

SELEZIONE PUBBLICA N. 2025N1, PER TITOLI ED ESAMI, PER L'ASSUNZIONE A TEMPO INDETERMINATO E PIENO DI N. 1 PERSONA NELL'AREA DEI FUNZIONARI, SETTORE "SCIENTIFICO-TECNOLOGICO", PRESSO L'UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA - TECNICO DI LABORATORIO DI BIOLOGIA CELLULARE, MOLECOLARE E BIOINFORMATICO.

QUESITI COLLOQUIO

ELENCO n. 1

1. Indicare almeno un paio di contaminanti antropogenici e/o di origine naturale, il loro principale meccanismo di tossicità molecolare e/o la loro eventuale rilevanza in ambito *One Health*.
2. Quali sono le differenze quali-quantitative tra le linee cellulari stabilizzate epatiche (criopreservate e non), le colture primarie di epatociti (criopreservati e non), e gli organoidi? Dopodiché, descrivere l'approccio metodologico per uno studio di metabolismo *in vitro* volto a chiarire gli effetti a livello trascrizionale e post-trascrizionale di uno xenobiotico.
3. Modalità e scopo della creazione di "Grafici" nel software applicativo Excel.

BRANO PER LA VALUTAZIONE DELLA CONOSCENZA DELLA LINGUA INGLESE

Da Yu *et al.*, *Environmental Pollution*, **371**, 125941, 2025, mod.

Epigenetic changes in zebrafish after exposure to atrazine (ATZ)

Research has consistently demonstrated that zebrafish, a widely recognized model due to its genetic and developmental parallels with humans, exhibit a spectrum of epigenetic alterations when exposed to the pervasive environmental disruptor ATZ. These alterations encompass a variety of mechanisms, including the non-competitive inhibition of DNMT, mutations in microRNAs (miRNAs), covalent modification of histones, and non-enzyme covalent binding. Such epigenetic shifts are pivotal for understanding the broader implications of ATZ on endocrine-related diseases. Even in zebrafish, DNA methylation is a fundamental epigenetic mechanism orchestrated by a family of enzymes known as DNA methyl transferases (DNMTs). Among DNMT enzymes homologous to mammals, DNMT1 is particularly notable for its role in methylating DNA and maintaining these methylation patterns throughout the organism's life cycle. This maintenance is crucial for gene regulation, cell differentiation, and genomic stability. The Bromo Adjacent Homology (BAH) domain of DNMT1, containing about 120–140 amino acid residues, is involved in processes that are vital for the proper functioning of DNMT1 in maintaining the epigenetic landscape and ensuring the correct expression of genes.

ELENCO n. 2

1. Siete chiamati ad approntare uno studio di tossicodinamica *in vitro* volto ad ottenere la curva dose-risposta di uno xenobiotico con tropismo per l'apparato genitale e presumibilmente agente come distruttore endocrino. Descrivere il razionale scientifico, i relativi materiali e metodi ed i risultati eventualmente ottenibili al termine dell'esperimento.
2. In ambito tossicologico, che rilevanza biologica assumono gli studi di correlazione? Fare un esempio citando alcuni xenobiotici di rilevante interesse il cui comportamento tossicocinetico o tossicodinamico possono giustificare quanto precedentemente descritto.
3. Illustrare i principali scopi del software applicativo Power Point.

BRANO PER LA VALUTAZIONE DELLA conoscenza della lingua inglese

Da Vogel *et al.*, Redox Biology, **34**, 101530, 2020, mod.

Aryl hydrocarbon receptor (AHR) mediated antioxidant response and interaction with Nuclear Receptor Factor 2 (NRF2)

In contrast to AHR-dependent and cytochrome P450 1A (CYP1A)-mediated production of intracellular ROS, AHR also regulates the expression of genes involved in antioxidant responses. Besides AHR signaling, NRF2 is another important transcription factor regulating genes that are critically involved in the metabolism of xenobiotics as well as endogenous compounds. Even though AHR and NRF2 are clearly separated signaling pathways, a cross-regulation between these two transcription factor exists, thus suggesting an integrated response to environmental stressors. NRF2 is bound to the Kelch-like ECH-associated protein (KEAP1) in the cytoplasm and is activated by stress signals, like electrophilic molecules or free radicals. After dissociation of KEAP1, NRF2 binds to antioxidant response elements (AREs) inducing antioxidative enzymes, such as heme oxygenase-1, diaphorase (NQO1), superoxide dismutase (SOD), and catalase. The promoter region of NQO1 and SOD contain xenobiotic response elements as well as AHR response elements and are regulated by NRF2 and AHR signalling pathways, respectively. Besides generation of ROS via CYP1A1, other mechanisms may contribute to AHR-mediated induction of NRF2-regulated genes.

