



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

Area dei Rapporti Istituzionali e con il Territorio

Catania, 30.05.2012

Prot. n. *11102*
All. 1

*N.B. Nella risposta
vanno citati il numero
di protocollo della presente
e l'Area di provenienza*

Al Direttore del Dipartimento di Scienze
chimiche

Al prof. Guido Condorelli
Dipartimento di Scienze chimiche

Al Dirigente dell'Area della ricerca

e, p.c. Al Dirigente dell'Area finanziaria

Al Direttore responsabile del Bollettino
d'Ateneo

Al Direttore amministrativo

Oggetto: Convenzione per finanziamento e attivazione di assegno di ricerca.

Con la presente si trasmette una copia della convenzione per il finanziamento e l'attivazione di un assegno di ricerca per lo svolgimento del progetto di ricerca dal titolo: "Ingegnerizzazione di nano strutture inorganiche mediante monolayer molecolari per diagnostica medica", debitamente sottoscritta dal rettore di questo Ateneo in data 18.04.2012.

Nel precisare che l'originale del suddetto atto si trova presso l'ufficio scrivente, l'occasione è gradita per porgere distinti saluti.

Il dirigente
(avv. Rosanna Branciforte)

C.R.

CONVENZIONE PER IL FINANZIAMENTO E L'ATTIVAZIONE DI UN ASSEGNO DI RICERCA PER LO SVOLGIMENTO DEL PROGETTO DI RICERCA DAL TITOLO "Ingegnerizzazione di nanostrutture inorganiche mediante "monolayer" molecolari per diagnostica medica" _ID/DB 295. (responsabile scientifico prof. Condorelli, Guglielmo Guido)

TRA

L'Università degli Studi di Catania (codice fiscale/P IVA n. 02772010878), nel seguito denominata "Università", con sede legale in Piazza Università – cap 95131 Catania, rappresentata dal rettore pro-tempore prof. Antonino Recca

E

Il Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Scienza e Tecnologia dei Materiali (di seguito INSTM), codice fiscale n. 94040540489 P.IVA 04423980483, con sede legale in Piazza S.Marco, 4 – 50121 Firenze e sede operativa (da utilizzare per tutta la corrispondenza) in Via G. Giusti, 9 – 5012 Firenze nella persona del prof. Teodoro Valente, nato a Roma il 25/02/1965, in qualità di direttore INSTM, autorizzato alla stipula del presente atto dai competenti organi consortili

PREMESSO CHE:

- è in corso presso il dipartimento di Scienze chimiche dell'Università di Catania una ricerca dal titolo **"Ingegnerizzazione di nanostrutture inorganiche mediante "monolayer" molecolari per diagnostica medica"**, nell'ambito della quale vengono studiate superfici inorganiche, ed utilizzati laboratori di suddetto dipartimento sotto la responsabilità del prof. Guglielmo Guido Condorelli;
- INSTM, nell'ambito e per le finalità del progetto FIRB dal titolo " Rete Integrata per la Nano Medicina (RINAME) ", è interessato a sviluppare attività di ricerca ed a promuovere, anche mediante il finanziamento di assegni di ricerca, la preparazione di esperti sia di base sia degli sviluppi tecnologici e delle applicazioni della Scienza e Tecnologia dei Materiali con particolare riferimento allo svolgimento del seguente programma di ricerca "Ingegnerizzazione di nanostrutture inorganiche mediante "monolayer" molecolari per diagnostica medica" ed al fine di realizzare i propri scopi può stipulare apposite convenzioni con Enti pubblici, preposti al rilascio di assegni di ricerca;
- il Consiglio di dipartimento di Scienze chimiche dell'Università di Catania, nella seduta dell'8 marzo 2012, ha approvato la presente convenzione, manifestando particolare interesse a potenziare la ricerca, per lo svolgimento del summenzionato programma di ricerca;
- l'art. 22 della legge 30.12.2010, n. 240 e il vigente Regolamento per il conferimento di assegni ricerca dell'Università degli Studi di Catania, consentono all'Università di avvalersi di finanziamenti provenienti da enti esterni per il conferimento di assegni ai fini dello svolgimento di attività di ricerca;
- con decreto del M.I.U.R. è stato determinato l'importo minimo lordo annuo degli assegni di ricerca, banditi ai sensi dell'art. 22 della legge del 30.12.2010 n. 240;

CONVENGONO E STIPULANO QUANTO SEGUE:

ART. 1

INSTM si impegna a coprire l'importo annuale di un assegno di ricerca, della durata di un anno, eventualmente rinnovabile con apposita convenzione, finalizzato allo svolgimento del programma dal titolo "Ingegnerizzazione di nanostrutture inorganiche mediante "monolayer" molecolari per diagnostica medica", di cui si allega specifico programma (All. 1), come parte integrante del presente accordo. A tal fine l'INSTM verserà, al momento della sottoscrizione della presente convenzione da ambo le parti, la somma di €22.950,00=(ventiduemilanovecentocinquanta/00). Il versamento avverrà in favore dell'Università degli Studi di Catania, attraverso bonifico bancario, per il quale vengono qui specificate le coordinate bancarie: Monte dei Paschi di Siena – Agenzia 6 (via Puccini) IT 70 T 0103016907000000100110.

