



*Anno di fondazione 1824*

## **MicroRNA signature changes in human ovarian follicle in relation to reproductive agings**

Rosalia Battaglia [1]

[1] Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, University of Catania

### **Summary**

Maternal age is one of the main factors limiting reproductive success. After 30 years, it is well documented that not only the quantity, but also the quality, of female gametes progressively declines, as indicated by decreased fertilization rates, reduced embryo quality and an increase in miscarriages due to aneuploidy. Although several studies on oocyte and follicular somatic cells have shown transcriptome and proteome modifications with maternal aging, to date, the molecular mechanisms underlying the reproductive decline in females are poorly understood. Recently, microRNAs (miRNAs), a class of small non-coding RNAs known to modulate gene expression post-transcriptionally, have drawn attention for their prominent role in a wide array of human diseases. Moreover, the discovery that miRNAs not only act within cells, but also can be released by cells into the extracellular environment, through membrane-bound nanovesicles, termed exosomes, facilitating intercellular communication and providing indicative information associated with physiological and pathological conditions, has particularly interested the scientific community. Even if most studies concern cancer, miRNAs are becoming, moreover, a topic of considerable interest also in reproductive biology. Selecting the best oocyte, fully competent, represents one of the major aims of the specialists in this field. This research, hence, has aimed at evaluating the impact of maternal age on miRNA expression profiles in the human ovarian follicle and characterizing the molecular pathways significantly affected by female aging, identifying their regulatory miRNAs. Deregulation of multiple miRNAs occurs with female reproductive aging leading to altered expression of target mRNAs involved in basic cellular function, such as chromosome organization, response to stress, apoptosis, chromatin modification and remodelling, response to oxygen-containing compounds, cell aging, cellular senescence and signal transduction in response to DNA damage, that may be related to a lower oocyte quality. A better understanding of regulatory mechanisms of miRNAs in reproductive aging will help us to clarify the complex network of epigenetic modifications, possibly identify new molecular markers of oocyte quality in assisted reproductive technology, new therapeutic targets for fertility preservation and design innovative strategies to improve pregnancy outcome.

### **Riassunto**

L'età della donna è uno dei principali fattori limitanti il successo riproduttivo. Dopo i 30 anni, è ben documentato che non solo la quantità, ma anche la qualità, dei gameti femminili diminuisce progressivamente, come evidenziato dalla riduzione dei tassi di fecondazione, dalla riduzione della qualità embrionaria e dall'aumento di abortività in relazione all'aumento di incidenza di aneuploidie. Sebbene diversi studi su ovociti e cellule somatiche follicolari abbiano mostrato modificazioni

del trascrittoma e del proteoma con l'invecchiamento materno, ad oggi i meccanismi molecolari alla base del declino riproduttivo femminile sono scarsamente compresi. Recentemente, i microRNA (miRNA), una classe di piccoli RNA non codificanti, nota per modulare l'espressione genica a livello post-trascrizionale, ha attirato l'attenzione per il ruolo di primo piano in un ampio spettro di malattie umane. Inoltre, la scoperta che i miRNA agiscono non solo all'interno delle cellule, e che quindi possono anche essere secreti nell'ambiente extracellulare, attraverso nanovesicole delimitate da membrana, chiamate esosomi, facilitando la comunicazione intercellulare, e che possono essere utili indicatori di condizioni fisiologiche e patologiche dell'organismo, ha particolarmente interessato la comunità scientifica. Sebbene gran parte degli studi sui miRNA riguardi il loro coinvolgimento nel cancro, queste molecole di RNA non codificante stanno diventando, inoltre, oggetto di studio anche nel campo della biologia della riproduzione. La selezione dell'ovocita migliore, pienamente competente, rappresenta uno dei principali obiettivi degli specialisti in questo campo. L'attività di ricerca trattata in questo studio, quindi, ha mirato a valutare l'impatto dell'età materna sui profili di espressione dei miRNA nel follicolo ovarico umano e a caratterizzare le vie molecolari significativamente influenzate dall'invecchiamento riproduttivo femminile. La deregolazione di diverse classi di miRNA e la conseguente alterazione di specifici mRNA bersaglio, coinvolti in funzioni cellulari fondamentali, come l'organizzazione cromosomica, la risposta allo stress, l'apoptosi, la modifica e il rimodellamento della cromatina, la risposta ai composti contenenti ossigeno, l'invecchiamento cellulare, la senescenza cellulare e la trasduzione del segnale in risposta al danno al DNA, che possono essere correlati ad una ridotta qualità ovocitaria, sono state osservate con l'invecchiamento riproduttivo femminile. Una migliore comprensione dei meccanismi regolatori dei miRNA nell'invecchiamento riproduttivo ci aiuterà a chiarire la complessa network di modificazioni epigenetiche associate, eventualmente identificare nuovi marcatori molecolari di qualità degli ovociti nello sviluppo delle tecnologie di procreazione assistita, identificare nuovi *target* terapeutici per la preservazione della fertilità e progettare strategie innovative per migliorare l'*outcome* di gravidanza.

