



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

Proposta di progetto di dottorato

Il sottoscritto Prof. Sergio Caserta

Nome

Cognome

Professore IF Professore IIF X Ricercatore Ricercatore a tempo determinato

affidente al Dipartimento di Ingegneria Chimica, dei Materiali e della Produzione Industriale

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

Tematica di ricerca proposta:

Analisi della crescita ed invasività di sferoidi tumorali in presenza di stimoli chemiotattici

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
0

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

Nato il 28/02/1977, Napoli Italy.

Dal 2016 Professore associato (SSD ING-IND/24 Principi di Ingegneria Chimica) presso il Dipartimento di Ingegneria Chimica, dei Materiali e della Produzione Industriale, Università degli studi di Napoli Federico II.

2001 laurea con lode in Ingegneria Chimica presso l'università di Napoli Federico II.

2004 PhD in Ingegneria Chimica, Federico II Napoli.

2004 – 2008 post doc. 2008 – 2016 Ricercatore.

2001 R&D presso la Procter & Gamble, technical centre di Newcastle upon Tyne (U.K.).

2002 Visiting Researcher presso Department of Computational Science and Engineering – Nagoya University, Japan, Promotore Prof. M. Doi.

2004 Visiting Researcher presso Department of Mathematics and Biomedical Engineering – University of California, Irvine. Promotore Prof. V. Cristini.

Dal 2010 collabora con il CEINGE- Biotecnologie avanzate

Attività Didattica:

dal 2002 al 2009 supporto alla didattica (lezioni frontali, esercitazioni in aula e in laboratorio per complessive circa 200 ore) presso facoltà di Ingegneria Federico II Napoli nelle materie di Fenomeni di Trasporto, Termodinamica, Reologia, Meccanica dei Fluidi.

A.A. dal 2007/08 – al 2012/13 esercitazioni del corso di Termodinamica dell'Ingegneria chimica, per circa 40 ore l'anno di esercitazioni in aula, cdl Ing. Chimica.

A.A. dal 2009/10 – al 2011/12, titolare del corso di Fenomeni di Trasporto in sistemi biologici, 4 CFU, cdl biotecnologie industriali e molecolari, in qualità di professore aggregato.

A.A. 2012/13 -2014/15 titolare del corso di Termodinamica dei Processi Biotecnologici, 5 CFU, cdl biotecnologie industriali e molecolari, in qualità di professore aggregato.

A.A. dal 2009/10 – al 2016/17, titolare del corso di Applicazioni Biomediche dell'Ingegneria Chimica, 6 CFU, cdl Ing. Biomedica ed Ing. Chimica.

A.A. 2016/17, titolare del corso di Advanced Thermodynamics, cdl Industrial Bioengineering.

Attività di Ricerca:

Reologia e reometria di fluidi Non-Newtoniani. Morfologia in flusso di miscele bifasiche liquid-liquido. Miscelazione di fluidi tramite static mixers. Sospensioni in flusso. Surfattanti e morfologia di vescicole in flusso. Algoritmi di analisi delle immagini per la caratterizzazione di sistemi polifasici. Live cell imaging e motion tracking tramite videomicroscopia Time Lapse computerizzata ed analisi delle immagini. Simulazioni numeriche e modellazione matematica della crescita di tessuti cancerosi e della fluidodinamica di sistemi biologici. Chemiotassi.

Progetti di Ricerca:

Membro di unità di ricerca di oltre 10 tra progetti di ricerca europei, nazionali e convenzioni di ricerca con aziende private.

Responsabile di unità di ricerca nel PRIN 2008, finanziato dal MIUR.

Pubblicazioni negli ultimi 10 anni (dal 2006):

31 articoli su riviste internazionali con peer review (IF medio 3.6, 72% Q1), 19 edited books, 66 partecipazioni a conferenze internazionali, 21 partecipazioni a conferenze nazionali.

Dal 2004: 10 seminari e lezioni su invito, 4 brevetti, h-index 13, 430 citazioni (Scopus).

Pubblicazioni selezionate:

1. Cristini, Frieboes, Gatemby, Caserta, Ferrari, Sinek. "Morphologic instability and cancer invasion" Clinical Cancer Research 2005.

2. Vasaturo, Caserta*, Russo, Preziosi, Ciacci, Guido “A novel chemotaxis assay in 3D collagen gels by time-lapse microscopy”, PLOS ONE 2012.
3. Caserta*, Campello, Tomaiuolo, Sabetta, Guido, “A methodology to study chemotaxis in 3D collagen gels”, AIChE Journal 2013.
4. Ascione, Vasaturo, Caserta*, D'Esposito, Formisano, Guido, “Comparison between fibroblast wound healing and cell random migration assays in vitro”, Experimental Cell Research, in press.

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

A relevant effort was recently made to study tumor invasion and growth according to quantitative models based on diffusion-reaction continuum equations. These models include numerous microenvironmental parameters that are difficult to measure, in particular *in vivo*. Despite this, a 3D tissue model system able to provide quantitative measurement of tumor dynamic behavior to be correlated with quantitative and controlled measurements of nutrient concentration gradients is still not available.