Il suddetto importo equivale al costo lordo complessivo dell'assegno annuale.

L'assegno annuale dovrà essere attivato nell'anno 2012.

INSTM si impegna a versare all'Università, entro 30 giorni dalla formale richiesta dello stesso, il contributo integrativo connesso all'eventuale aumento di oneri posti a carico dell'Amministrazione dalla legge o da disposizioni ministeriali, relativi all'assegno di ricerca attivato nell'ambito della presente convenzione.

ART. 2

L'Università, a fronte del finanziamento ricevuto da INSTM, provvederà, previa delibera del consiglio del dipartimento interessato, ad emanare il bando per il summenzionato assegno di ricerca, per lo svolgimento del programma di ricerca di cui all'art. 1, per la durata di un anno, eventualmente rinnovabile di un anno, entro 60 giorni dalla data di stipula della presente convenzione. In caso di mancata accettazione da parte del vincitore, si procederà allo scorrimento della graduatoria. In caso non risultino vincitori idonei ai quali attribuire l'assegno l'Università si impegna a restituire all'INSTM gli importi versati e non utilizzati per mancata assegnazione dell'assegno di ricerca e/o rinuncia da parte del vincitore per qualunque causa avvenga. La mancata assegnazione e/o la successiva interruzione dell'assegno dovrà essere immediatamente notificata per iscritto dall'Università all'INSTM e le somme non utilizzate, risultanti alla data di interruzione del rapporto, dovranno essere restituite dall'Università all'INSTM (coordinate bancarie Monte dei Paschi di Siena, via del Corso, 6 a Firenze - IBAN IT11201030028227000009564510) entro 60 giorni dall'interruzione del rapporto con il vincitore dell'assegno di ricerca.

ART. 3

Eventuali diritti derivanti da brevetti e applicazioni degli studi dell'assegnista vincitore del concorso saranno concordati tra le parti. L'Università si riserva il diritto di utilizzazione scientifica in sede di relazione a congressi e a seminari e per pubblicazioni scientifiche, dei risultati oggetto dell'attività di ricerca. In tal caso INSTM dovrà essere obbligatoriamente citato come ente finanziatore della ricerca e copia delle suddette pubblicazioni dovrà essere inviata all'INSTM medesimo.

ART. 4

L'Università si impegna a mettere a disposizione le proprie strutture (laboratori, uffici, personale, attrezzature ecc.) ed a provvedere alla gestione amministrativa dell'assegno di ricerca e a stipulare un'assicurazione per l'assegnista. Il vincitore dell'assegno potrà essere ammesso presso laboratori, strutture e/o attrezzature afferenti all'INSTM, previo accordi tra il direttore degli stessi ed il responsabile scientifico, se ciò sarà ritenuto utile in relazione al programma di sviluppo della ricerca.

ART. 5

La commissione giudicatrice del concorso sarà composta da tre docenti interessati allo specifico programma di ricerca a cui si riferisce il bando.

ART. 6

Fermo restando quanto già esplicitamente previsto all'art. 2 in merito alla restituzione degli importi versati e non utilizzati, INSTM resta in attesa delle generalità del soggetto fruitore dell'assegno e della data effettiva di presa di servizio dello stesso entro 6 (sei) mesi dalla conclusione del concorso di selezione.

ART. 7

Le parti concordano di definire amichevolmente qualsiasi controversia che possa nascere dall'interpretazione ed attuazione della presente convenzione. Nel caso in cui non sia possibile raggiungere l'accordo, per qualsiasi controversia che potesse sorgere in merito all'applicazione della presente convenzione il foro competente è quello individuato in base alle norme di legge.

ART. 8

La presente convenzione produrrà i suoi effetti a partire dalla data di sottoscrizione della medesima da entrambe le parti, fino alla scadenza dell'assegno finanziato con la presente convenzione.

La presente convenzione è rinnovabile, di anno in anno, previa comunicazione scritta dell'ente finanziatore che esplicherà la disponibilità di INSTM a cofinanziare l'eventuale rinnovo annuale da regolare mediante la stipula di una nuova convenzione tra le parti.

