



Dipartimento Scienze della Vita

Descrizione obiettivi generali

Obiettivo di tale area tematica, eminentemente di ricerca di base con importanti ricadute applicative, è:

- l' avanzamento delle conoscenze dei meccanismi fondamentali alla base dei processi vitali e delle loro alterazioni nella malattia;
- la comprensione dei meccanismi di comunicazione tra cellule e integrazione a rete dei segnali;
- la partecipazione sul tema dell' area a grandi progetti di ricerca in ambito nazionale e internazionale;
- lo sviluppo di competenze, metodologie e tecnologie di frontiera.

Elenco dei progetti

L' attività di tale area è articolata nei seguenti 12 progetti:

1. Meccanismi di regolazione dell' espressione genica
2. Processi molecolari alla base di variabilità ed alterazioni genetiche e della plasticità genomica
3. Struttura tridimensionale, funzione e progettazione di proteine ed acidi nucleici
4. Strutture e meccanismi di funzionamento di complessi sopramolecolari biologici
5. Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
6. Meccanismi di trasmissione e trasduzione di segnali biologici
7. Meccanismi di adattamento a condizioni estreme ed allo stress
8. Progettazione di banche dati biologiche e programmi di analisi
9. Metodologie per lo studio di popolazioni biologiche
10. Organismi modello per lo studio di processi fisiologici e patologici
11. Modelli animali per lo studio del comportamento
12. Genomica e proteomica per lo studio e la salvaguardia della biodiversità

Istituti di prevista afferenza

Istituto di Biochimica delle Proteine
Istituto di Biologia e Patologia Molecolari
Istituto di Biomembrane e Bioenergetica
Istituto di Endocrinologia ed Oncologia
Sperimentale "Gaetano Salvatore"
Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati
Traverso"
Istituto di Genetica delle Popolazioni

Istituti partecipanti

Istituto per le Applicazioni del calcolo "Mauro
Picone"
Istituto di Biologia Cellulare
Istituto di Biomedicina e Immunologia
Molecolare "Alberto Monroy"
Istituto di Genetica Molecolare
Istituto di Neuroscienze
Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare
Istituto per lo Studio delle Macromolecole
Istituto di Scienze e Tecnologie della Cognizione
Istituto di Tecnologie Biomediche

Principali collaborazioni

Tali progetti si caratterizzano come attività di rilievo soprattutto scientifico, pertanto è prevista prevalentemente una attività di collaborazione con Università e altre Istituzioni di ricerca pubbliche e private, nazionali ed estere, con particolare riguardo alle attività di formazione attraverso dottorati e borse di studio. Sono in corso collaborazioni nell' ambito di Progetti e Network Europei di Eccellenza.

Sintesi dei risultati attesi

Avanzamento significativo della conoscenza dei meccanismi fondamentali alla base dei processi vitali e delle loro alterazioni nella malattia utilizzando competenze, metodologie e tecnologie di frontiera sviluppate nei settori della genomica funzionale, biologia strutturale, biologia dei sistemi complessi, bioinformatica e biologia computazionale e dei modelli biologici.



I risultati attesi sono basati non solo sul contributo degli Istituti afferenti, ma anche sulla partecipazione di altri Istituti sia del CNR che dell' Università e di altre Istituzioni di ricerca pubbliche e private. L' interesse per i risultati e la loro valorizzazione in campo biotecnologico e biomedico sono dimostrati anche dalla partecipazione a numerosi progetti di ricerca in ambito nazionale ed internazionale.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questa area tematica nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	40,01	12,75	2,80	42,81
2006	39,11	7,91	2,80	41,91
2007	38,03	8,46	2,80	40,83

importi in milioni di euro



Meccanismi di regolazione dell' espressione genica

Descrizione obiettivi generali

Definire i meccanismi molecolari che regolano l'espressione di geni implicati nel controllo di processi biologici fondamentali e identificare la funzione di nuovi geni di interesse biomedico e biotecnologico.

Numero commesse	Numero moduli	Personale equivalente tempo pieno	
		Ricercatori	Totale
5	0	31	47

Istituti esecutori

Genetica Molecolare
Biologia e Patologia Molecolari
Biomembrane e Bioenergetica
Endocrinologia e Oncologia Sperimentale "G. Salvatore"

Sintesi dei risultati attesi

Identificazione della funzione di nuovi geni e progressi nella conoscenza della regolazione dell' espressione genica, a livello trascrizionale e post-trascrizionale; identificazione e studio di fattori di trascrizione coinvolti nella trasformazione cellulare neoplastica, dello *splicing* alternativo, e valutazione di riarrangiamenti e mutazioni di geni specifici. Ulteriore obiettivo è ottenere una visione meccanicistica delle disfunzioni che portano *e.g.* alla degenerazione delle cellule nervose ed a sviluppare nuove sostanze atte a potenziare il sistema di difesa delle piante contro insetti e patogeni.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	5,19	1,01	0,16	5,35
2006	5,07	0,63	0,16	5,23
2007	4,93	0,67	0,16	5,09

importi in milioni di euro



Biogenesi delle Membrane di Trasduzione dell'Energia

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di regolazione dell'espressione genica
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomembrane e bioenergetica (IBBE)
Sede svolgimento attività:	Bari (BA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Maria Nicola Gadaleta

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 4 di cui Ricercatori: 3

Elenco dei partecipanti

	liv.
Luigi Ruggiero Ceci	III
Francesca De Leo	III
Bruno Angelo Gattulli	VII
Clara Musicco	III

Tem

Tematiche di ricerca

Studio del sistema genetico mitocondriale in organismi modello e dei fattori che ne regolano l'espressione in condizioni di stress e dopo vari trattamenti e dell'efficacia del controllo nutrizionale sulla lipemia e sulla modulazione del rischio cardiovascolare. Nuovi inibitori di proteasi da Cruciferae mediante screening di piante; Caratterizzazione di un inibitore di proteasi putativo di glutammil-proteasi codificato in colza. Espressione in vitro di proteasi da larve di insetti alimentate su diete contenenti inibitori di proteasi vegetali.

Stato dell' arte

Le proteine coinvolte nella replicazione e trascrizione mitocondriale sono ancora poco note. In condizioni di stress quali aging e unloading si evidenzia una ridotta biogenesi mitocondriale sostenibile con vari interventi nutrizionali. Lo stato di ossidazione delle biomolecole può essere modificato. L'adattamento degli insetti all'ingestione di inibitori di proteasi esogeni, mediante l'espressione di specifiche proteasi "insensibili", impedisce l'utilizzo di inibitori di proteasi transgenici per la difesa delle piante

Azioni

Attività in corso

Esprimere e purificare la mtRNA pol ricombinante di *P. lividus*. Studio dei fenotipi KD di DmTTF in cellule di *Drosophila* e clonaggio omologhi. Analisi mediante microarray, Real Time PCR e elettroforesi 2-D di trascrittoma e proteoma di tessuti di ratto nell'aging e dopo vari trattamenti. Studio dell'ossidabilità di lipoproteine LDL-like in dieta implementata con inulina. Espressione in sistemi eterologhi di inibitori di proteasi e proteasi da insetto; purificazione, caratterizzazione, studio interazione inibitori-proteasi.

Azioni da svolgere e punti critici

La ricerca è del tutto fattibile considerando l'insieme delle competenze dei ricercatori nel campo della Biochimica e della Biologia Molecolare e Cellulare e la strumentazione dei laboratori dedicati disponibili. Punti critici: pur essendoci molti giovani laureati brillanti e motivati per la ricerca, la scarsità di assegni e di contratti disponibili rende problematico il loro inserimento nella ricerca; necessità di integrare con nuova strumentazione quella già disponibile



Collaborazioni e committenti

Dip. Biochim. Biol. Mol. Univ. di Bari; Dip. Medicina Int. e Invecchiamento, Univ. di Chieti; Sigma Tau, Industrie Farmaceutiche Riunite, Roma; ISMAC CNR-Milano; IRCCS De Bellis, Castellana Grotte(BA); Dip. di Anatomia, Univ. di Berna; Lab. Biochemistry of Aging, University of Gainesville, Florida; Lab. Biologie des Entomophages, Univ. Amiens, France; Dep. Medical Nutrition, Karolinska Institut, Stoccolma; Dip. Biochimica, Univ. di Madrid; Dip. Biochimica e Biologia Cellulare e Molecolare, Univ. di Zaragoza, Spagna

Finalità

Obiettivi

1. Funzione delle mtDNA-binding protein di *P. lividus* (mtDBP) e di *Drosophila* (DmTTF). 2. Espressione differenziale di RNA e proteine in varie condizioni metaboliche. 3. Modificare la dieta per prevenire le patologie cardiovascolari. 4. Isolare nuovi inibitori di proteasi della famiglia MSI attivi contro proteasi insensibili. Identificare, esprimere e purificare proteasi insensibili e inibitori di proteasi ricombinanti. Mutagenesi di inibitori di proteasi e screening di una libreria per phage display. Tali obiettivi saranno perseguiti nell' arco di tre anni.

Risultati attesi nell' anno

Pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali ed internazionali e brevetti. Sviluppo di conoscenze sui meccanismi della biogenesi mitocondriale, del signaling nucleo-mitocondrio, degli effetti di interventi nutrizionali sulla bioenergetica cellulare e sul controllo dei fattori di rischio cardiovascolare.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Sviluppo di nuovi inibitori di proteasi per potenziare il sistema di difesa delle piante contro insetti e patogeni

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
511	127	11	522

importi in migliaia di euro



Profili di espressione genica di tumori tiroidei ed ipofisari

Descrizione generale

Progetto: Meccanismi di regolazione dell'espressione genica
Tipologia di ricerca: Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore: Istituto per l'endocrinologia e l'oncologia "Gaetano Salvatore" (IEOS)
Sede svolgimento attività: Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza: Scienze della Vita
Responsabile indicato: Rosa Marina Melillo
Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 11 di cui Ricercatori: 6

Elenco dei partecipanti

Maria Stella Zannini	liv. II	Pia Ragno	liv. III	Salvatore. Salzano	liv. V
Rosa Maria Melillo	I	Nunzia Montuori	I	Mauro Berardone	VII
Aniello Cerrato	III	Anna Maria Cirafici	V	Paolo Galli	VI
Angela Celetti	III	Deborah Rotoli	VI		

Temi

Tematiche di ricerca

Ricerche sui meccanismi di regolazione cellulari e molecolari coinvolti nella crescita, differenziamento e trasformazione neoplastica mediante studi dell'espressione di geni specifici necessari per la differenziazione e la crescita di cellule tiroidee. Le attività riguardano la identificazione dei fattori di trascrizione coinvolti nella differenziazione cellulare e il ruolo degli oncogeni nella carcinogenesi tiroidea.

Stato dell' arte:

"Da campioni di tiroide normale, carcinoma papillifero, e carcinoma anaplastico sono: a) da identificare e classificare i geni modulati per definire quelli che differenzino PTC, ATC e tiroidi normali; b) identificare, oltre ai tre già noti, altri inibitori di RET in grado di superare la resistenza indotta dalla mutazioni e di verificarne l' effetto; c) Caratterizzare i "camplessi multiproteici" dei fattori di trascrizione per stabilire la struttura e le modalita intracellulari di assemblaggio. "

Azioni

Attività in corso

Lesioni genetiche che colpiscono i geni RET, TRK, BRAF o RAS sono tipiche dei tumori papilliferi tiroidei. Lesioni genetiche che colpiscono i geni PAX8, RAS o BRAF sono tipiche di tumori follicolari o anaplastici. I tumori che derivano dalle cellule parafollicolari (MTC) possono insorgere sporadicamente o nell'ambito di sindromi neoplastiche ereditarie (MEN2). Sia le sindromi MEN2 che molti (30-40%) MTC sporadici sono causati da mutazioni del gene RET.

Azioni da svolgere e punti critici

Le alterazioni molecolari tipiche dei tumori papilliferi tiroidei sono riarrangiamenti RET/PTC e mutazioni di BRAF e RAS,; pertanto sono state generate linee cellulari tiroidee esprimenti questi oncogeni e ne abbiamo determinato il profilo di espressione genica: si sono identificati geni modulati da RET/PTC, BRAF e RAS. Sono state altresì isolati i "camplessi multiproteici" dei fattori di trascrizione che reholano la differenziazione dell cellule tiroidee.

Collaborazioni e committenti

Dipartimento di Oncologia Università degli Studi di Pisa, Department of Clinical Biochemistry, Aarhus University Hospital, Denmark, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA, Institute of Life Sciences, The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel. E inoltre:



Univ. Chicago, Dpt. Erasmus Academic Hospital Brussels, Institute de investigaciones Biomedical, Madrid e numerose Istituzioni nazionali ed esteri.

Finalità

Obiettivi

Lo scopo di questo progetto e' duplice: 1) Identificazione e caratterizzazione di geni coinvolti nella tumorigenesi tiroidea da utilizzare come nuovi marcatori diagnostici ed eventuali nuovi bersagli terapeutici. 2) Identificazione e caratterizzazione di nuovi farmaci che siano in grado di inibire la tirosino-chinasi RET, coinvolta in molteplici forme di neoplasia tiroidea.

Risultati attesi nell' anno

"Preparazione degli RNA, ibridazioni di chip a cDNA contenenti circa 12,000 geni. Analisi statistica dei risultati. Verifica dei risultati tramite Q-PCR. Allestimento di un tireochip diagnostico. Determinazione della rilevanza funzionale dei geni identificati con i microarrays. Identificazione di nuovi inibitori di RET e test della loro attivita' in vitro e in cellule in vivo. Verifica degli inibitori di RET in modelli animali di trapianti allogenici di tumori umani e in topi transgenici "

Potenziale impiego

- per processi produttivi
 - per risposte a bisogni individuali e collettivi
- i geni coinvolti nella tumorigenesi tiroidea potranno essere utilizzati come nuovi marcatori diagnostici ed eventualmente come nuovi bersagli terapeutici.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.349	262	0	1.349

importi in migliaia di euro



Ruolo delle proteine che controllano l'architettura e la trascrizione della cromatina

Descrizione generale

Progetto: Meccanismi di regolazione dell' espressione genica
Tipologia di ricerca: Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore: Istituto per l'endocrinologia e l'oncologia "Gaetano Salvatore" (IEOS)
Sede svolgimento attività: Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza: Scienze della Vita
Responsabile indicato: Monica Fedele
Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 5 di cui **Ricercatori:** 4

Elenco dei partecipanti

Monica Fedele	liv. I	Generoso Luca Colucci D' Amato	liv. III	Francesco D' Agnello	liv. VII
Roberta Visconti	I	MariaTeresa Berlingieri	III		

Temi

Tematiche di ricerca

Ruolo delle proteine HMG-1-2 nell'architettura e trascrizione della cromatina, valutazione delle alterazioni molecolari e conseguenti patologie che derivano dalle modificazioni della cromatina. Ruolo delle proteine HMG nella patogenesi dei tumori

Stato dell' arte

Verranno studiate, in topi transgenici iper-esprimenti HMGA-2, le cause che provocano lo sviluppo di adenomi ipofisari, e verranno fatti esperimenti in vitro ed in vivo mirati ad approfondire il ruolo svolto dalle proteine HMGA e dai loro partners proteici nella trasformazione neoplastica, in particolare in numerosi tumori umani sia benigni che maligni. I modelli animali, geneticamente modificati, rappresentano il modello per valutare le alterazioni determinate dall'iper espressione di HMG.

Azioni

Attività in corso

Sono state individuate e caratterizzate un gruppo di proteine nucleari (HMGA) non istoniche, con le caratteristiche di fattori di trascrizione, overesprese in cellule tiroidee trasformate, in tumori tiroidei, nelle lipomatosi differenziate ed nei liposarcomi. Si è osservato che l'espressione di queste proteine si accompagna con una alterazione cromosomica.

Azioni da svolgere e punti critici

L'obiettivo generale della commessa è di caratterizzare e stabilire quale sia il ruolo delle proteine HMGA, proteine cromatiniche che, legandosi al DNA, ne modificano la configurazione durante la trascrizione genica e svolgono un importante ruolo nei processi di cancerogenesi.

*Collaborazioni e committent**

Collaborazioni con Istituzioni nazionali (IFOM, IEO) ed in particolare con il Dip. Di Biologia e Patologia cellulare e molecolare dell'Università di Napoli, ed esteri (Thomas Jefferson University, University of Cincinnati).

Finalità

Obiettivi

Chiarire i meccanismi molecolari con cui le suddette proteine inducono la progressione tumorale. Identificare e caratterizzare eventuali partners coinvolti nella tumorigenesi attraverso la



generazione di topi transgenici e l'analisi di profili d'espressione genica differenziali di tessuti tumorali rispetto a tessuti normali. Estendere alla patologia umana i dati ottenuti dai modelli murini. Sviluppare terapie farmacologiche piu' efficaci.

Risultati attesi nell' anno

Attualmente le attività di ricerca sono indirizzate ad identificare i geni che regolano l'espressione della proteina HMGA, caratterizzare le proteine che interagiscono con l'HMGA e chiarire il ruolo di questa famiglia di proteine nella trasformazione neoplastica di molti tumori benigni e maligni.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
583	6	0	583

importi in migliaia di euro



Regolazione dell'espressione genica

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di regolazione dell'espressione genica
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biologia e patologia molecolari (IBPM)
Sede svolgimento attività:	Roma (RM)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Ida Ruberti
Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno):	7 di cui Ricercatori: 5

Elenco dei partecipanti

	liv.
Rachele Antolini	V
Elena Beccari	II
Vincenzo Busiello	I
Mario Di Franco	VII
Gianna Fiorucci	III
Alberto Fruscalzo	III
	liv.
Paola Iani	V
Richard Philippe	
Mar Jucker	II
Patrizia Lavia	III
Sergio Nasi	II
Claudio Passananti	III
	liv.
Gabriella Pistolesi	V
Nicola Rizzo	VII
Ida Ruberti	II
Giovanna Sessa	III
Aldo Tammaro	V

Tem

Tematiche di ricerca

Si inquadrano nello studio dell'espressione del genoma mediante analisi dei trascritti (trascrittoma) e dei prodotti proteici (proteoma) con metodiche molecolari avanzate per individuare e decifrare la funzione dei geni nelle reti di regolazione. Lo studio prevede l'utilizzazione di eucarioti semplici e complessi, vegetali e animali, cellule in coltura e microorganismi ed, in particolare, l'analisi della regolazione genica durante il processo di differenziamento cellulare e nella risposta a stimoli esterni (ambientali e chimici).

Stato dell' arte

Le tecnologie genetico-molecolari hanno chiarito la funzione di geni coinvolti in diversi processi biologici consentendo la comprensione delle singole vie regolative. La conoscenza del genoma di diversi sistemi modello permette di utilizzare approcci di genomica funzionale al fine di comprendere i meccanismi molecolari operanti nelle reti regolative.

Azioni

Attività in corso

Lo studio riguarda l'espressione genica e proteomica, l'analisi dei profili di espressione a livello di RNA e proteine, la determinazione della funzione di RNA e proteine, lo studio delle interazioni delle molecole biologiche in vitro e in vivo.



Azioni da svolgere e punti critici

Nello studio presentato non si evidenziano punti critici significativi e lo studio appare fattibile sulla base delle competenze disponibili e delle collaborazioni già esistenti. La disponibilità di contratti per giovani ricercatori gioverebbe grandemente allo svolgimento dei progetti per apportare nuove, preziose risorse.

Collaborazioni e committenti

Saranno proseguite le numerose collaborazioni con Istituzioni universitarie ed Enti di Ricerca in Italia ed all'estero.

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo è di decifrare la funzione dei geni nelle reti complesse, con un approccio globale finalizzato all'analisi dell'intero genoma trascritto o trascrittoma, in diverse cellule, procariotiche ed eucariotiche, ed in condizioni normali e patologiche. L'analisi tramite "microarrays" integra conoscenze di ottica, biofisica, chimica, biologia molecolare, genomica ed informatica. Le competenze sono largamente rappresentate tra i ricercatori partecipanti.

Risultati attesi nell'anno

I risultati produrranno pubblicazioni scientifiche su riviste internazionali. Sarà perseguita la produzione di molecole di interesse applicativo. Verranno adattate le moderne metodiche di Biologia Molecolare e di Biotecnologia a nuovi sistemi modello.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La conoscenza della regolazione dell'espressione genica in organismi animali e vegetali saranno utilizzate per (i) la costruzione di sistemi modello per lo sviluppo di terapie geniche nel trattamento della Distrofia muscolare di Duchenne, (ii) la costruzione di prototipi di peptidi o farmaci in grado di inibire la proliferazione e la crescita di cellule neoplastiche, (iii) l'identificazione di geni regolatori delle risposte ai segnali ambientali in piante di interesse agroindustriale.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.559	302	59	1.617

importi in migliaia di euro



Studio della regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica in risposta a stress. Fattori che controllano lo splicing dei mRNA in cellule normali e nei tumori.

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di regolazione dell'espressione genica
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica molecolare (IGM)
Sede svolgimento attività:	Pavia (PV)
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	Giuseppe Biamonti

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 5 di cui Ricercatori: 3

Elenco dei partecipanti

	liv.
Cristina Bagarotti	VII
Giuseppe Biamonti	I
Anna Agata Bianchi	VIII
Paolo Capella	VII
Fabio Cobiانchi	III
	liv.
M. Fede Gallo Balma	V
Claudia Ghigna	III
Ercole Labo'	IV
Gloria Lombardi	V
Cecilia Montana Villamizar	IX
	liv.
Alessandra Montecucco	III
Mario Spairani	VII
Daniela Tavarne'	VII

Temi

Tematiche di ricerca

1) Studio del ruolo degli RNA non codificanti nella regolazione dello splicing alternativo dei geni con saggi in vitro ed in vivo 2) Alterazioni nei livelli del fattore di splicing SF2/ASF ottenuti tramite sovra-espressione o RNA interference e possibile modulazione della motilità cellulare e della formazione di metastasi.

Stato dell' arte

La regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica è mediata da RNA binding proteins il cui livello e distribuzione è alterato da eventi stressanti che si verificano in patologie, es. tumori. Lo stress induce compartimenti nucleari detti "stress bodies" che si formano su regioni eterocromatiche del genoma e che sono siti di trascrizione di RNA non-codificanti. Questi RNA reclutano specifiche RNA binding proteins negli stress bodies, alterando il programma di splicing alternativo dei geni.

Azioni

Attività in corso

1) Studio del processamento degli RNA non codificanti indotti da stress, ad esempio da parte del macchinario dell'RNA interference. 2) Identificazione delle proteine che si legano a questi RNA. 3) Studio del ruolo degli RNA non codificanti nel determinare la struttura cromatinica delle regioni



associate agli stress bodies. 4) Studio della deregolazione dello splicing alternativo del proto-oncogene Ron in relazione alla capacità delle cellule metastatiche di migrare.

Azioni da svolgere e punti critici

1) Verifica del processamento degli RNA non codificanti in short heterochromatic RNAs ed eventuale clonaggio. E' essenziale per l'ottentimento del punto 3 dei Risultati attesi 2) Messa a punto di un saggio adeguato per l'identificazione dei trascritti regolati da SF2/ASF (Realizzazione punto 6 dei Risultati Attesi)

Collaborazioni e committenti

ICGEB, Trieste; Università di Pavia; IRCCS Candiolo (TO); MRC, London.

Finalità

Obiettivi

1) Studiare il ruolo degli stress bodies nel controllo dello splicing alternativo e dell'espressione genica. In collaborazione con Prof. Baralle (ICGEB-Trieste) identificare le proteine che si legano ai trascritti non codificanti indotti da stress. 2) Studiare il ruolo di specifici fattori di splicing, in particolare del fattore di splicing SF2/ASF, nell'identita' cellulare e nella capacita' delle cellule di formare metastasi (in collaborazione con l'Istituto Mario Negri .

Risultati attesi nell' anno

1) Identificazione di proteine che legano RNA con codificanti indotti da stress. 2) Ruolo di SF2/ASF nello splicing alternativo di Ron e nella mobilità cellulare 3) Ruolo degli RNA non codificanti nella struttura cromatinica. 4) Ruolo di SF2/ASF nella metastizzazione 5) Ruolo degli RNA non codificanti nella regolazione dello splicing alternativo 6) Identificazione di trascritti il cui splicing alternativo è regolato da SF2/ASF.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
Marcatori tumorali. Marcatori di stress.

