



**CORSO DI DOTTORATO IN INGEGNERIA DEI PRODOTTI E DEI
PROCESSI INDUSTRIALI
Ciclo 32°**

Proposta di progetto di dottorato

Il sottoscritto Prof./Dott. FILIPPO CAUSA

Nome

Cognome

Professore IF Professore IIF Ricercatore Ricercatore a tempo determinato

affidente al Dipartimento DICMAPI

chiede di essere inserito nell'elenco dei tutors per il 32° ciclo.

Tematica di ricerca proposta:

Sviluppo di biomateriali e dispositivi biomedicali per l'analisi diretta, veloce ed ad alta sensibilità di biomarcatori in fluidi biologici

Curriculum di riferimento:

Ingegneria dei Materiali e delle Strutture

Ingegneria Chimica

Tecnologie e Sistemi di Produzione

N° di dottorandi con borse ministeriali dei quali il proponente è stato tutor nell'ultimo triennio _____

Curriculum del proponente (Max 500 parole. Indicazione di pubblicazioni, brevetti, responsabilità di o coinvolgimento in progetti di ricerca, esperienze scientifiche) con riferimento alla tematica proposta

Il sottoscritto si occupa di biomateriali con particolare riferimento ai materiali e alla loro integrazione in sistemi per la diagnostica medica. In particolare l'attività di ricerca si focalizza 1) nello sviluppo di microgeli innovativi per la diagnostica medica (Battista et al, Polymer International 2016; Manikas et al, Journal of Material Chemistry B, 2015) in particolare per la detection di vari biomarker quali microRNA (Causa et al, JACS 2015), DNA (Aliberti et al, Analyst 2014) o proteine (Cusano et al, J R Soc Interface 2014), 2) sistemi di produzione di tali particelle ad alta produttività e precisione attraverso sistemi microfluidici (Celetti et al, Colloids Surf B Biointerfaces. 2016), 3) Selezione di motivi molecolare e loro integrazione in particelle per la loro rilevazione ottica (Causa et al J Colloid Interface Sci. 2013, Savarese M Phys Chem A., Sanguigno L Anal Chem. 2011),4) dell'integrazione di tali particelle in sistemi microfluidici per la loro manipolazione e lettura (Dannhauser D et al 2015, Cosentino et al Sci Rep. 2015, Dannhauser et al, Analyst. 2014).

E' titolare di tre brevetti sulla tematica di ricerca proposta (Causa et al TO2012A001154; Causa et al TO2012A001155; Causa et al, PCT WO2014/102748). E' coinvolto in diversi progetti di ricerca nazionali ed europei (Nano-sistemi avanzati per una nuova oncologia molecolare FIRB RBAP11BYNP; FIRB MERIT RBNE08HM7T responsabile di unità di ricerca; eHealthNet PON03PE_00128; Biomarker, Biomateriali e Farmaci Innovativi per la Diagnosi e per la Terapia PON03PE_00146-responsabile OR; Sistemi polimerici micro e nano-particellari per la somministrazione di molecole farmacologicamente attive PON02_00029_3203241-responsabile OR, FP7 HEALTH-F4-2011-278557). Collabora con numerosi centri di ricerca ed università nazionali ed internazionali come già documentato da numerose pubblicazioni scientifiche quali Politecnico di Torino e Milano (Vanzetti L et al, Surface and Interface Analysis 2016), Centro Nazione delle Ricerche (Memmo P et al, J Biophotonics 2016), Università Magna Graecia di Catanzaro (Calimeri et al Leukemia 2011), The University of Texas at Huston (Gentile et al, Biomaterials 2010), King Abdullah University of Science and Technology (Das G et al, ACS Appl Mater Interfaces. 2015).

