

Piano annuale 2008

Medicina

Consiglio Nazionale delle Ricerche





Consiglio Nazionale delle Ricerche

PIANO ANNUALE 2008

Preliminare

Medicina

Elenco dei Progetti:

Malattie Cardiopolmonari

Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche

Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate

Immunologia e infettivologia

Medicina molecolare

Innovazione-integrazione tecnologica in medicina

Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari



Malattie Cardiopolmonari



Imaging Funzionale delle Patologie dell Apparato Cardiovascolare e Caratterizzazione Prognostica della Cardiopatia Ischemica

Dati generali

Progetto:	Malattie Cardiopolmonari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biostrutture e bioimmagini
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ALBERTO CUOCOLO

Elenco dei partecipanti

Acampa Wanda	liv. III	De Rosa Alberto	liv. II	Mancini Marcello	liv. I
Angrisano Gennaro	VIII	De Rosa Giuseppina	VII	Storto Giovanni	III
Cioce Salvatore	VII	Imparato Carmela	VII		

Temi

Tematiche di ricerca

Le attività da svolgere prevedono l'utilizzo di procedure innovative d'elaborazione delle immagini per ottenere informazioni quantitative sulla stima della riserva di flusso coronarico (in soggetti con coronarie normali ed in pazienti con cardiopatia ischemica documentata), sulla geometria e sulla funzione ventricolare sinistra (in pazienti con infarto acuto del miocardio), sull'estensione e la severità dell'ischemia miocardica in pazienti con diabete mellito.

Stato dell'arte

Il progetto si propone da un lato di contribuire ad aumentare le conoscenze sui meccanismi con cui si determinano le malattie dell'apparato cardiovascolare, quali arteriosclerosi, trombosi, cardiopatia ischemica, deficit di ormone della crescita ed acromegalia, dall'altro di contribuire alla caratterizzazione funzionale dei pazienti saranno per individuare le terapie più adatte e sviluppare metodologie di diagnostica per immagini in grado di seguire nel tempo delle patologie.

Azioni

Attività da svolgere

Nel corso del proseguimento del progetto saranno valutate e confrontate le diverse metodiche di imaging non invasivo anatomico e funzionale in diverse popolazioni pazienti con cardiopatia ischemica sospetta o nota, in pazienti con diabete mellito ed in pazienti sottoposti a precedenti procedure di rivascolarizzazione coronarica (PCI e CABG). In particolare, sarà valutato il ruolo dell'imaging non invasivo per la stratificazione del rischio cardiovascolare nelle diverse categorie di pazienti.

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Il progetto è svolto in stretta collaborazione con alcuni dipartimenti dell'Università degli Studi di Napoli 'Federico II': Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, e Dipartimento di Oncologia, Endocrinologia e Chirurgia Generale.



Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

Mettere a punto e validare metodiche per la stima della riserva di flusso coronarico, valutare gli effetti del trattamento farmacologico sulla geometria e sulla funzione ventricolare sinistra in pazienti con infarto del miocardio e di valutare la prevalenza di ischemia inducibile in pazienti con diabete. L'attuazione richiede un'interdisciplinarietà raggiungibile solo con l'interazione di personalità di elevate competenze scientifiche specifiche e l'utilizzo delle più recenti apparecchiature.

Risultati attesi nell'anno

Rispettivo valore delle diverse metodiche di imaging non invasivo anatomico e funzionale in diverse popolazioni pazienti con cardiopatia ischemica sospetta o nota, in pazienti con diabete mellito ed in pazienti sottoposti a precedenti procedure di rivascularizzazione coronarica (PCI e CABG). Ruolo dell'imaging non invasivo per la stratificazione del rischio cardiovascolare nelle diverse categorie di pazienti.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Image processing, radiofarmaci, mezzi di contrasto, strumentazione diagnostica

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Valutazione non invasiva della riserva di flusso coronarico in pazienti con cardiopatia ischemica nota e in soggetti senza cardiopatia ischemica conclamata ma con fattori di rischio cardiovascolare

Moduli

Modulo: Imaging Funzionale delle Patologie dell'Apparato Cardiovascolare e Caratterizzazione Prognostica della Cardiopatia Ischemica

Istituto esecutore: Istituto di biostrutture e bioimmagini

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
130	0	150	0	280	0	150	50	N.D.	330

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
2	3

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	1	1	3

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Cardiopulmonare

Dati generali

Progetto:	Malattie Cardiopolmonari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	CLAUDIO MARCONI

Elenco dei partecipanti

Aquino Luisa	liv. VII	Lafortuna Claudio	liv. III	Marzorati Mauro	liv. III
Bonaldi Lorena	VI	Marconi Claudio	II	Vezzoli Alessandra	III
Castoldi Clara	VII				

Temi

Tematiche di ricerca

- 1) Fattori cardiovascolari e muscolari limitanti l'esercizio: a) Gettata cardiaca ed ossigenazione tissutale durante lavoro con le gambe e/o con le braccia in soggetti sani, sedentari ed allenati. b) Limiti cardiopolmonari e muscolari della capacità lavorativa in condizioni fisiologiche (normossia, ipossia) e patologiche, (scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, mitocondriopatie, obesità, sindrome metabolica, ecc.). c) Struttura e funzione delle isoforme della mioglobina.
- 2) Adattamenti cardiocircolatori e metabolici all'immersione profonda con autorespiratore ed in apnea: a) Effetti della respirazione di miscele arricchite di ossigeno (NITROX) sulla microembolia gassosa; b) Stress ossidativo da respirazione di miscele iperossiche. c) valutazione globale della spesa energetica durante immersioni in apnea in assetto costante a profondità di 20-30 m.
- 3) Valutazione integrata del rischio coronarico mediante imaging multi-modale e bio-markers. Studio di determinanti anatomici e funzionali nel contesto della cardiopatia ischemica mediante imaging non invasivo della malattia coronarica e successiva elaborazione di immagini biomediche multimodali (TC multistrato, SPECT, PET).

Stato dell'arte

- 1) Gettata cardiaca e capacità metabolica dei muscoli della locomozione hanno un peso diverso nel determinare la capacità di compiere lavori aerobici specialmente protratti. Recentemente, è stato ipotizzato un ruolo regolatore della funzionalità della macchina metabolica ossidativa da parte di isoforme della mioglobina.
- 2) Immersioni con autorespiratore o in apnea, sono molto frequenti sia in ambito professionale che ricreativo. Entrambe le attività comportano pericoli anche drammatici per la salute (malattia da decompressione, sincope). Il rischio di embolia gassosa sembra ridotto dalla respirazione di miscele iperossiche (NITROX), che però potrebbero comportare la elevata formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS).
- 3) La TC multistrato è utile per lo studio anatomico non invasivo delle coronarie. L'integrazione degli studi non invasivi TC, SPECT di perfusione e metabolici PET rappresenta un'interessante prospettiva per una maggiore accuratezza diagnostica e un aumento del potere predittivo rispetto allo studio angiografico delle coronarie, che ha limiti tecnici, non trascurabile rischio di mortalità e morbilità connessi alla natura invasiva e costo di degenza.



Azioni

Attività da svolgere

- 1) Continuerà la raccolta di dati relativi alle tre tematiche previste nell'ambito del modulo. In particolare lo studio degli adattamenti cardiocircolatori e metabolici all'esercizio per verificare il comportamento della gettata sistolica durante test massimale e gli studi sugli adattamenti in soggetti affetti da dismetabolismo. Lo studio morfo-funzionale della mioglobina per verificare se vi è una attività prevalente di scavenger di NO da parte di una sua isoforma.
- 2) Studio degli aspetti logistici, pianificazione degli esperimenti, selezione dei soggetti ed esecuzione delle prime prove sia in camera iperbarica (SCUBA) che in mare aperto (apnea).
- 3) Pianificazione dell'arruolamento dei pazienti attraverso la definizione di specifici protocolli clinici. Messa a punto di metodiche per lo studio delle coronarie mediante TC multi strato. Messa a punto di metodiche per la stima della perfusione miocardica mediante SPECT/TC sincronizzata al segnale ECG. Creazione di un data base di immagini SPECT corrette per l'attenuazione mediante immagini TC. Messa a punto e validazione di metodiche di fusione di immagini multimodali TC e SPECT.

Punti critici e azioni da svolgere

- 1) Nello studio delle isoforme della mioglobina il punto cruciale è costituito dalla ridotta capacità di produzione delle isoforme necessarie per gli studi strutturali e funzionali, sia per motivi tecnici che di carenza di personale adibito. In ogni caso, ciò non compromette lo studio, pur dilatandone i tempi.
- 2) Per quanto riguarda le prove in camera iperbarica sarà necessario valutare quali misure potranno essere effettuate all'interno della stessa, eventualmente modificando la strumentazione già in nostro possesso. La valutazione ecocardiografica dovrà essere preferibilmente eseguita con un apparecchio portatile per consentirne l'utilizzo in prossimità della camera stessa e, in prospettiva, dopo immersioni in mare aperto.
- 3) Da un punto di vista gestionale, il punto critico nella realizzazione della ricerca è rappresentato dal limitato numero di ricercatori di cui l'Istituto oggi dispone e dalla possibilità di acquisire nuovo personale.

Da un punto di vista scientifico:

validazione clinica delle metodiche di fusione di immagini multimodali, sulle quali poggia la costituzione di un data base di dati clinici e di immagini.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I partecipanti alla commessa hanno esperienze consolidate nel campo degli adeguamenti cardiorespiratori e metabolici all'esercizio in differenti situazioni fisiologiche e fisiopatologiche, maturate nel corso di attività pluriennale in laboratorio, sul campo e presso laboratori esteri. Cardiologi, fisiologi e biomeccanici contribuiscono allo studio funzionale cardiopolmonare e muscolare. Le competenze di chimica, biochimica e risonanza magnetica vengono applicate allo studio della funzione della mioglobina, svolto in costituendo la base molecolare per l'interpretazione dei risultati ottenuti nell'uomo.

Inoltre, le competenze altamente specialistiche coprono gli aspetti tecnologici e metodologici delle tecniche di imaging TC, SPECT, PET e di elaborazione delle immagini e gli aspetti fisio-patologici e clinici della cardiopatia ischemica.

Strumentazione

Sistema metabolico per la determinazione degli scambi gassosi alla bocca.

Sistema impedenziometrico per la determinazione non invasiva della gettata cardiaca.

Spettroscopia nel vicino infrarosso per lo studio dello stato di ossigenazione tissutale durante esercizio.

Ergometri (a nastro e a manovella) per la standardizzazione del carico di lavoro.

Spettrometro a risonanza magnetica

Tecniche di indagine

Studio combinato delle principali variabili fisiologiche durante protocolli di esercizio (consumo di ossigeno, gettata cardiaca) per la valutazione del ruolo del trasporto convettivo di ossigeno e della capacità estrattiva da parte dei muscoli a riposo, nella transizione riposo-lavoro a carico costante e nella condizione di equilibrio metabolico. Note anche la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sarà possibile stimare l'impegno metabolico del cuore. L'andamento del coefficiente di estrazione muscolare di ossigeno, potrà essere messo in relazione allo stato di ossigenazione tissutale, fornito dalla spettroscopia nel vicino infrarosso.

Clonazione del gene della mioglobina (Mb) mediante tecniche di DNA ricombinante, identificazione delle funzioni delle diverse isoforme della Mb, quantificazione del ruolo di scavenger di NO.

Tecniche di imaging biomedico:

- TC multi strato, per lo studio dell'anatomia coronarica

- SPECT/TC, per lo studio della perfusione miocardica

- PET/TC, per lo studio funzionale e metabolico del miocardio

Tecniche di elaborazione delle immagini biomediche per l'estrazione di parametri anatomici e funzionali del miocardio e delle coronarie.



Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

- Istituto Scientifico H San Raffaele, Milano
- Università Vita-Salute S. Raffaele, Milano
- Università di Milano-Bicocca
- Università degli Studi di Milano
- Università degli Studi di Udine
- Università degli Studi di Cagliari

Lo studio degli adattamenti cardiocircolatori e metabolici all'immersione in apnea verrà condotto in collaborazione con il Prof. Guido Feretti del Department of Basic Neuroscience, University Medical Centre, Ginevra (Svizzera).

Le prove in camera iperbarica verranno condotte presso l'U.O. Anestesia Rianimazione e Terapia Iperbarica, Presidio Ospedaliero 'B. Nagar' ASL 9 Pantelleria, Trapani (Responsabile Dr. S. Vasta).

La valutazione ecocardiografica verrà condotta dalla Dr. Michela Averna (Presidio Ospedaliero 'B. Nagar' ASL 9 Pantelleria).