Lo studio del ruolo dello splicing alternativo e della sua deregolazione nella progressione tumorale porterà all' identificazione di bersagli per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.189	190	14	1.202

importi in migliaia di euro



Processi molecolari alla base di variabilità ed alterazioni genetiche e della plasticità genomica

Descrizione obiettivi generali

Studiare i meccanismi genetici di mutazione e ricombinazione e quelli epigenetici, indipendenti dalla sequenza del DNA, alla base di variabilità ed alterazioni genetiche e della plasticità genomica.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
2	1	8	9

Istituti esecutori

Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso
Biologia e Patologia Molecolari

Sintesi dei risultati attesi

Migliore conoscenza dell'evoluzione del genoma in organismi modello; identificazione di meccanismi di ricombinazione e riparazione omologa, di geni implicati nel mantenimento dell'identità cellulare e dello stato differenziato. Studio di alterazioni genomiche e variabilità allelica responsabili di difetti ereditari nell'uomo. Identificazione di meccanismi di silenziamento genico e di "imprinting epigenomico" in malattie complesse come la malattia di Alzheimer (AD) e la malattia coronarica (CAD).

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	2,34	1,16	0,32	2,66
2006	2,29	0,72	0,32	2,61
2007	2,22	0,77	0,32	2,54

importi in milioni di euro



Variabilità del genoma ed alterazioni genetiche nell'uomo e loro impatto biologico

Descrizione generale

Progetto:	Processi molecolari alla base di variabilità ed alterazioni genetiche e della plasticità genomica
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica e biofisica "Adriano Buzzati Traverso" (IGB)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Matilde Ursini

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 7 di cui Ricercatori: 6

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Matilde Valeria Ursini	III	Clementina Carestia	II	Daniele Sellitto	V
Maria Giuseppina Miano	III	Renato Scacchi	III		
Giuseppina Lacerra	III	Paola Lucarelli	II		

Temi

Tematiche di ricerca

La finalità della presente commessa attiene alla identificazione delle alterazioni genomiche e/o della variabilità allelica di geni responsabili di quei difetti ereditari dell'uomo già in studio nei gruppi afferenti a tale commessa. Obiettivo sarà quello di stabilire una diretta correlazione tra alterazione e funzione genica attraverso l'utilizzo combinato di diverse tecnologie innovative oltre che di strumenti informatici di interrogazione di banche dati di più recente generazione.

Stato dell' arte

L'esperienza nello studio di alterazioni genetiche e l'attestata abilità scientifica provata da numerose pubblicazioni, insieme all'uso di metodologie innovative (bioinformatiche e biotecnologiche) nonché alla raccolta, conservazione e catalogazione di banche di campioni biologici consentirà ai componenti della commessa di chiarire gli aspetti molecolari alla base della variabilità fenotipica e il loro impatto sulle funzioni cellulari normali e alterate

Azioni

Attività in corso

Nei laboratori afferenti alla presente commessa sono in corso studi su numerose malattie genetiche monogeniche e multifattoriali. Una vasta casistica è già stata raccolta per quel che riguarda le talassemie e le displasie ectodermiche con particolare riguardo all'Incontinentia Pigmenti, il ritardo mentale associato al cromosoma X, riarrangiamenti cromosomici dell'X e immunodeficienze Xlinked, Sindrome autistica, della Sindrome di Down, malattia di Alzheimer (AD) e la malattia coronarica (CAD).

Azioni da svolgere e punti critici

Obiettivo principale della proposta è l'identificazione delle alterazioni genomiche e della variabilità allelica di geni responsabili di quei difetti ereditari dell'uomo tra cui le talassemie, le displasie ectodermiche in particolare all'Incontinentia Pigmenti ed altre patologie Xlinked. Si stabiliranno nuovi metodi di indagine molecolare e s'indagheranno le correlazioni regolative allo scopo di stabilire la relazione causa-effetto tra alterazioni patologiche ed processi cellulari implicati.

Collaborazioni e committenti

Nei laboratori afferenti alla presente commessa sono in corso studi su numerose malattie genetiche monogeniche e multifattoriali. Una vasta casistica è già stata raccolta per quel che riguarda le talassemie e le displasie ectodermiche con particolare riguardo all'Incontinentia



Pigmenti, il ritardo mentale associato al cromosoma X, riarrangiamenti cromosomici dell'X e immunodeficienze Xlinked, Sindrome autistica, della Sindrome di Down, malattia di Alzheimer (AD) e la malattia coronarica (CAD).

Finalità

Obiettivi

La commessa si avvale delle seguenti collaborazioni internazionali: Department of Clinical Chemistry, Amsterdam; Hôpital Saint-Louis, Paris, France; Guy's and St. Thomas' Hospital, London ; e nazionali, tra cui si potranno identificare anche eventuali committenti con le Università italiane di Napoli, Modena, Benevento, Roma, Salerno e con Divisione di Neurologia dell'Ospedale di Verona; Ospedale San Giovanni di Roma; Servizio di Talassemia, Catania.

Risultati attesi nell' anno

Messa a punto di nuovi kits diagnostici per analisi del DNA sia con metodologie classiche (PCR, DHPLC, sequenziamento diretto, RealTime PCR) sia su piattaforma Affimetrix (disegno di chip dedicati). Selezione di nuovi geni e /o regioni candidate per le patologie elencate. Identificazione di nuove mutazioni nei geni di interesse dei gruppi afferenti. Caratterizzazione di marcatori polimorfici (STRs e SNPs) nelle regioni candidate.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

L'identificazione delle alterazioni genomiche e della variabilità allelica di geni responsabili di difetti ereditari dell'uomo tra cui talassemie, displasie ectodermiche come l'Incontinentia Pigmenti ed altre patologie Xlinked, malattia di Alzheimer (AD) e malattia coronarica (CAD) è di rilevanza non solo conoscitiva, ma anche diagnostica.

Moduli

Istituto esecutore: Istituto di Biologia e Patologia Molecolari (IBPM)
Luogo di svolgimento: Roma

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
2.340	1.161	0	2.340

importi in migliaia di euro



Basi molecolari ed impatto biologico della variabilità genetica e della plasticità genomica

Descrizione generale

Progetto:	Processi molecolari alla base di variabilità ed alterazioni genetiche e della plasticità genomica
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica e biofisica "Adriano Buzzati Traverso" (IGB)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Maurizio D'Esposito

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 7 di cui Ricercatori: 7

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Maurizio D'Esposito	II	Iaccarino Idelson Ingram	III	Maria Rosaria Matarazzo	III
Massimo Di Giulio	III	Adriana La Volpe	III	Pasquale Verde	II
Giovanna Grimaldi	II				

Temi

Tematiche di ricerca

La ricerca ha come finalità la comprensione dei meccanismi molecolari legati allo studio dei genomi, alla loro struttura, evoluzione e plasticità; si avvale di una strategia di "macrogenomica", un approccio integrato di genomica, biotecnologia e bioinformatica. La conoscenza di tali meccanismi porterà benefici anche allo studio di patologie genetiche derivate direttamente oppure indirettamente dalla deregolazione di funzioni "genomiche". Lo sviluppo dell'analisi funzionale del genoma e in particolare della relazione genotipo-fenotipo nel contesto cromosomale globale e quindi genomico ed epigenomico è reso necessario dall'esistenza di meccanismi indipendenti dalla sequenza del DNA, i meccanismi epigenetici, che estendono in modo considerevole il potenziale di informazione del codice genetico.

Stato dell'arte

La Genomica è la scienza che decodifica le informazioni contenute nel genoma di un organismo e le applica allo sviluppo di nuove tecnologie e terapie. Nel XXI secolo l'impatto della Rivoluzione Genomica sarà avvertito su scala mondiale e coinvolgerà tutti i campi delle Scienze della Vita. La decodificazione dei genomi già sequenziati necessita di studi approfonditi sui meccanismi di evoluzione e rimodellamento dei genomi stessi e delle loro conseguenze funzionali.

Azioni

Attività in corso

Lo studio della plasticità genomica viene affrontato in maniera multidisciplinare. Particolare attenzione viene data ad: analisi di genomi di organismi barofili; analisi di famiglie multigeniche (KRAB, Longine); metiloma ed epigenoma in malattie monogeniche umane e nel cancro; meccanismi di ricombinazione e riparo e loro alterazione; meccanismi genetici ed epigenetici regolanti la risposta immune e l'apoptosi; meccanismi epigenetici nel controllo dell'identità cellulare.

Azioni da svolgere e punti critici

Studio dell'epigenoma e delle sue modificazioni nell'identità cellulare e nello sviluppo. Analisi dei meccanismi all'origine del genoma e della sua variabilità nell'evoluzione. Studio dei meccanismi



di risposta ai danni al DNA (riparazione, apoptosi). Analisi del Trascriptosoma nell' oncogenesi. Alterazioni del genoma nella fisiopatologia umana. La fattibilità è garantita dalle competenze dei ricercatori partecipanti (IF totale 02-04: 343), e dalle strutture e dalle strumentazioni presenti all' IGB. Punto critico è la progressiva riduzione dei fondi da parte dell'Ente.

Collaborazioni e committenti

La commessa si avvale delle seguenti collaborazioni internazionali: Institute of Stem Cell Research, Edinburgh; Medical Research Council, Edinburgh; INSERM, Montpellier, France; Institut du Fer a Moulin, Paris, France; CNIO, Madrid, Spain; University of Washington, Seattle; e nazionali: Università di Napoli, Padova, Dell' Insubria, Roma-La Sapienza, Ferrara, Bari e con Istituti del CNR (Bari, Milano).

Finalità

Obiettivi

Studio dei meccanismi evolutivi che modificano, modulano, mutano e riparano il genoma.

Risultati attesi nell' anno

Risultati: Identificazione di geni bersaglio di methylbinding proteins, analisi del metiloma. Identificazione di componenti strutturali e regolativi e mutazioni nei corrispettivi geni coinvolti in riparazione omologa, metiloma, talassemie, geni della cognizione, oncogenesi, apoptosi. Distribuzione, comparazione, filogenesi di famiglie multigeniche.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
 - produzione di DNA microarray
 - produzione di anticorpi specifici
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.753	1.731	0	1.753

importi in migliaia di euro



Struttura tridimensionale, funzione e progettazione di proteine ed acidi nucleici

Descrizione obiettivi generali

Studiare le relazioni fra struttura tridimensionale, dinamica e funzione di proteine ed acidi nucleici e dei processi di riconoscimento fra macromolecole; progettare proteine ed acidi nucleici con nuove funzioni.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
5	0	30	41

Istituti esecutori

Biochimica delle Proteine
Biologia e Patologia Molecolari
Biomembrane e Bioenergetica

Sintesi dei risultati attesi

Avanzamento nella conoscenza della relazione tra struttura tridimensionale e funzione biologica in proteine ed acidi nucleici. Applicazione in campo biotecnologico e medico delle nuove conoscenze su: struttura e funzione di acidi nucleici; struttura, funzione, dinamica e riconoscimento di proteine, enzimi e trasportatori "carriers" della membrana mitocondriale.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	3,64	0,55	0,27	3,91
2006	3,56	0,34	0,27	3,83
2007	3,46	0,37	0,27	3,73

importi in milioni di euro



Applicazioni innovative di enzimi e biotrasformazioni

Descrizione generale

Progetto:	Struttura tridimensionale, funzione e progettazione di proteine ed acidi nucleici
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di biochimica delle proteine (IBP)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Mosè Rossi

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 4 di cui Ricercatori: 4

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.	liv.
Mosè Rossi	I	Carlo Antonio Raia	II	Raffaele Cannio
Francesco La Cara	II	Alessandra Morana	III	Gianna Palmieri
Antonio Capasso	II	Pierangelo Orlando	III	

Temi

Tematiche di ricerca

La ricerca riguarda l'individuazione e l'utilizzo di nuove attività enzimatiche (isolate anche da organismi che vivono in ambienti estremi) per biotrasformazioni da impiegare in chimica fine, farmaceutica, diagnostica e nel comparto alimentare. Inoltre, la commessa intende sviluppare metodologie analitiche innovative di elevata sensibilità e facile utilizzo che consentono una precoce identificazione di analiti target di interesse sociale ed industriale.

Stato dell' arte

Caratterizzazione spettroscopica di biomolecole per lo sviluppo di nuove sonde fluorescenti e loro immobilizzazione su supporto solido. Crescita di microrganismi in condizioni diverse per ottenere campioni da utilizzare in studi di proteomica. Messa a punto dei metodi per la produzione di oligosaccaridi ed antibiotici in scala di laboratorio.

Azioni

Attività in corso

Gli enzimi accelerano enormemente le reazioni chimiche consentendo lo svolgimento delle funzioni vitali della cellula, pertanto essi rappresentano gli strumenti ideali da utilizzare in campo industriale in biotrasformazioni e diagnostica, sfruttando la loro estrema specificità ed efficienza. In questo contesto, l'individuazione di nuove attività enzimatiche e la messa a punto di nuove metodologie analitiche rappresentano la premessa essenziale per l'utilizzo di questi biocatalizzatori.

Azioni da svolgere e punti critici

"Sviluppo di nuove metodologie per la determinazione di analiti di interesse sociale. Isolamento di nuovi enzimi per analisi proteomica di microrganismi estremofili ed anareobi del tratto intestinale ed orale. Sviluppo di nuove metodologie per la sintesi chemo-enzimatica di oligosaccaridi. Sviluppo di nuove biotrasformazioni per la produzione di antibiotici. La realizzazione delle azioni dipende da un adeguato finanziamento delle attività proposte compreso il personale precario interamente dedicato al progetto.



Collaborazioni e committenti

Università di Napoli "Federico II" Istituto Elettronico Nazionale Galileo Ferraris, Torino. University of Maryland at Baltimore, USA. ICB-CNR. Università di York. Università di Ancona. Università di Milano. Istituto di Scienze dell'Alimentazione, CNR, Avellino. The Rowett Research Institute, Aberdeen, Scozia, UK; ACS DOBFAR S.p.A.

Finalità

Obiettivi

Caratterizzazione di biomolecole per spettroscopia di fluorescenza, risonanza plasmonica superficiale, dicroismo circolare, spettroscopia di correlazione. Analisi proteomica di microrganismi di interesse industriale (estremofili, batteri anaerobi del tratto orale e gastrointestinale) per lo studio dell'espressione genica a diverse condizioni. Messa a punto di nuove metodologie per la sintesi chemo-enzimatica di oligosaccaridi e per la produzione di antibiotici.

Risultati attesi nell'anno

"Prototipo di biosensore per la determinazione di analiti di interesse sociale. Nuove metodologie per la sintesi chemo-enzimatica degli zuccheri. "

Potenziale impiego

- per processi produttivi
Biotrasformazioni di materiali rinnovabili;
Enzimi termostabili per la sintesi di carboidrati e nell' industria degli antibiotici.
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
Biosensori per il glucosio da utilizzarsi per la determinazione degli zuccheri nel diabete.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
387	159	0	387

importi in migliaia di euro



Biologia strutturale e bioinformatica: struttura-funzione, dinamica e riconoscimento in proteine

Descrizione generale

Progetto:	Struttura tridimensionale, funzione e progettazione di proteine ed acidi nucleici
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biologia e patologia molecolari (IBPM)
Sede svolgimento attività:	Roma (RM)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Emilia Chiancone

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 12 di cui Ricercatori: 8

Elenco dei partecipanti

	liv.
Rachele Antolini	V
Antonio Antonucci	II
Amleto Ballini	IV
Emilia Chiancone	DIRE
Gianni Colotti	III
Marco Federici	VI
	liv.
Cesira Foppoli	III
Alessandro Giuffrè	II
Paola Iani	V
Andrea Ilari	III
Vincenzo Peresempio	VI
Gabriella Pistolesi	V
	liv.
Carmelinda Savino	III
Aldo Tammaro	V
Angela Tramonti	III
Daniela Verzili	II
Veronica Morea	

Tem

Tematiche di ricerca

Saranno approfondite le conoscenze a livello strutturale e funzionale delle proteine modello citate. Sarà determinata la struttura 3D e caratterizzato il meccanismo di azione di proteine coinvolte nei meccanismi di detossificazione riparazione al danno ossidativo. Saranno inoltre estesi gli studi sul "folding" di proteine modello native e mutate e sarà realizzato il "modeling" di proteine di interesse bio-tecnologico o biomedico con struttura 3D ignota.

Stato dell' arte

La linea di ricerca, di indiscussa attualità, si inquadra nella cornice di competenze e attività che caratterizzano l'era post- genomica della biologia. La biologia strutturale assume infatti nell'attuale contesto storico, caratterizzato dal recente avvento sia della genomica che della proteomica, una posizione di rilievo come dimostrato dagli ingenti finanziamenti erogati su scala mondiale.

Azioni

Attività in corso

Caratterizzazione strutturale e funzionale di proteine coinvolte in: - risposta cellulare a stress ossidativo o nitrosativo (Dps, flavoproteine di tipo A, molecole antiossidanti, tirosinasi) - trasduzione di segnali Ca²⁺-dipendenti (sorcina) - trasporto e metabolismo dell'O₂ e del NO



(emoglobine batteriche, citocromi c e ossidasi eme-rame, nitrito reductasi) - risposta immunitaria (peptidi antimicrobici, domini variabili di anticorpi) - acido resistenza in batteri (sistema gad)

Azioni da svolgere e punti critici

La fattibilità delle ricerche proposte dipenderà dalla possibilità di acquisire nuova strumentazione all'avanguardia, di reclutare e formare giovani ricercatori, di motivare ed incentivare il personale già presente. Un ulteriore punto critico è certamente rappresentato dai tempi e modi di erogazione di finanziamenti esterni che vadano ad integrare le risorse interne, altrimenti insufficienti per l'espletamento dei progetti.

Collaborazioni e committenti

Oltre alle collaborazioni nell'ambito dell'Università "La Sapienza", la ricerca si avvale di numerose collaborazioni con altre istituzioni di ricerca nazionali ed estere, quali: - Univ. Wisconsin Medical School (USA) - Univ. New Hampshire (USA) - Univ. Glasgow (Gran Bretagna) - Univ. Lisbon (Portogallo) - Univ. Frankfurt e Karlsruhe (Germania) - Weizmann Institut (Israele) - Moscow State Univ. (Russia) - Università di Siena e Sassari.

Finalità

Obiettivi

La ricerca, che ha come obiettivo la descrizione dei meccanismi che collegano struttura e funzione di proteine con processi biologici fondamentali e necessita di competenze scientifiche e metodologiche multi-disciplinari, si avvarrà non solo di quelle dell'IBPM, anche della rete di collaborazioni esistente con gruppi di ricerca operanti presso il Dipartimento di Scienze Biochimiche dell'Università "La Sapienza", il Centro di Eccellenza BEMM e l'Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti.

Risultati attesi nell'anno

Pubblicazioni su: - determinazione di nuove strutture proteiche mediante metodi sperimentali (cristallografia) o teorico-predittivi (bioinformatica) - comprensione di meccanismi d'azione di proteine - effetto di molecole antiossidanti in cellule.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
progettazione di proteine di rilevanza biotecnologica (produzione di antibiotici)
utilizzo delle proteine Dps per ottenere nanotubi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.008	27	47	1.055

importi in migliaia di euro



Struttura e funzione di Acidi nucleici e Cromatina. Epigenetica

Descrizione generale

Progetto:	Struttura tridimensionale, funzione e progettazione di proteine d acidi nucleici
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biologia e patologia molecolari (IBPM)
Sede svolgimento attività:	Roma (RM)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Ernesto Di Mauro

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 18 di cui Ricercatori: 15

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Rachele Antolini	V	Mario Di Franco	VII	Sergio Nasi	II
Massimo Arceci	VIII	Paola Fragapane	III	Giuseppe Pisaneschi	V
Elena Beccari	II	Alberto Fruscalzo	III	Gabriella Pistolesi	V
Vincenzo Busiello	I	Patrizia Ghelardini	III	Nicola Rizzo	VII
Elisa Caffarelli	III	Paola Iani	V	Ida Ruberti	II
Roberto Caneva	II	Richard Philippe Mar Jucker	II	Giovanna Sessa	III
Maura Cardarelli	III	Nikolaj Junakovic	II	Aldo Tammaro	V
Micaela Caserta	III	Marcella Marchioni	V		
Giovanna Maria Costanzo	III	Gioacchino Micheli	III		

Temi

Tematiche di ricerca

Le linee di ricerca si avvalgono di una piattaforma conoscitiva già presente tra i proponenti. Il progetto svilupperà tecniche di genomica globale e si proporrà di ottenere modelli di analisi high throughput per l'analisi su scala genomica. Epigenomica.

Stato dell' arte

Il progetto prevede una indagine ad ampio spettro della regolazione epigenetica e della struttura sopramolecolare del genoma. Questo approccio consentirà di chiarire alcuni meccanismi molecolari di controllo della struttura globale genomica. In prospettiva i risultati ottenuti consentiranno il disegno e la produzione di nuove molecole in grado di agire sulla cromatina per la cura di diverse patologie.

Azioni

Attività in corso

Da anni diversi progetti di ricerca svolti presso l'IBPM (laboratori Acidi Nucleici) sono focalizzati da un lato sullo studio della struttura della cromatina e dei processi di rimodellamento in sistemi sperimentali modello quali il lievito e cellule in coltura e dall'altro sulla comprensione del ruolo biologico degli RNA non codificanti. Gli studi effettuati hanno permesso di ottenere risultati pubblicati su riviste scientifiche ad alto impatto ed un brevetto italiano.

Azioni da svolgere e punti critici

Lo studio proposto non presenta punti critici significativi e appare fattibile sulla base delle competenze disponibili e delle collaborazioni già esistenti. La collocazione di giovani a contratto gioverebbe grandemente allo svolgimento del progetto per apportare nuove, preziose risorse.

Collaborazioni e committenti

Sono già intense le collaborazioni con il Dipartimento di Genetica e Biologia Molecolare della Università di Roma "La Sapienza" e con la Fondazione Pasteur-Cenci Bolognetti e con Istituzioni universitarie italiane ed estere.



Finalità

Obiettivi

Tra gli obiettivi il progetto si propone di individuare meccanismi di regolazione cromatinica su regioni di controllo trascrizionale (promotori genici), e su regioni di DNA strutturale non codificante come i telomeri ed i centromeri così come l'origine e la funzione di RNA non codificanti. Competenze complementari nel campo della biologia strutturale e nella genetica molecolare in sistemi sperimentali modello sono largamente rappresentate tra i ricercatori partecipanti.

Risultati attesi nell'anno

I risultati produrranno pubblicazioni di alto impatto scientifico, produzione di molecole di interesse applicativo costituiranno un obiettivo da raggiungere. Tra i temi svolti da annoverare: modelli teorici sull'evoluzione delle macromolecole biologiche e meccanismi intrinseci della molecola di DNA e studi su biosintesi, struttura e funzione di piccoli RNA non codificanti e loro applicazioni in terapia genica.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
disegno e produzione di nuove molecole in grado di agire sulla cromatina per la cura di diverse patologie;
produzione di piccoli RNA non codificanti e applicazioni in terapia genica.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.191	40	49	1.241

importi in migliaia di euro



Studio del Rapporto Struttura-Funzione ed applicazioni di Enzimi e Proteine

Descrizione generale

Progetto:	Struttura tridimensionale, funzione e progettazione di proteine d acidi nucleici
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biochimica delle proteine (IBP)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Marco Moracci
Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno):	7 di cui Ricercatori: 5

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Laura Camardella	II	Piergiuseppe De Berardinis	II	Pierangelo Orlando	III
Clemente Capasso	III	Francesco La Cara	II	Beatrice Pipola	VI
Beatrice Cobucci Ponzano	III	Aniello Maiello	VII	Maurizio Tamburrini	II
Sabato D'auria	II	Marco Moracci	II		
Immacolata Fiume	VI	Alessandra Morana	III		

Temi

Tematiche di ricerca

Caratterizzazione dei meccanismi di reazione e del substrate-binding di idrolasi e ossidasi. Caratterizzazione di glicosiltrasferasi, di proteine metal-, glucose-binding e allergeniche. Caratterizzazione di idrolasi, ossidasi, depolimerasi specifiche per lo sviluppo di sistemi di bioconversione e biodegradazione. Sviluppo di nuovi sistemi di veicolazione antigenica basati su sistemi di espressione proteica innovativi. Progettazione di nuovi enzimi. Studio di enzimi del sistema endocannabinoide.