Attualmente, secondo fonte IS web of Science, risulta autore di 61 prodotti con 1370 citazioni, numero di citazioni per prodotto di 22.5, e h-index di 20. E' stato invitato a intervenire per presentare la ricerca svolta rispetto alle tematiche descritte in vari congressi, simposi o scuole nazionali o internazionali (Nanoforum 2013, ANIS4 Alp Nanobio international school 2014, SPIE optical metrology: Optical methods for inspection, characterization and imaging of biomaterials 2015). E' membro del comitato editoriale della rivista Journal of Biosensors and Bioelectronics, Revisore di progetti nazionali per il consiglio nazionale delle ricerche rumeno (Romanian National Council for Scientific Research) per l'area PE5 Materials and Synthesis, Revisore di prodotti della ricerca per la VQR 2004-10.

Sintesi del Progetto di Ricerca (Max 500 parole. Stato dell'arte, breve programma previsto per le attività e obiettivi)

Piccole quantità di frammenti di acidi nucleici, DNA o miRNA, o anche di proteine rappresentano biomarcatori importanti per la diagnosi precoce del cancro e del relativo follow-up clinico. Tuttavia, la loro analisi è problematica con le tecnologie convenzionali poiché queste non consentono la misurazione diretta nel flusso sanguigno a causa della complessità molecolare del plasma e la concentrazione molto bassa di tali biomarcatori. (Crowley, E et al. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2013)

Recentemente, particelle in sospensione hanno attratto un interesse per la rilevazione multi-parametrica, offrendo alta flessibilità, facile modificazione delle sonde molecolari ed alto grado di riproducibilità. (Pregibon, D. et al. Science 2007, Chapin, S. et al Adv. Mater. 2008; Lee J Nat Mater. 2014). Materiali *soft* come idrogeli mostrano alta capacità di immobilizzazione di biomolecole, una cinetica di legame simile quella in soluzione acquosa, le proprietà antifouling per limitare l'adsorbimento aspecifico di biomolecole, blocchi molecolari che possono essere facilmente incorporati nella rete polimerica fornendo un controllo su proprietà di rigonfiamento, meccaniche, di interfaccia, sulle loro caratteristiche idrofile e la capacità di integrazione al loro interno di molecole otticamente attive (Chen L, Small 2016, Lee H Angew Chem Int Ed Engl. 2015).

Infine l'integrazione di particelle in sistemi microfluidici sta aprendo nuovi scenari nella diagnostica medica consentendo una lettura veloce e robusta dei risultati delle analisi, anche per questo specifico tipo di applicazione (Liu R, Lab-on-chip 2016, Visser EW et al ACS Nano. 2016, Monticelli M et al Small. 2016, Zhang K Lab Chip. 2015)

Lo scopo del progetto è di sviluppare innovativi biomateriali multifunzionali da utilizzare quali biosensori in grado di rilevare diverse tipologie di biomarcatori direttamente in fluidi biologici senza la necessità di estrazione o di amplificazione e di integrarli in sistemi di microfluidica per la manipolazione e la lettura diretta ed ad alta sensibilità. In questa cornice, il progetto punta a rilevare piccole quantità di molecole (fino a fM) al fine di eseguire test con una sensibilità compatibile con concentrazioni di tali biomarcatori nel sangue attraverso un facile, veloce e diretto sistema di rilevamento. Per raggiungere questo obiettivo, saranno sviluppati nuovi microgeli realizzati con dettaglio sulla micro- e nano-scala in base ad approcci bio-ispirati da usare come sensori avanzati. Nel dettaglio, microgel multifunzionali consentiranno lo sviluppo di biosensori intelligenti per la rilevazione specifica e selettiva attraverso l'inserimento di sonde molecolari a rilevazione ottica e di molecole otticamente attive per un'analisi multiparametrica. L'approccio sfrutterà le proprietà dei materiali polimerici idrofili attraverso lo sviluppo di microgel a compartimenti, con l'obiettivo finale di una rilevazione ultrasensibile direttamente nel siero/plasma.