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

- 1) Determinare: a) la capacità lavorativa in ipossia cronica, normobarica e ipobarica; b) le risposte cardiovascolari, respiratorie e metaboliche all'esercizio a carico costante effettuato con le gambe e/o le braccia; c) la prestazione cardiaca e muscolare in individui anziani sedentari ed allenati e d) in pazienti con differente grado di scompenso cardiaco e/o con patologie caratterizzate da alterata utilizzazione periferica di ossigeno; d) il ruolo delle isoforme della mioglobina come scavenger dell'ossido nitrico.
- 2) Contribuire ad ampliare la conoscenza sugli adattamenti dell'organismo all'immersione con auto respiratore e in apnea, al fine di migliorare i livelli di sicurezza dei praticanti queste discipline.
- 3) Studiare il valore diagnostico e prognostico cardiovascolare derivante dall'integrazione di metodiche di imaging non invasivo quali, l'angiografia coronarica mediante TC multistrato (MSTC, che fornisce informazioni riguardanti la presenza e l'estensione di aterosclerosi coronarica, la quantificazione e la composizione delle singole lesioni), la SPECT e PET miocardica (che permettono di stabilire il significato funzionale della patologia coronarica).

Risultati attesi nell'anno

- 1) Ci si attende di poter disporre di risultati idonei per pubblicazioni scientifiche
- 2) Dalle prime prove si potranno trarre utili indicazioni per approfondire alcune tematiche. In particolare lo studio della formazione delle microbolle gassose potrà essere studiato a livello molecolare analizzando in dettaglio la funzione dell'endotelio.
- 3) I risultati attesi nel primo anno riguardano:
 - arruolamento dei pazienti attraverso caratterizzazione clinica,
 - studio non invasivo delle coronarie mediante TC multistrato,
 - studio della perfusione miocardica mediante SPECT con una o più lesioni coronariche maggiori del 50%,
 - costituzione di un data base di immagini SPECT corrette per l'attenuazione mediante immagini TC,
 - costituzione di un data base di dati clinici.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

- 1) Programmi di riabilitazione volti a migliorare la capacità lavorativa di pz affetti da ipossia tissutale (cardiopatici, pneumopatici) o patologie dismetaboliche. La determinazione dell'efficienza metabolica durante un test sottomassimale standardizzato può rappresentare un nuovo metodo di valutazione funzionale di facile esecuzione e basso rischio cardiovascolare. La definizione di funzioni innovative della mioglobina potrebbe avere applicazione nel campo delle miocardiopatie.
- 2) Definizione di linee-guida per una corretta immersione con autorespiratore, con lo scopo di minimizzare il rischio della malattia da decompressione, riducendone le complicazioni ed il bisogno di ricorrere alla camera iperbarica. Identificazione dei criteri oggettivi per la determinazione di durata e intensità delle immersioni con autorespiratore e in apnea.



3) Sviluppo di percorsi diagnostici individuali per il miglioramento della capacità diagnostica delle singole metodiche non invasive mediante imaging. Identificazione di parametri anatomici e funzionali derivati dalla diagnostica non invasiva, al fine di incrementare la capacità di predizione di eventi coronarici nella cardiopatia ischemica.

Moduli

Modulo: Fattori cardiovascolari e muscolari limitanti l'esercizio
Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Adattamenti cardiocircolatori e metabolici all'immersione profonda in apnea e con autorespiratore
Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Valutazione integrata del rischio coronarico mediante imaging multi-modale e bio-markers
Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
176	34	0	0	210	8	42	32	N.D.	250

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
3	3

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
4	1	0	0	2	0	0	0	7	14

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	1	0	1

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Biologia e Fisiopatologia Neuromuscolare

Dati generali

Progetto:	Malattie Cardiopolmonari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede di Padova
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	STEFANO SCHIAFFINO

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Betto Romeo	II	Dalla Libera Luciano	II	Nobile Carlo	II
Biral Donatella	II	Furlan Sandra	V	Vitadello Maurizio	II
Campione Marina	III	Gobbo Valerio	VI		

Temi

Tematiche di ricerca

Le attività comprendono lo studio della regolazione della contrazione muscolare, dei segnali extra e intracellulari che controllano la specificazione dei tipi di fibre e la crescita muscolare da parte dell'attività nervosa, la rigenerazione muscolare, con particolare riferimento alle cellule staminali, l'identificazione dei geni implicati nell'atrofia e ipertrofia muscolare, anche mediante analisi sistematica dei profili di espressione genica nei tessuti normali e patologici.

Stato dell'arte

L'interazione pluriennale tra CNR e Università di Padova ha permesso lo sviluppo di competenze specializzate in campo muscolare e la loro trasmissione a nuove generazioni di ricercatori. Recentemente lo staff dei ricercatori universitari è stato ampliato e potenziato con l'inserimento di altri gruppi di ricerca e le competenze esistenti in campo morfologico, biochimico e di biologia molecolare sono state integrate con nuove competenze in fisiologia, genetica e genomica funzionale.

Azioni

Attività da svolgere

- Caratterizzazione di topi con knockout inducibile di Akt/PKB nel muscolo scheletrico o cardiaco.
- Analisi del ruolo del fattore di trascrizione FoxO nell'attivazione del programma autofagico nel muscolo atrofico.
- Ruolo degli elementi GATA nel controllare la repressione dell'attività del promotore della troponina I cardiaca nel muscolo scheletrico.
- Azione trofica della sfingosina-1-fosfato nel muscolo denervato.
- Differenziamento strutturale delle fibre muscolari scheletriche umane in assenza di innervazione.
- Ricerca di nuove mutazioni responsabili di epilessia parziale idiopatica.
- Basi molecolari della ridotta funzione contrattile del muscolo rigenerante.
- Meccanismi d'azione del gene Pitx2 nel miocardio mediante modelli knockout.
- Induzione di Grp94 mediante trattamenti farmacologici in modelli di atrofia muscolare da disuso e studio degli effetti sulla protezione anti-ossidante.
- Identificazione di marcatori tessuto-specifici in cellule interstiziali cardiache.
- Selezione di inibitori del proteasoma per trattamento distrofie muscolari.
- Analisi dell'atrofia muscolare in paz.paraplegici.
- Identificazione di isoforme della miosina nelle fibre toniche dei muscoli extraoculari

Punti critici e azioni da svolgere

- Messa a punto di colture di fibre muscolari da muscolo adulto in condizioni di ridotto apporto di ossigeno.
- Sviluppo di tecniche di protein array.
- Messa a punto di microbiopsie muscolari.
- Validazione in cellule muscolari umane dell'azione degli inibitori del proteasoma.
- Sviluppo di nuovi elettrodi endovascolari nella riabilitazione motoria in paraplegia.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine



Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Sono in atto collaborazioni con istituzioni italiane e straniere, tra cui due progetti europei del VI Programma Quadro con inizio il 1 Gennaio 2005: un Network of Excellence (MYORES, Multi-organismic Approach to Study Normal and Aberrant Muscle Development, Function and Repair) e un Integrated Project (EXGENESIS, Health benefits of exercise: identification of genes and signalling pathways involved in effects of exercise on insulin resistance, obesity and the metabolic syndrome)

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Progetti Europei in atto (MYORES, EXGENESIS, HeartRepair).

Programmi europei FP7 (invecchiamento, riabilitazione in pazienti con paralisi flaccida e spastica).

Progetti Association Francaise contre les Myopathies.

Progetti Telethon.

Progetti Agenzia Spaziale Italiana.

Contratti di ricerca con ditte farmaceutiche.

Programmi di ricerca Regione Veneto.

Progetti di Ateneo (Università di Padova).

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo generale del gruppo è la piena comprensione dei meccanismi che mediano l'effetto dell'attività nervosa sul muscolo scheletrico in condizioni normali e patologiche. Esistono attualmente nell'ambito del gruppo molteplici competenze, particolarmente in biochimica, biologia cellulare, biologia molecolare e bioinformatica, biologia del signaling e fisiologia.

Risultati attesi nell'anno

Identificazione di marcatori tessuto-specifici in cellule interstiziali cardiache.

Dimostrazione che l'attivazione di Akt/PKB previene la perdita di forza indotta da contrazioni eccentriche nel muscolo scheletrico distrofico.

Caratterizzazione del ruolo del gene Pitx2 nella morfogenesi cardiaca.

Validazione del ruolo del fattore di trascrizione FoxO3 nel processo di autofagia nel muscolo atrofico.

Dimostrazione del ruolo di diverse isoforme dei fattori NFAT nel controllo della specificazione dei tipi di fibre nel muscolo scheletrico.

Dimostrazione degli effetti della stimolazione elettrica nella paralisi spastica nell'uomo.

Verifica della presenza di stress ossidativo in pazienti con scompenso cardiaco.

Localizzazione subcellulare di Lgi1.

Nuovi loci associati a epilessia temporale familiare.

Validazione di nuovi inibitori del proteasoma per trattamento di distrofie muscolari murine e umane.

Identificazione di trattamenti farmacologici per indurre sovraespressione di Grp94 in cellule muscolari e loro effetto sulla protezione anti-ossidante.

Caratterizzazione delle isoforme della miosina presenti nelle fibre toniche dei muscoli extraoculari.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Moduli

Modulo:	Biologia e Fisiopatologia Neuromuscolare
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Luogo di svolgimento attività:	Sede di Padova



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
504	23	109	0	636	67	199	82	N.D.	785

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
6	8

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	2	2	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



DIAGNOSTICA FUNZIONALE E TRATTAMENTO DI ALTERAZIONI CARDIORESPIRATORIE DURANTE IL SONNO

Dati generali

Progetto:	Malattie Cardiopolmonari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ORESTE MARRONE

Elenco dei partecipanti

Cavoli Francesca	liv. VII	Parisi Pietrina	liv. V	Scatassa Valentina	liv. VII
Crescimanno Grazia	III	Riccobono Daniela	VII	Sciortino Giovanni	VI
Geraci Domenico	I	Romano Salvatore	III	Spera Donatella	VII
Insalaco Giuseppe	II	Salvaggio Adriana	III	Tarantino Provvidenza	VII
Marrone Oreste	II	Sanzone Sabrina	VII	Turatto Rosa	VII

Temi

Tematiche di ricerca

Negli anni precedenti sono state sviluppate diverse tematiche relative all'esercizio fisico e ad effetti dell'ipossia in modelli animali ed in pazienti affetti da malattie respiratorie e quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva e la sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS). Per i prossimi anni ci si propone di focalizzare l'attenzione sull'OSAS ed i disturbi respiratori nel sonno. Le tematiche della ricerca saranno: la validità di predittori dell'OSAS di tipo anamnestico e laboratoristico (questi ultimi relativi alla funzionalità respiratoria); caratteristiche e alterazioni della pressione arteriosa sistemica nell'OSAS; comorbilità nell'OSAS su campioni valutati con osservazioni trasversali e longitudinali; l'efficacia della terapia con pressione positiva continua (CPAP) applicata con diverse modalità.

Stato dell'arte

Abbiamo già sviluppato studi su aspetti biologici dell'esercizio in atleti ed in pazienti con malattie respiratorie. Si proseguiranno, come oggetto principale di attività, studi sulla sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS). L'OSAS peggiora la qualità della vita e si associa spesso a malattie cardiovascolari. A causa della sua elevata prevalenza (2-4% tra 30 e 60 anni) e degli incerti criteri di sospetto, la sua diagnosi richiede un forte impegno economico. Però, i costi di un suo mancato riconoscimento e trattamento sono ancora più elevati, essendo alta nell'OSAS non trattata la frequenza di incidenti sul lavoro e sulla strada e la richiesta di prestazioni mediche. Nell'OSAS l'ipertensione arteriosa e la sindrome metabolica sono frequenti per motivi non ancora ben chiari. Inoltre, in essa le migliori modalità per la valutazione della pressione sono ancora discusse. La terapia con pressione positiva continua (CPAP) è efficace, ma sono proposte sempre nuove modalità per la sua applicazione la cui efficacia non è ben nota. Mancano ampie casistiche sugli effetti a lungo termine dell'OSAS trattata e non.

Azioni

Attività da svolgere

Si continuerà lo studio per la verifica dei benefici a medio termine della pressione positiva continua (CPAP) a livello fisso e a livello variabile sullo stato di attivazione simpatica e sulla pressione arteriosa in pazienti con sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS).

Si raccoglieranno in database dati ottenuti con l'attività clinica del laboratorio del sonno dell'Istituto; essi continueranno ad affluire anche al database 'ESADA' della rete Europea 'COST B26', per lo studio dei rapporti tra disturbi respiratori nel sonno e patologie cardiovascolari.