Stato dell' arte

Il sequenziamento dei genomi di molti organismi tra cui l' uomo, permette di accedere ad un gran numero di informazioni sull' organizzazione dei geni. Tuttavia tali informazioni sono incomplete senza lo studio dei loro prodotti genici, le proteine, di cui gli enzimi rappresentano una classe importante. Quindi, la biochimica delle proteine e l' enzimologia avranno un ruolo chiave nella ricerca scientifica e tecnologica dei prossimi anni, permettendo di assegnare la funzione biologica ai geni.

Azioni

Attività in corso

Purificazione, clonaggio, caratterizzazione biofisica ed enzimatica e produzione di idrolasi, ossidasi, depolimerasi, di proteine metal- e sugar-binding. Progettazione e preparazione di enzimi con nuove proprietà. Applicazioni di enzimi in biotrasformazioni industriali e in diagnostica. Studio di sistemi di espressione di proteine antigeniche per vaccini innovativi. Studio di enzimi e proteine del sistema endocannabinoide.

Azioni da svolgere e punti critici

Le competenze del personale coinvolto, che sono riconosciute a livello internazionale, rappresentano la base di partenza decisiva per la realizzazione degli obiettivi. Uno dei punti critici può essere l'applicazione delle ricerche svolte, per questo uno dei workpackages si riferirà specificamente a questo aspetto. Questa commessa può realizzarsi solo con investimenti in nuovi assunti, apparecchiature e spese correnti equiparati a quelli di progetti internazionali.

Collaborazioni e committenti

Università di Napoli Federico II; Seconda Università di Napoli; Istituto Chimica Biomolecolare-CNR; University of York (UK); PST Sicilia; Università di Ancona; Università di Genova.



Finalità

Obiettivi

L'obiettivo generale di questa commessa è lo studio del rapporto struttura/funzione di alcune proteine ed enzimi che permetterà di chiarirne le caratteristiche biofisiche i meccanismi di azione, le specificità ed il ruolo fisiologico. Queste informazioni costituiranno la premessa indispensabile per consentire diverse applicazioni (sintesi enzimatica, bioconversioni, diagnostica, vaccini, etc.). Le competenze, includono biochimica, enzimologia, biologia molecolare, biofisica, immunologia.

Risultati attesi nell'anno

Caratterizzazione del meccanismo di reazione di 2 glicosidasi. Clonaggio, espressione di 3 idrolasi, una ossidasi, una metalloproteina, una proteina glucose-binding. Produzione di 2 idrolasi ingegnerizzate.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
biotrasformazioni, sintesi chemo-enzimatica, bioconversioni
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
vaccini
kit per la diagnostica

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
742	241	167	909

importi in migliaia di euro



Trasportatori mitocondriali: struttura e meccanismi funzionali

Descrizione generale

Progetto:	Struttura tridimensionale, funzione e progettazione di proteine ed acidi nucleici
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomembrane e bioenergetica (IBBE)
Sede svolgimento attività:	Bari (BA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Ferdinando Palmieri

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 4 di cui Ricercatori: 4

Elenco dei partecipanti

	liv.
Roberto Arrigoni	III
Nicola Giangregorio	III
Francesco Massimo Lasorsa	III
Annamaria Tonazzi	III

Temi

Tematiche di ricerca

Analisi trascrittomica e proteomica dei trasportatori mitocondriali nel lievito e nell'uomo. Studi struttura-funzione dei trasportatori mitocondriali mediante mutagenesi sito diretta, modificazione chimica ed analisi spettroscopica. Analisi filogenetica e analisi molecolare dei carriers mitocondriali di *A.thaliana* ed altre specie vegetali. Modelli cellulari per lo studio dei ruoli fisiologici dei trasportatori mitocondriali. Studio di mutazioni correlate a patologie mitocondriali.

Stato dell' arte

I mitocondri e il citoplasma cooperano con i loro enzimi in un gran numero di processi metabolici. Nella membrana interna dei mitocondri varie proteine di trasporto rendono questa membrana permeabile a specifici metaboliti. Sono stati purificati da mitocondri di mammiferi 11 trasportatori o carriers. Molti di questi carriers sono stati studiati da un punto di vista funzionale dopo incorporazione delle proteine isolate nei liposomi; di 6 è nota la struttura primaria.

Azioni

Attività in corso

Mediante clonaggio dei geni con le caratteristiche di sequenza della famiglia dei carriers mitocondriali, espressione dei prodotti genici, bro purificazione, incorporazione nei liposomi e misura dell' attività di trasporto, nel nostro laboratorio stiamo identificando la funzione di alcuni geni di *S. cerevisiae*, di uomo e di *A. thaliana*. Studio del rapporto struttura-funzione dei trasportatori mitocondriali utilizzando mutagenesi sito-diretta, modificazioni chimiche e tecniche spettroscopiche.

Azioni da svolgere e punti critici

Over-espressione eterologa dei trasportatori mitocondriali. Soluzioni: selezione di nuovi ceppi di *E.coli*, ingegnerizzazione dei codoni piu' problematici. Assenza di fenotipo nei modelli cellulari per lo studio del ruolo metabolico a causa di ridondanza funzionale. Soluzioni: creazione di mutanti doppi o tripli per eliminare isoforme con specificità sovrapponibile. Assenza di mRNA di alcuni trasportatori mitocondriali nelle library di cDNA disponibili.



Collaborazioni e committenti

Università degli Studi di Bari; Università della Basilicata; Università di Roma "Tor Vergata"; Università della Calabria; Istituto Besta, Milano; Facoltà di Farmacia di Alcalá de Henares - Madrid, Spagna; Université de Paris Sud, Francia; Max Planck Institut, Germania.

Finalità

Obiettivi:

Purificazione di proteine di membrana native e ricombinanti Ricostituzione funzionale e caratterizzazione cinetica dei trasportatori mitocondriali. Ricostituzione funzionale in liposomi di proteine di membrana. A tale scopo verranno utilizzate: colture di linee cellulari normali e tumorali umane, di lievito, batteriche e di origine vegetale; espressione omologa ed eterologa; mutagenesi sito-diretta; tecnologia del DNA ricombinante; spettrometria di massa di proteine mitocondriali; microscopia a fluorescenza; bio-informatica.

Risultati attesi nell' anno

Identificazione e caratterizzazione di trasportatori mitocondriali umani e fungini mediante analisi di genomi: clonaggio, espressione omologa/eterologa, purificazione dei trasportatori ricombinanti ed incorporazione in liposomi. Studi struttura-funzione dei trasportatori mitocondriali per la carnitina e il chetoglutarato mediante mutagenesi sito-diretta, modificazione chimica ed analisi spettroscopica. Analisi mutazionale e studi patogenetici di malattie ereditarie associate.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
sintesi di marcatori diagnostici per malattie ereditarie;
produzione e purificazione di proteine di interesse diagnostico e terapeutico.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
312	84	11	323

importi in migliaia di euro



Strutture e meccanismi di funzionamento di complessi sopramolecolari biologici

Descrizione obiettivi generali

Approfondire la conoscenza strutturale/funzionale dei componenti di strutture sopramolecolari con particolare attenzione ai complessi proteine-acidi nucleici ed a quelli coinvolti nella respirazione cellulare.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
2	0	8	14

Istituti esecutori

Biomembrane e Bioenergetica
Studio delle Macromolecole

Sintesi dei risultati attesi

Sviluppo di modelli per l'interpretazione delle proprietà conformazionali e dinamiche di biopolimeri e strutture supramolecolari. Determinazione delle interazioni intermolecolari tra acidi nucleici e proteine e tra proteine *e.g.* nei complessi coinvolti nel trasferimento di energia nella catena respiratoria in eucarioti e procarioti. Determinazione dei profili di espressione genica di tali complessi in microrganismi di interesse industriale e determinazione dell'espressione e della capacità funzionale dei complessi respiratori in patologie umane su base genetica.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	1,53	0,21	0,18	1,71
2006	1,50	0,13	0,18	1,68
2007	1,45	0,14	0,18	1,64

importi in milioni di euro



Interazione proteine-acidi nucleici ed organizzazione sopramolecolare della cromatina

Descrizione generale

Progetto:	Strutture e meccanismi di funzionamento di complessi Sopramolecolari biologici
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto per lo studio delle macromolecole (ISMAC)
Sede svolgimento attività:	Genova (GE)
Dip. di prevista afferenza	Progettazione Molecolare
Responsabile indicato:	Angelo Perico

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 7 di cui Ricercatori: 4

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Patrizio Arrigo	III	Giovanni La Penna	III	Angelo Perico	I
Paolo Barbieri	VI	Michele Mormino	IV	Giovanni Rialdi	II
Roberta De Bernardi	V	Eligio Patrone	II		

Tem

Tematiche di ricerca

Modelli per il folding di eme proteine e per caratterizzare l'energia libera in processi di destrutturazione di piccole proteine; implementazione di MEC in solventi impliciti; modelli viscoelastici dell'acido ialuronico; sviluppo dei modelli teorici, bioinformatici e chimico fisici, della cromatina a diversa forza ionica; transizioni conformazionali in peptidi beta-amiloidei e nei prioni in condizioni particolari micro- ambientali.

Stato dell' arte

La ricerca in questa commessa si colloca sui temi strategici principali della postgenomica che riguardano la comprensione e modellazione della funzione biologica di peptidi, proteine, DNA e complessi sopramolecolari di proteine-DNA. Si tratta di spiegare i meccanismi responsabili di fenomeni come il ruolo dei peptidi beta-amiloidei nell' Alzheimer; l'apertura e chiusura del materiale genetico nella cromatina nucleare; il silenziamento genico; l'apoptosi cellulare e la modificazione tumorale.

Azioni

Attività in corso

Dinamica di proteine (citocromo c); implementazione del nostro metodo della massima entropia (MEC) su modelli atomistici di peptidi; calcolo della viscoelasticità in acqua dell'acido ialuronico; struttura e dinamica della cromatina: modelli analitici elettrostatici ed atomistici di Monte Carlo, analisi dell'interazione tra cromatina e fattori di trascrizione; bioinformatica: struttura fine delle regioni di regolazione

Azioni da svolgere e punti critici

La commessa è ben organizzata per realizzare gli impegni: nel 2005, accanto alle 8 persone a tempo indeterminato, ci sono 4 giovani a tempo determinato (2 PhD e 2 assegnisti). Il problema principale è il turn-over. Il personale della commessa che era di 9.5 nel 2003 sarà di 7.5 nel 2005 e a fine triennio sarà di 4.5 per pensionamento (ed in parte per trasferimento) di 5 ricercatori. Si richiede la programmazione dell'assunzione a tempo indeterminato o a tenure-track di 5 ricercatori.

Collaborazioni e committenti

ISMAC-MI, CNR e CERM, Università Firenze: struttura e dinamica NMR; U.Trieste, DBBMC: proprietà biologiche di polisaccaridi; U.Roma T. V., Dip. Fisica ed Institute for Molecular



Sciences, Okazaki, Giappone: simulazioni multicanoniche; Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST) GE: interazione cromatina-proteine regolatrici in cellule tumorali; U.GE, Dip. Informatica, Sistemistica e Telematica: GRID; U.GE, Dip. Neuroscienze: oncology over the internet.

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo e' affrontare i rapporti struttura/funzione di biopolimeri e strutture supramolecolari DNA-proteine con metodologie integrate quali strutturistica e rilassamento NMR, microscopia elettronica, calorimetria, spettroscopia, modellistica e bioinformatica. Il progetto cromatina mira a determinare le interazioni intermolecolari che generano il folding della catena polinucleosomiale in strutture di complessità crescente consentendo la comprensione dei meccanismi dell' espressione genica.

Risultati attesi nell' anno

Realizzazione di un modello avanzato delle proprietà viscoelastiche dell' acido ialuronico; sviluppo di modelli per il folding di citocromo c; sviluppo di un primo modello dell' interazione elettrostatica code-istoniche/DNA linker e di un modello chimico fisico della variazione strutturale della cromatina durante il ciclo cellulare e sua correlazione con i meccanismi di regolazione genica; implementazione di MEC per proteine in solvente effettivo (da completarsi nel 2006).

Potenziale impiego

- per processi produttivi
farmaci (terapia genica, antitumorali)
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
837	95	158	995

importi in migliaia di euro



Sistemi bioenergetici di membrana: meccanismi funzionali e fisiopatologia.

Descrizione generale

Progetto:	Strutture e meccanismi di funzionamento di complessi sopramolecolari biologici
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomembrane e bioenergetica (IBBE)
Sede svolgimento attività:	Bari (BA)
Dip. di prevista afferenza	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Sergio Papa

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 9 di cui Ricercatori: 3

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Nicola Altamura	II	Antonio Gaballo	III	Maria Rosa Mirizzi	VI
Annarita Armenise	VII	Rosa Lippolis	III	Giuseppe Sgaramella	VI
Rosa Castaldo	V	Domenico Marzulli	III	Sergio Papa	DIRE
Marco Di Paola	III				

Tem

Tematiche di ricerca

Analisi strutturale e funzionale dei complessi respiratori e dell'ATPasi in mitocondri e batteri. Geni nucleari coinvolti nella biogenesi mitocondriale e nel nonsense-mediated mRNA decay. Studio degli effetti dei ROS sui complessi della fosforilazione ossidativa. Ruolo dei mitocondri nella cascata apoptotica. Genomica, proteomica e biochimica di geni candidati in malattie mitocondriali di interesse pediatrico e neurologico.

Stato dell'arte

Riguardo alla comprensione dei meccanismi delle pompe protoniche redox, studi di genomica e proteomica hanno rivelato un ruolo centrale dei mitocondri nella crescita, differenziamento e morte cellulare. E' aumentato il numero di patologie nelle quali i mitocondri hanno un ruolo determinante (malattie monogeniche) o complementare (malattie neurodegenerative e cardiovascolari). I meccanismi funzionali dei complessi della fosforilazione ossidativa e la dissezione funzionale del ruolo dei mitocondri in questi eventi fisiopatologici sono gli argomenti affrontati nella ricerca.

In batteri di interesse industriale lo studio del metabolismo primario è di importanza fondamentale per l'identificazione e l'implementazione dei precursori di processi biochimici coinvolti nella produzione di metaboliti secondari.

Azioni

Attività in corso

Struttura e meccanismi funzionali di complessi della fosforilazione ossidativa in eucarioti e procarioti. Bioenergetica di microrganismi di interesse industriale. Meccanismo della trasduzione dei segnali nel controllo della bioenergetica mitocondriale. Analisi mutazionali su pazienti con disfunzioni mitocondriali. Ruolo dei mitocondri nell'apoptosi, bilancio delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e loro effetti biologici. Interazioni geniche nucleari/mitocondriali. Genomica e proteomica delle malattie mitocondriali.

Azioni da svolgere e punti critici

PUNTI CRITICI: necessità di incremento della dotazione per l'acquisto di grandi apparecchiature; rinnovo attrezzature di base; lungaggine degli atti amministrativi. **CONDIZIONI DI FATTIBILITA':** competenze scientifiche e tecnologiche offerte dai ricercatori CNR e Universitari associati; disponibilità presso il Dipartimento Universitario ospitante di apparecchiature per analisi genomica e proteomica; turn-over di dottorandi e specializzandi.



Collaborazioni e committenti

Biozentrum der Universitaet, Germany Institute of Microbiology, Czech Academy of Sciences, Czech Republic Northwestern Medical School, USA Dept of Cellular and Structural Biology, Health Science Center, University of Texas, USA Centre de Genétique Moléculaire, CNRS, France; Istituto Neurologico C. Besta, Milano U.O. Medicina Molecolare e Neurologia, I.R.C.C.S. Bambin Gesù, Roma

Finalità

Obiettivi

Meccanismi catalitici dei complessi della fosforilazione ossidativa. Analisi genica e biochimica dei complessi respiratori in patologia umana. Ruolo di geni nucleari nella biogenesi dei mitocondri. Genetica e biochimica dei sistemi della fosforilazione ossidativa in microrganismi di interesse industriale. Mitocondri, danno ossidativo e apoptosi. Interazioni funzionali proteine-fosfolipidi nei mitocondri. Competenze di biochimica, biologia molecolare e cellulare.

Risultati attesi nell' anno

Comprensione dei meccanismi funzionali dei complessi della fosforilazione ossidativa, ruolo nel ciclo vitale di eucarioti e procarioti (apoptosi in eucarioti). Controllo genetico e di qualità nella biogenesi dei mitocondri. Sviluppo di tecnologie di base e applicative in campo medico e industriale. Protocolli e tools diagnostici per patologie pediatriche e neurologiche. Pubblicazioni su riviste censite nello SCI. Avanzamento delle ricerche e outputs per tappe progressive.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
fermentazioni industriali
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
kit diagnostici e prospettive terapeutiche per malattie genetiche rare.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
693	116	25	717

importi in migliaia di euro



Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare

Descrizione obiettivi generali

Sviluppare la comprensione dei meccanismi molecolari che generano la diversità cellulare e regolano differenziamento, omeostasi, trasformazione oncogenica e morte della cellula; loro ricadute applicative in diagnostica e terapia.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
10	1	62	94

Istituti esecutori

Biologia Cellulare
Biomedicina e Immunologia Molecolari "Alberto Monroy"
Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso"
Neurobiologia e Medicina Molecolare
Biologia e Patologia Molecolari
Biomembrane e Bioenergetica
Endocrinologia e Oncologia Sperimentale "G. Salvatore"
Applicazioni del Calcolo "Mauro Picone"

Sintesi dei risultati attesi

Identificazione e caratterizzazione di geni regolatori e fattori trascrizionali tessuto-specifici critici per il differenziamento di diversi stipiti cellulari, di nuovi geni coinvolti nel ciclo cellulare e nella mitosi, e di geni coinvolti nella risposta cellulare allo stress e nella regolazione della morte cellulare. Avanzamento nella conoscenza sia dei processi regolativi delle cellule staminali con generazione di banche di cellule staminali ingegnerizzate che dei segnali extracellulari coinvolti nel processo neoplastico. Sviluppo di approcci multidisciplinari per lo studio dei processi biologici fondamentali e delle loro alterazioni.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	9,97	2,63	0,80	10,77
2006	9,75	1,63	0,80	10,55
2007	9,48	1,75	0,80	10,28

importi in milioni di euro



Analisi cellulare e molecolare della risposta immunitaria indotta da vaccini sintetici

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica e biofisica "Adriano Buzzati Traverso" (IGB)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Giovanna Del Pozzo

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 9 di cui Ricercatori: 5

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Adriano Barra	VI	Emilia Caputo	III	Antonella Maffei	III
Pasquale Barba	VI	Giovanna Del Pozzo	III	Franco Morelli	III
Salvatore Baiano	VII	Francesca Di Rosa	III	Antonella Prisco	III
				Antonia Vecchio	II

Temi

Tematiche di ricerca

Studio dei meccanismi molecolari e cellulari che regolano l'efficienza del sistema immunitario. Vengono prese in considerazione sia la risposta agli antigeni non-self, inclusi gli antigeni tumorali e le molecole responsabili di malattie come la sindrome di Alzheimer, che quella agli antigeni self, nelle sindromi autoimmuni. Tale studio prevede l'uso di vaccini sintetici quali batteriofagi ricombinanti esprimenti epitopi immunodominanti di patogeni o di proteine tumorali oppure vaccini a DNA codificanti per allergeni o proteine di origine tumorale.

Stato dell' arte

Tra i principali problemi aperti della moderna immunologia di base e applicata sono sicuramente: lo studio della risposta immunitaria cellulo-mediata di tipo citolitico che si instaura nel corso di un' infezione intracellulare o di un tumore; lo studio della risposta immunitaria di tipo anticorpale e dei suoi effetti neutralizzanti e/o terapeutici in particolari situazioni patologiche quali il morbo di Alzheimer; la caratterizzazione di nuovi marcatori antigenici e di variazioni dei profili proteomici nel corso di varie patologie; l' analisi dei meccanismi di autoimmunità per la prevenzione e la cura delle sindromi derivate da tale fenomeno.

Azioni

Attività in corso

Sviluppo della tecnica del protein-chip e sua applicazione nell' analisi dei profili proteomici di estratti tissutali e sieri provenienti da pazienti e da donatori sani. Identificazione e caratterizzazione di determinanti antigenici associati alla patologia in esame per la sintesi di vaccini. Sviluppo di un vaccino sintetico costituito da batteriofagi ricombinanti e suo utilizzo in vitro su cellule di sangue periferico e in vivo su topi wild-type e transgenici, per la stimolazione di una risposta umorale o cellulo-mediata. Studio del mantenimento della memoria immunologica con particolare riguardo ai linfociti T CD8.

Azioni da svolgere e punti critici

Analisi delle ricadute applicative delle ricerche per poter stabilire collegamenti con le aziende interessate a produrre vaccini ricombinanti.

Collaborazioni e committenti



Istituti CNR: IBP; Univ. italiane: Napoli "Federico II", Roma "La Sapienza"; It. esteri: Johns Hopkins Univ., Baltimora USA; Weizmann Institute, Rehovot, Israel; Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin, Germania Federale; MIUR-FIRB, ISS, Telethon, EC, (PHS, NIH, NIDDK), Chiron s.r.l., Siena

Finalità

Obiettivi:

Messa a punto di un kit diagnostico per la rivelazione di marcatori tumorali; verifica dell' efficacia terapeutica di batteriofagi esprimanti epitopi del beta amiloide sul modello murino del morbo di Alzheimer; utilizzo di vaccini ricombinanti per indurre efficaci risposte cellulari protettive nei confronti di modelli murini di infezioni virali e tumori; valutazione dell' attivazione, sopravvivenza e proliferazione dei linfociti CD8 della memoria, purificati dal midollo osseo; deviazione della risposta allergica da Th2 a Th1 in seguito a vaccinazione.

Risultati attesi nell' anno

Definizione di protocolli per l' analisi di profili proteomici, messa a punto di metodologie di analisi della risposta immune, costruzione di un modello matematico di base per la simulazione dei meccanismi che preservano la memoria immunitaria.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
kit diagnostici per la rivelazione di marcatori tumorali;
utilizzo di vaccini ricombinanti per indurre protezione nei confronti di infezioni virali e tumori

Moduli

Istituto esecutore: Istituto per le Applicazioni del Calcolo "Mauro Picone" (IAC)
Luogo di svolgimento attività: Napoli (NA)

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.245	495	3	1.248

importi in migliaia di euro



Biotechnologie Molecolari per la Progettazione di Vaccini Innovativi

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare "Alberto Monroy" (IBIM)
Sede svolgimento attività:	Palermo (PA)
Dip. di prevista afferenza	Medicina
Responsabile indicato:	Domenico Geraci

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 9 di cui Ricercatori: 6

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Giuseppe Albergiani	III	Mirella Ciaccio	III	Sabrina Sanzone	VII
Anna Bonomolo	III	Paolo Colombo	III	Donatella Spera	VII
Giovanni Bonsignore	DIRE	Giovanni Duro	III	Providenza	
Angela Bonura	III	Domenico Geraci	I	Tarantino	VII
Francesca Cavoli	VIII	Vincenzo Izzo	III	Rosa Turatto	VII
		Pietrina Parisi	V		
		Daniela Riccobono	VII		

Tem

Tematiche di ricerca

Dati epidemiologici dimostrano che circa il 50% dei soggetti allergici residenti nell' Europa meridionale presenta una reattività cutanea verso il polline di *Parietaria judaica*. Si propone: la produzione per via ricombinante di mutanti a ridotta attività allergenica di Parj1 e Parj2, gli allergeni maggiori di tale polline già isolati mediante tecniche di biologia molecolare; la loro caratterizzazione immunologica (legame con IgE, capacità di rilasciare istamina, proliferazione di cellule T, rilascio di citochine pro- e/o anti-infiammatorie); la formulazione di nuove forme di vaccini da sperimentare in modelli murini di sensibilizzazione.

Un' altra tematica di interesse immunologico riguarda la Leishmaniosi, una zoonosi che interessa il Mediterraneo in maniera endemica ed e' particolarmente attiva in casi di immunodeficienza.

