



Università degli Studi di Messina

## DOMANDA DI FINANZIAMENTO PER IL PROGETTO GO FOR IT

Fondazione CRUI  
Piazza Rondanini n. 48  
00186 Roma

**Oggetto:** domanda di finanziamento Progetto "Go for IT"

Il sottoscritto Salvatore Cuzzocrea in qualità di Rettore e legale rappresentante dell'Università degli Studi di Messina, con sede legale in Messina, prov. ME, Piazza Pugliatti, n. 1, codice fiscale n. 80004070837, partita IVA n. 00724160833 tel. 090 676 8933, E-mail protocollo@unime.it, PEC protocollo@pec.unime.it,

consapevole della responsabilità penale a cui può andare incontro in caso di dichiarazioni mendaci, ai sensi e per gli effetti dell'art. 76 del D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445, tenuto conto degli artt. 46 e 47 del citato D.P.R. n. 445/2000 e

### PRESO ATTO

di tutte le condizioni e dei termini di partecipazione stabiliti nell'Avviso pubblicato sul sito internet istituzionale della Fondazione CRUI recante la data del 21/02/2020;

delle finalità del progetto Go for IT e delle modalità di presentazione delle domande di finanziamento da parte degli atenei e dei relativi criteri;

della comunicazione della Fondazione CRUI, del 3 luglio 2020, relativa all'assegnazione del finanziamento per la copertura di n. 2 assegni di ricerca nell'ambito del Progetto Go for IT;

### CHIEDE

il finanziamento per n. 2 assegni di ricerca nelle seguenti Aree:

1. Area 05 - Scienze biologiche
2. Area 03 - Scienze chimiche

A tal fine, con la presente domanda di finanziamento:

**1. Indica ciascun progetto su cui verrà bandito il relativo assegno di ricerca, come sopra indicato.**



## SEZIONE PROGETTO DI RICERCA PER ASSEGNO N. 1

AREA: 05 (Biological Science)

### A. DENOMINAZIONE PROGETTO DI RICERCA

Bioinorganic hybrid bacteriophage for specific antibacterial activity in the modulation of intestinal microbiota

Tema della ricerca (max 1000 characters):

Phage display technology has successfully been established for discovery of epitope/mimotope peptides against pathogenic bacteria. The current project provides the use of engineered phages, selected by phage display technology, for the development of biohybrid complexes based on coupling of target agents and noble metal nanoparticles for the design of a new nanostructured system against bacteria diseases. This approach was recently successfully used to target cancer associated Fusobacteria in an animal model, highlighting the potential of this approach to easily target any bacterial species of interest. The aim of this project is to further evaluate the approach against different bacterial species with a specific focus on establishing its efficiency, specificity and safety.

The project includes four operational steps: (i) selection of M13 clones by phage-display technology with ability to selectively and specifically bind to molecular target of bacterial cell; ii) functionalization of the most responsive phage clones with antibacterial nanomaterials (like Ag particles (AgNps)); iii) in vitro bactericidal evaluation of the phage/AgNps biohybrid system; iv) in vivo screening in mice using either infection or gut colonization models to evaluate efficiency and safety.

### B. ATTIVITÀ ALL'ESTERO

I. Attività di ricerca da svolgere all'estero (max 2000 caratteri)

Phage libraries available at Microbiological Lab of UniME (prof Guglielmino) will be screened by biopanning against single bacteria species to isolate phage clones able to selectively and specifically recognized cellular target. Target bacteria will include pathogenic strains of E. coli, Klebsiella pneumoniae, Fusobacterium and Bacteroides. The selected phages will be amplified by growth in Escherichia coli host. The binding affinity and specificity of phage clones will be evaluated through ELISA test against the target bacteria as well as a panel of other bacteria species. The selected clones will be subjected to DNA sequencing, in order to determine the amino acid sequences of the expressed peptides. Phages clone of interest will then be functionalized with antibacterial nanomaterials (like AgNps) using electrostatic and chemical protocols. The complexes will then be evaluated by the Institut Pasteur in collaboration with Eligo Bioscience for



their ability to kill target bacteria using classic microbiology techniques. The specificity of the phages will be further validated by testing their ability to kill the target bacteria within a mixed population without affecting the growth of non-target bacteria. These initial in vitro steps will be used to select good functionalized phages for in vivo testing in murine models. Gut colonization or infection models using *E. coli*, *K. pneumoniae*, *F. nucleatum* and *B. fragilis* will be established. The phage biohybrid will be administered either orally in the case of gut colonization or through intravenous injection in the case of infection models. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the phages will be evaluated using ELISA as well as microbiological readouts. Safety of the phages will be evaluated in vitro on cell cultures as well as in vivo through blood chemistry to evaluate liver functions and renal functions with escalating doses. Altogether the project should lead to a much better understanding of the potential of the phage biohybrid approach thanks to the strong and complementary expertise of the different partners.