Si intraprenderà una valutazione della validità di un questionario e dell'applicazione di NEP (pressione negativa alle vie aeree) durante il giorno ai fini dello screening dell'OSAS.

Compatibilmente con l'acquisizione di nuova strumentazione, si intraprenderà un'analisi della pressione arteriosa notturna battito per battito, per valutazioni sia di tipo metodologico, sia patogenetico, relative alla pressione arteriosa nell'OSAS.



Punti critici e azioni da svolgere

L'approvazione di un progetto PRIN recentemente presentato consentirebbe di ricevere fondi per l'acquisto di uno strumento per il monitoraggio non invasivo battito per battito della pressione arteriosa (Finometer Pro[®]), essenziale per eseguire alcuni studi basati sull'analisi della pressione arteriosa notturna nell'OSAS.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Il gruppo di lavoro si avvale di molteplici competenze in ambito clinico e laboratoristico in molteplici discipline importanti per studi sul sonno. Si riuniscono competenze su temi di fisiopatologia e clinica respiratoria, cardiovascolare e neurologica, utili per valutazioni cliniche dei pazienti; competenze di tipo tecnico, necessarie per il funzionamento del laboratorio del sonno; competenze su metodologie necessarie per un'analisi approfondita dei dati; competenze in campo di laboratorio di biochimica per determinazioni di parametri biologici.

Strumentazione

Sistemi computerizzati per registrazioni polisonnografiche.

Holter pressorio.

Apparecchi per erogazione di pressione positiva continua (CPAP) a regolazione manuale e automatica.

Strumento per applicazione di pressione negativa alle vie aeree (NEP).

Congelatori, centrifughe, lettore ELISA.

Tecniche di indagine

Esami polisonnografici

Monitoraggio continuo o intermittente della pressione arteriosa

Esami di funzionalità delle vie aeree

Test ELISA

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Dipartimento di Medicina, Pneumologia, Fisiologia e Nutrizione Umana (DIMPEFINU), Università di Palermo

Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano Bicocca

Centri europei partecipanti all'azione concertata europea 'COST B26', coordinati dal Reparto di Medicina Polmonare del Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Svezia

Weinmann Geraete fuer Medizin, GmbH + Co. KG, Hamburg, Germania

ERG Raffinerie Mediterranee spa

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Richiesta di partecipazione ad un progetto PRIN sull'OSAS coordinato dal dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione dell'Università di Milano Bicocca

Finalità

Obiettivi

Si continueranno a perseguire i seguenti obiettivi:

Valutazione del rischio cardiovascolare conseguente alla sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS) e di effetti di diverse modalità di applicazione della terapia con pressione positiva continua.

Identificazione di predittori di tipo anamnestico e laboratoristico per l'OSAS.

Identificazione su tracciati di pressione arteriosa notturna dei parametri più adeguati per la descrizione del comportamento della pressione arteriosa e per la valutazione della disfunzione del sistema nervoso autonomo nell'OSAS.



Risultati attesi nell'anno

Il campione di pazienti OSAS studiati per la verifica gli effetti della pressione positiva continua (CPAP) a livello fisso e a livello variabile sullo stato di attivazione simpatica e sulla pressione arteriosa potrà raggiungere una consistenza significativa per un'analisi dei dati.

La consistenza del campione inserito nel database dell'ESADA dovrebbe essere sufficiente per un'analisi trasversale dei dati antropometrici e di prevalenza di disturbi cardiovascolari, da confrontare a quelli di alcuni altri paesi europei.

Si prevede di ottenere dati dalla somministrazione del questionario e della NEP in un ampio campione di pazienti con sospetta OSAS sottoposti ad esame polisunnografico, per valutarne l'utilità come esami di screening.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La diagnostica della sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS), oggi gravata da lunghe liste di attesa e da costi non indifferenti per l'elevata diffusione della malattia e i vaghi criteri di sospetto, potrebbe giovare dell'uso delle semplici metodiche da noi studiate (questionario, applicazione di pressione negativa espiratoria alle vie aeree in veglia), dopo una loro validazione.

Grazie all'osservazione longitudinale di pazienti con diversa gravità si potranno definire meglio i criteri di selezione dei soggetti da sottoporre a terapia. Con gli studi sulla terapia con pressione positiva continua (CPAP) nell'OSAS si potranno ottenere utili informazioni sulle procedure più idonee per la prescrizione della terapia e sull'efficacia nel medio-lungo termine della terapia con CPAP a regolazione automatica.

Moduli

Modulo: DIAGNOSTICA FUNZIONALE E TRATTAMENTO DI ALTERAZIONI CARDIORESPIRATORIE DURANTE IL SONNO

Istituto esecutore: Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
337	39	50	71	497	0	89	41	N.D.	538

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
4	6

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



FISIOPATOLOGIA CARDIOPOLMONARE E METABOLICA

Dati generali

Progetto:	Malattie Cardiopolmonari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANTONIO LABBATE

Elenco dei partecipanti



Accinni Roberto	liv. II	Della Latta Daniele	liv. VI	Negrini Paola	liv. III
Amoretti Francesca	III	Dellanoce Cinzia Carla	VI	Neri Alessandra	IX
Andrenelli Andrea	VI	Di Petrillo Monica	IX	Nicolini Antonella	VIII
Angino Anna Antonietta	VIII	Donato Luigi	Dire	Nicoletti Caterina Gabriella	VII
Antonelli Lucia	VI	Donnini Elisabetta	VI	Panchetti Luca	III
Aquaro Giovanni Donato	III	Eufrate Gianna Lisa	VIII	Pannia Antonio	VIII
Baldacci Sandra	III	Ferrari Valentina	VI	Pardini Federico	VIII
Baldacci Silvia	III	Ferrarini Matteo	III	Parodi Oberdan	I
Banti Daniela	VIII	Ficelli Fabio	VIII	Parolini Marina	VIII
Barberini Elena	VIII	Fiori Cristina	VI	Pasanisi Emilio Maria	III
Barsotti Graziano	VIII	Fontani Giuliana	VI	Giovanni	
Bartalini Federico	VIII	Formichi Bruno	III	Pelosi Gualtiero	III
Bartalini Riccardo	VI	Fornai Edo	IV	Pepe Alessia	III
Battaglia Fabio	VIII	Gabutti Alessandra	III	Petersen Christina	III
Battipaglia Elena	VI	Gadducci Antonella	V	Picano Eugenio	I
Bauleo Carolina	III	Garibaldi Gabriele	VIII	Pingitore Alessandro	III
Bensi Marco	VII	Ghio Marina	VIII	Pisani Francesco	VIII
Bensi Sandro	VII	Ghione Sergio	I	Poletti Roberta	III
Biagini Andrea	I	Gianetti Jacopo	III	Pollastra Alberto	V
Bianchi Sara	IX	Giannarelli Rossana	IX	Porciello Cecilia	VI
Bonaguidi Franco	IV	Giannelli Isabella	VI	Pratali Lorenza	III
Bonomi Elena	VI	Gioffre' Fabio	VI	Prediletto Renato	II
Borbotti Marco	VIII	Glionna Alessandra	IX	Puccianti Daniela	VIII
Bosi Loretta	IV	Grazzini Laura	IX	Pugliese Scipione	VIII
Botto Nicoletta	III	Iervasi Giorgio	II	Quaratesi D'Achiardi	V
Bottoni Antonio	III	Iudice Giovanni	VI	Ginevra	
Bramanti Francesca	VI	Keilberg Petra	VI	Quinones Galvan Alfredo	III
Brizzi Sara	VIII	Kusch Annette	VI	Quintavalli Cristiana	IX
Buchignani Vanessa	VIII	La Polla Salvatore	VIII	Ravani Marcello	III
Burchielli Silvia	III	Lazzerini Cristina	V	Recchia Virginia	III
Campolo Jonica	III	Lenzi Silvia	II	Ricci Ivana	VIII
Carli Cristina	VIII	Lombardo Francesco	III	Rizza Antonio	III
Carluccio Maria Annunziata	III	Maffei Silvia	III	Roggero Sabrina	VIII
Carpeggiani Clara	II	Mammìni Chiara	III	Rovai Daniele	I
Casagrande Mirta	VI	Manfredi Maurizio	VIII	Rovini Manuela	VI
Catalano Sonia	VIII	Mangione Maurizio	III	Santarasci Claudia	IX
Catapano Giosue' Angelo	III	Marchetti Sabrina	VIII	Sbenaglia Enzo Antonio	V
Ceccarelli Franca Maria	VI	Mariani Massimiliano	III	Sbrana Silverio	III
Celentano Paola	IX	Marraccini Paolo	I	Schlueter Mathis Christian	III
Ceretti Virginia Maria	VI	Marzullo Paolo	II	Serani Sabrina	VI
Cheli Michele	VI	Marzuolo Cinzia	VI	Severino Silvia	VI
Ciardelli Enrico	VIII	Massaro Marika	III	Sicari Rosa	II
Ciardetti Marco	III	Mazza Laura	VIII	Silvi Patrizia	VIII
Citti Ilaria	VIII	Mazzei Maria Giovanna	III	Simonelli Sandro	VIII
Coceani Michele Alessandro	III	Mercuri Antonella	III	Solombrino Dario	VII
Colombo Maria Giovanna	III	Mezzasalma Lorena	V	Spagnolo Elisabetta	VIII
Coluccio Assunta	IX	Micheletti Fabio	VII	Startari Umberto	III
D'Aragona Tagliavia Irene	VI	Moccia Fabrizio	VIII	Traina Vincenza	VIII
De Nes Damiano Maurizio	VI	Monti Simonetta	III	Trivella Maria Giovanna	II
Deiana Mariolina	VI	Morales Maria Aurora	II	Veneri Lucia	III
Del Seppia Cristina	III	Nassi Guido	V	Zanini Alessandro	VIII
				Zirilli Ottavio	II
				Zizza Antonella	III

Tem

Tematiche di ricerca

Le tematiche di ricerca specifiche della Commessa sono: Malattie Cardiovascolari, Malattie Polmonari e Malattie Metaboliche di interesse cardiovascolare. Queste sono strettamente correlate con le linee sviluppate nelle altre Commesse del PdGp. La ricerca ha prevalentemente carattere fisiopatologico e metodologico, indaga nuovi approcci diagnostici, terapeutici e preventivi, valuta la dimensione epidemiologica del problema clinico e il costo/beneficio delle soluzioni proposte. I meccanismi di malattia vengono studiati nelle loro componenti molecolari, anatomiche e funzionali ricercando la trasversalità di meccanismi comuni a malattie diverse, come la disfunzione endoteliale, l'infiammazione e lo stress ossidativo. La trasversalità è affidata inoltre alla Virtual Physiology e Virtual Pathology con la descrizione di modelli multi-livello e simulazioni, in grado di integrare le informazioni multiparametriche provenienti da sorgenti eterogenee,



predire l'evoluzione della malattia nel singolo paziente e fornire un supporto alla personalizzazione del trattamento.

Stato dell'arte

La ricerca degli ultimi decenni ha individuato per le malattie cardiopolmonari una serie di fattori di rischio legati allo stile di vita e all'ambiente. Tuttavia, è oggi chiaro che questa conoscenza, che non ha trovato soluzioni compiute in raccomandazioni di tipo preventivo, debba essere tradotta in conoscenze specifiche sui meccanismi che legano l'ambiente all'infinitamente piccolo dell'organismo vivente. Questa aspettativa risulta ragionevole sulla base degli enormi progressi registrati da un lato dalla biologia molecolare, dalla genetica, proteomica ecc, e dall'altro, nel campo tecnologico, dalle apparecchiature di imaging clinico che permettono di ottenere informazioni e misure non possibili sino ad oggi. La medicina clinica, dopo un percorso di frammentazione in aree sempre più specialistiche, richiede oggi che vengano ricondotti alla clinica i molteplici processi di controllo e d'integrazione scaturiti dalla ricerca di base. D'altro canto è sempre più sentita la necessità di integrare le molteplici informazioni originate da sorgenti eterogenee con importanti contributi da parte delle tecnologie informatiche.

