

**SELEZIONE PUBBLICA PER IL CONFERIMENTO DI N. 1 ASSEGNO DI RICERCA PER LO  
SVOLGIMENTO DI ATTIVITA' DI RICERCA PRESSO IL DIPARTIMENTO DI SCIENZE  
INDETTA CON D.R. n. 374 del 27 ottobre 2020  
VERBALE N. 3**

Il giorno 21 del mese di Gennaio dell'anno duemilaventuno alle ore 9.00, si riunisce, per via Telematica piattaforma di Ateno, [https:// meet.google.com/nnt-snro-emf](https://meet.google.com/nnt-snro-emf), la Commissione Giudicatrice per l'espletamento della procedura selettiva per il conferimento di n. 1 assegno di ricerca per lo svolgimento di attività di ricerca sul tema **“Effetti delle correnti mediate dal potassio sulla neuroinfiammazione”** presso il Dipartimento di Scienze, indetta con D.R. . n. 374 del 27 ottobre 2020, per procedere alla determinazione dei criteri e delle modalità di valutazione dei titoli e del colloquio.

Sono presenti, in qualità di componenti della Commissione, nominata con D.R. n.431 del 16 Dicembre 2020, i sigg.

Dott. Michele MANFRA	Presidente
Prof. Carmela SATURNINO	Componente
Dott. Antonio VASSALLO	Segretario

Preliminarmente, la Commissione, ai sensi dell'art. 6 del bando per l'indizione della procedura selettiva, ha reso pubblico sul portale UNIBAS al link [Università degli Studi della Basilicata – RICERCA E RELAZIONI INTERNAZIONALI \(unibas.it\)](http://www.unibas.it) tutti gli atti della procedura fino al verbale n.2 , nonché le comunicazioni intercorse che hanno dato luogo alla rinuncia dei termini di 20 gg per lo svolgimento del colloquio orale, consentendo di svolgere lo stesso in data odierna.

La Commissione, quindi, ai sensi dell'art. 12 del D.P.R. n. 693 del 30 ottobre 1996, prima di cominciare il colloquio, determina i quesiti da porre al candidato sulle materie di cui agli artt. 1 e 10 del bando di indizione della procedura selettiva. Vista la modalità telematica con la quale si svolge il colloquio, i quesiti, concordati tra i commissari, vengono numerati progressivamente in due gruppi 2 di tre domande (allegato n. 2 al presente verbale) unitamente ai relativi stralci di articoli in lingua inglese. Il candidato sarà invitato a scegliere un numero da 1 a 2 e la Commissione porrà i quesiti corrispondenti. Durante il colloquio, la Commissione verificherà anche la capacità del candidato di trattare gli argomenti nella lingua straniera indicata sottoponendogli il testo relativo allo stesso numero del quesito estratto.

Il Presidente ricorda alla Commissione che al colloquio sono riservati massimo 30 punti e che lo stesso si intende superato se il candidato riporta almeno 24/30.

Alle ore 9.20 la Commissione sospende i lavori e si aggiorna alle ore 9.30.

Alle ore 9.30 la Commissione attiva il collegamento telematico con il candidato, come da comunicazione inviata in precedenza (trasmessi e visibili sul portale UNIBAS al link [Università degli Studi della Basilicata –RICERCA E RELAZIONI INTERNAZIONALI \(unibas.it\)](http://www.unibas.it)).

È presente il candidato:

**Dott. Alfredo PROCINO**

Il candidato dott. Alfredo PROCINO, identificato tramite il documento di identità allegato 1, sceglie il gruppo n. (1) uno riportante i seguenti quesiti:(Allegato 2)

- ✓ Coinvolgimento dei canali Kv7 nella neuroinfiammazione
- ✓ Individuazione di molecole dello stato di vulnerabilità o resistenza ai processi neuroinfiammatori e ossidativi
- ✓ Effetti fisiologici dei canali del potassio Kv7

La Commissione mostra al candidato (condividendo lo schermo), anche gli altri quesiti.