Stato dell' arte

Il Piano Sanitario Nazionale ha mostrato particolare attenzione alle malattie allergiche in quanto sono in preoccupante crescita interessando il 25% della popolazione. La terapia in grado di interferire con la progressione della patologia allergica e' l' immunoterapia specifica (SIT). La maggior parte degli estratti crudi attualmente utilizzati nella SIT sono miscele eterogenee in cui una precisa standardizzazione della componente allergenica e' difficile. Inoltre tale strategia può comportare la somministrazione di allergeni a cui il paziente non e' allergico ed, in ultimo, la possibilità di indurre effetti collaterali in grado di causare gravi rischi per la salute del paziente. Questi problemi potrebbero essere risolti con l' utilizzo di molecole ricombinanti pure.

Azioni

Attività in corso

Mutagenesi sugli allergeni ricombinanti Parj1 e Parj2 per ottenere dimeri polipeptidici. Parj2 frammentato in peptidi ottenendo i peptidi 1- 55 e 52-101. Dimostrare una loro ridotta capacita' di legarsi alle IgE da soggetti allergici, usando western blot, ELISA e basofili ed in vivo con SPT. Si sta verificando la loro ridotta o nulla attivita' allergenica. In merito alla Leishmaniosi e' stato fatto il knock-out di zone genomiche, ottenendo parassiti con virulenza attenuata, da usare in immunoterapia.



Azioni da svolgere e punti critici

Organizzazione dei trials clinici in strutture ospedaliere per verificare se le molecole prodotte hanno una reale efficacia come immunoterapia specifica. La fattibilità organizzativa può essere inficiata da una insufficiente disponibilità finanziaria e da stabulari non ben strutturati.

Collaborazioni e committenti

Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie e Immuno-mediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma Unità Operativa di Allergologia ed Immunologia Clinica dell'Ospedale Civico di Palermo Laboratorio di Malattie Allergiche del Policlinico di Palermo Laboratorio di Allergopatie Respiratorie dell'Ospedale Cervello di Palermo. ENEA, Casaccia, Roma Istituto di Patologia Sperimentale, Università Nazionale di Salta, Argentina. Istituto Zooprofilattico di Sicilia, Palermo

Finalità

Obiettivi

Ottenere tramite tecniche di ingegneria genetica molecole dimeriche o peptidiche con ridotta o nulla attività allergenica da utilizzarsi nella immunoterapia specifica dell'allergia al polline di *Paritaria judaica*. Ottenere un sistema animale (cavie di laboratorio) per mimare la risposta immunitaria nell'uomo del parassita *Leishmania*. Competenze da utilizzare: Biologia Molecolare, Ingegneria Genetica, Immunologia, Allergologia Clinica.

Risultati attesi nell'anno

Produzione di molecole dimeriche o peptidiche degli allergeni di *Parietaria* con ridotta o nulla attività allergenica.

Caratterizzazione immunologia dei mutanti knockout per ottenere una progenie attenuata di *Leishmania*.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
produzione di proteine ricombinanti a scopo diagnostico e terapeutico
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
preparazione di nuove formulazioni immunoterapeutiche per la diagnosi e la cura delle patologie allergiche e delle malattie indotte da agenti parassitari.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
737	92	25	762

importi in migliaia di euro



Caratterizzazione e validazione di nuove molecole in grado di bloccare e controllare la progressione dei tumori tiroidei

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto per l'Endocrinologia e l'Oncologia "Gaetano Salvatore" (IEOS)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Francesca Carlomagno

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 12 di cui Ricercatori: 3

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Francesca Carlomagno	III	Chiara Laezza	III	Andrea Desiderio	V
Francesco Maria Pacifico	III	Stefano Mellone	VI	Nicola Galiano	V
Giuliana Salvatore	III	Fortunato Moscato	VI	Ciro Cito	V
Domenico Liguoro	III	Gennaro Romano	V	Giulia Speranza	VII

Temi

Tematiche di ricerca

Le due principali tematiche della commessa riguardano: a) l'identificazione di inibitori efficienti dell'attività chinasi dell'oncogene RET iper-espresso nei tumori tiroidei e la generazione di anticorpi monoclonali diretti contro il dominio extracellulare di RET; b) lo studio della funzione del fattore di trascrizione NF-κB nel mantenimento nel controllo della apoptosi delle cellule tiroidee.

Stato dell' arte

Acquisire le basi conoscitive essenziali per l'identificazione di nuovi bersagli molecolari e per la progettazione di farmaci mirati, da usarsi nella terapia dei tumori tiroidei. Identificare nuovi composti (anticorpi) in grado di bloccare la progressione tumorale facilitando l'instaurarsi della morte cellulare programmata delle cellule trasformate. "

Azioni

Attività in corso

Nell' Istituto sono state identificate tre molecole, le pirazolo-pirimidine PP1e PP2 e l'anilino-quinazolina ZD6474, con forte attività inibitoria (IC50 100 nM) sia in vivo che in vitro nei confronti di mutanti di RET associati ai tumori tiroidei (RET/PTC e RET/MEN2). Sono noti i meccanismi molecolari di nuovi composti che sono in grado di bloccare la progressione tumorale facilitando l'instaurarsi della morte cellulare programmata delle cellule trasformate.

Azioni da svolgere e punti critici

Obiettivi generali sono la possibilità: A) di identificare per lo meno tre composti modello "leads" in grado di interagire direttamente con l'oncogene RET o bloccarne la sua capacità oncogenica e B) di comprendere quali sono i meccanismi che, controllati dal fattore NF-κB, provocano il fenomeno dell'apoptosi nella terapia antitumorale.

Collaborazioni e committenti

con numerose Istituzioni Nazionali ed estere; stretta e continua collaborazione con il Dip. di Biologia e Patologia Cellulare e Molecolare Università Federico II Napoli; Istituto FIRC Oncologia



Molecolare, DIBIT di Milano; Aarhus University, Aarhus, Denmark; Duke University Medical Center, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda MD; Cancer Discovery, AstraZeneca, Mereside UK; Bayer Pharmaceuticals Corporation, West Haven, CT 06516.

Finalità

Obiettivi

Sono in corso attività con cui si vuole: a) ampliare il numero delle molecole in grado di bloccare la progressione dei tumori tiroidei; b) analizzare l'effetto degli anticorpi sulla trasformazione mediata dal gene RET; c) valutare come questi anticorpi siano in grado di bloccare la trasformazione; d) analizzare la funzione dei fattori di trascrizione che determinano lo stato trasformato delle cellule tiroidee e che favoriscono l'apoptosi da chemioterapici.

Risultati attesi nell'anno

A) Identificare per lo meno tre molecole in grado di interagire in vitro con l'oncogene RET e/o di interferire nella trasformazione neoplastica prodotta da questo oncogene sulle cellule tiroidee. B) comprendere quali meccanismi determinano e/o controllano l'apoptosi quando le cellule sono trattate con chemioterapici

Potenziale impiego

- per processi produttivi
 - per risposte a bisogni individuali e collettivi
- identificazione di composti modello "leads" in grado di bloccare l'attività oncogenica e/o di modulare (potenziare) l'attività del fattore di trascrizione NFkB nel fenomeno apoptotico specie nel corso di terapie con antitumorali.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
624	69	0	624

importi in migliaia di euro



Controllo di proliferazione, differenziamento e morte cellulare

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biologia e patologia molecolari (IBPM)
Sede svolgimento attività:	Roma (RM)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Angela Santoni

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 12 di cui Ricercatori: 3

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Rachele Antolini	V	Luca Marconi	VIII	Linda Ester Ravenna	IV
Giuseppe Barile	I	Federico Marotti	IV	Paola Rodino'	III
Gianna Fiorucci	III	Maria Rita Nicotra	IV	Rosa Generosa Ruscitti	V
Teresa Granato	III	Claudio Passananti	III	Aldo Tammaro	V
Paola Iani	V	Gabriella Pistolesi	V	Albino La Pera	IV

Temi

Tematiche di ricerca

Le attività mirano a mettere a punto ed utilizzare sistemi e tecnologie diverse. Approcci sperimentali come: identificazione di interazioni proteina/proteina, geni mutati con dominanza negativa, interferenza su base RNA, valutazione dell'espressione genica mediante "real time PCR", sviluppo delle tecnologie di transgenizzazione animale vedranno larga applicazione in linee cellulari, in campioni biotici di tessuti normali e patologici e in modelli animali geneticamente modificati.

Stato dell'arte

Proliferazione, differenziamento e morte cellulare programmata negli organismi pluricellulari sono processi biologici fondamentali frutto di una rete complessa di regolazioni che governa vere e proprie cascate geniche sia durante lo sviluppo di un organismo sia durante il suo mantenimento. La scelta di una cellula di attuare uno specifico programma dipende dal suo microambiente; l'alterazione di uno di questi programmi dà luogo a stati patologici come neoplasie o malattie degenerative.

Azioni

Attività in corso

L'attività di ricerca comprende: Identificazione e caratterizzazione di proteine che interagiscono con la RNA polimerasi II; Analisi delle alterazioni dell'espressione genica in neoplasie umane della prostata, della mammella e della tiroide; Meccanismi antiproliferativi dell'interferone beta in tumori solidi; Studio della funzione di geni mediante animali geneticamente modificati.

Azioni da svolgere e punti critici

I punti critici sono costituiti: i) dalle normali difficoltà sperimentali, che verranno affrontate con collaborazioni e con il potenziamento del know-how delle risorse umane disponibili; ii) dalle carenze di finanziamento e dal grave problema del personale altamente qualificato, ma permanentemente precario. Le condizioni di fattibilità della commessa saranno inoltre legate alla disponibilità di adeguati finanziamenti per affrontare il previsto cambio di sede per i laboratori di Viale Marx.

Collaborazioni e committenti

La commessa si avvale di molteplici collaborazioni: Istituti dell'Area Roma 3 del CNR (INMM, IN) e IGB Università di Milano Dipartimento di Biologia; Università Roma 2 Facoltà di Medicina;



Istituto Superiore di Sanità; Università Roma “La Sapienza” Dip.to di Medicina Sperimentale e Patologia; Istituti Fisioterapici Ospitalieri (IFO) di Roma; Istituti Ortopedici Rizzoli di Bologna; Istituto Oncologico di Bari; Department of Human Anatomy University of Oxford, UK.

Finalità

Obiettivi

Tali studi sono volti a chiarire i meccanismi alla base di processi biologici fondamentali e le loro alterazioni ed hanno una ricaduta applicativa per l'identificazione di percorsi innovativi diagnostici e terapeutici. Utilizzando competenze di biologia molecolare e cellulare, questo studio permetterà di chiarire meccanismi ed interazioni alla base di patologie neoplastiche e degenerative e di individuare nuovi indicatori prognostici e valide associazioni terapeutiche.

Risultati attesi nell' anno

I risultati attesi da questa linea di ricerca sono la progettazione, la costruzione e la caratterizzazione di nuove molecole che produrranno pubblicazioni scientifiche e soprattutto modelli molecolari, cellulari e animali che potranno essere oggetto di specifici brevetti. Tali modelli saranno utilizzati per la validazione di farmaci e porre le basi per protocolli di terapia genica mirata. Si prevede un periodo di tre anni per la realizzazione dei principali obiettivi proposti.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
951	85	43	994

importi in migliaia di euro



Controllo trascrizionale e post-trascrizionale nello sviluppo, nel differenziamento cellulare e nella trasduzione del segnale

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare "Alberto Monroy" (IBIM)
Sede svolgimento attività:	Palermo (PA)
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	Agata Giallongo

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 8 di cui Ricercatori: 6

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Letizia Anello	V	Marta Di Carlo	II	Patrizia Rubino	VI
Antonella Bongiovanni	III	Agata Giallongo	II	Sabrina Sanzone	VII
Giovanni Bonsignore	DIRE	Giovanna Montana	III	Donatella Spera	VII
Francesca Cavoli	VIII	Pietrina Parisi	V	Providenza Tarantino	VII
Maria Di Bernardo	III	Daniela Riccobono	VII	Rosa Turatto	VII
Francesco Di Blasi	III	Daniele Romancino	III		

Tem

Tematiche di ricerca

a) analisi funzionale di determinanti materni e zigotici, con oligonucleotidi antisense, droghe, anticorpi specifici, peptidi tossici, costruzioni dominanti negative. b) caratterizzazione della funzione di BERF-1/ZBP-89 e Ozz-E3 nel differenziamento miogenico mediante l'uso di linee cellulari, colture primarie, topi knockout per Ozz, e l'analisi del proteoma. c) caratterizzazione delle proprietà trascrizionali del fattore p65D3 dopo trasfezione di cellule HeLa. Generazione di topi transgenici per p65D3.

Stato dell' arte

Molte patologie sono legate al malfunzionamento di meccanismi che controllano l'espressione genica a diversi livelli: trascrizionale (attivazione e silenziamento di geni, tramite rimodellamento della cromatina o l'azione diretta di fattori della trascrizione) e post-trascrizionale (stabilità del messaggero e dei prodotti proteici), nonché ad alterazioni nella trasduzione del segnale. Le conoscenze acquisite potrebbero essere utilizzate per lo sviluppo di test diagnostici e terapie mirate.

Azioni

Attività in corso

La ricerca in corso si avvale di diversi sistemi modello, ciascuno mirato all'indagine di determinati aspetti: il modello riccio di mare per l'analisi di meccanismi ed eventi che governano le fasi precoci dello sviluppo embrionale e della morfogenesi; le linee cellulari di mammifero come sistema in vitro per la comprensione dei meccanismi molecolari legati alla trasduzione del segnale e al differenziamento; il modello murino come sistema in vivo.

Azioni da svolgere e punti critici

La conduzione di esperimenti in vivo è complicata dall'assenza di stabulario; inoltre i servizi per microarrays, proteomica e spettroscopia di massa sono esterni. L'utilizzo di questi servizi e il reclutamento di personale a contratto sono condizionati all'ottenimento di finanziamenti esterni. L'istituto è attrezzato per colture cellulari, microscopia ottica e a fluorescenza, cell sorting, microiniezione in embrioni e cellule e per le comuni tecniche di biologia cellulare e molecolare.



Collaborazioni e committenti

Dip. Oncologia Sperimentale e Applicazioni Cliniche & Dip. Biologia Cellulare e Sviluppo Università di Palermo; SCRI, Dibit, H. San Raffaele, Milano; Dip. Medicina Sperimentale, Università di Pavia. INSERM U.588 - Physiopathologie du Comportement - Bordeaux – France Istituto di BioFisica CNR, Palermo; Lab of Developmental Biology, CNRS Villefranchesur-Mer, France; EU - NoE Marine Genomics. Genetics and Tumor Cell Biology Department, St. Jude CRH, Memphis, USA

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo è l'identificazione di nuovi bersagli molecolari nel network funzionale dello sviluppo embrionale e della specializzazione cellulare con lo scopo di formulare nuovi approcci farmacologici e terapeutici. Ci si avvarrà delle competenze di biologia cellulare e molecolare maturate negli anni dai singoli proponenti, basate anche su periodi di formazione e approfondimento di tematiche specifiche in laboratori esteri, e di collaborazioni già in atto con gruppi di ricerca esterni.

Risultati attesi nell'anno

a) identificazione di pathways attivati da stimoli specifici e networks genici che controllano lo sviluppo, il destino cellulare ed il differenziamento; b) identificazione di nuovi meccanismi di controllo trascrizionale e post- trascrizionale che regolano l'espressione genica nel differenziamento miogenico; c) comprensione del ruolo fisiologico di p65D3 nel sistema nervoso centrale attraverso l'analisi di topi transgenici. Si prevede di raggiungere i risultati sopraelencati nell'arco di 3 anni.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
Test diagnostici e terapie innovative basate sull'identificazione di nuove molecole bersaglio, coinvolte nello sviluppo embrionale e/o nel differenziamento cellulare, la cui alterazione può essere causa di patologie umane.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
631	70	28	659

importi in migliaia di euro



Identificazione di regolatori del differenziamento, la motilità e l'apoptosi delle cellule staminali

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica e biofisica "Adriano Buzzati Traverso" (IGB)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Eduardo Jorge Patriarca

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 14 di cui Ricercatori: 11

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Emilia Caputo	III	Sandro De Falco	III	Gabriella Minchiotti	III
Michele Cermola	V	Stefania Filosa	III	Eduardo Jorge Patriarca	I
Maria De Angioletti	III	Pasquale Verde	II	Anna Riccio	IV
Dario De Cesare	III	Ingram Iaccarino Idelson	III	Maria Stoppelli	II
Maurizio D' Esposito	II	Alessandro Lamberti	IV		

Temi

Tematiche di ricerca

1. Generazione di modelli cellulari per il monitoraggio del differenziamento, apoptosi, migrazione, etc. delle cellule staminali embrionali ES 2. Sintesi di repertori molecolari 3. Messa a punto di protocolli per l'analisi su larga scala HTS in sterilità 4. Screening dei repertori molecolari per identificare inibitori/induttori dei processi biologici descritti 5. Profili di espressione genica, trasduzione del segnale e metiloma di ES trattate con gli inibitori/induttori identificati.

Stato dell' arte

Le cellule staminali, essendo sorgente di diversi tipi cellulari, possono compensare l'incapacità dell'organismo adulto di riparare i tessuti danneggiati. Nonostante ciò, la disponibilità di molecole in grado di controllare la loro proliferazione, il loro differenziamento, etc. è ancora molto limitata. In gran parte, ciò è dovuto sia alla complessità dei meccanismi molecolari che regolano tali funzioni, sia alle limitazioni degli approcci sperimentali utilizzati.

Azioni

Attività in corso

Sono in fase di preparazione/allestimento:

- linee di cellule staminali embrionali (ES) ingegnerizzate per lo screening di librerie combinatoriali;
- protocolli per analizzare in micropiastre il differenziamento delle ES in cardiomiociti, neuroni, etc.;
- librerie peptidiche combinatoriali.

Inoltre sono stati:

- ricavati i profili di espressione genica delle ES durante il loro differenziamento
- identificati regolatori del movimento cellulare.

Azioni da svolgere e punti critici

La fattibilità della proposta è garantita dalle competenze dei ricercatori coinvolti, nonché dalla disponibilità all'IGB di tutte le tecnologie ed infrastrutture necessarie: DNA-microarray, SELDI Protein-Chip Technology, Realtime PCR, FACS-Cell Sorter, Time-lapse videomicroscopy. Punto critico: mancanza di personale (tecnologo, tecnico) dedicato.



Collaborazioni e committenti

IBB-CNR, Napoli; Karolinska Institute, Stoccolma, Svezia; Università di Genova, Italia; Università di Milano, Italia; Stem Cell Research Institute, DIBIT, Milano, Italia; IGBMC, Strasburgo, Francia; Center for Transgene Technology and Gene Therapy, Leuven, Belgio; Dulbecco Telethon Institute.

Finalità

Obiettivi

Obiettivo: sviluppare metodologie innovative per identificare regolatori (geni, molecole) di differenziamento, motilità, e apoptosi delle cellule staminali.

Risultati attesi nell'anno

Preparazione/allestimento di almeno 5 linee di ES ingegnerizzate e 5 protocolli per l'analisi del loro differenziamento in micropiastre; allestimento di sistema robotizzato per l'analisi HTS in sterilità dei repertori molecolari; di almeno 3 induttori/inibitori del differenziamento o della motilità cellulare, capacità angiogenica, o apoptosi. Successivamente, definizione dei profili di espressione genica, di trasduzione del segnale e di variazioni del metiloma di ES trattate con gli inibitori/induttori identificati.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
applicazioni delle cellule staminali in biomedicina

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
968	633	273	1.242

importi in migliaia di euro



Interrelazione nucleo/citoplasma/mitocondri nell'omeostasi cellulare

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomembrane e bioenergetica (IBBE)
Sede svolgimento attività:	Bari (BA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Ersilia Marra

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 12 di cui Ricercatori: 9

Elenco dei partecipanti

Anna Atlante	liv. II	Paolo Lattanzio	liv. V	Elda Perlino	liv. II
Antonella Bobba	III	Ersilia Marra	I	Vito Antonio Petragallo	VI
Sergio Giannattasio	II	Riccardo Sandro Merafina	V	Rosa Anna Vacca	III
Margherita Greco	II	Loredana Moro	III	Daniela Valenti	III

Temi

Tematiche di ricerca

Studio e caratterizzazione: di enzimi e fattori implicati nell'omeostasi di cofattori flavinici; della comunicazione citoplasma-nucleo nella risposta cellulare allo stress; di determinanti molecolari e della bioenergetica mitocondriale nella morte cellulare; dell'espressione di fattori di crescita e di adesione nella proliferazione cellulare; del network di interazioni inter ed intra-cellulari nella regolazione della proliferazione e/o della morte cellulare

Stato dell'arte

Cellule diverse posseggono caratteristiche strutturali e funzionali differenti. Il delicato bilancio fra morte cellulare e proliferazione è essenziale nei processi di embriogenesi ed omeostasi degli organismi viventi e nella genesi di diverse patologie, dalle malattie degenerative al cancro. I mitocondri di varia origine hanno proprietà di permeabilità e metabolismo diversi, svolgono un ruolo chiave sia nella segnalazione intracellulare che nelle fasi precoci del processo di morte cellulare

Azioni

Attività in corso

Generazione e caratterizzazione di linee cellulari umane normali e tumorali con deficit respiratorio. Identificazione di enzimi produttori di radicali durante l'apoptosi. Individuazione dei meccanismi causali nella morte per apoptosi indotta da beta-amiloide. Caratterizzazione della morte cellulare in ceppi di lievito. Caratterizzazione di enzimi del ciclo riboflavina-FAD in diversi sistemi biologici. Regolazione dell'espressione dell'integrina beta1C in patologie proliferative benigne e/o maligne

Azioni da svolgere e punti critici

PUNTI CRITICI: esigenza di rinnovare e/o integrare parte della strumentazione a disposizione dell'IBBE; difficoltà di trattenere, presso l'IBBE, giovani ricercatori per la mancanza di concrete prospettive quali borse di studio per dottorati e post-dottorati. CONDIZIONI DI FATTIBILITÀ: l'insieme delle competenze dei singoli ricercatori nel campo della biochimica, biologia molecolare e cellulare, unitamente alle infrastrutture e tecnologie disponibili, rendono elevato il grado di fattibilità del progetto

Collaborazioni e committenti

Istituto di Neurologia e Medicina Molecolare, CNR, Roma Dept of Cancer Biology, School of Medicine, Univ Massachussets, Worcester, MA, USA Dip Scienze Animali, Vegetali e



dell' Ambiente, Univ del Molise, Campobasso Dept of Molecular Biology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA. Institut fur Biochemie und Molekular Biologie, Universitat Freiburg, Freiburg, Germany

Finalità

Obiettivi

In diversi sistemi cellulari modello si caratterizzeranno: - la sequenza di eventi ed i determinanti molecolari coinvolti nel signaling della morte e della proliferazione cellulare; - il ruolo dei mitocondri nella risposta cellulare allo stress, nella proliferazione e nella resistenza alla morte cellulare; - gli enzimi ed i fattori implicati nell'omeostasi dei cofattori flavinici.

Pubblicazioni scientifiche su riviste nazionali ed internazionali; sviluppo di tecnologie che consentono la comprensione di meccanismi di base e possibili nuove applicazioni; trasferimento tecnologico di metodologie sperimentali a Laboratori di analisi e Parchi scientifici e tecnologici; identificazione di bersagli terapeutici per patologie tumorali e neurodegenerative.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
peptidi neurotossici, agenti antitumorali
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
individuazione di molecole ad azione pro-apoptotica e di nuovi bersagli molecolari per la diagnosi e terapia di patologie neoplastiche e neurodegenerative

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
959	213	47	1.006

importi in migliaia di euro



Meccanismi molecolari del ciclo cellulare e della mitosi

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biologia e patologia molecolari (IBPM)
Sede svolgimento attività:	Roma (RM)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Maurizio Gatti

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 15 di cui Ricercatori: 8

Elenco dei partecipanti

	liv.
Rachele Antolini	V
Silvia Bonaccorsi	II
Enrico Cundari	III
Rosella De Salvia	III
Francesca Degrassi	III
Mario Fiore	IV
Maria Grazia Giansanti	III
	liv.
Paola Iani	V
Patrizia Lavia	III
Antonella Palena	VII
Paolo Perticone	III
Gabriella Pistolesi	V
Stefania Polani	V
Ruggero Ricordy	II
	liv.
Vincenzo Salviati	IV
Elena Schiattarella	IV
Maria Patrizia Somma	III
Aldo Tamaro	V
Eleonora Vitagliano	IV



Temi

Tematiche di ricerca

Verranno identificate e caratterizzate proteine coinvolte nel ciclo cellulare e nella mitosi, con particolare riguardo a quelle che mediano i checkpoints e a quelle associate all' apparato mitotico. Si determinerà la localizzazione intracellulare di queste proteine sia mediante immunocolorazione che analisi in vivo dopo espressione di costrutti chimerici con la GFP. Si studieranno inoltre le interazioni molecolari di queste proteine con altri polipeptidi coinvolti nel ciclo cellulare e nella mitosi.

