. 445/2000:

Cognome ..... Nome .....

Di essere nato/a a.....(provincia di.....)  
il .....

Di essere residente a.....(provincia di.....)  
via.....CAP.....

con recapito agli effetti del concorso qualora diverso dalla residenza:  
città.....(provincia di.....)  
via.....CAP.....

n. tel/cell.....  
codice fiscale.....e-mail .....

di possedere la cittadinanza.....

Dichiara inoltre

di **possedere**:

- il Diploma di laurea ai sensi del Vecchio Ordinamento in....., conseguito in data.....presso l'Università di..... con voto.....
- la Laurea specialistica ex D.M.509/99 e successive modificazioni e integrazioni appartenente alla Classe...../S in..... conseguito in data.....presso l'Università di..... con voto.....
- la Laurea magistrale ex D.M.270/04 appartenente alla Classe LM-..... in..... conseguito in data.....presso l'Università di..... con voto.....
- il seguente titolo di studio estero: ..... conseguito in data.....presso l'Università di .....(.....) con voto.....
  
- di **essere iscritto/a** al Dottorato di ricerca in ..... (ciclo.....) presso l'Università di ..... Iniziato in data..... che terminerà in data..... ( ) con borsa ( ) senza borsa
- di **possedere il titolo di Dottore di ricerca/PhD** in ..... conseguito in data.....presso l'Università di..... ovvero la discussione della tesi di dottorato si svolgerà in data antecedente alla procedura di valutazione dei titoli da parte della Commissione (specificare data prevista discussione tesi) .....
- di **possedere il titolo di Specializzazione** in ..... conseguito in data.....presso l'Università di.....
- di essere stato/a titolare di assegno di ricerca (indicare per ogni titolarità di Assegno sede universitaria e relativo periodo)  
dal...../...../..... al...../...../.....presso .....  
dal...../...../..... al...../...../.....presso .....  
dal...../...../..... al...../...../.....presso .....  
dal...../...../..... al...../...../.....presso .....  
e di non superare col presente assegno di ricerca il limite dei 6 anni complessivi stabiliti all'art.6, comma 2 bis della Legge 27/2/2015, n.11;
- di non essere stato/a precedentemente titolare di assegno di ricerca;
- di essere in possesso dei seguenti ulteriori titoli di studio e/o professionali ( *indicare tutti i dati necessari per una eventuale verifica da parte della struttura*):  
.....  
.....  
.....
  
- di non essere destinatario/a di provvedimenti che riguardano l'applicazione di misure di prevenzione, di decisioni civili e di provvedimenti amministrativi iscritti nel casellario giudiziale ai sensi della vigente normativa;  
*ovvero*
- di aver riportato condanne penali (in relazione alle quali indicare la data della sentenza, l'autorità giudiziaria e la tipologia di giudizio/rito, le norme violate, il numero del procedimento e le sanzioni riportate);
- di non essere stato/a destituito/a, dispensato/a da precedente impiego presso una pubblica Amministrazione per persistente insufficiente rendimento ovvero non essere stato/a dichiarato/a

decaduto/a da altro impiego statale ai sensi dell'art. 127 lettera d) del Testo Unico 10 gennaio 1957, n.3, per aver conseguito l'impiego mediante la produzione di documenti falsi o viziati da invalidità non sanabile, ovvero non essere cessato/a dal servizio a seguito di licenziamento disciplinare;

- di non essere a conoscenza di essere sottoposto/a a procedimenti penali;  
*ovvero*
- di avere procedimenti penali in corso. In tale ultimo caso indicare i reati per i quali è in corso il procedimento penale, l'Autorità e lo stato del procedimento;
  
- di godere dei diritti civili e politici;
- di non far parte del personale di ruolo delle Università e degli altri Enti indicati all'art.22, comma 1, Legge 240/2010;
- di essere a conoscenza dei divieti di cumulo e delle incompatibilità previste nell'art.12 del presente bando;
- di impegnarsi a comunicare ogni eventuale cambiamento della propria residenza o del recapito.

Il/La sottoscritto/a dichiara di aver preso atto della “Informativa per il trattamento dei dati personali di soggetti interessati a partecipare a procedure di reclutamento del personale o a procedure di selezione per l'ammissione a corsi a numero programmato o per il conferimento di assegni di ricerca, borse di studio, incarichi di collaborazione e/o insegnamento.”

