



ALLA MAGNIFICA RETTRICE
DELL'UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

COD. ID: 6968

Il sottoscritto chiede di essere ammesso a partecipare alla selezione pubblica, per titoli ed esami, per il conferimento di un assegno di ricerca presso il Dipartimento di **Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell'Università degli Studi di Milano**.

Responsabile scientifico: **Prof.ssa Monica Di Luca**

Valentina Scarpetta

CURRICULUM VITAE

INFORMAZIONI PERSONALI

Cognome	SCARPETTA
Nome	VALENTINA

OCCUPAZIONE ATTUALE

Incarico	Struttura
Dottoranda (Corso di Dottorato: Neuroscienze)	Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università degli studi di Torino, Via Cherasco 15, 10126, Torino.

ISTRUZIONE E FORMAZIONE

Titolo	Corso di studi	Università	anno conseguimento titolo
Laurea Magistrale o Lauree Magistrali equivalenti	Laurea Magistrale in Biotecnologie Mediche (Classe LM-9)	Università degli studi di Torino (UniTO)	14/10/2020
Specializzazione			
Dottorato Di Ricerca	Corso di Dottorato in Neuroscienze	Università degli studi di Torino (UniTO)	Conclusione del corso di dottorato il 31/12/2024 e discussione della relativa tesi entro 07/2024
Master			
Diploma Di Specializzazione Medica			
Diploma Di Specializzazione Europea			
Altro	Course on Laboratory Animals - Function A, D and C. General core	Goethe Universitat	22-24/03/2021



	package, Basic MOUSE module, RODENT module		
	Introductory course on laboratory animal science: Biostatistics.	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	18/04/2021
	Progress in Cancer Research (PiCR) lecture series moderator	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	09-12/2023
	Visual communication of Science	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	21/02/2022
	Compliance instruction course (animal welfare, breeding, animal care, Pharmacy)	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	16/04/2024
	Western Blot Workshop: Basics to Advanced	Proteintech Group	13/11/2024

ISCRIZIONE AD ORDINI PROFESSIONALI

Data iscrizione	Ordine	Città

LINGUE STRANIERE CONOSCIUTE

lingue	livello di conoscenza
Inglese	B2

PREMI, RICONOSCIMENTI E BORSE DI STUDIO

anno	Descrizione premio
2024	Borsa Erasmus+ Traineeship per supportare un periodo di ricerca di 2 mesi (1.11.2024 - 31.12.2024) presso il Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ, Heidelberg, Germany) nel laboratorio della Dott.ssa Annarita Patrizi.
2023	Enrica Marzola Prize in Neuroscience, 2023. Reward for the production of the scientific paper "Morphological and mitochondrial changes in murine choroid plexus epithelial cells during healthy aging".
2023	Best poster award "Morphological and mitochondrial changes in murine choroid plexus epithelial cells during healthy aging" - 20th National Congress of the Italian Society for Neuroscience (SINS 2023).
2022	Best poster award "Morpho-functional alterations in epithelial cells of the choroid plexus during aging" - National meeting of PhD Students in Neuroscience.



Attività di formazione e di ricerca *post-lauream*

Nel corso del mio dottorato, ho preso parte a numerosi progetti di ricerca nel laboratorio della Dott.ssa Annarita Patrizi al Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), sia in qualità di *Principal Investigator* - assumendo la responsabilità diretta della pianificazione e della conduzione delle attività - sia come collaboratrice nei progetti di altri ricercatori del mio laboratorio. Le attività svolte si sono concentrate sullo studio delle neuroscienze, con particolare attenzione sui cambiamenti morfologici e funzionali delle numerose popolazioni cellulari del plesso coroideo nelle diverse fasi della vita, sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

Per affrontare queste tematiche, ho adottato un approccio multidisciplinare, che comprende tecniche di microscopia elettronica a trasmissione, microscopia confocale, biologia molecolare, biochimica e microscopia a due fotoni. Per rispondere ai seguenti quesiti scientifici di rilevanza biologica, ho fatto ricorso a modelli sperimentali in vitro, ex-vivo e in-vivo.