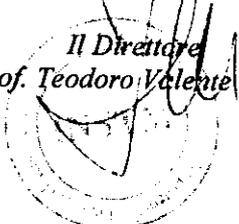
ART. 9

La presente convenzione è esente da bollo a norma dell'art. 1, L. 868/70.

La presente convenzione sarà registrata gratuitamente, ai sensi degli Artt. 3 primo comma, 55 secondo comma e 58 u.c. del d. lgs. 346 del 31/10/90, trattandosi di trasferimento a favore di Ente Pubblico avente per scopo esclusivo l'istruzione e la ricerca scientifica.

Firenze, li

Conorzio INSTM
Il Direttore
prof. Teodoro Valente

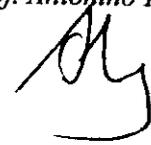


Allegato 1
Programma attività di ricerca.

Catania, li

Università degli Studi di Catania

Il Rettore
prof. Antonino Recca



Ingegnerizzazione di nanostrutture inorganiche mediante monolayer molecolari per diagnostica medica

L'ingegnerizzazione delle superfici inorganiche mediante l'introduzione di specifiche molecole funzionali rappresenta un approccio di grande interesse e attualità perché permette di modulare adeguatamente le proprietà della superficie inorganica di partenza e, quindi, rende possibile la progettazione di versatili materiali organici-inorganici.¹ Tale approccio permette di combinare la vasta disponibilità e versatilità dei sistemi molecolari con la stabilità e robustezza dei materiali inorganici e, quindi, apre la strada alla creazione di nuovi efficienti materiali utilizzabili in diversi ambiti che possono andare dall'elettronica alla sensoristica ed alla nanomedicina.

Tuttavia, molta attività di ricerca è stata rivolta alla funzionalizzazione di superfici metalliche (oro, argento rame ecc.) che, benchè interessanti per studiare gli aspetti teorici del processo di self-assembly e per la facilità del processo di funzionalizzazione, hanno significativi problemi dal punto di vista pratico sia per la limitata stabilità nel tempo sia per la difficoltà di integrazione di tali materiali nel campo dispositivistico o nella scarsa biocompatibilità nelle applicazioni biomedicali.

Per contro la possibilità di estendere tale approccio a sistemi molecolari che possono essere legati covalentemente alle superfici inorganiche (quali silicio, ossido di silicio o di ossidi metallici) permette la realizzazione di materiali robusti, stabili nel tempo e facilmente integrabili in dispositivi reali (nel caso di Si e SiO₂).

L'obiettivo della presente ricerca sarà quindi quello di sintetizzare dei materiali ibridi con una o più proprietà funzionali, quali capacità di riconoscimento molecolare per specifici target diagnostici, insieme a specifiche proprietà ottiche e magnetiche per le tecniche di imaging, mediante ingegnerizzazione con vari sistemi molecolari di silicio e ossidi metallici. In particolare, verranno seguite due strade alternative per lo sviluppo di materiali per applicazione nella diagnostica medica. Nel primo approccio si punterà verso lo sviluppo di sistemi integrati su silicio per chip diagnostici in vitro costituiti da specifici recettori molecolari legati covalentemente a superfici di silicio. Infatti, prendendo spunto dai recenti risultati di una ricerca condotta presso questa UdR in collaborazione con l'UdR di Parma che ha visto lo sviluppo di un sistema costituito da recettori cavitandi legati covalentemente a wafer di silicio per il riconoscimento di sarcosina nelle urine (Biavardi et al.²), il presente progetto punterà ad un ulteriore sviluppo di tale tipologia di materiali sfruttando la possibilità di combinare la selettività di recettori organici (quali cavitandi o ciclodestrine) con l'elevata area superficiale (e, di conseguenza, l'elevata sensibilità) di superfici nano strutturate. A

tale scopo saranno preparate superfici di silicio nano poroso mediante "metal assisted chemical etching". Tale approccio permette la formazione di uno strato nano strutturato di Si con i pori allineati verticalmente in modo da essere facilmente accessibili dagli analiti (Figura 1).