Consultabile all'indirizzo: [https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa\\_SELEZIONI.pdf](https://www.unifi.it/upload/sub/protezionedati/Informativa_SELEZIONI.pdf)

Data,

\_\_\_\_\_

Firma

Allegare copia del documento di identità

**Dichiarazione sostitutiva di atto di notorietà  
Resa ai sensi degli artt.19 e 47 del DPR 28 dicembre 2000, n.445**

Il/La sottoscritto/a .....  
nato/a .....il.....  
Residente a.....Via.....n°.....

Consapevole che ai sensi degli artt.75 e 76 del DPR 28/12/00, n.445,in caso di dichiarazioni mendaci, falsità negli atti o uso di atti falsi, incorrerà nelle sanzioni penali richiamate e decadrà immediatamente dalla eventuale attribuzione dell'assegno di ricerca:

**DICHIARA**

che le fotocopie sottoelencate sono conformi all'originale:

- 1) .....
- 2) .....
- 3) .....
- 4) .....
- 5) .....
- 6) .....
- 7) .....
- 8) .....
- 9) .....
- 10) .....

Data,

\_\_\_\_\_

Firma

**ELENCO DEGLI ALLEGATI ALLA DOMANDA**

Il/La sottoscritto/a (cognome e nome).....  
nato/a a.....(provincia di.....) il .....  
residente a.....(provincia di.....)

con recapito agli effetti del concorso:  
città.....(provincia di.....)  
via.....n.....CAP.....  
tel. ....

**ALLEGA**

alla presente domanda quanto segue:

- 1) .....
- 2) .....
- 3) .....
- 4) .....
- 5) .....
- 6) .....
- 7) .....
- 8) .....
- 9) .....
- 10) .....

Data,

\_\_\_\_\_

Firma

## Scheda CINECA per Contratti di Assegni di Ricerca

(I DATI DI SEGUITO INSERITI DOVRANNO CORRISPONDERE A QUELLI INSERITI NELLA DOMANDA DI PARTECIPAZIONE)

### DATI ANAGRAFICI e CONTATTI

Codice Fiscale (*scrivere chiaro*) \_\_\_\_\_

Cognome \_\_\_\_\_ Nome \_\_\_\_\_

Sesso \_\_\_\_\_ Data di nascita \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Comune di Nascita \_\_\_\_\_

Prov. di Nascita \_\_\_\_\_ Cittadinanza \_\_\_\_\_

E-MAIL \_\_\_\_\_ CELL. \_\_\_\_\_

### INDIRIZZI

RESIDENZA: Via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_

Località \_\_\_\_\_ Comune \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_

DOMICILIO (RIFERIMENTO) (*indicare solo se diverso dall'indirizzo di residenza*)

Via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_

Località \_\_\_\_\_ Comune \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_

DOMICILIO FISCALE (*indicare solo se diverso dall'indirizzo di residenza*)

Via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ CAP \_\_\_\_\_

Località \_\_\_\_\_ Comune \_\_\_\_\_ Prov. \_\_\_\_\_

### TITOLI DI STUDIO CONSEGUITI:

(...) Titolo estero \_\_\_\_\_

( ) Laurea V.O \_\_\_\_\_

( ) Laurea Specialistica N.O. classe \_\_\_\_/S ( \_\_\_\_\_ )

( ) Laurea Magistrale N.O. classe \_\_\_\_-M ( \_\_\_\_\_ )

conseguita presso l'Università di \_\_\_\_\_

In data \_\_\_\_\_ ( A.A. \_\_\_\_ / \_\_\_\_ ) con Voto \_\_\_\_\_

( ) Specializzaz. in \_\_\_\_\_ data \_\_\_\_\_

A.A. \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Università di \_\_\_\_\_

( ) Dottorato di Ricerca in \_\_\_\_\_

conseguito in data \_\_\_\_\_ presso l'Università: \_\_\_\_\_

Ciclo \_\_\_\_\_ Data inizio \_\_\_\_\_ Data fine \_\_\_\_\_ durata in mesi \_\_\_\_\_

Borsa NO ( ) oppure SI ( ) dal \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ al \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ n. mesi \_\_\_\_\_