Azioni

Attività da svolgere

Microcircolo: Valutazione della prevalenza relativa di malattia del micro e macrocircolo coronarico in soggetti a rischio intermedio mediante TAC-PET. Scopenso: Valore prognostico del dosaggio dei peptidi natriuretici in varie patologie. Criteri previsionali di refrattarietà alla terapia risincronizzante. Presentato progetto europeo Fattori di rischio: Grasso viscerale e sviluppo di malattie cardiovascolari. Gamma GT e infiammazione; significato clinico delle isoforme dell'enzima. Risposta immune agli incrementi di colesterolo in modelli clinici di lipoaferesi. Marker genetici e proteomici di cardiopatia ischemica (Progetto FIRB-GENOCOR). Esecuzione dei progetti europei ARTreat e Virtual Pathological Heart (VPH2). Malattie Polmonari: Prosecuzione studi su ipertensione polmonare, BPCO e sindrome epatopolmonare. Malattie metaboliche: controllo glicemico nel paziente con eventi cardiovascolari acuti (progetto ITACAS). Coltivazione di adipociti umani per lo studio della sensibilità dei recettori di adiponectina. Ruolo degli ormoni tiroidei nella modulazione integrata delle risposte cerebrali e cardiovascolari durante stimoli cognitivi ed emotivi.

Punti critici e azioni da svolgere

Punto critico della Commessa è il numero elevato di progetti che vi concorrono e la necessità di una loro articolazione e integrazione in un piano strategico condiviso. In quest'ottica, diventa critica la capacità di operare una ricerca che sia da un lato tecnicamente avanzata e multidisciplinare e dall'altro finalizzata alla soluzione di problemi clinici prioritari sfruttando al meglio le sinergie con ricerca di base e sperimentale. Sul piano della rendicontazione e delle proposte, il sistema qui disponibile risulta difficilmente compatibile con il numero di progetti in essere che, non trovando spazio in singole descrizioni, sono accorpati sotto i titoli di 'linee di ricerca' che necessariamente peccano nella loro descrizione di scarsa risoluzione e di approssimazione. Sul piano operativo è critica e inderogabile l'immissione di giovani nel 'sistema ricerca' e la definizione di percorsi formativi finalizzati alla ricerca, in particolare per i neolaureati in medicina. L'internazionalizzazione e l'aumento di attrattività per ricercatori stranieri rimangono tuttora obiettivi lontani.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Storicamente, il personale di ricerca dell'IFC ha una composizione multidisciplinare tale da permettere di disegnare e di eseguire interamente al suo interno un progetto di ricerca che richieda la partecipazione e l'integrazione di professionalità e competenze diverse. Oltre a quelle mediche sono infatti disponibili in IFC competenze biologiche, informatiche, ingegneristiche, chimiche, fisiche, matematiche. La collaborazione tra ricercatori di diversa formazione garantisce alla ricerca clinica l'originalità dell'approccio e la possibilità di confrontarsi con l'ambito sperimentale e biologico così come con quello modellistico e tecnologico.

Strumentazione

I progetti inclusi nella Commessa utilizzano numerosi strumenti e tecnologie di ultima generazione. La stretta interdipendenza tra assistenza e ricerca clinica fa sì che la ricerca possa disporre dell'intera strumentazione utilizzata per l'assistenza, dalle terapie intensive, alle sale chirurgiche, ai laboratori di emodinamica, alle grandi apparecchiature che abbracciano a tutto campo l'imaging non invasivo (SPECT, PET, NMR, MDTC, PET-TAC). A questa strumentazione va aggiunta quella propria dei laboratori di chimica clinica e di biologia, inclusi i laboratori di genetica e quello di proteomica, così come i laboratori sperimentali. Va infine ricordata la strumentazione di tipo informatico, da un lato essenziale per l'acquisizione, l'analisi e l'elaborazione di segnali ed immagini, dall'altro elemento indispensabile per la raccolta, archiviazione ed analisi dei dati clinici



e strumentali della popolazione dei pazienti afferenti alle strutture sanitarie dell'Istituto. La strumentazione a disposizione della Commessa è descritta con ulteriore dettaglio nelle altre Commesse IFC.

Tecniche di indagine

Le tecniche impiegate sono molteplici e, anche se in modo artificioso, classificabili in: tecniche diagnostiche, terapeutiche, analitiche di laboratorio e informatiche. Quelle diagnostiche comprendono tutte le tecniche, invasive e non, semplici e complesse, oggi disponibili per la diagnosi delle patologie che afferiscono ai protocolli di ricerca della Commessa. Le tecniche terapeutiche includono quelle chirurgiche (cardiochirurgia pediatrica e dell'adulto) così come quelle interventistiche (angioplastica, ablazione). Le tecniche analitiche sono quelle di pertinenza della diagnostica di laboratorio, ivi inclusa la biologia molecolare, la genetica e la proteomica mentre quelle informatiche si riferiscono alle tecniche di acquisizione, elaborazione ed analisi di segnali fisiologici e di immagini.

Tecnologie

Le tecnologie di pertinenza clinica sono quelle utilizzate nell'attività assistenziale di IFC e sono descritte nella Commessa Tecnologie Biomediche.

Collaborazioni (partner e committenti)

Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Scuola Normale Superiore, Pisa

Università di Pisa: Dipartimento di Endocrinologia, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare -U.O. di Fisiopatologia Respiratoria-, Centro Coordinamento Trapianti di Fegato, Dipartimento di Patologia Sperimentale, Dipartimento di Medicina Interna.

Azienda O-U Pisana : U.O. di Chirurgia Generale IV, Divisione di Epatologia, Divisione di Chirurgia.

Università di Firenze: Dipartimento dell'Area Critica.

Ospedale S. Maria Nuova, Firenze.

Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano.

Università Cattolica, Roma.

Università di Ancona: Istituto di Anatomia.

Istituto Auxologico Italiano.

Centro Cardiologico Monzino IRCCS, Milano.

Ospedale Polichirurgico- UO Scompenso, Piacenza.

Libera Università 'Vita Salute S.Raffaele' Milano.

DiaSorin SpA, Saluggia (VC).

CNR Istituto Tecnologie Biomediche, Milano.

Università di Città del Messico.

Division of Diabetes, University of Texas, Health Science Center, San Antonio, Texas.

Department of Cardiac Surgery, Medical University, Innsbruck.

St. Mary's Hospital, Int. Center for Circulatory Health, London.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione ai bandi nazionali per la ricerca. Partecipazione ai bandi delle Fondazioni Bancarie.

Partecipazioni a bandi Regionali.

Partecipazione ai bandi FP/7 della Comunità Europea.

Sul piano delle proposte in ambito Comunitario si auspica una maggiore attitudine dei ricercatori dell'Istituto ad applicarsi nelle differenti call degli FP. A questo scopo verranno attivati seminari periodici per illustrare modalità e metodologie per una corretta presentazione delle proposte.

Finalità

Obiettivi

Ricerca di nuovi approcci a diagnosi, trattamento e prevenzione delle malattie cardiopolmonari, centrata su un approccio meccanicistico, nella convinzione che l'avanzamento delle conoscenze sul piano fisiopatologico costituisca il presupposto per un avanzamento concreto sul piano operativo della clinica e della prevenzione. In particolare l'attenzione si concentra sulla fisiopatologia della microcircolazione e dei grandi sistemi di controllo dell'omeostasi corporea (neuro-endocrino, antiinfiammatorio, immunitario, metabolico) e sul loro ruolo nella genesi e nella progressione di malattia. Obiettivo principale è lo studio sia di meccanismi cellulari e subcellulari che legano i fattori di rischio ambientali e biologici alla malattia sub-clinica e clinica, sia di nuovi biomarker di rischio e/o di malattia. Enfasi particolare viene data agli studi su GSH, gamma-GT, lipoproteine HDL, insulino resistenza, danno ossidativo al DNA e polimorfismo di geni che controllano la regolazione endotelio-mediata del tono vascolare, quali marker putativi di rischio cardiovascolare. Il nuovo laboratorio di proteomica con tecnologia MALDI TOF è inteso al raggiungimento di tale obiettivo.



Risultati attesi nell'anno

Si prevede che i singoli progetti raggiungano nel 2008 gli obiettivi secondo le specifiche indicate. Gli studi di maggior impegno in termini di numero di ricercatori, complessità esecutiva, grandezza della popolazione arruolata ed analisi dei dati sono il progetto di genetica cardiovascolare FIRB GENOCOR, il progetto sulla prevalenza della sindrome epato-polmonare nei candidati al trapianto epatico (oltre 600 pazienti) e lo studio TAC-PET sul macro e micro circolo coronarico. Dagli studi sullo scompenso è attesa una migliore definizione delle indicazioni all'impiego degli ormoni natriuretici come marker di danno cardiaco e metro di valutazione dell'efficacia della terapia. Risultati di interesse sono attesi nel campo dei fattori di rischio, in particolare per quanto riguarda l'obesità e le caratteristiche biologiche del grasso viscerale, le lipoproteine e le Gamma GT, e i loro rapporti con l'infiammazione, il sistema immunitario e lo stress ossidativo come vie al danno vascolare. Contributi originali sono attesi dallo studio degli effetti degli ormoni tiroidei sul sistema nervoso centrale ed autonomico e del loro ruolo nella patologia cardiovascolare

Potenziale impiego

- per processi produttivi

I risultati del progetto sono di interesse sia per l'industria farmaceutica che per quella biomedica nazionale e internazionale. La prima è particolarmente interessata ai meccanismi di malattia, ai risultati a breve e a lungo termine del trattamento medico e chirurgico, alle dimensioni epidemiologiche e all'evoluzione dei processi morbosi oggetto della ricerca afferente alla Commessa. La seconda ha sempre trovato in IFC le competenze e la vocazione per la ricerca applicata e quindi l'ambiente idoneo alla messa a punto e alla verifica sul campo di nuove tecnologie di indagine.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La tipologia delle patologie indagate ed il loro vasto impatto sociale rappresentano di per sé il presupposto per una risposta operativa alla domanda di salute che proviene dal singolo e dalla collettività. L'obiettivo di identificare nuovi biomarcatori e nuovi indici di rischio rientra nell'ottica più generale di esaltare il momento preventivo rispetto a quello curativo nel controllo della salute. Sul piano individuale, la personalizzazione delle cure, basata sulla capacità di identificare i caratteri specifici dell'individuo, rappresenta uno degli obiettivi più ambiziosi della ricerca.

Moduli

Modulo: FISIOPATOLOGIA CARDIOPOLMONARE E METABOLICA
Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
5.566	84	1.166	0	6.816	51	1.301	991	N.D.	7.858

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
60	130

*equivalente tempo pieno

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



**Neuroscienze: basi molecolari ed
applicazioni chimiche**



Caratterizzazione Strutturale, Metabolica e recettoriale Integrata e Quantitativa delle Malattie Degenerative e Neoplastiche del Sistema Nervoso Centrale

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biostrutture e bioimmagini
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ARTURO BRUNETTI

Elenco dei partecipanti

Alfano Bruno	liv. I	De Rosa Giuseppina	liv. VII	Pappata' Sabina	liv. II
Angrisano Gennaro	VIII	Del Vecchio Walter	III	Prinster Anna	III
Cioce Salvatore	VII	Imparato Carmela	VII	Quarantelli Mario	III
De Rosa Alberto	II				

Temi

Tematiche di ricerca

Per il 2008, si prevede il completamento dell'analisi del follow up di uno studio multicentrico su oltre 500 pazienti affetti da sclerosi multipla; il completamento dell'arruolamento di uno studio multicentrico per la valutazione dell'efficacia di un protocollo terapeutico con statine nella terapia della Sclerosi Multipla, nonché l'estensione dei programmi di ricerca relativi alla SLAe degli studi del sistema dopaminergico nigrostriatale nei parkinsonismi e nelle atassie; Continuazione di uno studio di analisi spettroscopica e dei protocolli integrati di ricerca PET-MRI, MRS e lo sviluppo di programmi di 'fusion imaging' in pazienti con neoplasie del sistema nervoso.

Inoltre è prevista la prosecuzione dei programmi di caratterizzazione integrata strutturale/funzionale nella patologia psichiatrica e l'avvio di uno studio di imaging integrato delle malformazioni encefaliche in fase prenatale

Stato dell'arte

Le malattie degenerative del sistema nervoso centrale (SNC) costituiscono un problema di rilevante impatto economico per il servizio sanitario nazionale, per i gravi effetti disabilitanti, e per la carenza, molti casi di di adeguate possibilità di trattamento. Sia pure con una minore incidenza, anche le malattie neoplastiche del sistema nervoso centrale hanno gravi effetti disabilitanti e limitate possibilità terapeutiche.