MODIFICAZIONI MORFOLOGICHE E MITOCONDRIALI NELLE CELLULE EPITELIALI DEL PLESSO COROIDEO MURINO DURANTE L'INVECCHIAMENTO

Il plesso coroideo, una struttura cerebrale intraventricolare composta principalmente da cellule epiteliali, forma una barriera tra sangue e liquido cerebrospinale (CSF). Il plesso coroideo produce e secerne la maggior parte del CSF (60-80%) e, grazie alla sua capacità di regolarne la composizione attraverso diversi trasportatori situati sulla superficie apicale delle cellule epiteliali, svolge un ruolo cruciale nel mantenimento dell'omeostasi cerebrale. La funzionalità del plesso coroideo è ancora argomento di dibattito, ma il suo declino è stato associato al peggioramento di malattie neurodegenerative. Considerando l'impatto che il deterioramento della morfologia e funzionalità del plesso coroideo esercita sull'aggravamento di tali disturbi, l'obiettivo del mio progetto di dottorato è stato di investigare le modificazioni morfologiche correlate all'età nelle cellule epiteliali del plesso coroideo murino. Per rispondere a tale domanda, ho mappato la transizione morfologica delle cellule epiteliali a partire da topi di due mesi fino a topi di due anni di età tramite l'**analisi di immagini ottenute con microscopia elettronica**. Ho identificato modificazioni morfo-funzionali nelle cellule epiteliali del plesso coroideo a partire dagli 8-12 mesi di età, che sono rimaste per lo più stabili fino ai 2 anni. Ho osservato che i fenotipi dell'invecchiamento nelle cellule epiteliali comprendono non solo l'appiattimento cellulare, ma anche una riduzione della lunghezza dei microvilli, un ingrandimento delle invaginazioni basolaterali e l'emergere di tight junctions interrotte. Per cominciare a comprendere se le alterazioni morfologiche osservate possano correlarsi con conseguenze dinamiche e/o funzionali, ho mappato la distribuzione dei principali trasportatori noti per essere localizzati selettivamente nei compartimenti apicali e basali. Inoltre, ho notato che i mitocondri sono abbondanti nel citoplasma delle cellule epiteliali del plesso coroideo, al fine di sostenerne l'intenso fabbisogno metabolico. I mitocondri sono stati infatti tra gli organelli maggiormente colpiti. Ho dimostrato per la prima volta che la morfologia dei mitocondri cambia durante l'età adulta. In particolare, i mitocondri del plesso coroideo sono passati da una forma rotonda a una forma allungata nei topi di 8 mesi rispetto agli animali di 2 mesi. Inoltre, ho indagato le principali proprietà funzionali dei mitocondri combinando l'uso di *gold standard probes* (**MitoTracker**, **TMRM** e **MitoSOX**) e **microscopia a due fotoni su campioni di plesso coroideo ex-vivo**. Tale obiettivo mi ha permesso di imparare a dissezionare il plesso coroideo da topi di varie età e a mantenere gli espianti in uno stato di vitalità e funzionalità ottimali tramite la continua somministrazione di CSF artificiale per l'intera durata dell'esperimento. Per prima cosa, ho dimostrato che la riorganizzazione strutturale dei mitocondri è stata accompagnata da un significativo aumento dei livelli di superossido mitocondriale, suggerendo un possibile danno ossidativo ai mitocondri, un tratto distintivo dell'invecchiamento. Infine, la significativa riduzione dell'accumulo di TMRM nei mitocondri di topi di due anni ha evidenziato una disfunzione del potenziale della membrana mitocondriale, suggerendo indirettamente che la capacità di sintetizzare ATP tramite fosforilazione ossidativa potrebbe essere compromessa a livello basale.

Nel corso del progetto, ho imparato a sezionare cervelli murini utilizzando il criostato, ad eseguire reazioni di immunofluorescenza su tessuti fissati e freschi, e analizzato la quantità di mRNA e proteine di vari



trasportatori (AQP1, GLUT1, NKCC1) tramite qPCR e western blot, rispettivamente.

Ulteriori dati relativi a questo progetto sono parte di un articolo dal titolo **“Morphological and mitochondrial changes in murine choroid plexus epithelial cells during healthy aging”** pubblicato sulla rivista **Fluids Barriers CNS** nel 2023.