Stato dell' arte

Il ciclo cellulare e la mitosi sono tra i processi biologici più intensamente studiati. A livello internazionale, il numero di ricercatori che lavorano su questo argomento è molto elevato e la relativa letteratura scientifica è immensa. In Italia, vi sono molti ricercatori che lavorano sul ciclo cellulare, ma il numero di gruppi di ricerca interessati alla mitosi è molto limitato. Nell' IBPM opera il più numeroso e produttivo gruppo di ricercatori italiani che lavorano sulla divisione cellulare.

Azioni

Attività in corso

Il lavoro svolto è focalizzato sulle seguenti linee di ricerca: 1. Analisi di regolatori e checkpoint del ciclo cellulare. 2. Struttura del cromosoma e analisi dell' instabilità cromosomica. 3. Struttura, duplicazione e funzionamento dei centrosomi. 4. Meccanismi e controllo della segregazione cromosomica. 5. Meccanismi di formazione e regolazione del fuso mitotico. 6. Meccanismi e controllo della citochinesi. 7. Identificazione e caratterizzazione di geni mitotici mediante RNA interference

Azioni da svolgere e punti critici

Parte della strumentazione è obsoleta e va ampliata sia quantitativamente che qualitativamente. Vi è inoltre carenza di personale in formazione (borsisti e assegnisti) e nessuna prospettiva di inserimento di giovani ricercatori, condizioni che precludono una efficace programmazione pluriennale della ricerca. Va infine osservato che gli obiettivi potranno essere conseguiti solo disponendo dei fondi necessari all' acquisto dei materiali di laboratorio necessari alla esecuzione degli esperimenti.

Collaborazioni e committenti

Oltre alle collaborazioni con membri del Dipartimento di Genetica e Biologia Molecolare dell'Università di Roma "La Sapienza" saranno proseguite quelle con il Centro di Eccellenza BEMM ed altre istituzioni italiane ed estere.

Finalità

Obiettivi

Si intende proseguire il lavoro nell' ambito delle linee programmatiche sopra descritte, con l' obiettivo di acquisire nuove e più approfondite conoscenze. Saranno impiegati vari sistemi modello (lievito, Drosophila e cellule di mammifero) e verranno utilizzate sia metodologie classiche di genetica molecolare e biologia cellulare, che la tecnica dell' RNA interference (RNAi). Queste metodologie sono già nel repertorio sperimentale dei ricercatori che operano nell' IBPM.

Risultati attesi nell' anno

I vari progetti di ricerca che si prevede di portare a termine permetteranno l' identificazione e la caratterizzazione funzionale di proteine coinvolte nel ciclo cellulare e nella mitosi. I risultati attesi hanno potenziali ricadute applicative nell' ambito della caratterizzazione genetica e nella diagnosi dei tumori. Inoltre, l' identificazione di nuove proteine coinvolte nella divisione mitotica fornirà nuovi bersagli per lo sviluppo di farmaci con attività antimitotica.



Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
caratterizzazione genetica e diagnosi dei tumori
sviluppo di farmaci con attività antimetabolica

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.027	123	72	1.098

importi in migliaia di euro



Sviluppo, Differenziamento e Trasformazione Cellulare

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare (INMM)
Sede svolgimento attività:	Roma (RM)
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	Felice Tirone

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 12 di cui Ricercatori: 6

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Ugo Aloise	IV	Roberto Dominici	V	Pamela Papa	VII
Livio Baron	IV	Mauro Fabiani	VIII	Mario Pelliccia	IV
Francesca Berlinguer	VII	Vincenzo Febbraio Cardello	VIII	Paola Procida	VII
Nadia Campioni	V	Annamaria Finocchiaro	V	Patrizia Re	VII
Patrizia Caprini	VI	Isabella Foresi	IV	Alessandro Ridolfi	IV
Maurizia Caruso	III	Letizia Giobbe	III	Anna Maria Salvatore	III
Cinzia Cascioli	VIII	Marisa Grassi	VI	Carlo Santolamazza	IV
Michele Casetti	VIII	Andrea Levi	I	Giuseppe Starace	II
Marco Chiacchiarini	VIII	Antonia Liuzzi	II	Bruno Subania	VII
Alvaro Colacicchi	IV	Luciana Lucertini	IV	Felice Tirone	III
Marisa Colasuonno	VII	Americo Maresci	IV	Gabriella Trapella	V
Luciano Corvo	VI	Fabiola Moretti	V	Domenico Vaccaro	VII
Camilla Davoli	II	Walter Nonni	V	Romeo Aldo Vaccaro	VII
Patrizia De Cresci	VII	Antonio Olivieri	VIII	Rita Vetro	V
Remo Dejana	V				
Rosina Del Soldato	VII				

Temi

Tematiche di ricerca

Isolamento di cellule staminali emopoietiche, muscolari e neurali. Analisi dei parametri del ciclo cellulare tramite citometria a flusso. Interazioni DNA-proteina nel contesto cromatinico e analisi di espressione genica. Sviluppo di sistemi di RNA interference in linee cellulari, di peptidi e di mutanti dominanti-negativi per il blocco selettivo della funzione delle proteine studiate e/o per fattori che ne regolano l'espressione o l'attività. Creazione di modelli animali di tumorigenesi.

Stato dell'arte

Durante lo sviluppo di un organismo, le cellule embrionali acquistano uno specifico destino cellulare, differenziano e cessano di proliferare. Questi processi sono indotti da segnali extracellulari che regolano fattori trascrizionali tessuto-specifici la cui attività è strettamente associata al controllo del ciclo cellulare. L'alterazione di queste regolazioni è all'origine della tumorigenesi, ove la cellula perde la capacità differenziativa e acquista un illimitato potenziale proliferativo.

Azioni

Attività in corso

Sono in corso esperimenti in vari sistemi-modello cellulari ed animali per analizzare il ruolo di: A) geni che modulano l'attività di fattori trascrizionali implicati nel differenziamento muscolare, tiroideo, neuronale, linfopoietico (Rb, PC3/BTG, fattori di rimodellamento della cromatina, IFRD1); B) geni implicati nell'arresto della proliferazione (p53, MDM, telomerasi, PC3, Rb) e nell'adesione cellula-cellula (catenina p120, caderine), in condizioni fisiologiche e tumorali.



Azioni da svolgere e punti critici

I partners del progetto e i collaboratori esterni possiedono il know-how necessario a realizzare la ricerca proposta. Vi sono tuttavia aspetti suscettibili di miglioramento o critici: A) L'auspicata disponibilità di un cell sorter per isolare sottopopolazioni staminali permetterebbe strategie di separazione più specifiche ed efficaci. B) L'analisi di espressione genica con tecniche attuali, quali gene profiling mediante micro-arrays, è pregiudicata dagli elevati costi.

Collaborazioni e committenti

Dip. di Ematologia e Banca del Sangue Placentare, Ospedale S.Eugenio, Università di Tor Vergata, Roma. Dipartimenti di Ematologia, di Immunologia, di Neurochirurgia e di Patologia. Clinica dell'Università Cattolica del S. Cuore, Roma. Casa di Cura S. Raffaele, Roma. Ist. Tumori Regina Elena, Roma Univ. di Chieti - Sezione di Patologia Molecolare Diagnostica. Istituti Ortopedici Rizzoli - Lab di Ricerca Oncologica, Roma. Dip. di Medicina Sperimentale e Patologia, Univ. La Sapienza, Roma.

Finalità

Obiettivi

Obiettivo generale di questo progetto è la comprensione dei meccanismi che regolano l'espressione genica tessuto-specifica in modelli differenziativi di derivazione ectodermica e mesodermica, e delle alterazioni occorrenti nel corso della trasformazione neoplastica. Le conoscenze acquisite verranno utilizzate per sviluppare strategie di controllo del differenziamento e della neoplasia. I componenti hanno competenze di biologia cellulare, molecolare, dello sviluppo e di citometria a flusso.

Risultati attesi nell'anno

Produzione dei modelli cellulari necessari agli studi proposti; loro caratterizzazione molecolare; analisi del loro comportamento in vitro e in vivo. Seguirà la messa a punto di metodologie, basate sul controllo dell'espressione genica, che permettano di indirizzare i processi differenziativi e/o controllare la crescita tumorale.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
proteine biologicamente attive; reagenti per terapia genica.
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
identificazione di geni ad attività antitumorale e/o pro-differenziativa nel sistema nervoso, muscolare ed in altri tessuti;
produzione di reagenti da controllare in studi pre-clinici per la terapia genica di malattie degenerative;
creazione di banche dati per un approccio farmacologico personalizzato.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.609	498	61	1.670

importi in migliaia di euro



Trasduzione del segnale e malattie multifattoriali

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di controllo della divisione, crescita, differenziamento, morte e omeostasi cellulare
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biologia cellulare (IBC)
Sede svolgimento attività:	Monterotondo Scalo (RM)
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	Stefano Alema'

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 9 di cui Ricercatori: 7

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Stefano Alema'	I	Isabella Cascino	III	Eleuteria Lancia	VI
Richard Hugh Butler	II	Costantino Cozzari	III	Irene Pauselli	VII
Beatrice Cardinali	III	Germana Falcone	III	Giovina Ruberti	II

Temi

Tematiche di ricerca

Generazione di topi transgenici KO per il gene RALT. Definizione dei meccanismi di controllo del citoscheletro di actina esercitato da tirosina- chinasi e da GTPasi. Approcci molecolari e cellulari per l' identificazione di nuovi interattori di TRADD e FADD. Caratterizzazione del controllo post-trascrizionale di messaggeri tessuto-specifici. Caratterizzazione funzionale di polimorfismi associati a T1DM. Sintesi di peptidi per saggi di legame HLA-peptide

Stato dell' arte

Il tentativo di comprendere alcuni dei meccanismi molecolari che generano la diversità cellulare e la morte cellulare, ancorchè ambizioso è tuttavia supportato dalle recenti tecnologie postgenomiche delle quali noi pianifichiamo fare grande uso in questa proposta. E' nostra convinzione che una migliore conoscenza del meccanismo di azione di mediatori del segnale dovrebbe fornire la base razionale per l' identicazione di nuove classi di agenti terapeutici selettivi.

Azioni

Attività in corso

Messa a punto di modelli animali per lo studio di regolatori negativi della proliferazione cellulare. Delucidazione dei meccanismi di espressione genica tessuto-specifica in cellule trasformate da oncogeni noti. Identificazione e caratterizzazione di modulatori dei segnali apoptotici. Analisi dei polimorfismi di geni associati al Diabete Mellito di Tipo I. Analisi dei modelli molecolari di proteine HLA-DR associate alla sclerosi multipla.

Azioni da svolgere e punti critici

La forza del nostro approccio risiede nell' aggregazione coerente di esperienze con un diverso entroterra scientifico, dalla genetica alla biologia cellulare, per la caratterizzazione dei fattori sopra menzionati. Inoltre, è lecito aspettarsi che una migliore conoscenza nei campi proposti rafforzi esperienze specifiche già esistenti. Per esempio la generazione di topi transgenici sarà avvantaggiata dalla presenza nello stesso campus di EMMA e del Program on Mouse Biology dell' EMBL.

Collaborazioni e committenti

INMM-CNR, Università La Sapienza, Università di Tor Vergata, Università di Udine, Istituto Superiore di Sanità, Istituto Regina Elena, Istituto FIRC Oncologia Molecolare, DIBIT, National Cancer Institute, Roswell Park Cancer Hospital.



Finalità

Obiettivi:

Per la natura multidisciplinare dell'approccio proposto è richiesta esperienza in molte aree distinte. Il lavoro svolto negli ultimi anni dai componenti della commessa ha portato da una parte all'acquisizione di una considerevole esperienza in discipline quali la biologia molecolare e cellulare, l'immunologia, la genetica e il "modeling" strutturale, dall'altra alla disponibilità di un vasto numero di reagenti molecolari e cellulari che saranno estremamente utili negli studi qui proposti.

Risultati attesi nell'anno

Identificazione di nuovi regolatori negativi dei recettori ErbB. Definizione dei segnali che regolano proliferazione e differenziamento. Identificazione di nuove proteine interagenti con FADD e TRADD che modulano l'apoptosi e l'immunità naturale. Delucidazione dei meccanismi di espressione genica tessuto-specifica. Identificazione di modulatori dell'espressione di CTLA-4 e dell'attivazione dei linfociti T. Motif per il disegno computerizzato di peptidi ad alta affinità e specificità per HLA.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
bio-farmaci; proteine ricombinanti; vettori; peptidi in quanto le ricerche proposte dovrebbero contribuire a chiarire a livello molecolare la patogenesi di malattie quali il cancro della mammella, il diabete mellito di tipo I, la sclerosi multipla.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.219	434	69	1.288

importi in migliaia di euro



Meccanismi di trasmissione e trasduzione di segnali biologici

Descrizione obiettivi generali

Studiare i meccanismi di conversione di segnali extracellulari in intracellulari, loro ruolo nell'integrazione delle attività metaboliche di tessuti e organi. Uso farmacologico di molecole che interferiscono con tali segnali.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
3	0	14	22

Istituti esecutori

Neurobiologia e Medicina Molecolare
Endocrinologia e Oncologia Sperimentale "G. Salvatore"
Biomedicina e Immunologia Molecolari "Alberto Monroy"

Sintesi dei risultati attesi

Studio delle vie di trasduzione del segnale e dei loro effettori, identificazione di eventuali fattori di trascrizione che regolano i meccanismi di trasduzione dei segnali attivati da oncogeni e descrizione dei meccanismi che integrano i differenti segnali per controllare e.g. il promotore del gene myc. Studio dei meccanismi che regolano l'azione a livello cellulare e sistemico dell'NGF, delle neurotrofine e di altre molecole segnale specifiche per una maggiore comprensione delle interazioni cellulari nel sistema nervoso e tra questo e gli altri sistemi, per un possibile utilizzo clinico.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	2,02	0,29	0,07	2,09
2006	1,97	0,18	0,07	2,04
2007	1,92	0,19	0,07	1,99

importi in milioni di euro



Funzioni del S.N./Neurotrofine

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di trasmissione e trasduzione di segnali biologici
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare (INMM)
Sede svolgimento attività:	Roma (RM)
Dip. di prevista afferenza	Medicina
Responsabile indicato:	Luigi Aloe

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 14 di cui Ricercatori: 8

Elenco dei partecipanti

	liv.
Luigi Aloe	I
Luisa Bracci-Laudiero	III
Antonella Capozzoni	III
Patrizia Casalbore	III
Maria Teresa Ciotti	V
Marisa Colasuonno	VII
Luciano Corvo	VI
Patrizia De Cresci	VII
Remo Dejana	V
Cinzia Galli	III
Letizia Giobbe	III
Antonia Liuzzi	II
Delio Mercanti	I
Pamela Papa	VII
Mario Pelliccia	IV
Gemma Perretta	III
Paola Procida	VII
Patrizia Re	VII
Alessandro Ridolfi	IV
Francesca Ruberti	III
Cinzia Severini	III
Paola Tirassa	III
Domenico Vaccaro	VII
Rita Vetro	V
Cinzia Volonte'	III



Temi

Tematiche di ricerca

Comprendere i meccanismi biochimici e molecolari coinvolti in patologie di natura nervosa e neuroimmune, e correlabili a disfunzioni di sintesi e/o utilizzo di neurotrofine ed altri mediatori biologici. Identificare meccanismi molecolari che regolano gli effetti neurotossici del peptide Amiloide in modelli cellulari della malattia di Alzheimer e sviluppare terapie mirate a patologie neurodegenerative degenerative del sistema nervoso periferico e centrale.

Stato dell' arte

Le neurotrofine agiscono sulle cellule nervose regolandone il differenziamento, la sopravvivenza, il mantenimento del fenotipo, la formazione di sinapsi e la sintesi di neurotrasmettitori. La loro azione si estende anche al di fuori del sistema nervoso e cio' le rende delle molecole chiave nelle complesse interazioni tra il sistema nervoso, endocrino e immunitario. Alterazioni nella sintesi ed utilizzo di neurotrofine caratterizzano alcune condizioni patologiche e i processi di invecchiamento.

Azioni

Attività in corso

Analisi dei meccanismi che regolano la sintesi ed il rilascio di neurotrofine, citochine, neuropeptidi e neurotrasmettitori in cellule nervose e immunitarie. - Ruolo dei mediatori biologici nella neurogenesi, nel differenziamento di cellule staminali e nei processi apoptotici in vitro ed in vivo nel differenziamento di cellule staminali e nella protezione del danno e/o morte cellulare in vitro ed in vivo.

Azioni da svolgere e punti critici

Un primo ostacolo all' implementazione dei progetti sperimentali afferenti alla commessa e quindi al raggiungimento degli obiettivi della stessa è rappresentato dalla necessità di un forte impegno economico derivante dalla sostituzione delle medie e grandi apparecchiature ormai obsolete e dall' acquisto di strumentazioni tecnologicamente avanzate. Carenza di fondi destinati alla ricerca e di finanziamenti per l' inserimento di collaboratori qualificati e giovani ricercatori. Assenza di personale tecnico qualificato.

Collaborazioni e committenti

Università "La Sapienza", Roma, Università di Bologna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Casa di Cura S. Raffele, Roma, Campus Biomedico, Roma Karolinska Institutet, Stockholm, Svezia Varna Medical School, University of Varna, Bulgaria.

Finalità

Obiettivi

L' obiettivo e' lo studio dei meccanismi che regolano l'azione a livello cellulare e sistemico dell' NGF, delle neurotrofine, e di specifiche molecole segnale per una maggiore comprensione delle interazioni cellulari nel sistema nervoso e tra questo e gli altri sistemi, per un possibile utilizzo clinico. I ricercatori della commessa hanno una consolidata competenza in queste tematiche e rappresentano un punto di riferimento nella ricerca neurobiologica Nazionale e Internazionale.

Risultati attesi nell' anno

Una maggiore conoscenza dei meccanismi di neuroprotezione e di neuro-immunoregolazione dei fattori neurotrofici e dei meccanismi di regolazione endogena di molecole neuroprotettive. Identificazione dei nuovi bersagli cellulari per approfondire il potenziale ruolo terapeutico delle neurotrofine con particolare attenzione al Nerve Growth Factor. Una piu' ampia conoscenza delle possibili correlazioni anatomiche e funzionali tra la deposizione di amiloide e la memoria a lungo termine. Identificazione e caratterizzazione dei meccanismi differenziali di cellule



staminali nei vari distretti dell' organismo. Maggiore conoscenza sulla senescenza genomica e cellulare.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi:
 - identificare nuovi e/o potenziali aspetti terapeutici dei fattori neurotrofici.
 - possibilità di creare uno spin-off che assicuri il trasferimento e l' utilizzo dei risultati già ottenuti sull' uso dei fattori trofici in clinica, incluso lo sfruttamento dei brevetti frutto della collaborazione in ambito INMM, con l'Università di Firenze e con l' ospedale San Raffaele di Roma.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.249	289	68	1.317

importi in migliaia di euro



Meccanismi di trasduzione mediata dai recettori tirosinochinasici e da small proteins

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di trasmissione e trasduzione di segnali biologici
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto per l'endocrinologia e l'oncologia "Gaetano Salvatore" (IEOS)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Vittorio De Franciscis

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 8 di cui Ricercatori: 3

Elenco dei partecipanti

	liv.
Vittorio De Franciscis	II
Mario Chiariello	III
Gaetano Cali'	III
Silvana Cassano	III
Anna Mascia	III
Anna Maria Kissilinger	III
Adriana Gallo	III
Flaviana Gentile	VI

Temi

Tematiche di ricerca

La fosforilazione in Tyr di proteine regola critiche funzioni cellulari come la crescita, la differenziazione e lo sviluppo. Il Progetto consentirà di ottenere informazioni sul funzionamento di molecole chiave coinvolte nei meccanismi di trasduzione da RTK. Ci proponiamo di investigare: 1) il meccanismo con il quale le tirosino fosfatasi mediano distinte vie di trasduzione iniziate da recettori RTK 2) meccanismi di trasduzione che connettono i RTK, come il PDGFR e Ret, alla attività di Erk8

Stato dell' arte

Le priorità della ricerca sono: a) regolazione Shps –mediata del segnale iniziato da Ret, Trk e EGFR; b) identificazione dei partners fisiologici di Shp1, Shp2 e Erk8 mediante Tandem affinity-based purification; c) generazione di topi knock-out per Erk8; d) sviluppo di una strategia innovativa per identificare bio-molecole come strumenti innovativi nella diagnostica per immagini e la terapia del cancro; e) Identificazione di proteine mediante l'approccio del doppio ibrido.

Azioni

Attività in corso

Le fosfatasi Shp2 e Shp1 sebbene strutturalmente correlate mostrano ruoli non ridondanti e diametralmente opposti nei meccanismi di trasduzione. Abbiamo dimostrato che Shp2 e Shp1 mediano la trasmissione di segnali di Ret e altri recettori. PTC3, una forma attivata del proto-oncogene Ret, è in grado di attivare Erk8. Abbiamo caratterizzato la Tyr981, un sito di legame per c-Src, come determinante dell'attivazione di Erk8 indotta da PTC3, localizzando la regione responsabile al C-terminale.

Azioni da svolgere e punti critici

L'identificazione di RTK come bersagli molecolari in diagnosi e terapia è una delle principali task in medicina. Lo scopo è approfondire la conoscenza dei meccanismi di azione di fosfatasi contenenti domini SH2 e di membri della famiglia delle MAP kinasi tra cui Erk8, molecole chiave nel signaling iniziato da RTK. Le fosfotirosine fosfatasi e le Erks sono bersagli molecolari candidati ideali per lo sviluppo di strategie innovative mirate ad interferire nelle patologie umane.



Collaborazioni e committenti

Somalogic Inc, Boulder Colorado, USA; CNRS, Gif sur Yvette, France; INSERM. Orsay, France; University of Rostock, Rostock Germany; Cancer Institute, Buffalo, New York; NIH, Bethesda; CIRB, University of Naples; CeRMS; Univ. di Torino.

Finalità

Obiettivi

1) mediante l'espressione inducibile tetraciclina dipendente in cellule PC12 di un mutante che interferisce con l'attività di Shp2, Shp2 (c/s), si propone di indagare il ruolo di questa fosfatasi nella differenziazione e sopravvivenza cellulare. Verranno usate cellule PC12 e MCF7 come sistemi cellulari modello per studiare il coinvolgimento di Shp2 nel signaling iniziato da NGF e EGF; 2) si propone di caratterizzare le proteine che mediano l'attivazione di Erk8 dipendente da RET/PTC3.

Risultati attesi nell' anno

1- coinvolgimento di Shp-1 e Shp-2 nella differenziazione indotta da neurotrofine versus la proliferazione cellulare; 2- caratterizzazione di molecole che controllano l'attivazione di Erk8, 3- Preparazione di vettori genici per affrontare i punti critici proposti nel progetto.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
creazione di "aptameri di RNA o DNA" come bersagli molecolari in medicina nucleare
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
conoscenza dei meccanismi di azione di fosfatasi contenenti domini SH2 e di membri della famiglia delle MAP kinasi tra cui Erk8, fosfotirosine fosfatasi bersagli molecolari candidati ideali per lo sviluppo di strategie innovative mirate ad interferire nelle patologie umane.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
415	0	0	415

importi in migliaia di euro



Segnali cellulari critici nella biologia della cellula neoplastica

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di trasmissione e trasduzione di segnali biologici
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare "Alberto Monroy" (IBIM)
Sede svolgimento attività:	Palermo (PA)
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	Melchiorre Cervello

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 6 di cui Ricercatori: 4

Elenco dei partecipanti

	liv.
Antonina Azzolina	VIII
Giovanna Barbieri	III
Giovanni Bonsignore	DIRE
Francesca Cavoli	VIII
Melchiorre Cervello	III
	liv.
Maria Assunta Costa	III
Nadia Lampiasi	III
Pietrina Parisi	V
Daniela Riccobono	VII
Sabrina Sanzone	VII
	liv.
Donatella Spera	VII
Provvidenza Tarantino	VII
Rosa Turatto	VII

Tem

Tematiche di ricerca

Ci proponiamo di esaminare l'attività antitumorale di inibitori di diverse vie di sopravvivenza e proliferazione (NF- κ B, Akt, MAPK), o di attività enzimatiche (aromatasi, COX-1, COX-2) sicuramente implicate nella biologia della cellula neoplastica. Saranno analizzati il signalling delle molecole MHC II nelle cellule di melanoma e l'interazione tra TCR e MHC II, così come il pathway apoptotico attivato nelle cellule di melanoma dal trattamento con alcuni derivati dell'organotin (IV).