## ISCRIZIONE ALL'ALBO DELL'ORDINE PROFESSIONALE

---

---

Della Provincia di \_\_\_\_\_ Via/Piazza \_\_\_\_\_

### DATI CONTRATTO

**Struttura di afferenza:** Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino

**Estremi del bando: Decreto del Direttore n. del**

**Durata in mesi: 12 Data inizio contratto (gg/mm/aaaa): 01/11/2022**

**Responsabile della ricerca:** Prof.ssa Anna Maria Pugliese

**Titolo della Ricerca:** Caratterizzazione farmacologica di antagonisti dei recettori A2A e A2B adenosinergici coniugati con antiossidanti in modelli sperimentali di ischemia cerebrale e di demielinizzazione.

**Settore di riferimento:** BIO/14

**Settori aggiuntivi (eventuali)** \_\_\_\_\_

Data,

\_\_\_\_\_  
Firma

**Dichiarazione di accettazione della modalità telematica per la selezione per assegno di ricerca  
di cui al Decreto del Direttore n. .... del .....**

**(art.2 Linee guida per lo svolgimento delle procedure concorsuali telematiche per assegni di ricerca e  
borse di studio e ricerca - Decreto del Rettore del 09/04/2020 Prot. n.56053 Repertorio n.471/2020)**

Il/La sottoscritto/a \_\_\_\_\_  
c.f. \_\_\_\_\_ nato/a a \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_)  
il \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, residente a \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_)  
in \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_

**DICHIARA**

- di accettare la modalità telematica per la seduta;
- di non utilizzare strumenti di ausilio;
- di garantire l'assenza nel locale di persone di supporto durante lo svolgimento della prova;
- di prendere atto e accettare che l'amministrazione non avrà responsabilità alcuna per problemi tecnici informatici, che potrebbero verificarsi durante il collegamento sia per il candidato che per la commissione.

Data:

Luogo:

**Firma del candidato/a**

*(digitale o per esteso e leggibile e, in quest'ultimo caso, accompagnata da fotocopia di documento di riconoscimento)*

## PROGETTO DI RICERCA

### Caratterizzazione farmacologica di antagonisti dei recettori A2A e A2B adenosinergici coniugati con antiossidanti in modelli sperimentali di ischemia cerebrale e di demielinizzazione.

#### Introduzione

L'ischemia cerebrale rappresenta l'80% delle alterazioni vascolari cerebrali e la seconda causa di mortalità nei paesi industrializzati. Si definisce come una riduzione della pressione di perfusione cerebrale sotto la soglia di autoregolazione fisiologica del flusso ematico cerebrale, che conduce a un insufficiente apporto di ossigeno e di energia. Si tratta di un fenomeno che evolve molto rapidamente nel tempo e nello spazio, andando dal «silenzio elettrofisiologico» di neuroni ancora vitali (area di penombra) alla necrosi irreversibile (core ischemico). I meccanismi che inducono la morte cellulare (omeostasi di  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  ed eccitotossicità, depolarizzazione anossica, stress ossidativo, infiammazione, ecc.) non sono limitati ai neuroni. Essi coinvolgono l'insieme dell'unità neurovascolare in particolare gli oligodendrociti, gli astrociti e la microglia.

La mielina è prodotta dagli oligodendrociti che si generano dalle cellule progenitrici degli oligodendrociti (OPC) non solo durante lo sviluppo ma anche in età adulta. La conseguenza primaria della morte degli oligodendrociti è la demielinizzazione assonale, che ritarda o blocca completamente la conduzione assonale nella regione interessata. La perdita di oligodendrociti e di OPC è un aspetto comune a molte patologie del SNC, e tra queste l'ischemia cerebrale è fra le più frequenti.

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune e infiammatoria del sistema nervoso centrale (SNC) caratterizzata da stress ossidativo, demielinizzazione e danno neuronale. Le terapie utilizzate per il trattamento della sua forma più frequente (recidivante-remittente) impiegano farmaci che modificano la risposta aberrante del sistema immunitario e che sono in grado di ridurre la severità e la frequenza degli attacchi stessi. Queste terapie sono poco efficaci nella forma progressiva della malattia ed inoltre non sono in grado di riparare i danni indotti dall'attacco del sistema immunitario sulla guaina mielinica. Un approccio terapeutico innovativo dovrebbe quindi essere in grado di riparare la mielina, rallentando così la degenerazione neuronale e la progressione della malattia stessa.