ALTERAZIONI FUNZIONALI NELLE CELLULE EPITELIALI DEL PLESSO COROIDEO DURANTE L'INVECCHIAMENTO

Per comprendere se le alterazioni morfologiche osservate possano correlarsi con conseguenze funzionali, ho deciso di indagare l'attività secretoria del plesso coroideo durante l'invecchiamento. È noto che la secrezione nel plesso coroideo è attivata dalla stimolazione del recettore per la serotonina 5-HT_{2C}. Questo recettore è localizzato nel compartimento apicale delle cellule epiteliali, e quindi in diretto contatto con il CSF. La stimolazione diretta con serotonina è in grado di aumentare la capacità secretoria delle cellule epiteliali attivando il recettore 5-HT_{2C}, così incrementando il calcio citoplasmatico. Ho quindi collezionato dati preliminari che confermano la presenza di fluttuazioni di calcio spontanee e indotte dalla serotonina nelle cellule epiteliali del plesso coroideo da topi transgenici knock-in GCamp6, che esprimono un indicatore ultrasensibile che consente la misurazione in tempo reale delle oscillazioni di calcio. In particolare, ho dissezionato campioni di plesso coroideo da topi adulti (2-3 mesi) e anziani (20-24 mesi). Gli espianti sono stati mantenuti in CSF artificiale e le oscillazioni del calcio citoplasmatico sono state visualizzate mediante microscopio a due fotoni. Ho acquisito registrazioni di regioni di particolare interesse da campioni giovani e anziani e ho utilizzato il plugin di ImageJ “Correct 3D drift” per correggere lo spostamento spaziale. Attualmente, sto imparando ad eseguire analisi bioinformatiche per misurare e confrontare diversi parametri, come ampiezza, durata e numero degli eventi di calcio nelle cellule epiteliali del ChP di topi giovani e anziani. Per testare l'ipotesi che il rilascio di calcio intracellulare porti ad un aumento della capacità secretoria delle cellule epiteliali, ho stabilito delle colture primarie ed organo-tipiche ex vivo del plesso coroideo. Ho testato diverse soluzioni e condizioni di incubazione (DMEM e media arricchiti). Per migliorare e standardizzare la funzionalità e la vitalità degli espianti, ho sviluppato un dispositivo in-house che mi consente di mantenere il tessuto costantemente ossigenato, oltre all'uso di CSF artificiale. Per testare la vitalità degli espianti, ho eseguito un saggio di vitalità cellulare e citotossicità (WST-1) dopo l'applicazione di serotonina o di un agonista selettivo del recettore 5-HT_{2C}, WAY-161503. Per determinare la concentrazione totale delle proteine rilasciate, ho utilizzato sia il saggio BCA che la colorazione Coomassie blue, sia in condizioni basali che dopo la stimolazione del recettore 5-HT_{2C}.

Gli esperimenti svolti all'interno di questo progetto mi hanno permesso di affinare le mie competenze in termini di gestione e di manipolazione di piccoli animali da laboratorio, di imparare a stabilire colture primarie ed organo-tipiche di cellule del plesso coroideo, e di familiarizzare con saggi biochimici di varia natura.

ATTIVITÀ PROGETTUALE

Anno	Progetto
2021-2023	<p>Titolo: Morpho-functional alterations in epithelial cells of the choroid plexus during aging.</p> <p>Descrizione: questo progetto mirava a chiarire le alterazioni morfologiche e funzionali nelle cellule epiteliali del plesso coroideo durante l'invecchiamento fisiologico. Il progetto è stato portato avanti nel laboratorio della Dott.ssa Annarita Patrizi presso il Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ, Heidelberg, Germany). Abbiamo dimostrato tramite l'utilizzo di microscopia elettronica che il plesso coroideo subisce trasformazioni morfologiche e funzionali già durante l'età adulta in un modello murino. In particolare, abbiamo indentificato diverse alterazioni morfologiche a carico delle cellule epiteliali del plesso coroideo a partire dagli 8-12 mesi di vita. Queste modificazioni rimangono stabili fino a due anni di età. Allo stesso tempo abbiamo dimostrato alterazioni funzionali dei mitocondri delle cellule epiteliali tramite l'utilizzo della microscopia multifotonica.</p> <p>Questo progetto è stato finanziato dal Dipartimento di Neuroscienze dell'University di Torino</p>