The goal of this research project is to implement, validate and apply a novel, 3D *in vitro* cancer invasion model that can be used to measure the quantitative relationship between chemical stimuli surrounding tumor masses and the dynamic evolution of cancer, including the tendency of cells to invade surrounding tissues. This model can be further extended to *ex-vivo* applications, aimed to the development of personalized medicine and precision medicine therapies.

The model is based on direct visualization *in vitro* of the dynamic evolution of 3D multicellular tumor spheroids, mimicking tumor masses, under controlled conditions using time-lapse microscopy. Multicellular spheroids will be suspended in a 3D collagen gel and stimulated with a controlled concentration gradient of specific molecules (chemoattractants), by using an *ad hoc* chemotaxis chamber. Different cell types will be considered, to extend the analysis to different tumors, including breast, colon, pancreas, lung and liver. Moreover, different chemoattractants will be used, including simple culture medium, conditioned (glucose enriched) medium, or specific chemokines. The dynamic evolution of the spheroids in such controlled conditions will be monitored by direct visualization, to analyze spheroid morphology, and quantify the tendency of cells to escape the spheroids and invade the surrounding. At the end of the experiments, the samples will be fixed, sliced and stained for detailed immunohistochemistry analysis. O_2 uptake by the cells in the spheroids will be investigated measuring O_2 concentration profiles by luminescence quenching. Automated image analysis techniques will be developed to obtain extensive measurement of large amount of data.

Only limited information is available in the literature about consumption kinetics of specific molecules by different cell lines. Specific measurements are needed to quantify the chemical stimulus locally imposed to the spheroids. Cell metabolism will be quantified analyzing at given times the composition of culture medium in which cell samples are grown by using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. The evolution in time of concentration profiles will be used to estimate uptake kinetics of specific metabolites in cell culture media.

Concentration profiles realized in the *in vitro* models will be calculated by finite elements numerical modelling of the experimental volume, considering diffusion-reaction Fickian models. Diffusion coefficients in the collagen gel and in cell spheroids will be either measured by fluorescence imaging methods, or calculated according to molecular dynamic scaling laws. Consumption velocity of chemoattractants by live cells will be described according to the kinetic parameters experimentally determined.

The directionality in tumor invasion, as determined by image analysis, will be compared to driving force represented by the external chemical stimulus imposed, estimated numerically, with the ultimate goal of describing cancer growth and invasion according to transport phenomena models.

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.

Il candidato potrà accedere alle seguenti facilities:

Disponibili presso i laboratori del DICMaPI.

- 2 Workstation per video-microscopia Time Lapse in vitro automatizzate, equipaggiate con motori X,Y,Z, telecamere raffreddate ad alta sensibilità oppure ad alta velocità, e microincubatore, per effettuare osservazioni in campo chiaro, contrasto di fase, fluorescenza, confocalità.
- Laboratorio di colture cellulari, equipaggiato di cappa sterile, incubatore da banco, centrifughe.
- Celle di flusso e di chemiotassi.
- Software per analisi delle immagini
- Software per analisi dei dati
- Software per simulazione numerica agli elementi finiti.

Disponibili presso altri dipartimenti della Federico II, o consociati:

- Spettrometro di massa, in collaborazione con il dipartimento di Scienze Chimiche
- Facility di microscopia avanzata, equipaggiata con FRAP, FRET, Super-resolution presso il CEINGE-Biotecnologie avanzate.
- Facility per immunostochimica, presso il CEINGE Biotecnologie avanzate.
- Banca colture cellulari, presso il CEINGE Biotecnologie avanzate.
- Software e risorse di calcolo per analisi "in silico" della crescita ed invasività tumorale tramite modelli multiscala, in collaborazione con l'University of Texas (USA).
- Piattaforma di GRID computing SCOPE (Unina).

Il candidato durante il dottorato avrà modo di interagire anche con ricercatori di altre istituzioni. In particolare il progetto verrà realizzato in collaborazione con l'University of Texas (USA), e con l'Istituto San Raffaele (MI).

Il progetto di dottorato si inserisce in un progetto di ricerca recentemente proposto al Bando per il finanziamento della ricerca di Ateneo (2016) e attualmente in attesa di valutazione.

Ulteriori risorse finanziarie, per meglio supportare le attività del progetto di dottorato verranno richieste tramite la partecipazione a bandi competitivi nazionali ed internazionali, anche in collaborazione con i su menzionati partner.

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

Durante il dottorato sarà possibile organizzare uno o più periodi per una durata presunta di 3-6 mesi presso il Department of Nanomedicine and Biomedical Engineering University of Texas Health Science Center, Houston, TX, USA, dove potrà lavorare presso il gruppo di ricerca coordinato dal Prof. Vittorio Cristini (chair del dipartimento), al fine di applicare le metodologie sviluppate a Napoli su biopsie prelevate direttamente da pazienti oncologici. Una ulteriore possibile destinazione potrebbe essere l'University of Cambridge (UK), dove il gruppo di ricerca coordinato dal Prof. Stoyan Smoukov, in collaborazione anche con il gruppo del Dr. Simeon Stoyan (Unilever) sta lavorando su gel microstrutturati per il mimicking dei tessuti intracellulari. L'university of Cambridge e Unilever sono possibili partner con i quali proporre progetti europei di cooperazione.

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, 19/7/2016

Firma del richiedente: Sergio Caserta