È stato dimostrato ad esempio come in una fase iniziale della SM avvenga il processo di remielinizzazione delle fibre colpite grazie anche alla maturazione e alla differenziazione di OPC. Tuttavia, nel tempo tali processi si riducono fino a scomparire, probabilmente a causa di un microambiente sfavorevole. In tali condizioni gli OPC sono presenti nelle lesioni ma sono bloccati in uno stadio immaturo (Chang et al., 2000). Adenosina è un importante modulatore nel SNC coinvolto in numerose funzioni sia fisiologiche che patologiche come l'ischemia (Coppi et al., 2021). Il ruolo dell'adenosina e dei suoi diversi recettori nella patogenesi dell'ischemia cerebrale non è stato ancora perfettamente chiarito, sebbene numerosi studi indichino come sia rilevante il ruolo del recettore A2A e studi più recenti anche del recettore A2B (Coppi et al. 2021). Il recettore A2A è sovra-espresso in condizioni ipossiche sia dai neuroni che dalle cellule microgliali. L'aumento della densità recettoriale porta a un potenziamento degli effetti A2A-mediati fra i quali l'eccitabilità neuronale (Pedata et al., 2014). Molti studi, in modelli animali in vivo, hanno dimostrato che l'attivazione di entrambi i recettori A2A e A2B contribuiscono al danno cerebrale e che il loro blocco conduce ad un effetto neuroprotettivo (Chen et al., 1999; Fusco et al., 2018). Sebbene il meccanismo con cui si instaura l'effetto neuroprotettivo degli A2A e A2B antagonisti non sia stato ancora del tutto chiarito, sembra ormai certo che possa essere dovuto alla riduzione del rilascio di glutammato (Coppi et al. 2021) e anche all'azione antiinfiammatoria che essi svolgono sui neuroni e sulle cellule della microglia (Boison et al., 2010; Mohamed et al., 2016). È dimostrata un'interazione tra adenosina e OPC; adenosina, infatti, modula la loro proliferazione e differenziazione verso oligodendrociti maturi. Sia a livello neuronale che gliale, tra cui le cellule della linea oligodendrocitaria (dai precursori a quelle mature), sono presenti tutti e quattro i sottotipi recettoriali adenosinergici finora clonati e identificati (A1, A2A, A2B e A3). Il recettore A2B è definito come il più enigmatico tra i recettori adenosinergici sia per la scarsità di ligandi selettivi che per la bassa affinità verso il modulatore endogeno adenosina; ciò lascia presupporre che tale recettore venga attivato solo in condizioni di emergenza o di patologia. È importante ricordare infatti che le concentrazioni di adenosina aumentano significativamente in tutte le condizioni di stress e di patologia a livello cerebrale come l'ischemia cerebrale. È noto che l'effetto neuroprotettivo di adenosina è legato all'attivazione dei recettori A1, ma l'impiego di agonisti A1 è limitato per gli importanti effetti collaterali da essi indotti. I recettori adenosinergici inoltre sono in grado di modulare i canali voltaggio-dipendenti, i quali giocano un ruolo chiave nelle varie fasi dell'oligodendroglione. In particolare, i recettori A1 promuovono la proliferazione e la maturazione degli OPC attraverso l'aumento delle correnti al potassio IK, mentre i recettori A2A e i recettori A2B, a bassa affinità, diminuiscono la differenziazione degli OPC in vitro attraverso l'inibizione delle correnti IK (Coppi et al., 2013; 2020). Inoltre, i recettori A2B, a differenza dei recettori A2A, inibiscono anche le correnti al potassio transienti voltaggio dipendenti (IA; Coppi et al., 2020) mentre i recettori A3 inducono l'apoptosi dei recettori A3. L'adenosina regola, tramite attivazione dei recettori A2A e A2B, la risposta infiammatoria e immunitaria (Ingwersen et al. 2016). È altresì noto dalla letteratura che adenosina promuove il recupero comportamentale e i processi di remielinizzazione