	<p>nell'ambito del mio progetto di dottorato e dalla Chica and Heinz Schaller Foundation (Dott.ssa Annarita Patrizi).</p> <p>Ruolo: Visiting PhD student presso il Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ, Heidelberg, Germany)</p>
2023-2026	<p>Titolo: Il plesso corioideo: Cambiamenti morfologici e funzionali nell'invecchiamento e in modelli di malattia di Alzheimer.</p> <p>Descrizione: questo progetto mira a comprendere il ruolo funzionale del plesso corioideo durante il normale processo di invecchiamento e durante la malattia di Alzheimer, e a correlare i dati ottenuti su modelli murini con campioni umani. In particolare, lo studio propone di: indagare come cambia la capacità secretoria del plesso corioideo, con un'attenzione particolare ai meccanismi di secrezione calcio-dipendente; testare l'ipotesi che la produzione e la secrezione di apolipoproteine (Apo) siano calcio-dipendenti e possano modificarsi durante l'invecchiamento; analizzare la morfologia, la funzionalità e la capacità secretoria del plesso corioideo in un modello murino di malattia di Alzheimer; misurare e confrontare i cambiamenti relativi alle apolipoproteine in campioni di liquido cerebrospinale ottenuto da soggetti sani e da pazienti con morbo di Alzheimer.</p> <p>Ruolo: collaboratrice del progetto sovvenzionato dalla Fondazione CRT (il cui proponente è il Prof. Marco Sassoè Pognetto.).</p>
2024	<p>Titolo: The Choroid Plexus: Morphological and Functional Changes in Aging and Alzheimer's Disease Models.</p> <p>Descrizione: l'obiettivo di questo progetto è caratterizzare il plesso corioideo in un modello murino di Alzheimer (topi APP/PS1) in diverse fasi della malattia. In particolare, il progetto propone di investigare le modificazioni strutturali del plesso corioideo, la presenza di placche di amiloide nelle cellule epiteliali ed endoteliali e di indagare fenotipi infiammatori, con un'attenzione particolare verso i macrofagi residenti nel plesso corioideo.</p> <p>Ruolo: Visiting PhD student presso il Deutsches Krebsforschungszentrum ((DKFZ, Heidelberg, Germany) sotto la supervisione della Dott.ssa Annarita Patrizi, supportata da una borsa Erasmus+ Traineeship.</p>

TITOLARITÀ DI BREVETTI

Brevetto

CONGRESSI, CONVEGNI E SEMINARI

Data	Titolo	Sede
21/03/2024	Invited seminar "Dynamic changes in choroid plexus epithelial cells: from development to aging".	Teodor Kocher Institute (TKI), Berna, Svizzera
9-11/11/2024	Poster "Sex-specific activation of brain barrier resident macrophage-like cells in APP/PS1 mice".	BraYN conference,



		Verona, Italia
25-29/06/2024	Poster "Choroid plexus carry nodal-like cilia that undergo axoneme regression from early adult stage". FENS conference.	Federation of European Neuroscience Societies (FENS) Forum, Vienna, Austria
14-17/09/2023	Poster "Morphological and mitochondrial changes in murine choroid plexus epithelial cells during healthy aging". SINS conference.	20th National Congress of the Italian Society for Neuroscience (SINS), Torino, Italia
14/09/2023	Poster "Morpho-functional alterations in epithelial cells of the choroid plexus during aging". 14th September 2023, Torino, Italy. Poster presentation;	National meeting of PhD Students in Neuroscience, Torino, Italy.
14/06/2023	Invited seminar "Morphological and mitochondrial changes in murine choroid plexus epithelial cells during healthy aging".	Interdisciplinary Center for neuroscience (IZN), Heidelberg, Germania
3-5/05/2023	Poster "Morphological and mitochondrial changes in murine choroid plexus epithelial cells during healthy aging". Regional FENS conference.	Federation of European Neuroscience Societies Forum 2023 (FENS) Regional meeting Algarve, Portogallo
9-13/07/2022	Poster "The atypical cilia of choroid plexus through developmental lenses.". FENS conference.	Federation of European Neuroscience Societies Forum 2022 (FENS), Paris, France
11/06/2021	Poster "Morpho-functional alterations in epithelial cells of the choroid plexus during aging". FENS conference.	National Meeting of PhD Students in Neuroscience (SINS), Brescia, Italy
7-8/11/2020	Poster "Characterization of peripheral alterations in a murine model of spinal muscular atrophy: a focus on skeletal muscles and spleen".	MOTOR NEURON DISEASES, Understanding the pathogenic mechanisms to