Stato dell'arte

L'incidenza del CPF è aumentata negli ultimi anni, dovuta alla diffusione dei virus dell'epatite C e B, diventando una delle dieci neoplasie più frequenti nel mondo. In Sicilia, dove la diffusione dei virus epatitici è tra le più alte d'Italia, oltre 500 persone/anno muoiono a causa del CPF. L'estrema resistenza del melanoma ai trattamenti terapeutici, ha determinato lo studio dell'immunoterapia e l'identificazione di bersagli molecolari critici per l'individuazione di nuovi agenti chemioterapici.

Azioni

Attività in corso

Le attività sono rivolte alla comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nella farmacoresistenza, nel controllo della proliferazione delle cellule di epatocarcinoma. Un aspetto importante è lo studio dell'efficacia di farmaci potenzialmente utili per il trattamento del CPF. Sono inoltre rivolte allo studio della localizzazione nella membrana delle cellule di melanoma



delle molecole di MHC II e dell'apoptosi delle cellule di melanoma trattate con complessi organotin (IV).

Azioni da svolgere e punti critici

Gli aspetti descritti nel progetto risultano fattibili dal gruppo, anche grazie alle collaborazioni esterne all'Istituto. Allo scopo di migliorare la cura del melanoma, il gruppo si inserisce in un progetto che comporta lo scambio di linee cellulari, di coppie di cellule di melanoma e T, anticorpi e vettori, così come, allo scopo di identificare nuovi agenti chemioterapici, di alcuni complessi organotin(IV).

Collaborazioni e committenti

Collaborazioni con Istituti Nazionali ed Esteri: Dipartimento Medicina Clinica e delle Patologie Emergenti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Istituto di Anatomia Patologica, Dipartimento di Chimica Inorganica e Analitica, Università di Palermo; ISMETT, Palermo; Physiopathologie du Stress Pancréatique, INSERM, Marseille, INSERM U396, Institut Biomédical des Cordeliers Università Paris 7, Parigi, France.

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo del progetto è l'acquisizione di nuove conoscenze riguardanti i meccanismi molecolari responsabili dell'acquisizione e del mantenimento del fenotipo trasformato, allo scopo di individuare target molecolari per lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche, e per l'ottimizzazione dell'immunoterapia, nel trattamento del carcinoma epatico e del melanoma umano. Il progetto si avvale delle competenze di biochimica, biologia molecolare e cellulare presenti nel gruppo di ricerca.

Risultati attesi nell'anno

La validazione come target molecolari del fattore trascrizionale NFkB, delle cicloossigenasi, dell'Akt, delle MAPK, dell'aromatasi, e del proteasoma, così come l'associazione tra le molecole MHC II ed i membri delle famiglie src, MAPK e PKC, e la loro anormale attivazione sono alcuni dei risultati attesi nel prossimo triennio. L'attivazione del pathway apoptotico intrinseco e/o estrinseco è attesa in seguito al trattamento con complessi organotin(IV) e inibitori per i diversi pathways.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
356	24	17	373

importi in migliaia di euro



Meccanismi di adattamento a condizioni estreme ed allo stress

Descrizione obiettivi generali

Studiare i meccanismi di adattamento degli organismi estremofili a condizioni ambientali avverse (e.g. estremi di temperatura, pH, salinità) e quelli alla base della risposta a stress esogeni in organismi modello.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
3	0	10	15

Istituti esecutori

Biomedicina e Immunologia Molecolari "Alberto Monroy"
Biochimica delle Proteine

Sintesi dei risultati attesi

Identificazione dei determinanti molecolari di termostabilità, termofilia e del meccanismo di "folding" in organismi estremofili. Studio di enzimi estratti da organismi estremofili, come esterasi, fosfotriesterasi e polisaccaridasi, e loro possibili applicazioni in biotecnologia e medicina. Delucidazione di meccanismi cellulari di risposta a fattori di stress (agenti chimici, fisici, predazione) in organismi animali e vegetali. Analisi della correlazione tra stress causato da fattori ambientali esterni ed immunità. Rapporto tra stress cellulare, molecole di adesione e trasduzione del segnale.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	1,59	0,45	0,34	1,93
2006	1,55	0,28	0,34	1,90
2007	1,51	0,30	0,34	1,85

importi in milioni di euro



Basi molecolari dell'adattamento di cellule e proteine alle condizioni estreme: aspetti applicativi

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di adattamento a condizioni estreme ed allo stress
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biochimica delle proteine (IBP)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Maria Ciaramella

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 8 di cui Ricercatori: 5

Elenco dei partecipanti

	liv.
Vincenzo Aurilia	III
Vincenzo Carginale	III
Adriana Carrara	V
Maria Ciaramella	II
Rossana D'Avino	II
	liv.
Ferdinando Febbraio	III
Amedeo Jesu	IV
Giuseppe Manco	II
Sabrina Margarucci	III
Roberto Nucci	I
	liv.
Gianfranco Peluso	II
Carlo Antonio Raia	II

Temi

Tematiche di ricerca

Produzione, studio e strutture 3D di esterasi e fosfotriesterasi termofile Studio della cooperatività, deamidazione e termoinattivazione in ADH termofile Studio di polisaccaridasi da batteri anaerobi del tratto gastrointestinale Elucidazione dei meccanismi cellulari di risposta al danno al DNA Caratterizzazione della risposta "ferita-attivata" in diatomee e produzione di molecole di interesse economico-scientifico- ambientale Identificazione di geni indotti da metalli pesanti in piante

Stato dell' arte

Le ricerche sugli estremofili sono attivamente finanziate negli Stati Uniti (da NSF, NASA, Environmental Protection Agency, National Cancer Institute, Department of Energy) e in Giappone (Marine Science and Technology Center). In Europa esse sono state finanziate nel Terzo, Quarto e Quinto Programma Quadro, oltre che livello nazionale, soprattutto in Francia, Regno Unito e Germania, interi Istituti e Dipartimenti dedicati. Notevole e', in questi paesi, il coinvolgimento industriale.

Azioni

Attività in corso

Studi funzionali e strutturali di esterasi, fosfotriesterasi, alcool deidrogenasi (ADH), glicosidasi di batteri e archaea termofili Analisi di geni per la degradazione di polisaccaridi in batteri anaerobi del tratto gastrointestinale Caratterizzazione di lipasi, lipo-ossigenasi e idroperossido-liasi in diatomee e loro ruolo nella produzione di aldeidi Riparazione del DNA, studio di topoisomerasi e DNA binding proteins di archaea termofili Studio di proteine leganti i metalli in piante



Azioni da svolgere e punti critici

La quasi totalità delle attività viene effettuata grazie a finanziamenti esterni, il che richiede una continua rimodulazione degli obiettivi e in alcuni casi determina la sospensione di attività intraprese. L'assenza di turnover occupazionale determina la continua perdita di personale che ha acquisito competenze avanzate, con elevato dispendio di energie e risorse. La risoluzione della struttura 3D della fosfotriesterasi di *S. solfataricus* potrebbe richiedere tempi più lunghi di quelli previsti

Collaborazioni e committenti

Università Federico II Napoli, IBB-CNR Napoli, Università di Benevento, Università di Canberra Canada, ISPAM-CNR Napoli, Università di Aberdeen e St. Andrews UK, Institut Pasteur France, ICB-CNR Napoli, ICB-CNR Napoli, Stazione Zoologica A. Dohrn Napoli.

Finalità

Obiettivi

Identificazione dei determinanti di termostabilità, folding, termofilia e attività in esterasi, fosfotriesterasi, alcool deidrogenasi e polisaccaridasi da estremofili. Elucidazione dei meccanismi cellulari di risposta al danno al DNA, ai metalli pesanti e alla predazione. Le competenze richieste (in biochimica, biologia molecolare, microbiologia, genetica, bio-computing, molecular modelling, chimica, chimico-fisica, biologia strutturale) sono in gran parte in possesso del personale della commessa

Risultati attesi nell'anno

Elucidazione dei meccanismi molecolari della stabilità e attività di esterasi, fosfotriesterasi, alcool deidrogenasi e polisaccaridasi da estremofili. Caratterizzazione dei meccanismi biochimici e cellulari che caratterizzano la risposta ad agenti mutageni, metalli pesanti e predazione.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
 - Nuovi farmaci
 - Chimica fine
 - Strumenti di diagnostica molecolare

- per risposte a bisogni individuali e collettivi
 - Nuovi biocatalizzatori per applicazioni biotecnologiche. Produzione di composti chirali da utilizzare per la sintesi di farmaci, e sostanze ad alto grado di purezza.
 - Comprensione dei meccanismi di mutagenesi, cancerogenesi ed invecchiamento

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
746	247	167	912

importi in migliaia di euro



Stress Cellulare ed Ambiente

Descrizione generale

Progetto: Meccanismi di adattamento a condizioni estreme ed allo stress
Tipologia di ricerca: Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore: Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare "Alberto Monroy" (IBIM)
Sede svolgimento attività: Palermo (PA)
Dip. di prevista afferenza: Medicina
Responsabile indicato: Valeria Matranga

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 2 di cui Ricercatori: 1

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Giovanni Bonsignore	DIRE	Pietrina Parisi	V	Donatella Spera	VII
Francesca Cavoli	VIII	Daniela Riccobono	VII	Providenza Tarantino	VII
Caterina Costa	III	Sabrina Sanzone	VII	Rosa Turatto	VII
Valeria Matranga	II	Serafina Sciarrino	III	Francesca Zito	III

Tem

Tematiche di ricerca

Lo studio è mirato a proporre il sistema modello del riccio di mare per l'individuazione dei meccanismi di risposta a perturbazioni ambientali chimiche, fisiche e bio-molecolari. In particolare saranno valutati: 1) gli effetti tossici di metalli pesanti (cadmio cloruro) in cellule ed embrioni di invertebrati marini (*Paracentrotus lividus*, *Asteria rubens*); 2) gli effetti tossici di radiazioni in UV-B cellule ed embrioni di riccio di mare.

Stato dell' arte

La presenza in ambienti marini di molecole ad azione tossica è monitorata a livello nazionale ed europeo da commissioni tossicologiche che tuttavia incoraggiano la messa a punto di metodologie idonee ad identificare specifici "bio-marcatore". Ciò allo scopo di consentire l'individuazione delle prime reazioni a livello cellulare e molecolare, in modo che queste acquisiscano un valore predittivo in termini sia di protezione degli ecosistemi marini che di eventuale impatto sulla salute umana.

Azioni

Attività in corso

Si stanno definendo sia le dosi limite degli stress chimici e fisici da indurre sperimentalmente, che la sensibilità dei metodi di rilevamento dell'espressione di proteine e geni da analizzare in cellule e/o embrioni.

Azioni da svolgere e punti critici

Non si prevedono particolari ostacoli al raggiungimento dei risultati previsti.

Collaborazioni e committenti

Department of Applied Information Technology and Biological Laboratory-Aichi Prefectural University-Nagakute-Japan; Tateyama Marine Laboratory-Ochanomizu University-Tateyama-Japan; Abteilung Angewandte Molekularbiologie Institut für Physiologische Chemie-Johannes Gutenberg-Universität-Mainz- Germany; Dipartimento di Biologia Sperimentale Ambientale ed Applicata-Genova-Italia



Finalità

Obiettivi

1) Definizione dei meccanismi di base della risposta cellulare allo stress in invertebrati marini. 2) Analisi della correlazione tra stress causato da fattori ambientali esterni ed immunità. 3) Stress cellulare come fattore di sopravvivenza nello sviluppo e nella riproduzione. 4) Rapporto tra stress cellulare, molecole di adesione e traduzione del segnale. Le competenze da utilizzare riguardano tecniche acquisite di biologia cellulare e molecolare.

Risultati attesi nell' anno

1) Determinazione dell' espressione di marcatori molecolari (hsp70, p38MAPk, PI-MT, AchE) in risposta a stress indotti sperimentalmente in cellule ed embrioni-1 anno; 2) analisi della fosforilazione di chinasi (ERK1-2, p38MAPk), dell' espressione di fattori trascrizionali (msx, otp) e di proteine territorio-specifiche (SM30, SM50) in risposta a segnali extracellulari in embrioni normali o esposti a: metalli pesanti, radiazioni (UV-B) ed McAbs che inibiscono la scheletogenesi-1 anno.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
ampliamento delle conoscenze

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
287	3	10	297

importi in migliaia di euro



Studio dei processi cellulari in estremofili

Descrizione generale

Progetto:	Meccanismi di adattamento a condizioni estreme ed allo stress
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biochimica delle proteine (IBP)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Francesca Maria Pisani

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 6 di cui Ricercatori: 4

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Raffaele Cannio	III	Mariarita De Felice	III	Francesca M. Pisani	II
Maria Ciaramella	II	Tullio Labella	II	Antonio Siciliano	VII
Beatrice Cobucci Ponzano	III	Luisa Maurelli	VII		

Temi

Tematiche di ricerca

Il programma di ricerca prevede: analisi delle relazioni struttura-funzione e delle interazioni fisiche e/o fisiche di fattori di replicazione/riparazione/ricombinazione del DNA; studio della regolazione e funzione di geni implicati nella risposta ad agenti mutageni; messa a punto di sistemi genetici vettore/ospite per lo studio dell'espressione genica e la produzione di proteine omologhe ed eterologhe in via ricombinante; studio della regolazione traduzionale in *S. solfataricus*.

Stato dell'arte

La ricerca proposta è in parte finanziata dal Progetto U. E. "DNA replication and biotechnological applications" (VI Programma Quadro; Settore "Quality of life"), nel cui ambito è stata creata una rete di laboratori europei all'avanguardia nello studio della replicazione del DNA sia in organismi archeobatterici che eucariotici. Inoltre, tutti i ricercatori coinvolti hanno stabilito una ampia rete di collaborazioni con Università ed Istituti di Ricerca nazionali ed esteri.

Azioni

Attività in corso

Componenti del sistema di replicazione/riparazione del DNA del crenarchaeon *S. solfataricus* sono stati da noi caratterizzati in vitro. Sono stati messi a punto protocolli per la coltivazione di tale microrganismo e per la analisi della espressione di geni coinvolti nella risposta UV. Sono state inoltre elaborate nuove tecniche di genetica manipolativa di *S. solfataricus* mediante la caratterizzazione di elementi genetici e la costruzione di vettori per la trasformazione di tale specie.

Azioni da svolgere e punti critici

La ricerca finora svolta si è avvalsa prevalentemente di finanziamenti esterni (Unione Europea, Organismi Internazionali, Progetti FIRB e MIUR) con la collaborazione di Borsisti e Dottorandi che hanno usufruito (ed usufruiscono) di contratti finanziati dalle suddette risorse esterne. Dal momento che tali contratti sono in scadenza, il raggiungimento dei risultati attesi dipenderà dal sostegno derivante da nuove fonti finanziarie.



Collaborazioni e committenti

Imperial College (Londra, Regno Unito); Karolinska Institute (Stoccolma, Svezia); National Institute of Health Sciences (Tokyo, Giappone); Diversa Corporation (San Diego, USA); Institute Pasteur (Parigi, Francia); University of St Andrews (St Andrews, Regno Unito); University of Versailles (Versailles, Francia); University of Copenhagen (Copenaghen, Danimarca); University of Bayreuth, (Bayreuth, Germania); University of Darmstadt (Darmstadt, Germania); Università di Roma "La Sapienza" (Roma, Italia); Università di Bari (Bari, Italia); Università di Napoli "Federico II" (Napoli, Italia).

Finalità

Obiettivi

La ricerca proposta richiede competenze avanzate in Biochimica, Biologia Strutturale, Biologia Molecolare, Microbiologia. Queste sono disponibili tra i ricercatori dell'Istituto coinvolti e/o i loro collaboratori esterni. Obiettivi proposti: studio dei meccanismi di replicazione/riparazione/ricombinazione del DNA; analisi della risposta ad agenti mutageni; messa a punto di sistemi genetici vettore/ospite e controllo della espressione genica in *S. solfataricus*.

Risultati attesi nell'anno

La ricerca proposta contribuirà a chiarire i meccanismi evolutivi che hanno consentito l'adattamento degli organismi viventi ad habitats estremi e migliorerà inoltre la comprensione dei meccanismi di base di taluni processi di grande rilevanza per la salute umana (regolazione del ciclo cellulare, mutagenesi, cancerogenesi, invecchiamento). E' pertanto prevista la pubblicazione di articoli su riviste scientifiche "peer-reviewed" e la formazione di Borsisti.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
558	195	167	724

importi in migliaia di euro



Progettazione di banche dati biologiche e programmi di analisi

Descrizione obiettivi generali

Sviluppare e mettere a punto metodologie informatiche innovative per l'organizzazione e gestione di sequenze geniche e proteiche; ottimizzare strumenti bioinformatici attraverso l'integrazione e la validazione di dati sperimentali; sviluppare strumenti che permettano di prevedere strutture proteiche in base all'analisi di strutture tridimensionali note di famiglie di proteine.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
1	1	10	11

Istituti esecutori

Tecnologie Biomediche
Biologia e Patologia Molecolari

Sintesi dei risultati attesi

Sviluppo di procedure e strumenti per la gestione di banche dati biologici; sviluppo di metodologie innovative per l'analisi genomica e per la risoluzione di problemi biologici complessi. Analisi di strutture tridimensionali note di famiglie proteiche di particolare interesse biomedico e biotecnologico al fine di individuare le relazioni tra la struttura e la sequenza proteica per potere predire struttura tridimensionale e funzioni di proteine sulla base di sequenze e strutture note.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	2,70	1,58	0,02	2,72
2006	2,64	0,98	0,02	2,66
2007	2,57	1,05	0,02	2,59

importi in milioni di euro



Bioinformatica e genomica comparata per lo studio funzionale dei geni e delle famiglie geniche.

Descrizione generale

Progetto:	Progettazione di banche dati biologiche e programmi di analisi
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche (ITB)
Sede svolgimento attività:	Segrate (MI)
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	Cecilia Saccone

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 8 di cui Ricercatori: 6

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Vito Balice	I	Cecilia Lanave	III	Elisabetta Sbisà	II
Domenica D'Elia	III	Vito Flavio Licciulli	III	Anita Tricarico	VII
Giorgio Grillo	III	Sabino Liuni	II	Apollonia Tullo	III
		Veronica Morea	III		

Temi

Tematiche di ricerca

Applicazioni di tecnologia GRID per la soluzione di problemi biologici complessi. Sviluppo di banche dati e di procedure per il text e data-mining. Sviluppo di software per l'analisi linguistica ed evolutiva delle biosequenze. Studio comparato, evolutivo e filogenetico di geni, genomi e famiglie geniche. Caratterizzazione strutturale di motivi funzionali e studi d'interazione tra molecole biologiche. Analisi dell'espressione genica e studio del ruolo funzionale di geni coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare. Servizi di Bioinformatica e Sequenziamento. Predizione di strutture tridimensionali di proteine. Predizione di funzioni di proteine sulla base di sequenze e strutture. Formazione.

Stato dell'arte

L'era Post-genomica che stiamo vivendo detta l'esigenza di gestire ed interpretare l'enorme mole di dati provenienti dai progetti di sequenziamento di interi genomi e le informazioni biologiche e molecolari ad esse associate. La Bioinformatica e la Biologia Computazionale, è rivolta alla gestione e all'analisi dei dati biologici provenienti dalla Genomica, dalla Trascrittomica e dalla Proteomica per lo sviluppo di applicazioni pratiche in campo biomedico, agroalimentare, ambientale e farmacologico.

Azioni

Attività in corso

Sviluppo e mantenimento di banche dati biologiche. Utilizzo di Gene Ontology (GO) per il clustering funzionale di geni. Sviluppo di algoritmi mirati all'analisi funzionale delle biosequenze. Servizio di Bioinformatica. Servizio di Sequenziamento Studio comparato evolutivo e filogenetico di geni, genomi e famiglie geniche. Studio comparato dell'attività di transattivazione dei geni della famiglia genica dell'oncosoppressore di p53 tramite approcci di analisi in silico e di microarray. Predizione di strutture proteiche mediante il metodo per omologia.

Azioni da svolgere e punti critici

Sviluppo di banche dati biologiche specializzate. Applicazioni di tecnologia GRID per la soluzione di problemi biologici complessi. Sviluppo di procedure per il text- e data-mining. Sviluppo di algoritmi e produzione di software per l'analisi linguistica delle biosequenze. Sviluppo di applicazioni per la ricerca automatizzata di bersagli funzionali per studi di genomica. Produzione,



analisi e gestione di dati di espressione genica per la caratterizzazione funzionale, comparata ed evolutiva di geni e famiglie geniche.

I punti critici fortemente condizionanti la fattibilità dei progetti sono diversi ed egualmente penalizzanti, quali ad esempio: mancanza di personale strutturato sia per l'amministrazione che per la ricerca, difficoltà nel pronto utilizzo dei fondi dovuta ad una eccessiva burocratizzazione, difficoltà di instaurare collaborazioni fra istituzioni diverse, per esempio tra Università e CNR, mancanza di fondi e spazi idonei.

Collaborazioni e committenti

EMBL – Heidelberg – Germany; LION Biosciences - Heidelberg – Germany; ULB – Bruxelles – Belgio; EBI – Hinxton – UK; IBM Semea Sud, Java Technology Center; CASPUR e CINECA; Università di Milano, Bologna, Padova, Roma La Sapienza, Torino e Bari; INFN sezione di Bari; SPACI Lecce; Istituto Nazionale di Fisica Nucleare INFN; Centre National de la Recherche Scientifique CNRS, France; Swiss Institute of Bioinformatics SIB Switzerland; Swedish University of Agricultural Sciences Linnaeus Centre for Bioinformatics SLU-LCB Sweden.

Finalità

Obiettivi

Sviluppo di metodologie innovative per la gestione e l'analisi massiva dei dati biologici. Trasferimento tecnologico. Formazione in Bioinformatica e Biologia Computazionale. Condurre linee di ricerca sperimentali fortemente integrate e supportate dall'analisi in silico.