II. Denominazione del soggetto ospitante all'estero (Università, ente di ricerca pubblico o privato):

Institut Pasteur

III. Sede legale del soggetto ospitante all'estero (denominazione soggetto ospitante, città, nazione):

28 rue du Dr Roux, 75015 Paris, France

IV. Sede presso cui si prevede di svolgere l'attività di ricerca all'estero:

Institut Pasteur

V. Denominazione dell'impresa coinvolta nell'attività da parte della sede estera:

Eligo Bioscience

VI. Documentazione comprovante gli accordi esistenti fra l'Università proponente e il soggetto ospitante all'estero individuato (ad es. lettera di impegno, accordo o altro), che si allega alla presente domanda:

Letter of commitment for a collaborative project between University of Messina, Institut Pasteur and Eligo Bioscience



## SEZIONE PROGETTO DI RICERCA PER ASSEGNO N. 2

AREA Area di ricerca 03

### DENOMINAZIONE PROGETTO DI RICERCA

DYNAMIC COVALENT CHEMISTRY: EXPLORATION OF SELECTIVE IMINE FORMATION WITH SYNTHETIC AND BIOLOGICAL MOLECULES AND MACROMOLECULES

### TEMA DELLA RICERCA

Supramolecular chemistry is defined as “chemistry beyond the molecule”, its entities being constituted of molecular components held together by non-covalent interactions. Supramolecular chemistry is intrinsically a dynamic chemistry in view of the lability of the non-covalent interactions connecting the molecular components. In the last times, the conjugation between the dynamic features and the robustness of the covalent structures led to the Dynamic Covalent Chemistry (DCC). In this field, the most versatile reversible reaction is the formation of imines between carbonyl and amino functional groups. The present project concerns the exploration of the use of imine formation, in particular in aqueous solution, focusing on the regioselective derivatization of synthetic and biological molecules for applications involving mapping the lysine distributions in monoclonal antibodies and tuning the activity of histones and retinal, eg. for regulation of gene expression.

### ATTIVITÀ ALL'ESTERO

#### I. ATTIVITA' DI RICERCA DA SVOLGERE ALL'ESTERO

The project involves three steps:

- 1) Exploration of aldehydes for high yield imine formation in aqueous medium
- 2) Application to synthetic polyamines
- 3) Application to biological molecules

The investigations along these three steps may not necessarily follow this sequence, but will be optimized depending on the results obtained.

- 1) Imine formation in aqueous medium

It is crucial to define the structural features of aldehydes that favour high yield imine formation with amino groups of both synthetic and biological interest. The lysine provides



two amino groups to testing imine formation and plays very important roles in various bio-processes. Starting with the important biological aldehyde pyridoxalphosphate, suitable aldehydes will be explored for imine formation with lysine and its derivatives. On the other hand, 2-formyl-3-hydroxybenzoic acid and 2-carboxybenzaldehyde are able to form amino-lactones with secondary amines, thus providing the opportunity to explore the selective derivatization of polyamines.

## 2) Application to synthetic polyamines

The results obtained will serve for investigating selective imine formation with synthetic oligolysine compounds (which are models for lysine residues in biomacromolecules) in order to determine the factors influencing the regioselectivity of imine formation both kinetically and thermodynamically.

## 3) Application to biological (macro)molecules (in collaboration with Syndivia)

a) For instance, the terminal amino group of a lysine residue forms an imine with the aldehyde retinal, the key molecule in the light-sensitive receptor protein involved in visual phototransduction.

b) Derivatization of the lysine residues in the DNA binding proteins histones by acetylation or methylation plays a fundamental role in the regulation of gene expression.

c) Finally, another application would be mapping of the monoclonal antibody (mAb) lysine reactivity by reversible imine formation for analysing modified lysine distributions using various aldehydes.