attraverso l'attivazione della microglia e l'aumento delle citochine antiinfiammatorie nei topi esposti a cuprizone, un modello animale di demielinizzazione. Nel cervello di pazienti con SM è presente una maggiore densità di recettori adenosinici A2A che appare correlata alla gravità della malattia (Rissanen et al., 2013). Nell'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE), un modello sperimentale di SM, la segnalazione A2A può produrre effetti opposti, a seconda del livello di progressione della malattia. L'inattivazione genetica del recettore A2A genera una forma di EAE più grave (Yao et al., 2012), mentre l'antagonista A2A SCH58261, somministrato in fase avanzata, riduce la neuroinfiammazione e la demielinizzazione degli assoni (Chen et al., 2019). L'attivazione del recettore A2A inibisce, in vitro, la differenziazione degli OPC (Coppi et al., 2013). Pertanto, in condizioni demielinizanti, tipiche della SM, il blocco A2A potrebbe favorire la proliferazione degli OPC e la loro differenziazione in oligodendrociti atti a produrre mielina.

E' stato osservato che la delezione dei recettori A2B allevia i sintomi clinici EAE e inibisce la differenziazione delle cellule Th17 (Wei et al., 2013). Lo stato ossidativo gioca un ruolo importante sui processi demielinizanti, sia nell'EAE che nei pazienti con SM (Ohl et al., 2016). Nel modello EAE, l'edaravone (EDA) riduce l'attivazione della microglia e l'infiltrazione dei linfociti nel SNC (Moriya et al., 2008), protegge gli OPC dallo stress ossidativo e ne favorisce la differenziazione e maturazione in oligodendrociti (Takase et al., 2018). Quindi, sia antagonisti A2A e A2B che l'EDA si sono dimostrati efficaci nel ridurre i sintomi neurologici nel modello animale EAE e nel promuovere la maturazione degli OPC che sta alla base del processo di rimielinizzazione.

### **Obiettivo della ricerca**

L'approccio multi-target per cura di patologie complesse, come l'ictus e la SM, è emergente e può essere ottenuto sia attraverso la combinazione di più farmaci, somministrati in associazione o presenti nella stessa formulazione, sia combinando nella stessa molecola la capacità di interagire con i target di interesse. Quest'ultima strategia consente di superare diversi inconvenienti, come regimi terapeutici complessi, possibili differenze riguardo alla farmacocinetica di ciascun componente e alle interazioni farmaco-farmaco. La disponibilità di farmaci in grado di modulare più bersagli biologici contemporaneamente può essere di grande utilità nella terapia dell'ischemia cerebrale e la SM. Agenti multi-target ad attività antagonista del recettore A2A e A2B adenosinico e antiossidante rappresentano composti ad elevata originalità. Sulla base di queste premesse riteniamo di notevole interesse indagare l'efficacia farmacologica, in vitro ed in vivo, di nuovi composti coniugati costituiti da antagonisti dei recettori A2A e A2B che contengono nella loro struttura antiossidanti come EDA. I meccanismi molecolari attraverso i quali questi composti agiscono sono differenti. Pertanto, intervenire simultaneamente su di essi potrebbe portare ad un effetto sinergico e quindi ad una potenziata attività neuroprotettiva. In particolare, questa combinazione potrebbe favorire la rimielinizzazione e il recupero della funzionalità neuronale in diverse condizioni patologiche come l'ischemia cerebrale e le malattie demielinizanti. Saranno ampliate le conoscenze sul ruolo svolto dai ligandi sintetizzati nella neuroprotezione e nel favorire il processo di rimielinizzazione dopo un danno ischemico. I risultati ottenuti forniranno le basi per nuove terapie per l'ischemia cerebrale ed altre malattie neurodegenerative. I ligandi migliori (2-3 composti) che emergeranno dagli studi di sintesi e di binding saranno poi testati in vitro 1) in colture di OPC (test elettrofisiologici e immunocitochimici) per valutarne l'effetto sulla differenziazione di OPC; 2) co-culture DRG-OPC, per valutarne l'effetto sulla mielinizzazione assonale, sulla base della presenza di assoni mielinizzati MAG<sup>+</sup> o MBP<sup>+</sup> (test immunocitochimici); 3) in fettine cerebrali (test elettrofisiologici e immunoistochimici) per valutarne l'effetto neuroprotettivo sul danno sinaptico indotto da un insulto ischemico severo. Infine, 4) i migliori derivati coniugati saranno testati su topi nel modello cuprizone.