## **Integral operators in anisotropic Morrey spaces and their applications**

Andrea Scapellato [1]

[1] Dipartimento di Matematica e Informatica, Università di Catania

### **Summary**

Morrey spaces have been defined in 1938 by the American mathematician Charles Bradfield Morrey Jr. (1907-1984) and it turned out that they are useful in the study of local properties of solutions to elliptic partial differential equations. Since the end of the 20<sup>th</sup> century, many researchers began to study generalized Morrey spaces examining interpolation problems, problems related to the boundedness of integral operators and studying several applications to the theory of the regularity of solutions to partial differential equations. Precisely, A. Scapellato defined new function spaces with anisotropic nature, called Morrey spaces with mixed norm (Mixed Morrey spaces), studied the boundedness of a wide variety of integral operators in the framework of these spaces (Hardy-Littlewood operator and its variants, singular integral operators, fractional integral operators) and contributed to the study of the regularity of solutions to parabolic partial differential equations with discontinuous coefficients. It is believed that Morrey spaces with mixed norm can be extensively used in the field of partial differential equations of the Applied Sciences because they allow to take into account of the variations, in both space and time, of the coefficients of the differential

operators and the source terms that appear in the differential models that are being studied today.

### **Riassunto**

Gli spazi di Morrey sono stati definiti nel 1938 dal matematico statunitense Charles Bradfield Morrey Jr. (1907-1984), rivelandosi parecchio utili nello studio di proprietà locali delle soluzioni di equazioni alle derivate parziali di tipo ellittico. A partire dalla fine del XX secolo, molti ricercatori hanno iniziato a studiare spazi di Morrey sempre più generali esaminando problemi di interpolazione, questioni legate alla limitatezza di operatori integrali e studiando molteplici applicazioni alla teoria della regolarità delle soluzioni di equazioni differenziali alle derivate parziali. In particolare, A. Scapellato ha definito nuovi spazi funzionali di natura anisotropa, denominati *spazi di Morrey con norma mista* (Mixed Morrey spaces), ha studiato la limitatezza di svariati operatori integrali nel contesto di tali spazi (operatore di Hardy-Littlewood e sue varianti, operatori integrali singolari, operatori integrali frazionari) e ha fornito dei contributi allo studio della regolarità di soluzioni di equazioni differenziali paraboliche con coefficienti discontinui. Si ritiene che gli spazi di Morrey con norma mista possano essere largamente utilizzati nel campo delle equazioni differenziali delle Scienze Applicate dal momento che essi consentono di tener conto delle variazioni, sia nello spazio che nel tempo, dei coefficienti degli operatori differenziali e dei termini sorgente che intervengono nei modelli differenziali che oggi sono oggetto di studio.