Competenze: Database Specialist, Software Specialist, Bioinformatici, Biologi molecolari con specifiche competenze nell'applicazione delle più moderne tecnologie di analisi sperimentale e in-silico

Risultati attesi nell'anno

Sviluppo di nuovi strumenti di gestione, integrazione e analisi in silico di dati biologici Evoluzione di famiglie geniche nucleari per il mitocondrio. Definizione delle attività di transattivazione dei geni della famiglia genica dell'oncosoppressore p53. Identificazione di bersagli trascrizionali di omologhi di p53 in organismi modello.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Moduli

Istituto esecutore: Istituto di Biologia e Patologia Molecolari (IBPM)

Luogo di svolgimento attività: Roma (RM)

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
2.700	797	22	2.722

importi in migliaia di euro



Metodologie per lo studio di popolazioni biologiche

Descrizione obiettivi generali

Svolgere studi multidisciplinari per l'analisi di popolazioni specifiche nel loro contesto ambientale al fine di identificare regioni genomiche associate a patologie complesse e fattori di rischio per malattie comuni.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
2	1	13	23

Istituti esecutori

Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso"
Genetica delle Popolazioni
Applicazioni del Calcolo "Mauro Picone"

Sintesi dei risultati attesi

Studio delle caratteristiche genetiche, genealogiche, epidemiologiche, comportamentali ed ambientali dei residenti in paesi della regione Ogliastra in Sardegna, del Cilento e dell'Irpinia. Perfezionamento di vari software di gestione delle banche dati per la ricostruzione degli alberi genealogici, al fine di permettere all'utente di utilizzare i dati associati ai diversi componenti delle famiglie. Costruzione di programmi dedicati per lo studio della correlazione fenotipo-genotipo e dei livelli di espressione dei network genetici in modelli murini.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	5,43	3,63	0,26	5,69
2006	5,31	2,26	0,26	5,57
2007	5,16	2,41	0,26	5,42

importi in milioni di euro



Identificazione di fattori genetici associati a malattie multifattoriali comuni tramite un approccio originale allo studio di isolati genetici

Descrizione generale

Progetto:	Metodologie per lo studio di popolazioni biologiche
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di Genetica delle Popolazioni (IGP)
Sede svolgimento attività:	Loc. Tramariglio - Alghero (SS)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Mario Pirastu

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 15 di cui Ricercatori: 8

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv		liv.
Giuseppina Casu	VI	Lucia Anna Guiso	V	Paola Matilde Pistidda	III
Stefania Casula	VI	Clelia Cristina Lamon	VIII	Cosetta Sanna	VII
M. Grazia Doro	III	G. Battista Maestrale	VI	Simona Vaccargiu	VI
Paola Forabosco	III	Paola Maria Melis	III	Andrea Angius	III
M.Laura Frogheri	III	Mario Pirastu	I	Ginevra Biino	III

Tem

Tematiche di ricerca

Creazione di una piattaforma tecnologica comprendente sia dati derivanti dallo studio di una popolazione isolata e geneticamente omogenea che metodi computazionali e statistici per l'analisi dei dati stessi. Tale patrimonio di conoscenze strutturate è ottenuto tramite lo studio delle caratteristiche genetiche, genealogiche, epidemiologiche, comportamentali ed ambientali dei residenti di dieci diversi paesi della regione Ogliastra della Sardegna, caratterizzati da un isolamento geografico e culturale millenario che ha reso queste popolazioni ideali per questo tipo di studi.

Il sistema di informazioni integrate si basa sulla ricostruzione di genealogie complesse per ciascun paese che permette di identificare antenati comuni a tutti gli affetti ed un approccio economico ed efficace per la ricerca di fattori genetici associati a fenotipi semplici e complessi.

Stato dell' arte

L' identificazione di fattori genetici ed ambientali alla base di malattie complesse è risultata finora infruttuosa per la scelta di popolazioni geneticamente eterogenee e quindi non adatte a tali studi. Attualmente gli isolati geografici con particolari caratteristiche storiche e demografiche che hanno condotto ad una elevata omogeneità genetica vengono considerati modelli ideali. La regione Ogliastra in Sardegna è uno dei migliori siti al mondo per condurre tali studi.

Inoltre in Sardegna vi sono importanti iniziative regionali di supporto finanziario per la ricerca biomedica in particolare negli isolati genetici.

Azioni

Attività in corso

I dati genealogici, epidemiologici, genetici e storico-ambientali relativi a tre paesi isolati della regione Ogliastra in Sardegna sono già stati inseriti in un database interattivo che permette la ricostruzione automatica di alberi genealogici che, in ciascun paese, possono collegare ad antenati comuni tutti gli affetti da una determinata patologia. L' approccio genealogico permette di sfruttare appieno le potenzialità statistiche di queste peculiari popolazioni altamente inbred. I



dati epidemiologici raccolti permettono di identificare le patologie prevalenti nei vari paesi e guidare nella scelta delle famiglie e dei campioni da sottoporre a genotipizzazione “genome-wide” o ad analisi fine di loci già identificati.

E' stata creata una biobanca con frazioni sierologiche, DNA e linee linfoblastoidi. Sono in corso studi su ipertensione, obesità, longevità, calvizie e calcolosi renale. Tramite analisi IBD sono stati identificati vari geni e loci associati a queste patologie. Sono in corso studi per confermare questa associazione in diversi isolati genetici.

Azioni da svolgere e punti critici

L' elevata omogeneità della popolazione oggetto di studio ed il suo alto grado di consanguineità facilita l' identificazione dei fattori genetici coinvolti in malattie complesse. La condivisa omogeneità ambientale e comportamentale di tali popolazioni offre un ulteriore vantaggio a tali studi. La fattibilità del progetto è garantita dal particolare rapporto di proficua collaborazione con le popolazioni in questione stabilito già da molti anni dai ricercatori dell' IGP e dimostrato anche dagli investimenti effettuati a favore della ricerca stessa da parte dei paesi prescelti per tali studi.

Collaborazioni e committenti

Il progetto si svolge in collaborazione con il Parco Genetico dell' Ogliastra (Genos), Consorzio formato da alcuni paesi ogliastrini ed enti pubblici e privati della Sardegna. Genos svolge funzioni di supporto logistico mettendo a disposizione spazi attrezzati e personale tecnico locale. Il CNR ha firmato un Protocollo d' Intesa con la Società Sharda spa per lo sfruttamento economico dei risultati della ricerca al fine di sviluppare mezzi diagnostici e farmacologici per la cura e la prevenzione di malattie multifattoriali. Proseguono inoltre collaborazioni con Enti di ricerca Nazionali ed Esteri.

Finalità

Obiettivi

Sviluppo di metodologie statistiche e computazionali per l' analisi di dati complessi con la finalità di identificare i fattori genetici ed ambientali associati a malattie multifattoriali comuni e fenotipi semplici e complessi. Tale obiettivo sarà ottenuto attraverso l' utilizzo di una piattaforma tecnologica integrata comprendente sia i dati derivanti dallo studio di popolazioni omogenee dal punto di vista genetico ed ambientale sia gli applicativi per detta analisi.

Il sistema di informazioni integrato potrà essere utilizzato per la definizione di strategie e di gestione ottimale delle risorse e dei servizi per la salute attraverso l' individuazione di programmi sia di prevenzione che di diagnosi e terapia finalizzati alla massima efficienza ed al minimo costo. Potranno essere prodotti kit diagnostici e sistemi farmacologici personalizzati. Il progetto è modulare ed i paesi vengono studiati in sequenza dai vari team multidisciplinari di studio.

Risultati attesi nell' anno

L' attività sarà rivolta al completamento della commessa legata ad un progetto MIUR ed in particolare:

1. Verrà esteso lo studio epidemiologico ad altri 3 paesi dell' Ogliastra.
2. Verranno ricostruite le loro intere genealogie.
3. Si studieranno in maggiore dettaglio le patologie prevalenti negli isolati genetici che partecipano allo studio quali, per esempio, osteoporosi, obesità e sindrome metabolica, ipertensione.
4. Verrà completata la genotipizzazione con 1500 marker multiallelici (microsatelliti) dell' intero paese di Talana.
5. Sarà allestita una mappa dei loci identificati tramite marcatori biallelici (SNP) ad alta densità.



Potenziale impiego

- per processi produttivi

l'identificazione di nuovi loci, quindi dei geni presenti in tali loci e successivamente delle varianti geniche associate a patologie con grande impatto sociale, darà l'opportunità al CNR, insieme alla società Shardna di cui è partner, di depositare nuovi brevetti.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

- ricadute a livello locale in termini di diagnostica e prevenzione in popolazioni che hanno un accesso abbastanza difficoltoso al sistema sanitario nazionale essendo molto decentrate.

- ricaduta in termini di "educazione alla salute" visti i protocolli che si intendono seguire per lo studio della nutrizione, degli stili di vita e la determinazione dei fattori di rischio non genetici.

Da notare che il progetto ha già ispirato molti gruppi sia a livello nazionale che internazionale a condurre studi simili in popolazioni con caratteristiche paragonabili a quelle dell'Ogliastra.

Il MIUR ha indicato questo come "progetto di eccellenza" con importanti ricadute sia scientifiche che sociali.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
279	279	21	300

importi in migliaia di euro



Approccio multidisciplinare per la definizione di networks molecolari regolanti tratti ad eredità mendeliana e multifattoriale

Descrizione generale

Progetto:	Metodologie per lo studio di popolazioni biologiche
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica e biofisica "Adriano Buzzati Traverso" (IGB)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Maria Persico

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 4 di cui Ricercatori: 3

Elenco dei partecipanti

	liv.
Dario Acampora	III
Claudia Angelini	III
Sandro De Falco	III
Carmine Teodoro Lago	IV
	Liv
Giovanna Lucia Liguori	III
Maria Persico	I
Antonio Simeone	II
Francesca Tuorto	III
	liv
Annamaria Franze'	IV
Gabriella Minchiotti	III

Temi

Tematiche di ricerca

1) Analisi di linkage e di associazione per identificare loci e geni causativi dei fenotipi sotto analisi in popolazioni isolate; 2) analisi di database per definire relazioni tra i geni identificati e altri già noti; costruzione di grafi; 3) analisi fenotipica di topi mutanti (embrioni ed adulti); 4) identificazione di varianti alleliche dei geni globinici in portatori dell' Italia Meridionale e studio dei meccanismi di patologia molecolare associati ai nuovi alleli.

Stato dell' arte

La disponibilità di banche-dati riguardanti: sequenze del DNA di uomo e topo; l' espressione genica di diversi tipi cellulari, di stadi di sviluppo embrionale, di tessuti normali e tumorali; i fenotipi e la variabilità genetica in topi transgenici, popolazioni umane; nonché la disponibilità di softwares sofisticati apre l' opportunità per uno approccio nuovo allo studio di tratti o fenotipi soggetti alla variabilità genetica dell' uomo o topo studiabili anche mediante ipotesi di networks (grafi).

Azioni

Attività in corso

1) Costruzione di un database contenente la genealogia, descrizione dettagliata di tratti riguardanti il sistema cardiovascolare (CVS), ematopoietico e CNS e la genotipizzazione del DNA degli abitanti di tre isolati genetici; 2) Identificazione mediante biotecnologie delle mutazioni alfa talassemiche in popolazioni dell' Italia meridionale e costruzione di un database; 3) Descrizione dettagliata dei fenotipi di topi mutanti nei geni cripto e Plgf in diversi background genetici.

Azioni da svolgere e punti critici

All' IGB e all' IAC o presso i collaboratori vi è la disponibilità di attrezzature (DNA-microarray, Realtime PCR, FACS, Microscopi, server) e infrastrutture (stabulario, sequencing, mapping) adeguate. Inoltre le popolazioni interessate hanno già accettato di partecipare al progetto. Punto



critico è l' alto costo della ricerca; pertanto sono state fatte diverse richieste di finanziamento ad enti pubblici e privati in Italia e all' estero.

Collaborazioni e committenti

Collaboratori a tempo definito (12 dell' IGB ed oltre 20 di altri enti) con esperienza pluriennale sugli argomenti trattati, con competenze di informatica, statistica, biologia molecolare, genetica, medicina e management. Sono in corso collaborazioni con istituzioni sanitarie del Mezzogiorno e con i principali centri di genetica e di modello di topo (Edimburgo, Toronto, Helsinki, Leuven, Napoli, Salerno, Benevento, Roma, Genova), Neuromed (Isernia), TIGEM (Napoli), e DIBIT

Finalità

Obiettivi

Costruzione di modelli di networks e studio della variabilità fenotipica accoppiata a mutazioni a plgf, cripto e alfa-globine; modelli di networks di geni coinvolti in sviluppo embrionale precoce (SEP), tumori, CVS e CNS competenze: variabilità fenotipica e mutazioni plgf e cripto globine; networks SEP e CVS, tumori, CNS.

Risultati attesi nell' anno

Identificazione di almeno tre loci umani nuovi e di varianti dei geni cripto e Plgf umani. Seguirà l' identificazione di altri nuovi geni e loro varianti e la definizione di almeno tre grafi. Caratterizzazione molecolare, funzionale e fenotipica dell' intero pannello di alleli alfa-globinici nelle popolazioni dell' Italia Meridionale; espressione di geni correlati; biotecnologie innovative applicative; costruzione di un software per elaborare i dati genetici.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Moduli

Istituto esecutore: Istituto per le applicazioni del calcolo "Mauro Picone" (IAC)

Luogo di svolgimento attività: Roma (RM)

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
2.223	1.286	181	2.404

importi in migliaia di euro



Organismi modello per lo studio di processi fisiologici e patologici

Descrizione obiettivi generali

Impiego di organismi modello per comprendere la funzione di geni specifici nel regolare l'attività fisiologica degli organismi superiori e studiare malattie umane in cui tali funzioni sono alterate.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
4	0	20	30

Istituti esecutori

Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso"

Tecnologie Biomediche

Endocrinologia e Oncologia Sperimentale "G. Salvatore"

Sintesi dei risultati attesi

Individuazione di geni e meccanismi molecolari che regolano sviluppo, differenziamento ed organogenesi e loro alterazioni. Produzione ed analisi di animali transgenici e knockout come modello di malattie genetiche o di patologie umane, per indagarne la patogenesi e validare nuovi approcci terapeutici. Identificazione di geni e segnali per il differenziamento di cellule staminali neurali nel topo ed uso di cellule staminali per la correzione di difetti genetici.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	3,37	0,98	0,34	3,71
2006	3,29	0,61	0,34	3,64
2007	3,20	0,65	0,34	3,54

importi in milioni di euro





Modelli animali per lo studio dei processi patologici correlati all'autoimmunita' : obesita' e sclerosi

Descrizione generale

Progetto: Organismi modello per lo studio di processi fisiologici e patologici
Tipologia di ricerca: Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore: Istituto per l'endocrinologia e l'oncologia "Gaetano Salvatore" (IEOS)
Sede svolgimento attività: Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza: Scienze della Vita
Responsabile indicato: Giuseppe Matarese

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 6 di cui Ricercatori: 2

Elenco dei partecipanti

Silvia Fontana	liv. II	Mario D' Esposito	liv. V
Giuseppe Matarese	liv. III	Michele Mastrocinque	liv. V
Salvatore De Simone	liv. V	Daniela Rastelli	liv. VIII

Temi

Tematiche di ricerca

Delucidazione dei meccanismi molecolari responsabili di differenti patologie che hanno meccanismi tra loro correlati. Con i modelli animali sperimentali ci si attende l'acquisizione di conoscenze generali in grado di contribuire meglio alla comprensione dei meccanismi patogenetici. A tale scopo l'attenzione delle ricerche è stata rivolta all'identificazione delle alterazioni molecolari di patologie in cui vi è un coinvolgimento del sistema immunitario.

Stato dell' arte

Con questi modelli sperimentali verrà analizzata la suscettibilità di queste patologie all'azione della leptina. Sugli animali si vuole studiare lo sviluppo e la progressione della EAE in un modello di topi leptino-deficienti (C57BL/BL/6J-ob/ob) e stabilire se la somministrazione di leptina è in grado di revertire la resistenza alla suscettibilità alla EAE. Si vuole anche valutare il ruolo della leptina come fattore predisponente allo sviluppo dell'autoimmunità nel Diabete di I tipo.

Azioni

Attività in corso

L'obesità e la sclerosi multipla sono modelli di malattia in cui una serie di fattori, che cooperano tra loro, causano la malattia. Nel nostro Istituto è stato messo recentemente in evidenza che l'ormone leptina rappresenta uno tra i più importanti fattori che intervengono nella patogenesi di entrambe le sindromi interferendo nei meccanismi di controllo sia a livello molecolare che cellulare, specie attivando o inibendo cellule del sistema immunitario.

Azioni da svolgere e punti critici

L'obiettivo generale è rivolto alla comprensione dei meccanismi patogenetici di malattie che riconoscono una etiologia autoimmune. L'obiettivo specifico è rappresentato dal ruolo che la "leptina", proteina che ha omologia strutturale con le interleuchine, ha nel modulare i meccanismi di regolazione e controllo del sistema immune. In particolare l'attenzione delle attività di ricerca sono rivolte a due alterazioni: l'obesità e la sclerosi multipla.

Collaborazioni e committenti

Diabetes Branch, N.I.H. Bethesda; Dept. of Medicine, University of California Los Angeles; Dept. of Clinical Biochemistry, University of Cambridge; Dept. of Endocrinology, University of Sheffield; Dept. of Endocrinology, Harvard Medical School, Cambridge; The Jackson Laboratory, Bar Harbor, USA e numerose altre Istituzioni Nazionali ed Esteri.



Finalità

Obiettivi

Nell'obesità il modello di studio utilizzato è rappresentato da topi geneticamente modificati in cui alla mancanza di leptina si associano anche mutazioni del recettore e, come già osservato, modificazioni nei meccanismi di regolazione e controllo del sistema immunitario. La sclerosi multipla, una patologia che riconosce etiologia autoimmune, viene studiata adoperando il sistema sperimentale della encefalomielite autoimmune (EAE).

Risultati attesi nell'anno

Sono rappresentati 1) dall'identificazione e clonaggio dei geni coinvolti nelle alterazioni dei meccanismi di controllo responsabili delle patologie; 2) dal ruolo dell'immunità nel meccanismo patogenetico delle malattie oggetto di studio e 3) dal coinvolgimento della leptina nel meccanismo patogenetico del Diabete di tipo 1.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
 - per risposte a bisogni individuali e collettivi
- la conoscenza dei meccanismi molecolari che provocano l'insorgenza di alcune patologie, presenti con elevata incidenza, rende possibile l'identificazione di sistemi per prevenirle o curarle.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
385	0	0	385

importi in migliaia di euro



Modelli animali per lo sviluppo di terapie innovative del diabete di II tipo

Descrizione generale

Progetto:	Organismi modello per lo studio di processi fisiologici e patologici
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto per l'endocrinologia e l'oncologia "Gaetano Salvatore" (IEOS)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Claudia Miele

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 9 di cui Ricercatori: 5

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.
Claudia Miele	III	Marco Cinquegrani	II
Alessandra Avitabile	III	Rossella Valentino	III
Tiziana De Cristofaro	III	Paola Ferraro	III
Antonella Monticelli	III	Ugo Occorsio	VI
Paola Ungaro	III		

Temi

Tematiche di ricerca

Si vuole valutare il ruolo dei geni coinvolti nel Diabete di 2° tipo e studiare quali meccanismi molecolari vengano controllati dal prodotto dei singoli geni a livello cellulare utilizzando topi geneticamente modificati. In particolare con la comprensione dei meccanismi molecolari responsabili della malattia si potrà valutare l'opportunità di stabilire una terapia genica sostitutiva.

Stato dell' arte

Produzione di animali transgenici e knock-out per poter stabilire il ruolo del gene PED nello sviluppo del Diabete e, usando modelli animali, valutare le quali sono le alterazioni metaboliche determinate dalla assenza del gene. Questi animali saranno adoperati come modelli sperimentali per testare nuovi approcci terapeutici. Inoltre si ritiene di potere adoperare cellule staminali per la correzione dei difetti genetici.

Azioni

Attività in corso

La manipolazione genica in modelli animali rappresenta oggi uno strumento irrinunciabile per lo studio delle malattie con base genetica. Il Diabete di 2° tipo è una malattia che provoca resistenza all'azione dell'insulina ed è correlata alla iperespressione del gene PED il cui ruolo, nella patogenesi di questa malattia, è stato messo in evidenza nel nostro laboratorio.

Azioni da svolgere e punti critici

Sono in corso la caratterizzazione a) del promotore del gene PED, b) della regolazione posttraduzionale della proteina PED, c) dei meccanismi che provocano la sovraespressione di PED nell'uomo, d) di topi sovraesprimenti PED nelle cellule beta del pancreas, e) del ruolo di PED nella carcinogenesi tumorale e, infine, f) sulla funzione a livello del S.N.C.

Collaborazioni e committenti

Vi sono in collaborazioni e networks con centri di studio dello sviluppo, differenziamento, modelli di malattia e cellule staminali in animali modello: Università di Alicante, Harvard, Helsinki, Leeds, Lund, Toronto, Karolinska Inst., TIGEM, BIOGEM, DIBIT, imprese Biotecnologiche: NSGene, BIOPAT, PRIMM. La maggiore collaborazione è con IBB del CNR e con i Centri della Tecnogen S.C.p.A. e della Sigma Tau con cui è in corso un programma finanziato con fondi MIUR (legge 297).



Finalità

Obiettivi

L'obiettivo generale è di caratterizzare il ruolo del gene ped/pea-15 nel diabete di tipo II e chiarirne le interazioni funzionali con altri geni che causano insulino-resistenza. L'obiettivo finale è rappresentato dalla possibilità di generare molecole con attività farmacologica in grado di migliorare la sensibilità all'insulina riattivando il macchinario molecolare che viene bloccato dall'iperpressione del gene ped/pea.

Risultati attesi nell' anno

a) La caratterizzazione del peptide d' interazione della proteina PED con la fosforilasi e b) L' individuazione di una molecola in grado di inibire o modificare il legame tra queste due proteine.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
creare nuove molecole ad attività farmacologia per il trattamento del diabete di tipo 2
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
453	0	0	453

importi in migliaia di euro



Modelli animali per applicazioni terapeutiche

Descrizione generale

Progetto:	Organismi modello per lo studio di processi fisiologici e patologici
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche (ITB)
Sede svolgimento attività:	Segrate (MI)
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	Paolo Maria Vezzone

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 4 di cui Ricercatori: 3

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.	liv.
Annalisa Frattini	III	Paolo Maria Vezzone	III	
Antonio Musio	III	Lucia Susani	VI	

Temi

Tematiche di ricerca

1. Produzione di animali transgenici 2. Screening e analisi di topi transgenici 3. Terapia in utero con cellule staminali. 4. Culture in vitro di ESC umane e murine con particolare attenzione alla stabilità genomica.

Stato dell' arte

Negli ultimi anni, le tecnologie di modificazione del genoma in embrioni murini (transgenesi, ricombinazione omologa, trasferimento nucleare) hanno acquisito un'importanza fondamentale nella ricerca biologica e medica. In particolare esse consentono di creare modelli animali di malattie umane, che possono poi venir utilizzate per lo studio della patogenesi delle malattie e/o per testare nuovi approcci terapeutici.

Azioni

Attività in corso

Tra le attività in corso, possiamo elencare: 1. validazione di un modello murino di cancro mammario per testare nuovi approcci alla terapia antitumorale. 2. studio della fusione cellulare in modelli transgenici e in modelli in vitro. 3. studio di modelli murini per la comprensione della progressione tumorale 4. studio di fattori che presiedono alla stabilità genomica di cellule staminali.

Azioni da svolgere e punti critici

Tutte le tecnologie necessarie sono in possesso dei ricercatori dell'ITB coinvolti in questa commessa. I progetti sono fattibili

Collaborazioni e committenti

CNR, Istituto di Biologia Cellulare e Centro EMMA di Monterotondo; Centro Comune di Ricerca di Ispra; Istituto Tumori di Milano; National Health Institutes di Bethesda; Albert Einstein University di New York; Roslin Institute, Edinburgh.

Finalità

Obiettivi

1. Definire nuovi approcci terapeutici per la terapia antineoplastica basati su metodiche di ingegneria genetica 2. Studio del ruolo della fusione cellulare durante lo sviluppo embrionale e durante la trasformazione tumorale; 3. Identificazione di nuovi pathway nella trasformazione tumorale.

Risultati attesi nell' anno



1. Pubblicazioni scientifiche 2. Protocolli terapeutici 3. Brevetti

Potenziale impiego

- per processi produttivi
 - per risposte a bisogni individuali e collettivi
- possibili brevetti potrebbero riguardare nuovi modelli animali da utilizzare per lo studio di specifiche malattie o la messa a punto linee cellulari per lo studio di composti tossici o di terreni che consentano la cultura di cellule staminali in maniera più efficace.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
965	292	21	986

importi in migliaia di euro



Sviluppo e funzionamento dei sistemi complessi - Uso di modelli biologici

Descrizione generale

Progetto:	Organismi modello per lo studio di processi fisiologici e patologici
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica e biofisica "Adriano Buzzati Traverso" (IGB)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza:	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Paolo Bazzicalupo

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 9 di cui Ricercatori: 7

Elenco dei partecipanti

	liv.
Dario Acampora	III
Silvia Andone	V
Salvatore Arbucci	VI
Paolo Bazzicalupo	II
Adriana La Volpe	II
Alfredo Ciccodicola	I
	liv.
Umberto Di Porzio	I
Annamaria Franze'	V
Silvana Gargano	II
Silvia Gigliotti	III
Franco Graziani	I
	liv.
Giovanna Liguori	III
Carla Malva	I
Antonio Simeone	II
Francesca Tuorto	III

Temi

Tematiche di ricerca

Studio di geni e meccanismi cellulari di sviluppo e differenziamento e di geni-malattia in animali modello e sistemi biologici. Studio di ricombinazione e meiosi in lieviti e *C. elegans*. Regolazione genica sesso-specifica e studio di mutazioni che causano sterilità in *Drosophila*. Identificazione di geni e segnali per il differenziamento di cellule staminali neurali in topo. Differenziamento di neuroni dopaminergici, di sistemi sensoriali, meccanismi di crescita assonale in topo e *C. elegans*

Stato dell' arte

Lo studio dello sviluppo e di meccanismi molecolari importanti nel differenziamento dei tessuti e organogenesi ha avuto enorme impulso dall'uso di modelli animali geneticamente modificabili (*Drosophila*, *C. elegans*, topo) e modelli cellulari. Modelli sperimentali sono utilizzati per lo studio di formazione di sistemi fisiologici (mitosi e ricombinazione, differenziamento neurale, oogenesi, fertilità, organizzazione di sistemi) e come modelli di malattia.