Azioni

Attività da svolgere

Studi RM quantitativi; MRS

Studi PET e SPECT

Elaborazione di immagini

Analisi di dati

Partecipazione a convegni

Preparazione di pubblicazioni

Punti critici e azioni da svolgere

Reperimento di ulteriori fonti di finanziamento per nuove attrezzature oltre che per il funzionamento;

avvio di programmi di imaging molecolare sperimentale

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Competenze di diagnostica per immagini morfologia e funzionale (radiodiagnostica e medicina nucleare) con particolare riferimento a tecniche di neuroimaging quantitativo strutturale e funzionale, elaborazione di immagini diagnostiche, informatica e analisi di dati medici



Strumentazione

Tomografia a Emissione di Positroni (PET-CT)
Tomografia a Emissione di Fotone Singolo
Risonanza Magnetica 1.5 e 3 Tesla
Workstation
TC multistrato-64 strati

Tecniche di indagine

Tecniche di Medicina Nucleare (in particolare, Tomografia Emissiva Positronica -PET- e Monofotonica,-SPECT) con impiego di traccianti di perfusione, metabolismo e recettoriali

Tecniche di Risonanza Magnetica (imaging strutturale - MRI - con analisi quantitativa delle strutture encefaliche normali e patologiche; studi funzionali - fMRI e spettroscopici/metabolici, MRS)

Competenze multidisciplinari mediche (diagnostica per immagini morfologica e funzionale) , fisiche, chimiche, di radiofarmacia e informatica

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Collaborazioni : Dipartimenti Universitari di Scienze Neurologiche e di Neuroscienze nell'Università degli Studi di Napoli Federico II e nelle Seconda università di Napoli ; collaborazioni con centri Europei già attive (INSERM, Orsay, France,Neuroadiologia Copenhagen, Medicina Nucleare Karolinska Hospital Stoccolma)

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Ampliamento dei programmi di studio in collaborazione con il supporto dell'industria
Applicazione per finanziamenti regionali e europei

Finalità

Obiettivi

Obiettivi generali: Sviluppo di metodi e tecniche innovative di diagnostica per immagini per lo studio delle malattie del SNC. Competenze richieste: neuroradiologia, medicina nucleare, fisica, informatica, ingegneria elettronica

Risultati attesi nell'anno

Pubblicazioni scientifiche

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Postprocessing software, image fusion, radiofarmaci, mezzi di contrasto

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Sistemi quantitativi di analisi delle alterazioni strutturali e funzionali encefaliche per la diagnosi e la documentazione di effetti di trattamenti terapeutici in malattie del Sistema Nervoso Centrale

Moduli

Modulo: Caratterizzazione Strutturale, Metabolica e recettoriale Integrata e Quantitativa delle Malattie Degenerative e Neoplastiche del Sistema Nervoso Centrale

Istituto esecutore: Istituto di biostrutture e bioimmagini

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
179	0	32	0	211	0	32	75	N.D.	286

valori in migliaia di euro



<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	4

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	4	1	5

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Imaging molecolare e neuropatologia

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede di Genova
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MICHELE ABBRUZZESE

Elenco dei partecipanti

Biella Gabriele	liv. I	Bruzzo Marco	liv. IV	Lafortuna Claudio	liv. III
Bonaldi Lorena	VI	Castoldi Clara	VII	Zani Alberto	III
Bozzano Corrado	VII	De Carli Fabrizio	II		

Temi

Tematiche di ricerca

Dolore cronico: registrazioni neuronali simultanee da diverse aree del SNC. Misurazione biodisponibilità cerebrale recettori oppiacei in obesi con radiotracciante selettivo. Selezione soggetti normali e pazienti, acquisizione/analisi immagini funzionali. Analisi biomolecolare della mielinizzazione in condizioni normali e patologiche. Ampliamento casistiche per conferma dati. Registrazioni EEG-ERP a stimoli linguistici in interpreti, confronto attenzione volontaria e riflessa.

Validazione preclinica di radiofarmaci per lo studio del sistema noradrenergico e di radiofarmaci per lo studio dell'infiammazione cerebrale. Studio in vivo mediante imaging PET delle alterazioni neurochimiche associate al comportamento normale o patologico. studio preclinico e clinico dell'infiammazione cerebrale e dell'attivazione microgliale.

Stato dell'arte

Mappe neurali sensori-funzionali in modelli di dolore cronico. Epidemiologia e salute pubblica studi dell'obesità. Neuroimaging in neurobiologia funzioni cognitive e neurologia. Studi molecolari delle patologie del SNC. Studi molecolari-genetici di modelli animali di neuropatie periferiche. Terapie immunosoppressive in soggetti con grave SM. Ictus e fattori di rischio. Sonno e EEG. Disordini del movimento. Precocità di attivazione dei centri cerebrali deputati all'attenzione visiva.

L'imaging molecolare PET preclinico e clinico permette di misurare in vivo l'espressione regionale di diversi target molecolari associati al funzionamento normale o patologico del sistema nervoso centrale.

Azioni

Attività da svolgere

Studio delle relazioni tra attività cerebrali e autonome in presenza di movimenti degli arti in sonno e delle attività stereo-EEG della corteccia motoria in veglia e sonno.

Studi collaborativi nel campo della Trombolisi nell'ictus ischemico acuto. Proseguo della ricerca sperimentale nel campo di modelli animali di ischemia transitoria e permanente nel ratto.

Verranno studiati sul piano clinico e neuroradiologico i casi italiani di sclerosi multipla (circa 61 al momento) sottoposti a trapianto autologo. Studio del metabolismo del calcio in colture di cellule di Schwann da ratti affetti da malattia di Charcot-Marie-tooth tipo 1A. Registrazioni EEG-ERP con 128 canali a stimoli linguistici e in condizioni di attenzione visiva volontaria e riflessa in campioni mirati. Completamento dello studio PET clinico mediante [C-11]Carfentanil e della valutazione della presenza di cluster di attivazione microgliale in pz con disturbi extrapiramidali mediante PET e [C-11]PK11195; c) caratterizzazione di modelli preclinici di malattia di Parkinson; d) Validazione di nuovi traccianti per lo studio in vivo dell'attivazione microgliale in modelli preclinici di neurodegenerazione.



Punti critici e azioni da svolgere

Sviluppo metodologie e strumenti software per analisi dei pattern nei segnali stereo-EEG e della collaborazione con il Biolab (DIST-GE) per l'integrazione segnali-neuroimmagini.

Stimolare collaborazione nel campo della patologia cerebrovascolare giovanile-infantile (organizzazione di un registro). Nello studio dell'immunosoppressione nella SM la valutazione pazienti sul piano clinico con scala di EDSS e la raccolta dei dati di tossicità e RMN, ove possibile. Misurazione dei livelli di calcio intracellulare in cellule di Schwann CMT1A. Studio di espressione del recettore P2X7 che media il trasporto del calcio attraverso la membrana cellulare.

Mancanza di personale stabile, senza il quale non si possono stendere progetti consistenti e i fondi sono ormai inesistenti e non gestiti dai ricercatori.

Registrazione oggettiva localizzazione di sensori elettrofisiologici sul cuoio capelluto per la sovrapposizione dei segnali ERP sulle immagini neuroradiologiche.

Ottimizzazione del modello matematico di analisi dei dati di legame in vivo di [C-11]PK11195; ottimizzazione modalità reclutamento pazienti; correlazione dati preclinici PET con dati anatomici ottenuti mediante TC o MRI.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Competenze multidisciplinari nei settori della neurofarmacologia, dell'imaging molecolare clinico e preclinico applicato allo studio del sistema nervoso centrale e allo sviluppo dei farmaci, della radiofarmacologia, della radiochimica, della fisica, dell'analisi delle immagini PET, della modellistica.

Strumentazione

Per lo svolgimento delle attività verranno utilizzati strumenti e laboratori necessari per svolgere le attività relative all'imaging molecolare PET. Tale strumentazione è disponibile presso la sede dell'Istituto o enti convenzionati con l'Istituto (IRCCS San Raffaele e Centro Bioimmagini Molecolari, UNMIB).

Tecniche di indagine

Tecnologie

Metodiche di localizzazione LORETA e Dipole fitting.

Collaborazioni (partner e committenti)

Univ. Manchester, Istituto Nazionale Fisica della Materia, Univ. Modena.

Osp. S. Raffaele, IRCCS, (MI); Ist. Auxologico Italiano, IRCCS, (MI).

Wellcome Dept. of Cognitive Neurology, London, HSR-CERMAC e HSR Medicina

Nucleare e Univ. Vita-Salute San Raffaele, Milano. Dip. Neuroscienze e

Dip. Fisica (GE), Dip. Farmacologia (Si). Dept. Neurology, Detroit, Dept.

of Molecular Genetics, Anversa. Inst. of Neurology, London.

- Centro PET, Servizio di Psichiatria, Istituto Scientifico H.S. Raffaele, Milano

- Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze-Università di Milano Bicocca

- Istituto di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano.

- Lab. Tiget - Telethon e Lab. Neurobiologia dell'Apprendimento, Fondazione San Raffaele, Milano

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Nel quadro della collaborazione con altre strutture saranno esplorate le possibilità di sviluppo di progetti di ricerca per l'analisi di segnali intracerebrali e neuroimmagini. Effettuazione di studi clinici controllati per conto di ditte farmaceutiche; richiesta di fondi a Telethon, richiesta di fondi di Ateneo, Ministero della Salute, Industria privata.

Si tenterà la strutturazione di un piccolo gruppo di ricerca europeo per tentare la via di un progetto R&D. Le condizioni di assoluta mancanza di massa critica del mio gruppo non mi permettono però di produrre previsioni adeguate.

Presentazione di progetti di ricerca presso Fondazioni e Comunità Europea in caso se ne crei la possibilità.

Cooperazioni nei progetti PRIN del Ministero della Ricerca Scientifica.

E' stato richiesto un finanziamento alla ricerca nei progetti FIRB nell'ambito delle Idee Progettuali 2006.

Titolo dell'idea progettuale: 'Nuove Metodologie per Imaging Biomedico'.



Finalità

Obiettivi

Ridescrizione teorica dolore cronico. Neurologi/biologi Fisici Informatici. Studi meccanismi regolatori dell'alimentazione. Analisi PET.

Mappatura neurale elaborazione cognitiva e modificazioni in neurologia.

Markers molecolari. Patogenesi CMT1A. Biologi molecolari. Terapia forme gravi SM. Ematologi. Osteoporosi e rischio di ictus. Pattern EEG significativi. Meccanismi di controllo del movimento. Elettrofisiologia processi cerebrali in linguaggio e attenzione visiva. Psicologi/neurologi.

Messa a punto di nuove metodologie di imaging molecolare PET per lo studio della neurotrasmissione; messa a punto di nuove metodologie di imaging molecolare PET per lo sviluppo dei farmaci, l'analisi dei meccanismi molecolari sottostanti al comportamento normale e patologico; valutazione del ruolo svolto dalla neuroinfiammazione nelle patologie neurodegenerative.

Risultati attesi nell'anno

Definizione delle correlazioni temporali tra attività cardiaca ed EEG in presenza di movimenti in sonno. Valutazione spettrale dell'attività EEG della corteccia motoria in sonno REM e non-REM. Nello studio dell'immunosoppressione nella SM identificare la tipologia di paziente che meglio risponde alla terapia con trapianto autologo. Misurazione dei livelli di calcio intracellulare in cellule di Schwann CMT1A. Accumulo di calcio intracellulare nelle cellule di schwann CMT1A. Sovraespressione del recettore P2X7.

definizione dei parametri di correlazione, di connettività e di correlazione dell'informazione dei circuiti talamo-cortico-talamici negli animali normali e nei modelli di dolore cronico.

Ottenimento di dati elettrofisiologici ad alta densità in un grosso numero di individui così da arrivare ad avere un campione normativo di dati con un elevato livello del rapporto segnale/rumore.

Correlazione tra valori di legame in vivo del [C-11]Carfentanil e dati di personalità; immagini parametriche di cluster di attivazione microgliale in pazienti con malattie extrapiramidali; immagini autoradiografiche nel cervello di ratto di distribuzione di un nuovo ligando per i recettori PBR.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Industria farmaceutica – sperimentazione preclinica

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Elaborazione e implementazione di modelli funzionali applicabili alle scienze cognitive-comportamentali.

Allargamento delle conoscenze relative al complesso struttura-funzione del sistema nervoso centrale per processi sensoriali, motori, cognitivi e comportamentali.