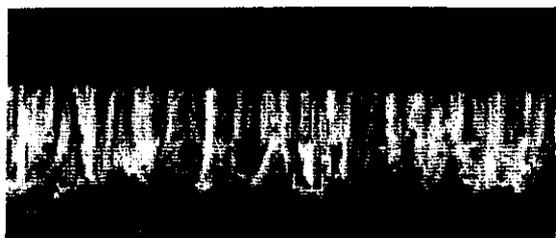


Figura 1. Sezione trasversale di un substrato di silicio poroso ottenuto mediante "metal assisted chemical etching"

I substrati di silicio nano strutturato saranno funzionalizzati con specifici recettori supramolecolari aventi terminazioni alcheniche atte a legarsi alle terminazioni Si-H del Silicio poroso mediante reazione di idrosililazione. L'efficacia di tale tipologia di materiali costituiti da Si poroso funzionalizzati con recettori cavitandi per il sensing è stata dimostrata in un recente lavoro sul riconoscimento di gas nervini (Tudisco et al.³). Nel presente progetto si focalizzerà l'attenzione sull'ancoraggio su Si poroso di cavitandi tetrafosfonati per la determinazione della sarcosina quale marker del tumore alla prostata, allo scopo di migliorare la sensibilità del sistema precedentemente sviluppato su Si monocristallino, permettendo così di raggiungere i range di concentrazione (circa $10^{-5}M$) necessari per sviluppare una metodologia per la diagnostica precoce del tumore. Si punterà inoltre a sviluppare una metodologia per la determinazione quantitativa della sarcosina direttamente nell'urina utilizzando delle metodologie di scambio tra la sarcosina e guest sia fluorescenti che non, precedentemente complessati all'interno della cavità del cavitando tetrafosfonato.

Oltre allo sviluppo di materiali per diagnostica su chip, verrà esplorata una seconda via che punterà allo sviluppo di sistemi diagnostici basati su nanoparticelle di ossidi magnetici (MNP) funzionalizzate con vari sistemi molecolari. Le nanoparticelle magnetiche costituiscono infatti una classe di nano strutture inorganiche di crescente importanza in vari campi di interesse biomedico quali il drug delivery, il trattamento mediante ipertermia, le bioseparazioni magnetiche e nella diagnostica.⁴ Un aspetto importante dell'utilizzo delle nanoparticelle magnetiche risiede nel fatto che oltre a poter essere utilizzate per applicazioni in vitro quali bioseparazioni magnetiche e diagnostica tradizionale, possono essere impiegate per applicazioni in vivo sia diagnostiche (imaging) che terapeutiche (ipertermia, drug delivery). In queste applicazioni il ruolo della superficie è determinante, e, quindi, un obiettivo fondamentale della ricerca in questo campo è

l'ingegnerizzazione della superficie delle particelle con specifici sistemi in modo da ottenere interfacce stabili, biocompatibili ed in grado di ospitare specifici gruppi funzionali.

La chimica che verrà utilizzata per la funzionalizzazione di MNP a base di ossidi di ferro (Fe_3O_4 o altre ferriti) sarà basata sull'ancoraggio in superficie di sistemi molecolari mediante terminazioni fosfoniche. Gli acidi fosfonici sono infatti in grado di reagire con le terminazioni $-\text{OH}$ basiche degli ossidi metallici formando dei legami P-O-M con la superficie. Il processo di funzionalizzazione delle MNP con i monostrati molecolari verrà ottimizzato in funzione della natura del monolayer molecolare (cioè variando la lunghezza delle catene dei sistemi molecolari ancorati, la loro idrofilicità e la natura dei gruppi terminali) allo scopo di rendere le MNP stabili e ben disperse in ambienti fisiologici, di conferire biocompatibilità e per ancorare specifici recettori. Per quanto riguarda quest'ultimo punto cioè l'ancoraggio di specifici recettori sarà utilizzata una metodologia a più steps. Nel primo step la MNP sarà ricoperta mediante la suddetta chimica degli acidi fosfonici da monolayer molecolari misti aventi sia funzionalità in grado di conferire la necessaria idrofilicità e biocompatibilità al sistema sia specifiche terminazioni (quali ad esempio gruppi $-\text{NH}_2$ o $-\text{COOH}$) in grado di legarsi nello step successivo con specifiche molecole funzionali. Quindi nel secondo step le molecole funzionali (quali recettori cavitandi per il riconoscimento molecolare di piccoli marker o ciclodestrine per il drug delivery) saranno ancorate al monolayer che riveste le MNP mediante semplici reazioni organiche. Ad esempio una possibile metodologia di ancoraggio prevede una prefunzionalizzazione delle MNP con monolayer aventi delle terminazioni amminiche ($-\text{NH}_2$) seguita dalla reazione con molecole funzionali aventi gruppi tosilici, secondo lo schema riportato in Figura 2.