Sistemi microfluidici saranno realizzati in materiale polimerico e a basso costo con tecniche di micro-milling o soft-lithography, la fluidodinamica sarà studiata attraverso sistemi agli elementi finiti e la validazione sarà effettuata con campioni reali di materiale biologico. Tali sistemi saranno anche considerati per la sintesi dei microgeli stessi secondo approcci di droplet-microfluidics. Fluidi viscoelastici semplificheranno la geometria dei canali microfluidici in cui i microgel saranno guidati e si allineeranno per un lettura ottica semplice e veloce relativa allo scattering della luce e ai segnali di fluorescenza. Dopo opportuno confronto con i metodi convenzionali, tale approccio potrebbe essere facilmente traslato ad applicazioni point-of-care con dispositivi miniaturizzati.

Informazioni sintetiche relative a: attrezzature/software disponibili, disponibilità finanziaria, collaborazioni con altri enti di ricerca italiani e ed esteri (eventualmente anche con aziende) potenzialmente rilevanti con riferimento specifico alla tematica proposta.

Attrezzature

HPLC-QTOF: analisi di massa di molecole organiche accoppiata con separazione cromatografia;

XPS: (x-ray photoelectron spectroscopy) analisi elementare di superficie di materiali;

FT-IR e RAMAN: spettroscopie vibrazionali per analisi chimica dei materiali;

NMR: analisi chimica e funzionale di materiali;

TEM

SEM

Zeta-Sizer: analisi dimensionale e di carica superficiale di nano e microparticelle;

Microscopio Confocale: Analisi in fluorescenza

ICP-MS: spettroscopia di massa di elementi metallici;

SPR

Micro-Array Spotter

Confocal Microscope

Multiphoton Microscope

STED Microscope

Bright-field microscope

Rheometer

Flow cytometer (

3D-Dynamic and Static Light Scattering apparatus

Micro-milling machine

3D printer (STRATASYS – Objet30 3D Printer)

Software

Matlab (The MathWorks, Inc.)

Discovery Studio (Biovia)

Mathematica

ChemDraw

Comsol (COMSOL Inc.)

AutoCAD

Solidworks (Dassault Systemes, SolidWorks Corporation)

ORIGIN (OriginLab Corporation)

ADDA v1.2

ImageJ

VMD

Collaborazioni

Dr Gobind Das, King Abdullah University of Science and Technology

Prof P. Tassone, Dana-Farber Cancer Institute & Harvard Medical School, Boston, USA

Dr Thomas Wriedt, Head of the Powder and Particle Measurement group in the IWT Process & Chemical Engineering department at the Universität Bremen, Bremen, Germany.

Prof. Dr. Yuri Eremin, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation, Russia.

Dr. Magdalena Ulmeanu, Laser Chemistry, Spectroscopy & Dynamics Group, School of Chemistry, University of Bristol, Bristol, United Kingdom.

Prof Molly Stevence, Department of Materials, Imperial College, London

Si dispone di risorse finanziarie sufficienti all'esecuzione del progetto proposto

Informazioni sintetiche relative ad eventuale periodo all'estero previsto per il dottorando (periodo, gruppo di ricerca, Università, ente di Ricerca....)

Periodo di permanenza circa 6 mesi, il gruppo di ricerca è quello della professoressa Molly Stevens, Faculty of Engineering, Department of Materials, Research Director for Biomedical Material Sciences, Institute of Biomedical Engineering, Imperial College, London. Con questo gruppo abbiamo sottomesso delle proposte per richiesta di finanziamento nell'ambito di H2020 e già nostri tesisti stanno svolgendo il programma di dottorato in quella sede.

Il sottoscritto garantisce, sotto la propria responsabilità, di poter accedere a risorse tecniche e finanziarie adeguate a supportare le attività necessarie al corretto sviluppo del progetto di ricerca proposto.

Napoli, 19.7.16

Firma del richiedente:

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized initials and a surname, written over a horizontal line.