Moduli

Modulo:	Neurofisiopatologia e clinica
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività:	Sede di Genova
Modulo:	Neurofisiologia e fisiopatologia di network sensoriali nel dolore cronico
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	Indici elettrocorticali dell'elaborazione visuo-cognitiva linguistica e attentiva nell'uomo
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	Imaging molecolare nella neurotrasmissione
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
310	29	0	0	339	9	38	79	N.D.	427

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	5

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
3	2	0	0	1	2	0	2	3	18

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	0	0	1

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Meccanismi di Neurodegenerazione e Neuroprotezione

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e immunologia molecolare "Alberto Monroy"
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	PATRIZIA GUARNERI

Elenco dei partecipanti

Cascio Caterina	liv. III	Passantino Rosa	liv. III	Scatassa Valentina	liv. VII
Cavoli Francesca	VII	Riccobono Daniela	VII	Spera Donatella	VII
Geraci Domenico	I	Russo Domenica	III	Tarantino Provvidenza	VII
Guarneri Patrizia	II	Sanzone Sabrina	VII	Turatto Rosa	VII
Parisi Pietrina	V				

Temi

Tematiche di ricerca

(1) Ruolo degli estrogeni e androgeni ed espressione dei loro recettori nella fisiopatologia retinica, con particolare riferimento alla neurodegenerazione retinica. (2) Studio funzionale della proteina CLN8 e sviluppo di anticorpi policlonali specifici. (3) Analisi dei meccanismi patogenetici in un modello animale di una forma tardo-infantile di lipofuscinosi ceroidica neuronale. (4) Studio sui fattori di rischio nella malattia di Alzheimer.

Stato dell'arte

I meccanismi mediante i quali le molecole steroidee sono implicate nei processi neurodegenerativi sono attualmente argomento di notevole interesse per il potenziale significato che tali molecole possono avere nel modulare la suscettibilità al danno neurodegenerativo acquisendo, pertanto, ruoli critici nella prevenzione e cura di molte patologie neurodegenerative e particolarmente innovativi nell'approccio alle patologie retiniche. Le lipofuscinosi ceroidiche neuronali inclusa la malattia di Batten sono un gruppo di patologie neurodegenerative infantili a carattere autosomico recessivo i cui meccanismi patogenetici non sono ancora noti. Alcuni dei geni implicati codificano per proteine a funzioni sconosciute quali ad esempio la CLN8. Lo studio funzionale mediante tecniche molecolari della CLN8 nonché l'utilizzo di un modello animale murino selettivo per tale forma sono le strategie a tutt'oggi più adeguate per l'analisi patogenetica e la possibile definizione di elementi chiave a fini diagnostici e terapeutici. Il metabolismo del colesterolo e alcuni steroidi hanno un ruolo nell'Alzheimer, tuttavia la natura della loro implicazione è ancora oggetto di studio.

Azioni

Attività da svolgere

Le attività saranno a proseguimento dei progetti di ricerca della commessa. In particolare si intende:

- 1) proseguire lo studio sui recettori estrogenici nella retina in relazione ai trofismi retinici e a condizioni di compromessa sopravvivenza cellulare in corso di ischemia retinica simulata;
- 2) portare avanti la messa a punto della "Laser Capture Microdissection" su sezioni in paraffina di occhio e retina, in particolare, per indagini cellula-specifiche di geni e proteine;
- 3) procedere con la caratterizzazione funzionale della proteina CLN8 per avviare studi d'individuazione di meccanismi associati alla sua disfunzione nella forma tardo-infantile di lipofuscinosi ceroidica neuronale (NCL-CLN8);
- 4) utilizzare il modello di topo CLN8 per la verifica dei meccanismi patogenetici della NCL-CLN8 con particolare riferimento al pathway lisosomiale;
- 5) avviare studi di lipidomica in campioni biologici di pazienti con Alzheimer e altre demenze.

Punti critici e azioni da svolgere

Un punto critico sarà la discriminazione dell'azione dei recettori estrogenici alpha e beta e delle loro eventuali splicing alternativi, pur utilizzando ligandi selettivi, in un modello di eterogeneità cellulare quale l'espianto retinico, dovendo pertanto ricorrere all'uso di colture cellulari omogenee. Un'alternativa potrà essere rappresentata dalla tecnica di "Laser Capture Microdissection", che tuttavia potrebbe presentare inconvenienti di tipo qualitativo e quantitativo. Altro punto critico sarà la mancata disponibilità della colonia di topi mnd fornita dal Mario Negri e la necessità di richiedere il ceppo alla John Hopkins in Baltimora-USA.



con un ulteriore aggravio dei costi. Infine, poiché le ricerche della commessa sono orientate verso l'utilizzo di tecnologie innovative che approderanno nella programmazione triennale dell'attività è inderogabile l'adeguamento del personale (peraltro più volte richiesto nelle varie documentazioni presentate), delle risorse strumentali e finanziarie da parte dell'ente.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Si possono raggruppare nei settori della neurobiologia, biochimica, biologia molecolare e cellulare, proteomica e delle bio-immagini nonché in ambiti farmacologici e neurologici.

Strumentazione

- 1) Attrezzature base di laboratorio per analisi biochimiche e molecolari;
- 2) Attrezzature base per biologia cellulare;
- 3) HPLC, Speed-Vacuum, Rota-vapour; Spettrofotometro con Peltier; Chemi-Doc;
- 4) Stazione per analisi cito- e isto-patologiche, morfofunzionali e ultrastrutturali: Zeiss Axioskop 2 imaging corredato da video camera a colori e stazione PC per analisi in campo chiaro, scuro, contrasto di fase e DIC e fluorescenza; Leika DMIL invertito; Leika Q550 FW imaging workstation corredato da video camera monocromatica e stazione PC per fluorescenza e analisi semiquantitativa. Per studi ultrastrutturali è stato utilizzato il Microscopio Elettronico - Philips CM10 (80KV) messo a disposizione dal Dip. di Biopatologia e Metodologie Biomediche (Fac. Medicina e Chirurgia di Palermo);
- 5) Laser Capture Microdissection.

Tecniche di indagine

Espianti e colture retiniche; colture cellulari primarie di neuroni e glia; linee cellulari di neuroblastomi e glioblastomi; trasfezioni (CaPO4, FuGENE); regolazione trascrizionale in vitro e in vivo e manipolazione del DNA; over-espressione di geni eucariotici e procariotici in E. coli e purificazione di proteine; proteomica (2DE, protein-protein interaction, split-ubiquitin two hybrid system, immuno- e co-immuno-precipitazione; purificazione anticorpi); metabolismo energetico e stress ossidativo; sistemi d'indagine di necrosi, apoptosi, autofagocitosi, infiammazione; analisi trascrizionali e post-trascrizionali degli steroidi/neurosteroidi (enzimi, prodotti e recettori estrogenici e androgenici); analisi quantitativa e in situ del colesterolo libero e esterificato in strutture del S.N.C. e in liquidi biologici, e dei polimorfismi genici; analisi morfologiche e ultrastrutturali (microscopia ottica ed elettronica a trasmissione), immunoisto- e cito-chimiche.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano; Istituto Zooprofilattico, Palermo; Dip. di Neuroscienze Cliniche, Univ. Palermo; Dip. di Biopatologia e Metodologia Biomediche, Univ. Palermo; The Psychiatric Institute, Univ. Illinois, Chicago; Dip. Biotec. Mediche e Medicina Legale, Univ. Palermo, resp. CQRC; Sez. Oftalmologia del Dip. Univ. Neuroscienze; IRCCS-Troina; ISN-CNR. Dept. Cell Biology, Georgetown University, Washington, DC, USA; INSERM U488, 'Steroides et Systeme Nerveux', 80 Rue du General Leclerc, 94276, Le Kremlin-Bicetre, France.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Sono state avviate collaborazioni e presentati progetti in collaborazione con gruppi di ricerca dello stesso ente e dell'università e con IRCCS di Troina. Si prevede partecipazione al bando Telethon a breve scadenza.

Finalità

Obiettivi

Obiettivi: Identificazione dei meccanismi patogenetici e di targets protettivi nelle retinopatie e nella forma CLN8 di lipofuscinosi ceroidica neuronale. Identificazione dei fattori di rischio nella malattia di Alzheimer.

Risultati attesi nell'anno

Individuazione dei meccanismi che sottendono la correlazione inversa 'yin-yang' dei recettori estrogenici. Messa a punto della tecnica di 'Laser Capture microdissection' per sezioni in paraffina di occhio e retina. Ottimizzazione dell'espressione della proteina CLN8 e conferma delle interazioni con le tre principali proteine individuate mediante studi di immunocitochimica e co-immunoprecipitazione. Correlazione tra l'accumulo lisosomiale, caratteristico della patologia NCL, i meccanismi apoptotici e la risposta autofagocitaria nei topi mnd. Prime caratterizzazioni di patterns lipidomici in pazienti affetti da Alzheimer e altre demenze.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Identificazione di targets utili alla diagnosi e terapia delle retinopatie e di alcune patologie neurodegenerative, in particolare delle lipofuscinosi ceroidiche neuronali ad insorgenza in età pediatrica.



- per risposte a bisogni individuali e collettivi

I risultati saranno oggetto di pubblicazioni su riviste internazionali al fine di condividere con la comunità scientifica le conoscenze acquisite.

Moduli

Modulo: Meccanismi di Neurodegenerazione e Neuroprotezione
Istituto esecutore: Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
223	39	18	71	351	0	57	35	N.D.	386

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo *	
ricercatori	Totale
4	5

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	2	3	6

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Neurobiologia e Neuropatologia

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede di Padova
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	CESARE MONTECUCCO

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bindoli Alberto	I	Menabo' Roberta	V	Tonello Fiorella	III
Carmignoto Piergiorgio	II	Petronilli Valeria	II	Zoratti Mario	I
Massimino Maria Lina	III	Simonato Morena	VII		

Temi

Tematiche di ricerca

Le attività tendono al chiarimento di processi molecolari e cellulari particolarmente rilevanti per le cellule nervose, e comprendono lo studio di: 1) interazioni fra cellule gliali e neuroni nel sistema nervoso centrale (SNC); 2) il "segnale Ca²⁺" nel sistema nervoso: ruoli fisiologici e patologici; 3) neurotossine e loro meccanismi d'azione; 4) meccanismi e biochimica dell'apoptosi e dei processi ossidativi; 5) le proteine prioniche PrP e Dpl; 6) la trasduzione di segnali mediante fosforilazioni e defosforilazioni di proteine.

Stato dell'arte

Gli ultimi progressi compiuti nell'ambito della commessa formano le basi per sviluppi ulteriori. Fra i risultati recenti: nel SNC il rilascio di glutammato dagli astrociti promuove la sincronizzazione dei neuroni e contribuisce alla genesi dell'attività epilettica; mutazioni nella sequenza di canali del Ca²⁺ causano ben caratterizzabili alterazioni delle proprietà, che spiegano l'insorgere delle "canalopatie" associate; l'omeostasi del Ca²⁺ in mitocondri e reticolo è strettamente connessa all'insorgere di apoptosi e malattie neurodegenerative (Alzheimer); le neurotossine presinaptiche botuliniche e clostridiali sono metalloproteasi che agiscono degradando specifici bersagli fondamentali per il rilascio di neurotrasmettitori; la permeabilizzazione (o mancata permeabilizzazione) della membrana interna mitocondriale è un evento chiave per la morte cellulare indotta da insulti quali anossia-riossigenazione (infarti) o per la mancata morte cellulare in certe neoplasie; interazioni con lo ione Cu²⁺ potrebbero essere rilevanti per le funzioni di PrP; il chiarimento di alcune funzioni della chinasi CK2 ha messo in evidenza le potenzialità di strategie farmacologiche "chinasi-centriche".

Azioni

Attività da svolgere

Epilessia: Ruolo degli astrociti nell'epilessia nel topo in vivo e nel cervello isolato di cavia. Emicrania: Studio delle conseguenze funzionali di mutazioni FHM1 in topi knockin, specie su eccitabilità in corteccia e ganglio trigeminale. Tossine: Vie di internalizzazione di BoTx. Sviluppo di metodi FRET per la rilevazione dell'attività del LF dell'antrace. Effetti mitocondriali di tossine PLA2. Mitocondri: Conferma del ruolo del PTP nelle miopatie di Ulrich e Bethlem con un modello genetico murino. Composizione molecolare del PTP. Meccanismi di modulazione del PTP da chinoni. Caratterizzazione di nuovi canali mitocondriali. Ulteriore chiarimento del meccanismo d'azione di Bax. Relazione tra formazione mitocondriale di ROS e danno cardiaco. Redox: Meccanismo d'inibizione della tioredossina redattasi da complessi dell'oro, e segnalazione a valle. Sviluppo e test di nuovi pro-drugs di polifenoli. Prioni: Meccanismo della regolazione dell'omeostasi del Ca²⁺ da PrP. Chinasi: Inibitori e substrati isoforma-specifici per CK1. Identificazione substrati di CK2 coinvolti in malattie neurodegenerative. Interattoma di CK2 in cervello di ratto. Sinergie CK1 e GSK3 in Wnt signaling.