## **Hybrid system of systems control: the TOKAMAK scenario**

Claudia Corradino [1]

[1] Dottore di Ricerca in Ingegneria dei Sistemi ed Informatica, Università di Catania

### **Summary**

The basic concept underlying the System-of-Systems (SoS) is that of a large-scale integration of many independent, self-contained systems having the common aim of satisfying a global need. Under this perspective, lots of systems of systems can be found in several fields where a common final goal drives systems towards a final SoS state. In nuclear fusion research area, several examples of SoS applications can be made, starting from the integration of all the constituents of the tokamak machines which work together to achieve a sustained nuclear fusion reaction, to the circuits made of active analogue components mimicking plasma behavior, to the neural networks made of connected units working together in order to predict plasma variables behavior. In this work, investigation of several systems of systems relevant in tokamak scenario is performed and interesting results enhancing the machine capabilities provided. In particular, a System of Systems (SoS) approach has been used to mitigate plasma disruption, thus enhancing TOKAMAK performance. During the first stage, spatio-temporal instabilities leading to plasma disruption typically present at Joint European Tokamak (JET) have been modelled adopting a SoS approach. During the second stage, a predictive model of the limiter adopted in Frascati Tokamak Upgrade (FTU) enhancing FTU performance. The SoS explored in the TOKAMAK scenario has allowed to produce interesting results for the analysis and the enhancement of the machine performance. From one hand, plasma instabilities models of the Edge Localized Modes (ELMs) have been analogically designed and refined overcoming the known limits of purely physics-based models; furthermore, the ELMs lumped parameter model has been spatially extended by mean of a Reaction-Diffusion Cellular Nonlinear Network to describe filaments formation occurring during ELMs manifestation.

From the other hand, a data-driven predictive model has been designed by mean of supervised learning techniques such as neural networks to prevent limiter performance degradation that may lead to plasma disruption.

### **Riassunto**

Con il termine System of Systems (SoS) si fa riferimento all' integrazione di diverse unità funzionali indipendenti, i.e. sistemi auto-consistenti, che hanno un obiettivo comune da perseguire per soddisfare un bisogno globale. Sotto quest'ottica, appare evidente che i SoS operano in diverse applicazioni, dai circuiti composti da componenti analogici che modellizzano il comportamento delle variabili di interesse, alle reti neurali composte da unità connesse che lavorano insieme per effettuare una predizione dell'evoluzione del sistema studiato. Nel campo della fusione nucleare, si può pensare a diversi esempi di SoS, primo fra tutti, l'integrazione delle componenti costituenti della macchina TOKAMAK che lavorano insieme per il raggiungimento di una reazione di fusione nucleare sostenuta. In questo lavoro, l'approccio SoS è stato usato per affrontare alcuni degli aspetti rilevanti nelle macchine TOKAMAK. In particolare, in una prima fase, sono state modellizzate le instabilità spatio-temporali presenti nel Joint European Tokamak (JET) di Culham, come risultato dell'azione complessiva di SoS. In una seconda fase, sono stati analizzati gli effetti che hanno le anomalie termiche prodotte dalle instabilità del plasma sulla superficie del limiter adottato al Frascati Tokamak Upgrade (FTU) di Frascati, usando tecniche di supervised learning basate su SoS, come le reti neurali, per la predizione dell'evoluzione termica. I diversi SoS esplorati, rilevanti nello scenario TOKAMAK, hanno permesso di produrre risultati interessanti per l'analisi ed il miglioramento delle performance della macchina. In particolare, da un lato si è raffinato il modello fisico ideale delle instabilità del plasma definite "Edge Localized Modes" estendendo inoltre spazialmente il modello particellare attraverso una Reaction Diffusion Cellular Nonlinear Network, dall'altro si è identificato un modello data-driven per la predizione della distribuzione termica sulla superficie del materiale a contatto con i fenomeni di instabilità.