Nel corso del colloquio, il candidato dimostra ottima padronanza degli argomenti relativi ai quesiti postigli, inoltre legge e traduce l'articolo scientifico dimostrando un'adeguata conoscenza della lingua inglese.

Al termine del colloquio, interrotto il collegamento con l'interessato ed eventuali testimoni, la Commissione, dopo ampia ed approfondita discussione e con decisione unanime, attribuisce, per il colloquio al dott. Alfredo PROCINO punti 28/30. Il colloquio si intende superato poiché, come previsto dall'art.9 del Bando, il candidato ha riportato un punteggio superiore a 24/30.

Concluso il colloquio, la Commissione redige l'elenco dei candidati esaminati, con l'indicazione del voto riportato da ciascuno di essi (allegato n. 3 al presente verbale) e chiede al Presidente di darne notizia per le vie brevi al candidato e di inviarlo, in uno con questo verbale, all'Ufficio di riferimento, per quanto di competenza. La Commissione dà atto che la prova di cui trattasi si è svolta secondo la normativa in vigore e che nessun incidente ne ha turbato il regolare svolgimento.

Sulla base del punteggio assegnato in sede di valutazione dei titoli e del punteggio assegnato per il colloquio, la Commissione stila la seguente graduatoria:

:

<b>CANDIDATO</b>	<b>Valutazione titoli</b>	<b>Colloquio</b>	<b>Totale punteggio</b>
Dott. Alfredo PROCINO	62/70	28/30	90/100

La Commissione, infine, trasmette tutta la documentazione e i verbali al Rettore per i successivi adempimenti.

Alle ore 10,30 il Presidente dichiara sciolta la seduta.

Letto, confermato e sottoscritto, in uno con gli Allegati n. 1, 2, 3 .

La Commissione

Il Presidente



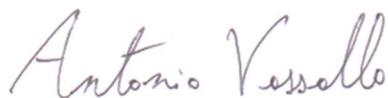
(Dott. M.MANFRA)

Il Componente



(Prof.ssa C.SATURNINO)

Il Segretario



(Dott. A. VASSALLO)

## Allegato 1

### Documento di riconoscimento del Candidato

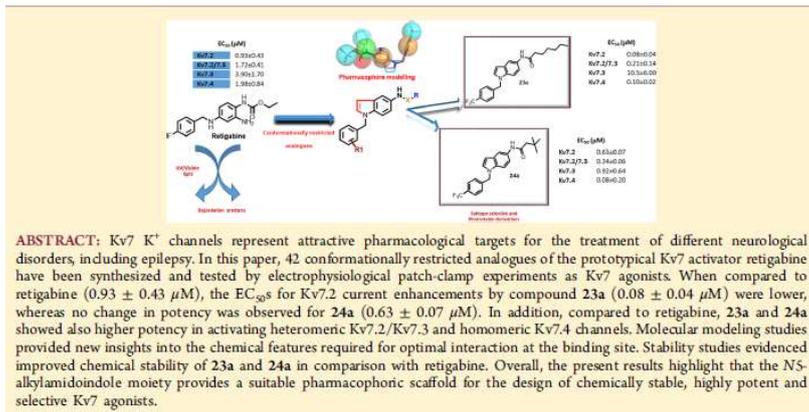


## Allegato 2 Quesiti

### Prova orale – Terna di domande n.1

- ✓ Coinvolgimento dei canali Kv7 nella neuroinfiammazione
- ✓ Individuazione di molecole dello stato di vulnerabilità o resistenza ai processi neuroinfiammatori e ossidativi
- ✓ Effetti fisiologici dei canali del potassio Kv7

## Prova di conoscenza lingua Inglese tratto da un articolo



## INTRODUCTION

Epilepsy is one of the most common neurological disorders affecting approximately 1% of the worldwide population. Although several classes of antiepileptic drugs are available for clinical use, about one third of patients do not benefit from currently available medications; thus, drugs with novel mechanisms of actions might significantly reduce this figure.<sup>1</sup>