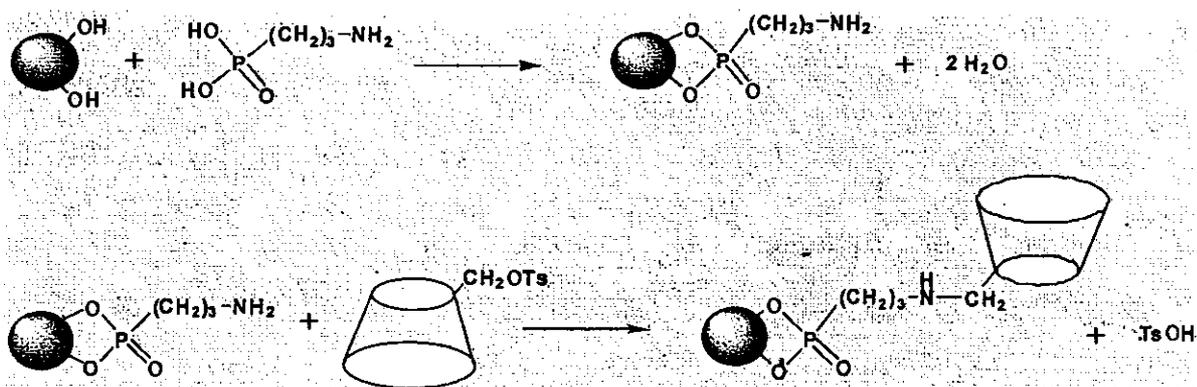


Figura 2. Schema della metodologia di funzionalizzazione a 2 steps di MNP con recettori (ciclodestrine o cavitandi) aventi gruppi tosilici in grado di reagire con le terminazioni amminiche del monolayer di rivestimento delle MNP.

[Handwritten signature]

Utilizzando quindi le suddette metodologie di funzionalizzazione sarà quindi possibile sviluppare degli approcci diagnostici che sfruttano le proprietà di riconoscimento molecolare dei cavitandi combinate con proprietà magnetiche delle MNP. Ad esempio, MNP funzionalizzate con cavitandi tetrafosfonati potranno combinare le caratteristiche superparamagnetiche delle MNP con la capacità di tali recettori di complessare selettivamente la sarcosina in presenza di grandi quantità di aminoacidi non-metilati per sviluppare sistemi diagnostici altamente sensibili basati sulla separazione magnetica delle sarcosine direttamente dalle urine e, quindi, la sua preconcentrazione ed il suo riconoscimento. Inoltre, MNP saranno funzionalizzate utilizzando la metodologia descritta in Figura 2 con ciclodestrine per possibili applicazioni in vivo come trasportatori di farmaci.

Per la caratterizzazione chimica delle superfici funzionalizzate, verrà usata principalmente la spettroscopia di fotoelettroni (XPS) che è una tecnica estremamente utile per la caratterizzazione delle superfici. Infatti, tale tecnica permette di ottenere informazioni (in maniera non distruttiva) sia di natura elementare e molecolare della superficie, sia sulla distribuzione in profondità degli atomi, fornendo quindi anche indicazioni sullo stato di ordine molecolare. La caratterizzazione XPS sarà affiancata dalla spettroscopia FTIR, e, nel caso dei substrati di Si dalla tecnica Attenuated Total Reflection (ATR) che fornisce informazioni sui modi vibrazionali (e quindi di tipo molecolare) delle molecole sulla superficie. Inoltre, per la caratterizzazione morfologica delle superfici e delle nano particelle saranno usate microscopia a forza atomica (AFM) e microscopia a scansione elettronica (SEM). Infine, saranno disponibili tecniche per lo studio di monolayer mediante desorbimento termico accoppiato con la spettroscopia di massa (TPD) oltre a classiche tecniche per la caratterizzazione delle proprietà di assorbimento ottico e di luminescenza.

¹R. Madueno, M. T. Raisanen, C. Silien, M. Buck, *Nature*, 2008, 454, 618-621

²E. Biavardi, C. Tudisco, F. Maffei, A. Motta, C. Massera, G. G. Condorelli, E. Dalcanale *PNAS*, 2012, doi:10.1073/pnas.1112264109

³C. Tudisco, P. Betti, A. Motta, R. Pinalli, L. Bombaci, E. Dalcanale, G. G. Condorelli, *Langmuir* 2012, 28, 1782-1789

⁴N. Erathodiyil, J. Y. Ying *Acc. Chem. Res.* 2011, 44, 925-935; C. Tassa, S. Y. Shaw, R. Weissleder *Acc. Chem. Res.* 2011, 44, 842-852; E. Ruiz-Hernandez, A. Baeza, M. Vallet-Regi *ACS Nano*, 2011, 5, 1259-1266

Julian M. Webb