## II. DENOMINAZIONE DEL SOGGETTO OSPITANTE ALL'ESTERO:

Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires, Université de Strasbourg

## III. SEDE LEGALE DEL SOGGETTO OSPITANTE ALL'ESTERO:

Université de Strasbourg, Institut d'études avancées de l'université de Strasbourg (USIAS); 5 allée du Général Rouvillois, F-67083 Strasburgo, Francia

## IV. SEDE PRESSO CUI SI PREVEDE DI SVOLGERE L'ATTIVITA' DI RICERCA ALL'ESTERO:

Laboratory of Supramolecular chemistry (Prof. J.-M. Lehn), Institut de Science et d'Ingénierie Supramoléculaires (ISIS); 8 allée Gaspard Monge, F-67000 Strasbourg, Francia



V. DENOMINAZIONE DELL'IMPRESA COINVOLTA NELL'ATTIVITA' DA PARTE DELLA SEDE ESTERA:

Syndivia, 8 Allée Gaspard Monge, ISIS, Strasbourg, 67000, Francia

VI. DOCUMENTAZIONE COMPROVANTE GLI ACCORDI ESISTENTI FRA L'UNIVERSITA' PROPONENTE E IL SOGGETTO OSPITANTE A'ESTERO:

Lettera di impegno, in allegato alla presente proposta.

**2. Allega alla presente domanda la documentazione relativa al procedimento comparativo per la selezione del/dei progetti e gli esiti degli stessi, consistenti in:**

- a) Delibera CdA del 5 agosto 2020 che dà mandato al Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche ed Ambientali di esperire la procedura comparativa interna per la selezione e l'identificazione di n.2 progetti di ricerca nelle Aree 05 - Scienze biologiche e 03 - Scienze chimiche, nell'ambito del "Progetto Go for IT", coinvolgendo tutti i docenti dell'Ateneo delle predette Aree;
- b) Procedura selezione assegni esperita dal Dipartimento di Scienze Chimiche, Biologiche, Farmaceutiche ed Ambientali;
- c) email di invito a presentare proposte Go for IT
- d) 5 Proposte inviate per la valutazione;
- e) 2 dettagli delle votazioni;

**3. Si impegna a realizzare, entro il 31 gennaio 2021, le procedure attuative richieste per l'attribuzione dell'assegno di ricerca a valere su ciascun progetto.**

E' inoltre consapevole che, in conformità con quanto indicato nell'Avviso, i beneficiari dell'assegno di ricerca destinato allo svolgimento del periodo di studio e ricerca all'estero, di cui alla presente domanda di finanziamento, dovranno aver conseguito il dottorato di ricerca entro 10 anni dal conseguimento della laurea magistrale o specialistica ed entro 5 anni dal termine ultimo per la presentazione della domanda relativa al procedimento comparativo per l'attribuzione dell'assegno di ricerca. Tali beneficiari dovranno inoltre:

- 1) dichiarare formalmente la propria disponibilità ad effettuare attività di studio e ricerca all'estero per il periodo previsto dall'Avviso (minimo 9 mesi, massimo 12 mesi) nella sede estera individuata dal Progetto selezionato dall'Università;
- 2) essere consapevoli che la mancata effettuazione del periodo minimo richiesto di cui sopra, comporta la revoca dell'intero finanziamento.



L'Università si impegna a verificare, sotto la propria responsabilità, il possesso dei requisiti e le condizioni di cui ai precedenti punti 1 e 2 all'atto dell'erogazione del finanziamento.

Il finanziamento di cui alla domanda in oggetto è della durata di 12 mesi.

Il costo unitario che verrà finanziato dal Progetto Go for IT è di massimo 30.000 euro/destinatario, omnicomprendivo. Ai fini delle eventuali incompatibilità, faranno fede la normativa nazionale e i regolamenti dell'Università in materia.

Il sottoscritto dichiara infine:

- di accettare che ogni comunicazione relativa alla procedura, di cui trattasi, venga validamente inviata al seguente indirizzo di posta elettronica certificata (della cui operatività il dichiarante assume ogni rischio): protocollo@pec.unime.it;
- di essere informato, ai sensi e per gli effetti di cui al decreto legislativo n. 196/2003 come modificato dal D. Lgs. n. 101 del 10 agosto 2018 e ss.mm.ii, che i dati personali raccolti nel presente modulo e nella documentazione allegata saranno trattati, anche con strumenti informatici, esclusivamente nell'ambito del procedimento per il quale la presente dichiarazione viene resa.

Messina, 21/09/2020

FIRMA

\_\_\_\_\_

**Il presente documento è firmato digitalmente ai sensi del Codice dell'Amministrazione Digitale e norme connesse.**