		develop therapies. Virtual Conference conference
--	--	--

PUBBLICAZIONI

Libri
-

Articoli su riviste
Scarpetta, V. ; Bodaleo, F.; Salio, C.; Agarwal, A.; Sassoè, M.; Patrizi, A. Morphological and mitochondrial changes in murine choroid plexus epithelial cells during healthy aging. <i>Fluids Barriers CNS</i> (2023). https://doi.org/10.1186/s12987-023-00420-9
Ho K.; Candat A.*; Scarpetta V.* ; Faucourt M.*; Weill S.; Salio C.; D'Este E.; Meschkat M.; Wurm C.; Kneussel M.; Janke C.; Magiera M.; Genovesio A.; Meunier A.; Sassoè M.; Brill M.; Spassky N.; Patrizi A. Choroid plexus carry nodal-like cilia that undergo axoneme regression from early adult stage. <i>Developmental Cell</i> (2023). https://doi.org/10.1016/j.devcel.2023.10.003
Scarpetta V. ; Ho K.; Trapp, M.; Patrizi A. Choroid plexus dynamics: unveiling the intricacies of brain communication. Invited review paper in <i>Current Opinion in Neurobiology, Cellular Neuroscience</i> . Under revision.
Landsberg F.*; Vogel F.*; Scarpetta V.* ; Trapp M.; Wüst C.; Thomas C.; Hasselblatt M.; Schlicker L.; Schulze A.; Patrizi A. Myc-overexpressed murine models of choroid plexus papilloma and carcinoma exhibit abnormal neurodevelopmental behaviors and lipid compositions. In preparation.

Atti di convegni
-

ALTRE INFORMAZIONI

Competenze specifiche: <ul style="list-style-type: none">- Lavoro in vivo con roditori: manipolazione di piccoli animali da laboratorio; procedure di base per la cura degli animali (iniezioni, prelievi di sangue, somministrazione di anestetici); perfusione cardiaca; prelievo di CSF dalla cisterna magna; dissezione di aree cerebrali ed espanto organi e muscoli; test comportamentali; gestione della colonia.- Biologia molecolare: estrazione di acidi nucleici da tessuti cerebrali di roditore; analisi di DNA tramite PCR; analisi di RNA mediante quantitative Real Time PCR (qPCR); separazione elettroforetica di acidi nucleici su gel d'agarosio.- Biologia cellulare: preparazione di colture primarie di cellule epiteliali del plesso coroideo (CPEC), preparazione di colture primarie di neuroni corticali, saggi metabolici per studiare la vitalità cellulare (MTT, WST-1), colture organo-tipiche ex-vivo di plesso coroideo, conoscenza di base di Flow cytometry e FACS sorting.- Biochimica: estrazione di proteine da tessuti cerebrali murini; dosaggio delle proteine; analisi di proteine mediante western blot; immunocitochimica ed immunoistochimica fluorescenti.
--



- **Microscopia:** microscopia ottica, a fluorescenza e confocale; esperienza nell'acquisizione e nell'analisi di esperimenti di immunoistochimica e morfologia di cellule immunitarie circolanti e residenti; live imaging ex-vivo ed in vitro di mitocondri con microscopia confocale e a due fotoni; utilizzo di microscopia in super risoluzione (AiryScan).
- **Competenze informatiche:** utilizzo professionale del pacchetto office (Word, PowerPoint, Excel)
- **Analisi di dati:** elaborazione ed analisi dei dati con ImageJ, GraphPad Prism, Neurolucida, Inkscape

Attività di public engagement quali:

- Organizzazione e partecipazione del workshop "How to write a grant" in qualità di rappresentante degli studenti iscritti al corso di Dottorato in Neuroscienze (13-14 giugno 2024);
- Membro della commissione organizzativa del "Laboratorio della Ricerca" per l'evento UNIGHT (Torino, 28 Settembre 2024);
- Membro della commissione organizzativa per lo stand "Accendi il cervello nella Play Area per l'evento UNIGHT (Torino, 30 Settembre 2023).

Rappresentante degli studenti iscritti al corso di Dottorato in Neuroscienze presso l'Università degli studi di Torino (ottobre 2020 - dicembre 2024)

Esperienza come moderatrice per le Progress in Cancer Research (PiCR) lecture series durante il periodo settembre 2023 - dicembre 2023 presso il DKFZ.

Le dichiarazioni rese nel presente curriculum sono da ritenersi rilasciate ai sensi degli artt. 46 e 47 del DPR n. 445/2000.

Il presente curriculum, non contiene dati sensibili e dati giudiziari di cui all'art. 4, comma 1, lettere d) ed e) del D.Lgs. 30.6.2003 n. 196.

RICORDIAMO che i curricula **SARANNO RESI PUBBLICI sul sito di Ateneo** e pertanto si prega di non inserire dati sensibili e personali. Il presente modello è già precostruito per soddisfare la necessità di pubblicazione senza dati sensibili.

Si prega pertanto di **NON FIRMARE** il presente modello.

Luogo e data: Torino, 20/11/2024