Azioni

Attività in corso

Lo studio della ricombinazione, meiosi, oogenesi, differenziamento neurale, crescita assonale, sviluppo di circuiti nervosi, chemiorecezione sono in corso nei laboratori dei ricercatori partecipanti alla commessa mediante l'uso di organismi modello: lieviti, *Drosophila*, *C. elegans*, topi transgenici, cellule in vitro ed altri sistemi biologici. Sono in studio geni-malattia dei vari sistemi in modelli biologici.



Azioni da svolgere e punti critici

La fattibilità è garantita dalle competenze dei ricercatori partecipanti (Tot IF 2000-04: 905), e da strumentazioni, strutture e servizi necessari presenti all'IGB: facilities colture cellulari, stabulario, camere termostate; DNA sequencing, DNA-microarrays, RT-PCR, FACS-Sorter, Phosphoimager, FPLC, microscopi confocale e a fluorescenza, sistemi di microiniezione. I laboratori sono dotati di strumenti necessari per analisi di routine. Punto critico è la progressiva riduzione di fondi CNR.

Collaborazioni e committenti

Sono in corso collaborazioni e networks con i principali centri internazionali e nazionali di studio dello sviluppo, differenziamento, modelli di malattia e cellule staminali neurali in animali modello: Università di Alicante, Harvard, Helsinki, Leeds, Lund, Paris-sud, Toronto, Karolinska Inst, Erasmus MC Rotterdam, NRMU UK, Gulbenkian Lisboa, Emory U, TIGEM, BIOGEM, DIBIT, Bari, Bologna, Napoli, Roma, Torino, imprese Biotecnologiche: NSGene Copenhagen, BIOPAT Caserta, PRIMM Milano, Arterra Bioscience Srl, Napoli.

Finalità

Obiettivi

Individuare meccanismi molecolari, gene networks, interazioni cellulari nello sviluppo, differenziamento, organogenesi dei sistemi descritti e loro alterazioni, mediante modelli biologici. Il raggiungimento di tali obiettivi è garantito dalla competenza dei ricercatori IGB partecipanti e finanziamenti in corso (EU, FIRB, ISS, Telethon, AIRC, Arterra Bioscience Srl).

Risultati attesi nell' anno

Generazione di topi, mosche e vermi transgenici. Identificazione di geni, segnali e meccanismi di sviluppo e differenziamento di organi e sistemi. Identificazione di geni coinvolti nella meiosi e ciclo cellulare. Identificazione di geni-malattia e meccanismi patogenetici. Isolamento e propagazione di cellule staminali neurali, e quindi da topi con marcatori neurone-specifici per l' utilizzazione di cellule staminali in terapie abilitanti in modelli di malattia.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
utilizzazione di cellule staminali in terapie abilitanti in modelli di malattia.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.567	687	320	1.888

importi in migliaia di euro



Modelli animali per lo studio del comportamento

Descrizione obiettivi generali

Studiare l'evoluzione biologica, comportamentale e cognitiva dei primati umani e non umani, anche mediante tecniche genetico-molecolari, e loro ricaduta conoscitiva ed applicativa nelle neuroscienze comportamentali.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
2	1	6	12

Istituti esecutori

Neurobiologia e Medicina Molecolare
Neuroscienze
Scienze e Tecnologie della Cognizione

Sintesi dei risultati attesi

Identificazione di uguaglianze e differenze nell'organizzazione cognitiva e dei comportamenti di diverse specie di primati, compreso l'uomo. Individuazione delle capacità di usare oggetti come punti di riferimento ambientale. Studio dei meccanismi di stress ossidativo in modelli animali per lo studio di deficit neuro-comportamentali. Ruolo dello stress sui processi di apprendimento e memoria, sui meccanismi fisiologici del dolore, sulla risposta comportamentale durante lo sviluppo, sul comportamento alimentare e sul bilancio energetico in modelli animali.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	0,95	0,11	0,03	0,98
2006	0,93	0,07	0,03	0,96
2007	0,90	0,07	0,03	0,93

importi in milioni di euro



Modelli Biologici dei Sistemi Cognitivi

Descrizione generale

Progetto.	Modelli animali per lo studio del comportamento
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di scienze e tecnologie della cognizione (ISTC)
Sede svolgimento attività:	Roma (RM)
Dip. di prevista afferenza	Identità Culturale
Responsabile indicato:	Elisabetta Visalberghi

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 8 di cui Ricercatori: 5

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Silvia Caravita	II	Andrea Misiti	VI	Maria Cristina Riviello	III
Federico Ceconi	V	Francesco Natale	III	M Giovanna Spinozzi	II
Maurizio Maria De Cresci	VII	Mario Neri	V	Elisabetta Visalberghi	I
Luigi Fidanza	VI	Patrizia Poti	III	Isabella Vitali	VI
Patrizia Mancuso	V	Letizia Properzi	V		

Temi

Tematiche di ricerca

Studi sperimentali sull'organizzazione percettiva dei primati non umani. Analisi sperimentale sull'acquisizione e la trasmissione dell'uso di strumenti nel cebo dai cornetti, l'indagine verrà svolta sia in natura, sia in laboratorio. Studio della funzione dei neuroni specchio in diverse specie di primati. Definizione della corretta stabulazione degli animali per ricerca ed elaborazione di protocolli atti ad ottimizzarne il benessere psico-fisico.

Stato dell'arte

Per comprendere l'evoluzione comportamentale e culturale della specie umana è necessario studiare il comportamento e le capacità cognitive dei primati non umani. La comparazione dei risultati ottenuti con quelli di analoghi studi effettuati sull'uomo, in particolare, sui bambini permette di identificare uguaglianze e differenze nell'organizzazione cognitiva di diverse specie di primati e di tracciare i percorsi evolutivi che hanno portato alla nostra specie.

Azioni

Attività in corso

Le ricerche condotte sui cebi (*Cebus apella*) del Centro Primati sono basate sull'osservazione del comportamento spontaneo in situazioni sperimentali ad hoc. I temi riguardano l'organizzazione percettiva, l'uso di strumenti, sia in natura sia in cattività, la capacità di usare oggetti come punti di riferimento ambientale, basi cognitive dell'economia di scambio, l'influenza di fattori intrinseci ed estrinseci sulle scelte alimentari, lo studio del benessere della colonia.

Azioni da svolgere e punti critici

Essenziale per il piano di ricerca è la disponibilità di un laboratorio adeguato e funzionante che renda possibile la stabulazione e la sperimentazione. Dato che il laboratorio è di recente costruzione necessita al momento di finanziamenti per ottimizzarne la funzionalità ai fini della ricerca. E' inoltre indispensabile arrivare in tempi rapidissimi all'assunzione di nuovo personale di ricerca e tecnico.

Collaborazioni e committenti

Univ. of Kyoto, Giappone; Max-Planck Inst., Leipzig, Germania; Univ. of Georgia, Athens USA; Univ. of S. Paulo, Brasile; Goldsmiths College, UK; CNRS-Marseille, Francia; Univ. of Portsmouth, UK; Lund Univ., Svezia; Univ. of Leicester, UK; Univ. of Tel Aviv, Israele; Univ. of Louisiana, USA; Fundacao BioBrasil, Brasile; Univ. di Parma, Torino, Verona, Napoli, "La Sapienza"-Roma; Centro



di Biomedicina Spaziale, Univ. Tor Vergata, Roma; IRCCS Osp. Pediatrico Bambin Gesù, Roma; Princeton University USA; Harvard University USA.

Finalità

Obiettivi:

Identificazione di uguaglianze e differenze nell'organizzazione cognitiva di diverse specie di primati, compreso l'uomo. Esame comparativo dei comportamenti e delle capacità cognitive in cattività e in natura di diverse specie di Primati non umani. Ricostruzione del percorso evolutivo che ha portato all'emergenza della specie Homo sapiens. Individuazione delle capacità di usare oggetti come punti di riferimento ambientale. Divulgazione e ricaduta didattica dei risultati di ricerca.

Risultati attesi nell'anno

Articoli e pubblicazioni scientifiche relativi ai risultati di ricerca conseguiti. Comunicazioni a congressi nazionali ed internazionali. Protocolli per la corretta stabulazione dei Primati non umani in cattività e per l'elaborazione di diete alimentari adeguate. Gestione ed archivio dei dati sanitari. Mostre e materiali multimediali per la modellizzazione e la divulgazione dei risultati conseguiti nell'attività di ricerca scientifica. Per lo sviluppo di queste attività si prevedono tre anni.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
software, DVD, didattica
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
Conoscenza delle componenti biologiche e culturali delle capacità cognitive umane, delle basi biologiche dei deficit cognitivi e modellizzazione di comportamenti complessi.
Ricadute sulla comprensione di patologie cognitive e di psico-patologie alimentari; elaborazione di strategie didattiche basate su una migliore conoscenza dei meccanismi di apprendimento.

Moduli

Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare (INMM)

Luogo di svolgimento attività: Roma (RM)

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
699	111	30	729

importi in migliaia di euro



Modelli animali di deficit neurocomportamentale: meccanismi di adattamento a stress

Descrizione generale

Progetto:	Modelli animali per lo studio del comportamento
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze (IN)
Sede svolgimento attività:	Roma (RM)
Dip. di prevista afferenza	Medicina
Responsabile indicato:	Francesca Romana D'Amato

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 6 di cui Ricercatori: 3

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Martine Ammassari-Teule	II	Maria Antonietta De Rosa	V	Lorenzo Nucita	IV
Mario Battaglia	IV	Alberto Ferri	III	Roberta Populin	V
Vincenzo Cestari	III	Siro Luvisetto	III	Flaminia Pavone	II
Francesca R.D' Amato	II	Anna Moles	III		

Temi

Tematiche di ricerca

L'utilizzo dei modelli animali per lo studio dei meccanismi di adattamento all'ambiente è fondamentale per la comprensione della fisiologia e della patologia di differenti sistemi, compreso il sistema neuro-comportamentale. Dal punto di vista dell'organismo l'adattamento assume forme diverse che sono alla base del concetto di plasticità nelle sue diverse forme, da quelle legate allo sviluppo, alla registrazione di nuove esperienze ai veri e propri meccanismi di adattamento allo stress.

Stato dell' arte

La messa in funzione dei nuovi laboratori dopo il trasferimento nella nuova sede CERC rappresenta il punto critico per l'attività di quest'anno.. Dovremmo rimettere a punto le strutture per la sperimentazione per poter terminare alcuni lavori interrotti ed iniziarne di nuovi. Stiamo progettando con un gruppo dell'EMBL la costruzione di un topo knockout che consentirebbe di approfondire la nostra ricerca sul ruolo del sistema oppioide sui disturbi del comportamento sociale.

Azioni

Attività in corso

La ricerca in questo campo ha utilizzato modelli animali prevalentemente murini per evidenziare il ruolo di fattori genetici e ambientali nella espressione del comportamento spontaneo e delle capacità cognitive dell'animale, utilizzando differenti approcci sperimentali. La manipolazione delle due componenti (genetica e ambientale) e della loro interazione, permetterà di effettuare interventi terapeutici di tipo farmacologico e/o ambientale nella modulazione della risposta dell'animale.

Azioni da svolgere e punti critici

L'obiettivo di queste ricerche è la comprensione del ruolo dei fattori genetici e ambientali nei meccanismi di adattamento a condizioni alterate dell'ambiente interno ed esterno all'organismo. Un ambiente fisico e sociale alterato può promuovere risposte maladattative. La conoscenza di tali meccanismi di base di adattamento, può aiutare a riudurre, tramite interventi farmacologici e/o ambientali, i costi individuali e collettivi sia in termini economici che di sofferenza individuale.

Collaborazioni e committenti



Univ di Roma La Sapienza, Roma Tor Vergata, Parma, Cagliari, Siena, Padova, Torino. Istituto Superiore di Sanità. Istituto San Raffaele Milano. Scuola Normale Pisa. LUMSA Roma. Campus Biomedico Roma. Sigma Tau Lay Line Genomics. EMBL Monterotondo. Dept Animal Physiology, Univ Groningen, The Netherlands. Dept Molecular Neuropharmacology, Krakow, Poland. CNRS ESBS Univ Louis Pasteur Strasbourg, NAMC CNRS Unit Univ Paris XI, Lab Cognitive Neuroscience CNRS Marseille, Univ. Marseille

Finalità

Obiettivi

La ricerca si prefigge un approfondimento delle seguenti tematiche: 1. Ruolo dello stress sui processi di apprendimento e memoria. 2. Effetti dello stress postnatale sul profilo comportamentale, ormonale, e neurochimico in condizioni di base e in risposta allo stress. 3. Effetti dello stress postnatale sulla interazione madre-figlio e possibili deficit in età adulta. 4. Meccanismi di stress ossidativo in modelli animali per lo studio di deficit neurocomportamentali. 5) Effetti dello stress sui disturbi del comportamento alimentare e dell'obesità.

Risultati attesi nell' anno

La pubblicazione di articoli scientifici su riviste basate sul criterio del peer-review, rappresenta il risultato atteso della nostra attività di ricerca. Inoltre la presentazione della nostra attività in contesti scientifici quali convegni, seminari o altro, rappresenta il modo per presentarci sulla scena sia nazionale che internazionale per attirare l'interesse di possibili committenti.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
 - per risposte a bisogni individuali e collettivi
- la comprensione dei meccanismi fisiologici e comportamentali di adattamento allo stress, e lo studio della variabilità interindividuale e del ruolo dei fattori genetici nella vulnerabilità allo stress permetteranno nuovi approcci terapeutici di deficit neurocomportamentali.

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
251	0	0	251

importi in migliaia di euro



Genomica e proteomica per lo studio e la salvaguardia della biodiversità

Descrizione obiettivi generali

Sviluppare metodi *ad hoc* per l'identificazione e la catalogazione di specie animali e vegetali tramite analisi bioinformatica di sequenze genomiche per contribuire anche alla salvaguardia della biodiversità stessa.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
2	1	1	6

Istituti esecutori

Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati Traverso"
Biomedicina e Immunologia Molecolari "Alberto Monroy"
Tecnologie Biomediche

Sintesi dei risultati attesi

Creazione di banche dati molecolari riguardanti sequenze di geni e genomi di eucarioti per la tutela e la valorizzazione della biodiversità in campo agroalimentare, ambientale e biomedico. Riconoscimento di brevi sequenze di DNA mitocondriale come marcatori ("barcodes") sia per discriminare specie animali note che per identificare in modo univoco nuove specie. Implementazione di metodi matematici e statistici, algoritmi e software per l'analisi, la gestione e l'interpretazione dei dati ottenuti.

Risorse complessive del triennio

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	1,28	0,15	0,00	1,28
2006	1,25	0,09	0,00	1,25
2007	1,22	0,10	0,00	1,22

importi in milioni di euro



Analisi molecolare dell'interazione parassitaria *Maruca vitrata* - *Vigna unguiculata*: la biodiversità come soluzione per produzioni vegetali sostenibili

Descrizione generale

Progetto:	Genomica e proteomica per lo studio e la salvaguardia della biodiversità
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica e biofisica "Adriano Buzzati Traverso" (IGB)
Sede svolgimento attività:	Napoli (NA)
Dip. di prevista afferenza	Scienze della Vita
Responsabile indicato:	Catello Polito

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 5 di cui Ricercatori: 4

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Daniela Cavaliere	V	Bruno De Luise	IV	Catello Polito	I
Vincenzo Ceraso	III	Anna Digilio	III	Marta Di Carlo	III
Roberto Defez	III	Renato Marangio	III	Giovanna Montana	III

Tem

Tematiche di ricerca

A partire dalla vasta collezione di *Vigna unguiculata* sarà valutata la capacità di differenti isolati del parassita *Maruca vitrata* di attaccare i vari cultivars. Dai dati delle biodiversità del vegetale e del lepidottero si potrà elaborare una strategia di lotta biologica integrata senza insetticidi e OGM che, con opportuni incroci, permetta l'isolamento di piante immuni all'aggressione dei parassiti o di parassiti capaci di interferire con i meccanismi riproduttivi delle varianti più aggressive.

Stato dell' arte

Vigna unguiculata è una leguminosa coltivata principalmente in Africa come la principale sorgente di proteine, ma presente anche in Italia con il nome di fagiolo dall'occhio. Originaria della Nigeria, si caratterizza per la spiccata resistenza ai climi desertici. E' una ottima fonte di proteine e può diventare una valida alternativa alla soia nei mangimi zootecnici. Questo uso potenziale è limitato principalmente dal parassita *Maruca vitrata* che ne riduce la produttività fino all'80%.

Azioni

Attività in corso

Vari ceppi batterici del genere *Rhizobium* ed alcune linee di *Vigna* sono già in crescita presso le nostre strutture. Una parte dell'analisi genomica e proteomica è in corso utilizzando ceppi modello analoghi di cui sono disponibili i microarrays. Sono già in crescita larve di *Maruca vitrata* su cui è stata intrapresa l'analisi del genoma. Si stanno accumulando linee clonali di cultivars di *Vigna* ed è in fase di allestimento una nursery per consentire l'allevamento di vari isolati di *Maruca vitrata*.

Azioni da svolgere e punti critici

Verranno identificati molti geni diagnostici nei vari sistemi modello utilizzando tecnologie diverse (DNA microarray, gel bidimensionali seguiti da sequenziamento di peptidi per spettrometria di massa, saggi enzimatici, saggi di metaboliti, isolamento di mutanti nella cascata del sesso del dittero, mappatura di aree cromosomali alterate). Si guarderà all'interazione di vari cultivars cresciuti in serra e in campo, e vari lepidotteri di origine africana. E' disponibile la strumentazione necessaria.



Collaborazioni e committenti

RWTH Aachen, Germania; INRA, Dijon, Francia ; Département Agriculture et Ressources Animales, Yamoussoukro, Cote d'Ivoire; Laboratoire de Microbiologie des Sols, Bamako, Mali ; Faculté d'Agronomie, Niger; Département de Biologie Végétale, Dakar, Senegal. Organizzazioni degli agricoltori, agenzie regionali e nazionali per l'agricoltura, compagnie produttrici di sementi e piante.

Finalità

Obiettivi

Obiettivo primario è la descrizione di un protocollo operativo per consentire di proporre l'uso di Vigna unguiculata come alternativa sostenibile all'uso della soia nei mangimi zootecnici. Andranno integrate competenze di nutrizionisti zootecnici, allevatori, agronomi, genetisti vegetali, microbiologi, entomologi molecolari con competenze nello studio della cascata del sesso in insetti dannosi in agricoltura, esperti di proteomica e genomica funzionale e nell'uso di array e e Real Time PCR.

Risultati attesi nell' anno

Verranno ottenuti protocolli per la caratterizzazione e la sensibilità di vari cultivars di Vigna unguiculata al parassita Maruca vitrata. Saranno selezionate varianti selvatiche di ceppi di Rhizobi capaci di fornire composti azotati alla Leguminosa Vigna. Saranno elaborate strategie di incrocio guidato dei vari cultivars e descritta la cascata dei geni per la determinazione del sesso in Maruca vitrata. Verrà' analizzata a livello molecolare la biodiversita' dei lepidotteri, di Vigna e dei batteri azoto fissatori.

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
proposta di sistemi di lotta integratz che non facciano ricorso all' uso di pesticidi e/o di piante ingegnerizzate

Moduli

Istituto esecutore: Istituto di Biologia e Patologia Molecolari (IBIM)

Luogo di svolgimento attività: Palermo (PA)

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
471	147	0	471

importi in migliaia di euro



Studio della variabilità intra e inter specie basata su geni e genomi mitocondriali nucleari nei metazoi

Descrizione generale

Progetto:	Genomica e proteomica per lo studio e la salvaguardia della biodiversità
Tipologia di ricerca:	Progetti a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche (ITB)
Sede svolgimento attività:	Bari (BA)
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	Cecilia Lanave

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 1 di cui Ricercatori: 1

Elenco dei partecipanti

	liv.
Cecilia Lanave	III
Vito Balice	I

Temi

Tematiche di ricerca

Le attività produttive moderne di una data regione non possono prescindere dall'analisi della diversità biologica autoctona; la sostenibilità biologica delle pratiche colturali e di allevamento deve basarsi sulla conoscenza dei sistemi animali e vegetali e quindi trovare sostegno nella raccolta, caratterizzazione e valorizzazione delle risorse genetiche animali e vegetali, comprendendo la valorizzazione del germoplasma di specie mediterranee.

Stato dell' arte

Difficoltà nell'instaurare collaborazioni proficue tra ricercatori con differente formazione, ossia tra tassonomi classici e molecolari, a causa della diffusa mancanza di apertura verso posizioni differenti dalle proprie; mancanza di software adeguato, di standards e le barriere all'accesso dei dati, che impediscono fortemente l'applicazione dell'informatica allo studio e all'organizzazione delle risorse offerte dalla Biodiversità; richiesta di risorse umane, già specializzate o da formare.

Azioni

Attività in corso

Lo studio e la tutela della biodiversità possono essere condotti a tre livelli: genico, specifico ed ecosistemico. Risulta quindi rilevante analizzare non solo le informazioni provenienti da approcci non molecolari (indagini tassonomiche morfologiche su campo o su esemplari presenti nelle collezioni), ma soprattutto considerare i dati molecolari, che si sono rivelati estremamente utili come "barcodes" per identificare in modo rapido ed efficace animali e piante tramite brevi sequenze di DNA.

Azioni da svolgere e punti critici

Sequenziamento di geni e genomi. Utilizzo di brevi sequenze di DNA mitocondriale come marcatori (barcodes) sia per discriminare specie animali note anche molto vicine dal punto di vista evolutivo che per identificare in modo preciso ed univoco nuove specie, creando quindi nuovi criteri diagnostici destinati ad affiancarsi ai tradizionali caratteri morfologici. Sviluppo di algoritmi e produzione di softwares per la gestione ed analisi dei dati ottenuti su scala tassonomica ed evolutiva.

Collaborazioni e committenti

IGV-CNR Bari; IGB-CNR Napoli; IBBA-CNR Milano; Dipartimento di Anatomia Patologica e di Genetica, Sezione di Genetica, Università di Bari; Dipartimento di Biochimica e Biologia Molecolare, Università di Bari; Dipartimento di Scienze Biomolecolari e Biotecnologie Università



di Milano; IPP-CNR Bari; IAMC-CNR Taranto; collaborazioni nell'ambito del network per la biodiversità GBIF (<http://www.gbif.org>) e della federazione di banche dati Species 2000 (<http://www.species2000.org>).

Finalità

Obiettivi

Bioinformatica e biologia computazionale applicata allo studio dell'evoluzione molecolare. Studio della Biodiversità nelle specie nell'ambito agro-alimentare. Caratterizzazione genomica del locus TRG2@ nei ruminanti. Analisi comparata della distribuzione genomica di geni strutturali nei diversi organismi. Calcolo delle distanze evolutive, della velocità di evoluzione, relazioni filogenetiche; analisi comparativa, e filogenetica dei membri delle famiglie geniche.

Risultati attesi nell' anno

Definizione delle regioni del DNA di diversi genomi (mitocondriale, nucleare, plastidiale) più adatti per compiere identificazioni certe a livello specifico (barcodes). Definizione degli strumenti di indagine molecolare maggiormente utili per lo studio della biodiversità. Studio degli algoritmi più adeguati per l'uso del sequenziatore "454 Life Science Instrument System".

Potenziale impiego

- per processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Risorse Commessa 2005

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
799	780	0	799

importi in migliaia di euro