### **Protocollo sperimentale**

#### **Studi in vitro:**

**Registrazioni elettrofisiologiche extracellulari.** Gli esperimenti saranno condotti su fettine di ippocampo di ratto, con la metodica della registrazione extracellulare di potenziali postsinaptici eccitatori di campo (fEPSPs) evocati nelle cellule piramidali di CA1 mediante stimolazione dello strato radiato secondo la procedura descritta (Pugliese et al., 2007). I potenziali sinaptici saranno registrati nelle regioni dendritica di CA1. Le condizioni "simil-ischemiche" saranno riprodotte "in vitro" mediante OGD cioè superfusione della fettina ippocampale con soluzione cerebrospinale artificiale priva di glucosio e gassata con 95% N<sub>2</sub> e 5% CO<sub>2</sub>. L'attività sinaptica sarà saggiata prima, durante e dopo OGD, sia in assenza che in presenza dei composti studiati nel progetto. Le fettine ippocampali, alla fine di ogni registrazione elettrofisiologica saranno fissate in paraformaldeide (4%) per le successive analisi di immunoistochimica.

**Immunoistochimica.** Il giorno seguente l'esperimento in OGD, la fettina verrà posta in soluzione di saccarosio al 18% per 2 giorni, e poi crioprotetta. Con un criostato, da ciascuna fettina ippocampale di 400 µm di spessore verranno preparate fettine dello spessore di circa 50 µm, ciascuna delle quali successivamente conservata in eppendorf prima di essere sottoposta ad analisi immunoistochimica. Con anticorpi fluorescenti e la metodica della tripla marcatura e rivelazione con microscopia laser confocale (Lana et al., 2014), andremo a visualizzare eventuali proteine modificate a livello cellulare in neuroni, astrociti e microglia, con i seguenti marcatori: mouse monoclonal anti-NeuN antibody (1:200, MilliporeSigma, Carlsbad, CA, United States), mouse anti-GFAP (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ; 1: 500) e rabbit anti-Iba1 (Wako, Osaka, Giappone; 1: 300). Le fettine saranno visualizzate al microscopio confocale e le immagini analizzate con programmi di computer grafica (ImageJ, version 1.49v National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). E' importante sottolineare che le fettine ippocampali in vitro permettono di fare molti esperimenti riducendo drasticamente il numero degli animali e la loro sofferenza, secondo il DL 26/2014.

**Culture cellulari. Culture primarie di OPC.** Gli OPC saranno isolati dalla corteccia cerebrale di Ratti Wistar (Charles River, Italia) e mantenuti come descritto (Coppi et al, 2013; 2020). In particolare, le colture saranno opportunamente mantenute in presenza o in assenza di fattori di crescita a seconda che si voglia mantenere le cellule in uno stato proliferativo o favorirne la differenziazione cellulare (Coppi et al, 2013; 2020). **Co-culture OPC-DRG.** Culture di DRG saranno isolati dai gangli di ratti Wistar (Charles River, Italia) poco dopo la nascita (P2-P7) e mantenuti in coltura in presenza di NGF. Dopo una settimana sarà tolto l'NGF, saranno aggiunti gli OPC e le co-culture saranno mantenute in Neurobasal per 14-21 giorni.

Gli A2AR antagonisti coniugati con EDA, EDA, l'antagonista A2AR di riferimento o i veicoli corrispondenti verranno aggiunti giornalmente o ogni 3 giorni direttamente nel terreno di coltura degli OPC o delle co-culture di OPC-DRG.

**Immunocitochimica.** Le colture primarie di OPC e di OPC-DRG saranno fissate a tempi diversi di maturazione con paraformaldeide al 4% in soluzione salina tamponata con fosfato (PBS) 0,1 M per 10 minuti a temperatura ambiente. Al fine di marcare le varie fasi dell'oligodendrogenesi, i neuriti dei DRG e l'espressione dei recettori A2A e A2B saranno utilizzati i seguenti anticorpi primari diluiti in PBS contenente siero di capra (GS) e incubati per 2,5 ore a temperatura ambiente: mouse anti- NG2 (Millipore, Temecula, CA; 1: 500), sheep anti-Olig2 (Abcam, Cambridge, UK; 1: 500), mouse anti MBP (Cell Signaling, CA, 1:500), rabbit anti-beta-III-Tubulin (Cell Signaling, USA), rabbit ADORA2A (Alomone, Israel; 1:200) e ADORA2B (Alomone, Israel; 1:200).