**ABSTRACT:** Kv7 K<sup>+</sup> channels represent attractive pharmacological targets for the treatment of different neurological disorders, including epilepsy. In this paper, 42 conformationally restricted analogues of the prototypical Kv7 activator retigabine have been synthesized and tested by electrophysiological patch-clamp experiments as Kv7 agonists. When compared to retigabine (0.93 ± 0.43 μM), the EC<sub>50</sub>s for Kv7.2 current enhancements by compound 23a (0.08 ± 0.04 μM) were lower, whereas no change in potency was observed for 24a (0.63 ± 0.07 μM). In addition, compared to retigabine, 23a and 24a showed also higher potency in activating heteromeric Kv7.2/Kv7.3 and homomeric Kv7.4 channels. Molecular modeling studies provided new insights into the chemical features required for optimal interaction at the binding site. Stability studies evidenced improved chemical stability of 23a and 24a in comparison with retigabine. Overall, the present results highlight that the N5-alkylamidoindole moiety provides a suitable pharmacophoric scaffold for the design of chemically stable, highly potent and selective Kv7 agonists.

heteromeric channels composed of Kv7.2 and Kv7.3 subunits are thought to underlie a K<sup>+</sup> current, named M-current (I<sub>M</sub>), whose activation reduces neuronal excitability by driving the membrane potential to values close to the equilibrium potential for K<sup>+</sup> ions, thus limiting repetitive firing and causing spike frequency adaptation. The critical role exerted by I<sub>M</sub> in controlling neuronal excitability is also highlighted by the observation that mutations in the genes encoding for Kv7.2 and Kv7.3 are responsible for a wide spectrum of epileptic diseases ranging from benign familial neonatal seizures to severe epileptic encephalopathies and that drugs acting as Kv7 activators are potent anticonvulsants in humans.<sup>3</sup> Retigabine (RET) is the prototype Kv7 activator, recognizing a hydrophobic pocket located in the pore domain;<sup>3</sup> within this cavity, H-bond interactions are established between the carbamate group of RET and a tryptophan residue in the channel pore (W236 in Kv7.2, W265 in Kv7.3).<sup>3</sup> RET has been approved as an add-on treatment for drug-resistant partial onset seizures with or without secondary generalization in people aged 18 or older and has been on the market since 2011; however, because of a low

years, leading to its discontinuation in 2017. Several drawbacks are likely responsible for the limited clinical efficacy of RET which can be summarized as follows: (a) poor selectivity for Kv7 subtypes. Indeed, activation of Kv7.4/5 channels expressed in genitourinary smooth muscle cells seems responsible for one of the most frequently reported side effect, namely, urinary retention; (b) short half-life. RET is metabolized by phase-II enzymes (acetylation and N-glucuronidation), with little involvement of the cytochrome P450 system. Consequently, RET has fast clearance kinetics (t<sub>1/2</sub> ≈ 6–8 h) and requires dosing three times a day;<sup>6</sup> (c) poor brain penetration. Because of its limited lipophilicity (log P = 3.08), the brain–plasma concentration ratio of RET is rather low, thus requiring posological schemes at relatively high doses;<sup>7</sup> and (d) chemical instability. One of the main clinical concern over RET is its tendency to cause retinal and mucocutaneous blue-gray discoloration;<sup>8</sup> although the mechanism for this toxic effect remains poorly understood, one hypothesis is that light exposure may cause photodegradation and oxidation of RET's aniline ring, which may lead to dimer formation, partly in conjunction

## Prova orale – Terna di domande n.2

- ✓ La neuroinfiammazione e lo stress ossidativo.
- ✓ Metodi biochimici di valutazione dei modulatori dei Kv7
- ✓ Ruolo delle Anidrasi Carboniche del SNC e regolazioni del microambiente dei Kv7