ELENCO n. 3

1. Definire in termini generici che cosa è la tossicodinamica e in che cosa si differenzia dalla tossicocinetica; dopodiché, descrivere la tossicodinamica di uno xenobiotico di particolare interesse per la tossicologia ambientale, alimentare e/o l'ecotossicologia.
2. Quali sono le principali metodologie in uso per la valutazione dell'espressione delle proteine? Descriverne sommariamente le caratteristiche e le relative limitazioni. Dopodiché, definire un esperimento *in vitro* che intenda caratterizzare gli effetti a livello post-trascrizionale di uno xenobiotico di particolare interesse per la farmacologia, la tossicologia ambientale, alimentare e/o l'ecotossicologia.
3. Quali sono le caratteristiche di una variabile con distribuzione normale?

BRANO PER LA VALUTAZIONE DELLA CONOSCENZA DELLA LINGUA INGLESE

Da Zhai *et al.*, Poultry Science, Poultry Science, **100**, 101037, 2021, mod.

The micotoxin ochratoxin A (OTA) destroys intestinal barrier integrity

Intestinal epithelial cells (IECs) have two crucial but conflicting functions. They transport nutrients and fluids, and restrict the access of luminal antigens to the internal milieu. They form a monolayer that constitutes a dynamic and selective barrier and mediates the transport of molecules in two ways: either across the cells (i.e., the transcellular pathway) or between the cells (i.e., the paracellular pathway). In the gastrointestinal tract, the tight junctions (TJs) are important barriers for maintaining intestinal epithelial permeability. In poultry, many studies have shown that OTA can destroy the intestinal barrier integrity by suppressing TJ proteins, such as occludin, zonula occludens-1, and claudin-1. As to the specific mechanisms involved, OTA could downregulate the expression of TJ genes and proteins and increase the serum lipopolysaccharide content, thus increasing the gut permeability. Such an increased gut permeability may subsequently enable the translocation of harmful stressors, including nutrients, other xenobiotics and bacteria (commensals and pathogens), from the gut lumen to the internal environment and eventually causing host-microbiota-xenobiotics harmful interactions to animals.

ELENCO n. 4

1. In ambito tossicogenomico, particolare rilevanza è attribuita all'identificazione di biomarcatori di esposizione e di effetto. Spiegate se e come questi biomarcatori si diversificano tra di loro e fare almeno un paio di esempi rilevanti ed utili in ambito farmacologico, tossicologico e/o ecotossicologico.
2. Tra i metodi utilizzabili per valutare l'effettivo coinvolgimento di un gene in un meccanismo di tossicità annoveriamo il silenziamento genico (siRNA) e le tecniche di gene editing (e.g., CRISPR-Cas9). Quali sono le principali caratteristiche e differenze metodologiche tra i due approcci. Dopodiché, dopo aver individuato uno xenobiotico di attuale grande interesse, descrivere il protocollo sperimentale per l'esecuzione di uno studio *in vitro* in cui utilizzereste uno dei due summenzionati approcci.
3. Modalità e finalità della creazione di "Filtri" nel software applicativo Excel.

BRANO PER LA VALUTAZIONE DELLA CONOSCENZA DELLA LINGUA INGLESE

Da Krasner *et al.*, Marine Drugs, **23**, 61, 2025, mod.

Toxicokinetic Properties of domoic acid (DA)

DA is a harmful algal bloom biotoxin whose negative impacts are forecasted to increase with climate change and coastal development. It is a polar, hydrophilic, excitatory amino acid that is similar in biochemical structure and function to L-glutamate. This latter one is an excitatory neurotransmitter in vertebrates. DA can bind to glutamate receptors (GluRs) and mimic glutamate's biological activity. Worth noting, DA is up to 100× more potent than L-glutamate. DA exerts its toxic effects through excessive stimulation of GluRs, resulting in cell death and organ dysfunction. Mammalian GluRs are categorized into two families: (1) ionotropic (iGluRs; fast-acting ligand-gated cation channels responsible for excitatory neurotransmission) and (2) metabotropic (mGluRs; slower-acting G-protein-coupled receptors that modulate excitatory neurotransmission). Since DA primarily interacts with iGluRs, toxicity is most substantial in cells and body regions (e.g., the hippocampus) where they are highly concentrated. Other tissues (e.g., heart, kidneys, liver, lungs, reproductive organs, adrenal and pituitary glands, and GI tract) contain iGluRs and may experience toxicity.