I vetrini coprioggetto verranno montati con Vectashied (Vector Laboratories, Burlingame, CA), contenente 4',6-diamidino-2-fenilindolo (DAPI) per visualizzare i nuclei cellulari, e saranno analizzati per mezzo di un microscopio confocale SP8 laser (Leica Microsystem, Mannheim, Germany). Analisi di immagine. L'analisi sarà valutata tramite ImageJ e successivo punteggio effettuato dopo analisi in cieco da due diversi sperimentatori. Per la quantificazione ImageJ, le immagini verranno convertite in una serie di immagini RGB e valutata l'intensità della colorazione specifica, attraverso l'applicazione di una griglia a riquadri selezionati casualmente all'interno della immagine stessa. Il grado di maturazione degli OPC e quello di mielinizzazione saranno valutati quantificando, mediante microscopia confocale, i livelli di espressione di marker specifici di maturazione come MBP e loro disposizione intorno ad assoni neuronali identificati a loro volta con marker specifici (beta-III-tubulina). Il conteggio delle cellule verrà eseguito in cieco da due sperimentatori esperti.

**Registrazioni elettrofisiologiche: patch clamp.** Le registrazioni elettrofisiologiche saranno condotte utilizzando la tecnica del patch-clamp in configurazione a cellule intera e saranno eseguite su OPC a diversi stadi di maturazione, come descritto da Coppi et al (2020). Le correnti al K<sup>+</sup> saranno evocate da due diversi protocolli di stimolazione (a gradini di voltaggio: da -40 a +80 mV, durata 200 ms) al fine di separare le correnti al K<sup>+</sup> rettificanti ritardate (IK) dalle correnti potassiche transienti (IA).

#### **Studi in vivo:**

**Cuprizone.** I migliori composti infine saranno testati in topi C57B/L6, utilizzando il modello cuprizone, per valutare la loro capacità di promuovere la rimielinizzazione. In tale modello gli animali saranno nutriti aggiungendo cuprizone che provoca la morte degli oligodendrociti con conseguente demielinizzazione (Torkildsen et al, 2008). Tuttavia, poiché il cuprizone non distrugge i nuovi oligodendrociti che si formano dai loro progenitori, gli OPC, si verifica una significativa rimielinizzazione spontanea durante e dopo la demielinizzazione indotta dal cuprizone stesso.

#### **Bibliografia**

- Boison D. et al., Cell Death Differ 2010; 17(7): 1071-82  
Chang A. et al., J Neurosci 2000; 20: 6404-6412  
Chen J.F. et al., J Neurosci 1999; 19(21): 9192-200  
Chen Y. et al., Neurochem Int 2019; 129: 104490  
Coppi E. et al., Front Pharmacol 2021; 11: 625662  
Coppi, E. et al. Biochem Pharmacol 2020; 177: 113956  
Coppi, E. et al. Neuropharmacology 2013; 73: 301-310  
Fusco I. et al., Front Pharmacol 2018; 9: 399  
Ingwersen J et al., J Neuroinflammation 2016; 13: 48  
Lana D. et al., Front Aging Neurosci. 2014; 27;6:322  
Mohamed R.A. et al Neuroscience, 2016, 314: 145-59  
Moriya M. et al., Neurosci Lett 2008; 440: 323-326  
Ohl K. et al., Exp Neurol 2016; 277: 58-67  
Pedata F. et al., Med Inflamm 2014; 2014: 805198  
Pugliese A.M. et al., Biochem Pharmacol 2007; 74: 768  
Rissanen E. et al., J Cereb Blood Flow Metab 2013; 339: 1394-1401  
Takase H. et al., Neurosci Lett 2018; 668: 120-125  
Torkildsen O. et al., Acta Neurol Scand Suppl 2008; 188: 72-6  
Wei W, et al., J Immunol. 2013;190(1):138-46.  
Yao S-Q. et al., J Neurochem 2012; 123: 100-112