## Prova di conoscenza lingua Inglese tratto da un articolo

### The Kv7 Channel and Cardiovascular Risk Factors

Andreas L. Fosmo<sup>1\*</sup> and Øyvind B. Skraastad<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Division of Physiology, Department of Molecular Medicine, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Oslo, Norway

Potassium channels play a pivotal role in the regulation of excitability in cells such as neurons, cardiac myocytes, and vascular smooth muscle cells. The KCNQ (Kv7) family of voltage-activated K<sup>+</sup> channels hyperpolarizes the cell and stabilizes the membrane potential. Here, we outline how Kv7 channel activity may contribute to the development of the cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes, and obesity. Questions and hypotheses regarding previous and future research have been raised. Alterations in the Kv7 channel may contribute to the development of cardiovascular disease (CVD). Pharmacological modification of Kv7 channels may represent a possible treatment for CVD in the future.

**Keywords:** Kv7, M-current, KCNQ, cardiovascular disease, hypertension, diabetes, obesity, perivascular adipose tissue

#### OPEN ACCESS

##### Edited by:

Pietro Ercole Lazzarini,  
University of Siena, Italy

##### Reviewed by:

Yongqin Sarah Qiu,  
New York Methodist Hospital,  
United States  
Ian A. Greenwood,  
St George's, University of London,  
United Kingdom

##### \*Correspondence:

Andreas L. Fosmo  
afosmo@gmail.com;  
Øyvind B. Skraastad  
oyvind.skraastad@gmail.com

<sup>†</sup>These authors contributed  
equally to this work.

##### Specialty section:

This article was submitted to General  
Cardiovascular Medicine,  
a section of the journal  
Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 27 September 2017

Accepted: 01 November 2017

Published: 06 December 2017

##### Citation:

Fosmo AL and Skraastad OB (2017) The Kv7 Channel and Cardiovascular Risk Factors. *Front. Cardiovasc. Med.* 4:75. doi: 10.3389/fcvm.2017.00075

#### INTRODUCTION

In this review, we focus on the family of the Kv7 channel encoded by the KCNQ genes and explore their possible role in cardiovascular disease (CVD) and the risk factors hypertension (HT), obesity and diabetes.

With more than 78 members, the voltage-dependent potassium channels (Kv) are the largest contributor to the superfamily of voltage-dependent ion channels in humans. These channels are encoded by 40 genes and are divided into 12 subfamilies (1). The Kv channels found in mammals share the same structural property, with tetramers of  $\alpha$  subunits. Each of these subunits consists of six transmembrane  $\alpha$ -helical structures (S1–S6), with an intracellular localization of both the NH<sub>2</sub> and COOH termini. The regions S1–S4 constitute the voltage-sensing domain, whereas S5–S6 forms the ion-selective pore. The S4 domain contains four to six positively charged arginines. This charge moves in response to changes in the membrane voltage, in that manner determining the open or closed state of the channel (1–3) (Figure 1).

The Kv7 family has important functions in various tissues throughout the body. As a response to depolarization, these ion channels function as a conductor of K<sup>+</sup> through the hydrophobic plasma membrane. The chemical gradient of K<sup>+</sup> is the driving force, which leads to an outward directed current with subsequent hyperpolarization and stabilization of the membrane potential (4). Due to this action, Kv7 channels have a central role in regulating the excitability of neurons, smooth muscle cells, and cardiomyocytes (1).

The Kv7 family comprises five  $\alpha$  subunits, Kv7.1–5, encoded by the genes KCNQ1–5 (5). The  $\alpha$ -subunits are arranged as homomers or heteromers (6), each having a characteristic tissue distribution and function (4).

#### Regulatory Molecules and Proteins

To function properly, Kv channels depend on endogenous ancillary proteins, which can be separated into cytosolic and transmembrane subunits (4). The transmembrane proteins, called  $\beta$ -subunits, are

### Allegato 3 elenco dei candidati con valutazione complessiva

CANDIDATO	Valutazione titoli	Colloquio	Totale punteggio
Dott. Alfredo PROCINO	62/70	28/30	90/100

Il presente verbale consta di fogli n.6