ELENCO n. 5

1. Siete chiamati ad approntare uno studio di tossicologia *in vitro* per uno xenobiotico che si presuppone sia epatotossico. Descrivere il razionale scientifico, i materiali e metodi ed i risultati eventualmente ottenibili al termine dell'esperimento.
2. In tossicogenomica, particolare rilevanza possono assumere le matrici "surrogato". Cosa si intende con tale termine? Descriverne le principali caratteristiche, inclusi i relativi pro e contro; quindi, descrivere come prelevereste, conservereste ed utilizzereste almeno due di queste tipologie di matrici. Infine, fate almeno uno specifico esempio di utilizzo di tali matrici nell'ambito delle discipline specificamente indicate nel presente bando.
3. Illustrare i principali scopi del software applicativo Excel.

BRANO PER LA VALUTAZIONE DELLA CONOSCENZA DELLA LINGUA INGLESE

Da Schrenk *et al.*, Planta Medica, **90**, 219-242, 2024, mod.

Human cytochrome P450 (CYP) enzymes account for the metabolic activation of pyrrolizidine alkaloids (PAs)

It has been stated previously that PAs require metabolic activation by CYPs to exert their genotoxicity. As for the specific CYPs involved, early animal studies showed CYP3A and 2B subfamilies were the major CYPs accounting for the biotransformation of certain PAs. By using human supersomes (microsomes prepared from insect cells infected with a virus engineered to express a CYP isoform), CYP3A4 and 3A5 were identified to be critical to activate retronectine-type PAs. Monocrotaline was the only exception, which was mainly bioactivated by CYP2A6. Researchers have also been using mammalian cells transfected with CYP3A4 as a tool to evaluate the genotoxicity of PAs. Recently, efforts have been undertaken to further identify the specific CYP enzymes that account for the bioactivation of PAs in genetically modified human lymphoblastoid TK6 cells. By establishing a set of 14 TK6 cell lines, each expressing a single human CYP (CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C18, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, and 3A7) were exposed to PAs and liquid chromatography/mass spectrometry (LC-MS) analyses were carried out. LC-MS results revealed that CYP3A4 is the CYP mostly involved in PAs bioactivation. The other CYPs seem to do not play a critical role in the biotransformation of PAs.

ELENCO n. 6

1. Negli studi di ecotossicologia vengono utilizzate diverse specie modello. Elencare quelle che ritenete essere le principali tra queste ed i relativi vantaggi e svantaggi rispetto ai roditori di laboratorio. Dopodiché, configurare un esperimento di tossicità acuta comparativa in due di queste specie.
2. Al di là della determinazione dei profili di espressione di un potenziale gene target e della relativa proteina, quali sono le metodologie che ci consentono di stimare l'attività biologica di quest'ultima? Descrivere sommariamente tali metodologie, fare un focus sul fegato e gli enzimi farmaco-metabolizzanti.
3. Cosa consente la funzione "Animazioni" nel software Power Point?

BRANO PER LA VALUTAZIONE DELLA CONOSCENZA DELLA LINGUA INGLESE

Da Kwon et al., Archives of Pharmacal Research, **44**, 63–83, 2021, mod.

Molecular mechanism of cytochrome P450 1A1 (CYP1A1)

Similar to other CYP1 enzymes, CYP1A1 is activated after the cognate ligand binds to the aryl hydrocarbon receptor (AhR), which results in conformational changes in AhR. This promotes the binding of the AhR-AhR nuclear translocator (ARNT) complex to the xenobiotic response element (XRE) sequence (5'-GCGTG-3') in the enhancer region of target genes. Novel factors and signalling pathways involved in the CYP1A1 gene regulation have been reported. Among these ones, the specificity protein 1 (Sp1) and p53 were reported to be novel cofactors for the AhR-mediated CYP1A1 transcriptional activation. Indeed, recent studies have reported that Sp1, which is recruited by AhR, interacts with AhR to induce the expression of CYP1A1. Meanwhile, p53 binds to the p53 response element region in the CYP1A1 promoter region upon benzo[a]pyrene treatment. Additionally, it has been shown that CYP1A1 is post-transcriptionally regulated by various microRNAs (miRNAs). miRNAs are small non-coding RNAs that downregulate the target messenger RNAs (mRNAs) by binding to their 3'-untranslated regions (3'-UTRs). *In vitro*, the expression of human CYP1A1 is suppressed by miR-150, miR-21-3p, miR-892a, and miR-125b