Punti critici e azioni da svolgere

Sviluppo di un modello transgenico di inibizione selettiva e inducibile della PLC-1b negli astrociti. Verifica di un eventuale sbilanciamento eccitazione-inibizione in corteccia di topi FHM1. Evoluzione di tecniche di microscopia a fluorescenza e in citofluorimetria. Identificazione di marcatori delle zone attive per studiare il legame delle BoTx. Imaging di tossine di serpente fluorescenti. Verifica che la soppressione della CypD nei topi KO per il ColVI causi la stessa protezione dalla disfunzione mitocondriale ottenuta con CSA. Utilizzazione di cellule ottenute dai topi DKO per un'analisi struttura-funzione di CypD. Caratterizzazione del ruolo delle



monoammino ossidasi (MAO) e della p66Shc nell'ischemia e nello scompenso cardiaco. Individuazione di un sistema mitocondriale che permetta la registrazione di canali ionici a bassa conduttanza. Redox: Individuazione di complessi di Au(I/III) potenzialmente utili come antitumorali. Scale-up della produzione di precursori di polifenoli. Messa a punto dei vettori lentivirali per equorina indirizzata ai diversi compartimenti cellulari (citosol, RE, mitocondri). Ottimizzazione di protocolli per l'inibizione di singole chinasi nelle cellule.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Jorge E. Allende, Universidad de Chile, Santiago (Cile);
Cosima T. Baldari, Università di Siena;
Roland Benz, Università di Wuerzburg (Germania);
Susan Berners-Price, University of Western Australia, Perth (Australia);
Philip Cohen, University of Dundee, Scotland (UK);
Colin Fletcher, Novartis Research Foundation, San Diego, CA (USA);
Michael A. Forte, Oregon Health and Sciences University, Portland (USA);
Fabio Franciolini, Università di Perugia;
Philip Haydon, University of Pennsylvania, Philadelphia (USA);
Gerd Heusch, Università di Essen (Germania);
Peter James, Università di Lund (Svezia);
Jean-Claude Martinou, Università di Ginevra (Svizzera);
CNR, Istituto di Neuroscienze, Pisa, Roma, Milano;
Jacopo Meldolesi, Istituto Scientifico San Raffaele, Milano;
Luigi Messori, Università di Firenze;
Jordi Molgo, CNRS, Gif-sur-Yvette (Francia);
Pier Giuseppe Pelicci, Istituto Europeo di Oncologia, Milano;
Rosario Rizzuto, Università di Ferrara;
Giampietro Schiavo, Cancer Research, Londra (UK);
Joerg Striessnig, Università di Innsbruck (Austria);
Roger Y. Tsien University of California, San Diego (USA);
Arn van den Maagdenberg, Università di Leiden (Olanda);

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Richieste di supporto a Telethon, AIRC, Epilepsy Foundation, Fondazione Cassa di Risparmio di Padova e Rovigo, ed altri Enti privati. Proposte di finanziamento a MIUR, Istituto Superiore di Sanità, Università di Padova, National Institutes of Health. Progetti Europei in atto. Rafforzamento di rapporti con industrie.



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	3	1	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Plasticità e invecchiamento del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ENRICA STRETTOI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Baldereschi Marzia	III	Costa Mario	III	Moriconi Danila	VIII
Bozzi Yuri	III	Della Santa Maria Elena	VI	Orsucci Elena	VIII
Caleo Matteo	III	Di Carlo Antonio Salvatore	III	Palla Claudio	IV
Cappagli Giulio Cesare	IV	Domenici Luciano	II	Roncolini Barbara	VII
Cenni Maria Cristina	III	Galli Lucia	I	Stretto Enrica	II
Colombaioni Laura	III	Lenzi Maria	IV	Trimarchi Carmela	III

Temi

Tematiche di ricerca

La commessa si articola sui seguenti temi:

- 1) Meccanismi molecolari, cellulari e integrati della plasticità del Sistema Nervoso Centrale (SNC: Plasticità corticale in vivo ed in vitro; effetti dell'esperienza visiva e dell'arricchimento ambientale; influenza delle connessioni callosali.
- 2) Meccanismi molecolari, cellulari e integrati del differenziamento e sviluppo del SNC: Biologia cellulare del differenziamento neuronale. La via di trasduzione del segnale dei metaboliti degli sfingolipidi. Sviluppo della retina.
- 3) Neurobiologia e prospettive terapeutiche di patologie degenerative correlate allo sviluppo postnatale del SN visivo (retinite pigmentosa, ambliopia).
- 4) Organizzazione del sistema visivo dell'uomo: Psicofisica, elettrofisiologia e FRMI. Meccanismi funzionali della percezione dello spazio esterno e del movimento. Riorganizzazione funzionale dell'area MT in pazienti con lesioni cerebrali perinatali.
- 5) Patologie degenerative del SNC (demenze, malattia di Alzheimer, epilessia, sindrome di Rett, neuropatologie associate a microdanno vascolare ed ischemia, glaucoma). Studio su modelli animali. Epidemiologia delle demenze nell'uomo.

Stato dell'arte

L'identificazione dei meccanismi che controllano il differenziamento, lo sviluppo e la plasticità del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e dei processi cellulari responsabili delle patologie neurodegenerative costituiscono temi fondamentali nel campo delle neuroscienze.

E' ormai chiaro che la plasticità nervosa tipica dello sviluppo fisiologico puo' essere ripristinata mediante manipolazione sperimentale dell'ambiente esterno e/o del microambiente neuronale, tipicamente modulabile tramite fattori neurotrofici. Pertanto, la conoscenza dei meccanismi molecolari, cellulari ed integrativi della plasticità neuronale è fondamentale per sviluppare strategie neuroprotettive che prevengano e potenzialmente annullino gli effetti di lesioni del SNC o le conseguenze di patologie neurodegenerative e anche dell'invecchiamento.

Per queste ultime condizioni, appare necessario agire in più direzioni: (i) approfondire lo studio dei meccanismi molecolari e cellulari della neurodegenerazione in modelli sperimentali; (ii) disegnare nuove terapie e testarle su modelli animali; (iii) approfondire l'analisi epidemiologica per eventuale possibili fattori di rischio.



Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I ricercatori afferenti alla commessa e i loro collaboratori coprono globalmente una gamma estesa di competenze che permette l'attuazione di studi multidisciplinari.

Pertanto, le competenze espresse dai ricercatori di questa commessa coprono i seguenti ambiti:

biologia molecolare

biologia cellulare (colture cellulari, imaging, trasfezioni, gene-gun); biochimica fondamentale (HPLC, western blot, elettroforesi); morfologia (microscopia ottica; elettronica; confocale; immunocitochimica). Elettrofisiologia in vivo e in vitro (registrazioni intra ed extracellulari da slices, tessuti o in vivo; patch clamp; Field potentials; Elettroretinogramma (ERG); Potenziali evocati; elettroencefalogramma; Chirurgia (impianto di micropompe, iniezioni intraoculari). Psicofisica. Genesi ed analisi di stimoli visivi complessi. FRMI

Nell'ambito dello studio di modelli animali e cellulari l'Istituto vanta competenze di altissimo livello di elettrofisiologia, imaging e neuroanatomia. Nell'ambito delle ricerche epidemiologiche la commessa coinvolge ricercatori di fama internazionale nella conduzione e nel coordinamento di survey multinazionali.

Strumentazione

Biologia Molecolare e Biochimica: PCR, ultracentrifughe, apparecchi per elettroforesi, dispositivi per lettura di gel, HPLC.

Biologia cellulare: attrezzatura per colture cellulari (cappe, incubatori, ecc.); microscopio rovesciato, microscopi con camera di incubazione; microscopio confocale, telecamere ecc.

Morfologia: criostato, vibratomo, ultramicrotomo, microscopi da dissezione, confocali, microscopio elettronico, telecamere ecc.

Chirurgia: microscopi operatori e da dissezione; stereotassico.

Elettrofisiologia: puller per elettrodi, amplificatori di vario tipo, microscopi, pacchetti software dedicati alla genesi di stimoli o all'analisi delle risposte, tissue slicers, telecamere ecc.

Apparecchiature per registrazione di elettroretinogramma o potenziali evocati visivi. Monitor ad alta definizione per la genesi di stimoli visivi complessi per studi sull'uomo.

Comportamento: locali attrezzati per lo studio del comportamento animale, dotati di videocamere, Morris Water maze, labirinti; gabbie per arricchimento ambientale; reticoli per lo studio dell'acuità visiva, della percezione del contrasto ecc.

Sistemi fissi e mobili per l'indagine neurologica di soggetti umani.

Tecniche di indagine

Elettrofisiologia in Vivo ed in Vitro, su cellule, tessuti o aree del Sistema Nervoso Centrale, intra ed extracellulare

Microscopia ottica, confocale ed elettronica

Analisi di immagine

Studi in time-lapse di eventi cellulari

Uso del gene-gun per la visualizzazione di cellule o per lo studio di eventi dinamici

Espressione di proteine fluorescenti in singole cellule per studi su neuroni in vivo ed in vitro

Metodiche di Arricchimento Ambientale

Elettroretinogramma, Potenziali Evocati Visivi, Psicofisica per lo studio del sistema visivo.

Apparecchiatura per indagini neurologiche e comportamentali di soggetti umani senescenti, affetti o no da demenza.

Tecnologie

come sopra



Collaborazioni (partner e committenti)

I ricercatori afferenti alla commessa collaborano da anni con il Laboratorio di Neurobiologia della Scuola Normale Superiore, che è fisicamente integrato nella sede CNR e ne condivide sia gli aspetti culturali che gestionali.

Sono in atto collaborazioni con ricercatori CNR dell'Istituto di Neuroscienze e di altri Istituti.

Altre collaborazioni attive:

Università di Firenze, Dipartimento di Psicologia

Istituto Scientifico - Ospedale San Raffaele, DIBIT, Milano

Fondazione Stella Maris (Pisa)

Claudia Gargini, Dipartimento di Psichiatria, Neurobiologia, Farmacologia e Biotecnologie, Università di Pisa

Riccardo Ghidoni, Laboratorio di Biochimica e Biologia Molecolare, Polo Medico San Paolo, Università di Milano

Maurizio Giustetto, Istituto di Anatomia Umana Normale, Università di Torino

Riccardo Brambilla, Università Vita e Salute San Raffaele, Milano

Antonino Cattaneo, E.B.R.I., Roma

ICGEB, Trieste

M.I.T. Cambridge, USA.

James Fawcett, Center fo Brain Repair, Oxford, UK.

Antonino Cattaneo, E.B.R.I. Roma

ICGEB, Trieste

M.I.T. Cambridge, USA.

Chris von Bartheld, Department of Physiology and Cell Biology, University of Nevada School of Medicine, USA

James Fawcett, Center fo Brain Repair, Oxford, UK.

Constance Cepko, Harvard University, Department of Genetics, Boston USA

Anand Swaroop, Department of Ophthalmology, University of Michigan, Ann Arbor, USA

Roger Sabbadini, Department of Biology, San Diego State University, USA

Emmanuel Pitsinos, Institute of Physical Chemistry, Laboratory of Natural Products Synthesis and Bioorganic Chemistry, NCSR 'DEMOKRITOS' University of Athens, Greece

Constance Cepko, Harvard University, Department of Genetics, Boston USA

Committenti:

National Eye Institute, NIH USA; Scuola Normale Superiore, Pisa; Unione Europea; Institute for Paraplegia; MIUR.

Gian Michele Ratto, Istituto Nazionale di Fisica della Materia.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Richieste di supporto a Telethon, AIRC, Epilepsy Foundation, Fondazione Cassa di Risparmio di Padova e Rovigo, ed altri Enti privati. Proposte di finanziamento a MIUR, Istituto Superiore di Sanità, Università di Padova, National Institutes of Health. Progetti Europei in atto. Rafforzamento di rapporti con industrie.

Finalità

Obiettivi

- 1) Comprensione dei meccanismi che regolano plasticità, lo sviluppo e il differenziamento del SNC. Biologia cellulare del differenziamento neuronale in vitro; sviluppo del SNC in modelli animali.
- 2) Biologia di condizioni patologiche del SN visivo, con particolare riferimento alla retinite pigmentosa, all'ambliopia e agli effetti del danno vascolare corticale (ictus).
- 3) Sviluppo di strategie (farmacologiche e/o di manipolazione ambientale) per il trattamento delle suddette patologie con particolare attenzione alle fasi plastiche che precedono i fenomeni degenerativi.
- 4) Studio multidisciplinare dell'organizzazione e dello sviluppo del sistema visivo dei mammiferi e dell'uomo.
- 5) Meccanismi biologici alla base di alcune malattie neurodegenerative (malattia di Alzheimer, sindrome di Rett, epilessia del lobo temporale, glaucoma).
- 6) Sviluppo di nuove strategie neuroprotettive. Queste sono testate sugli stessi modelli animali di cui sopra.
- 7) Fornire servizi innovativi a strutture esterne mediante la pianificazione, il monitoraggio e il trattamento telematico di studi epidemiologici sulla demenza, le malattie cerebrovascolari (ictus) e altre patologie croniche.



Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Identificazione di molecole chiave, comuni agli animali e all'uomo, alla base di fenomeni di plasticità, differenziamento, sviluppo e apprendimento; potenziale brevetto nell'impiego di tali molecole per prevenire il decadimento cerebrale e sensoriale associato a varie condizioni patologiche del SNC.

Identificazione di sostanze che inibiscono la morte neuronale attiva in patologie degenerative della retina e in generale delle cellule nervose.

Impiego delle pratiche di arricchimento ambientale per indurre il rallentamento di sintomi dell'invecchiamento o di malattie neurologiche quali l'Alzheimer

Impiego delle tossine botuliniche nel trattamento preventivo dell'epilessia

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

1) Applicazione clinica di protocolli di manipolazione ambientale che favoriscono la plasticità (arricchimento) per la prevenzione e cura di patologie neurodegenerative umane, tra cui la malattia di Alzheimer.

3) Traslazione dei risultati ottenuti su roditori affetti da degenerazione retinica ereditaria alla Retinite Pigmentosa umana. Identificazione di molecole anti apoptotiche efficaci per prevenire la degenerazione neuronale in questa condizione patologica.

4) Conoscenza approfondita dell'organizzazione e funzionamento del sistema visivo dell'uomo, per il quale la vista è la modalità sensoriale prevalente.

5) Test diagnostici e schemi di valutazione multidimensionale dell'anziano.

Valutazione di servizi sanitari per l'anziano.

Creazione di network nei settori della salute pubblica.

6) Identificazione di meccanismi cellulari responsabili degli effetti di danni vascolari al Sistema Nervoso Centrale (ictus).

7) Identificazione dei meccanismi cellulari responsabili di fenomeni di plasticità e di differenziamento delle cellule nervose, con possibile applicazione a strategie di riparazione del Sistema Nervoso Centrale.

Moduli

Modulo: Plasticità e invecchiamento del sistema nervoso

Istituto esecutore: Istituto di neuroscienze

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Patologie e invecchiamento del Sistema Nervoso Centrale

Istituto esecutore: Istituto di neuroscienze

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
778	330	308	0	1.416	170	808	357	N.D.	1.943

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
11	18

*equivalente tempo pieno



<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
6	2	0	4	0	0	0	0	1	13

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	4	0	5

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Farmacologia Cellulare e Molecolare delle Cellule Nervose

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede di Milano
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	CECILIA GOTTI

Elenco dei partecipanti

Gotti Cecilia	liv. I	Righi Marco Giovanni Enea	liv. III	Verderio Claudia	liv. II
Navone Francesca	II	Rosa Patrizia	I	Villa Pia Emilia	III
Passafaro Maria	III	Sala Carlo	II		

Temi

Tematiche di ricerca

Le tematiche riguardano: **FUNZIONAMENTO DELLA SINAPSI:** meccanismi di liberazione dei neurotrasmettitori, recettori pre- e post- sinaptici, proteomica della sinapsi. **MECCANISMI DI PLASTICITA' SINAPTICA:** ruolo dei recettori del glutammato, dei recettori colinergici nicotinici, e delle proteine adattatrici citoscheletriche. **BIOLOGIA DELLE CELLULE GLIALI** in rapporto alla funzionalità neuronale e all'infiammazione. **POLARITA' CELLULARE:** rapporti tra microdomini di membrana e funzioni delle proteine di membrana, traffico intracellulare di membrane e proteine, meccanismi di indirizzamento e regolazione del turnover delle proteine. **MODELLI di POTENZIAMENTO COGNITIVO** e di **NEURODEGENERAZIONE NEURONALE**. **PIATTAFORMA TECNOLOGICA** per morfologia funzionale avanzata. **PIATTAFORMA INFORMATICA** per modelli di laboratorio in silico.

Analisi delle proprietà farmacologiche (a livello molecolare ed in vivo) di farmaci attivi a livello recettoriale.

Stato dell'arte

Il cervello ha durante lo sviluppo, e mantiene anche nell'adulto, la capacità di rinnovare e modellare le connessioni sinaptiche in funzione dell'attività neuronale.

Lo studio della plasticità sinaptica si basa quindi sullo studio del controllo della riorganizzazione morfologica dei neuroni, della formazione di specifiche connessioni, sulla localizzazione di specifiche proteine e sulla conoscenza dei neurotrasmettitori e recettori implicati.

In particolare lo studio della comunicazione tra cellule nervose e la particolare fisiologia di queste ultime costituiscono una delle linee trainanti della ricerca biomedica attuale in quanto modificazioni fisiologiche o patologiche di questi processi hanno ripercussioni notevoli a livello di sviluppo, di apprendimento, e sono alla base di gravi processi patologici del SNC e periferico. Essi sono bersagli per importanti interventi di tipo farmaco-terapeutico e preventivo anche utilizzando i moderni approcci biotecnologici basati anche sulle nuove conoscenze acquisite.

Azioni

Attività da svolgere

Continueremo i nostri studi a livello cellulare e molecolare dei processi di trasmissione sinaptica, che costituiscono la base dello sviluppo e funzionamento del sistema nervoso. In particolare studieremo i meccanismi pre- e postinaptici della neurotrasmissione nel sistema nervoso centrale con lo studio dei recettori, canali ionici, proteine SNARE coinvolte nella secrezione dei neurotrasmettitori, proteine citoscheletriche e delle densità postsinaptiche. Studieremo inoltre se, alterazioni strutturali e/o funzionali di queste proteine, recettori e canali sono presenti in una serie di patologie neurologiche quali le malattie neurodegenerative, epilessia, ritardo mentale, autismo e dipendenza da fumo.

Saranno continuati gli studi sulle vie non convenzionali di secrezione da astrociti e astrocitomi e sul ruolo dei microdomini e del colesterolo nella trasmissione sinaptica.

Continueremo la caratterizzazione del meccanismo di inserimento delle proteine di membrana 'tail-anchored' determineremo l'effetto del 'folding' sulla traslocazione di domini luminali attaccati all'estremità C-terminale del citocromo b5.



Punti critici e azioni da svolgere

I due principali punti critici nello svolgimento e completamento dei programmi saranno:

- 1) Mancanza di sufficienti risorse finanziarie dovute, sia al ridotto finanziamento che all'aumento fisiologico del costo della ricerca. Questo non ha permesso l'acquisizione di nuovi strumenti indispensabili sia per l'ammodernamento del parco apparecchi che per la messa a punto di nuove tecnologie
- 2) Mancanza di nuove assunzioni sia a livello di ricercatori che di personale tecnico di supporto

La nostra commessa si avvale dell'impiego di molti dottorandi e laureati frequentatori molto bravi e dedicati alla ricerca che però, per la mancanza di prospettive di lavoro presso il CNR, sono costretti a lasciarci dopo aver raggiunto maturità e autonomia con una grossa perdita in termini di conoscenza e produttività per la nostra commessa.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Il laboratorio ha competenze in diverse tecniche dalla biologia cellulare e molecolare, biochimica, biofisica, elettrofisiologia e tecniche d'imaging funzionale.

Strumentazione

Per la MICROSCOPIA: microscopio elettronico, a trasmissione, confocale e a fluorescenza. Un sistema di videomicroscopia in time lapse e un sistema di imaging per la misurazione dei livelli di calcio intracellulare.

Per la BIOLOGIA MOLECOLARE: apparati per elettroforesi orizzontale e verticale, bagnetti agitanti termostati, apparato per microiniezione, 2 apparecchi PCR, luminometro, elettroporatore BioRAD, sistema per acquisizione ed analisi immagini di campioni radioattivi e fluorescenti.

Per BIOCHIMICA DELLE PROTEINE E LA PROTEOMICA: spettrofotometro, bagni refrigerati, apparati per SDS-PAGE, isoelettrofocalizzazione e western blotting, sistema per acquisizione ed analisi immagini di campioni chemiluminescenti e fluorescenti (modello VERSADOC Bio-Rad), sistema per acquisizione ed analisi immagini di campioni radioattivi e fluorescenti (Modello Storm, Amersham), ultracentrifughe e centrifughe refrigerate. Sono inoltre disponibili apparecchi ETTAN IPCphor per la prima dimensione, ETTAN DALT gel system per la seconda dimensione, ed una stazione computer dotata del software ImageMaster 2D Elite per l'analisi comparativa dei gel.

Tecniche di indagine

TECNICHE: A) MORFOLOGICHE: immunoisto- e cito-chimica qualitativa e quantitativa; microscopia elettronica a trasmissione e scansione, confocale, videoimaging; elaborazione d'immagine. B) DI BIOLOGIA CELLULARE: misurazioni: fluorimetriche del $[Ca^{2+}]$ in cellule singole e in popolazioni cellulari; della trasduzione del segnale; colture cellulari e tissutali, frazionamento cellulare. C) BIOCHIMICHE E FARMACOLOGICHE: elettroforesi mono-/bidimensionale; marcatura di proteine; saggi enzimatici; farmacocinetica; purificazione, caratterizzazione e fosforilazione di proteine, binding per recettori e canali, proteomica di base. D) IMMUNOLOGICHE: preparazione, purificazione e caratterizzazione di anticorpi mono-/policonali, immunopurificazione di proteine; test immunoenzimatici (EIA). E) DI BIOLOGIA MOLECOLARE: costruzione di vaccini virali via ricombinazione omologa, ibridazione in situ, DNA ricombinante, nuclear run off, DNase footprinting e EMSA, PCR, RT-PCR, PCR differential display, attività dei promotori (luciferase o CAT tests), RNase protection, trasfezioni transienti e stabili di cellule eucariotiche. F) ELETTROFISIOLOGICHE: Whole cell patch-clamp in coltura e in fette di cervello.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

I ricercatori della Commessa collaborano con molti istituti di ricerca italiani, europei e statunitensi di alto livello scientifico, coordinano e partecipano a programmi di ricerca europei, sono titolari di grants internazionali. Univ. Milano, Dip. Farmacologia, Scienze Farmacol. e Ist. Chimica Farmaceutica; Univ. Napoli Federico II, Dip. Biochimica e Biotecnol. Mediche; Univ. Padova, Dip. Scienze Biomediche Sperimentali; Univ. Roma La Sapienza, Dip. Medicina Sper.; Univ. Torino, Dip. Scienze Biomediche e Oncologia Umana; Fond. S. Lucia, Roma; Dompé Spa, AQ; Ist. Naz. Neurologico C. Besta, MI; Ist. Ric. Farmacologiche M. Negri, MI; Ist. Scient. HSR, DIBIT, MI; Schering Plough Res. Inst., MI; SISSA, TS; Univ. Calabria, Dip. Farmacobiologia; Univ. Catanzaro Magna Graecia, Dip. Scienze Farmacobiol.; Univ. Genova, Dip. Med. Sper. e Dip. Scienze Farmacol.; EMBL, Heidelberg; Inst. Pasteur, Parigi; Lundbeck, Valby, Danimarca; MIT, Mass., USA; NIH, Cell Biol. & Metabolism Branch, MD, USA; The Parkinson Inst., CA, USA; Univ. Colorado, Inst. Behav. Genetics, USA; Univ. Helsinki, Inst. of Biotechnology; California State Polytechnic Univ., Dept. Biol. Sciences, CA, USA



Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione come Unità operative a progetti della comunità europea

Richiesta di finanziamenti a fondazioni (fondazione CARIPLO, fondazione SANPAOLO)

Partecipazione come Unità operative ai progetti PRIN.

Finalità

Obiettivi

Migliorare le conoscenze nel settore della fine struttura, comunicazione, ed organizzazione delle cellule nervose, sia in condizioni fisiologiche che patologiche, con l'obiettivo di identificare nuovi bersagli utili a scopo diagnostico e farmacoterapeutico. In particolare saranno studiati: i meccanismi di liberazione dei neurotrasmettitori; la localizzazione e la caratterizzazione dei recettori pre- e postsinaptici e loro regolazione dopo trattamento cronico con farmaci, le vie di traduzione dei segnali; la comunicazione tra neuroni e glia, concentrandosi sul controllo dell'infiammazione nel Sistema Nervoso Centrale; i meccanismi che controllano il traffico di proteine e membrane all'interno della cellula e, infine, i meccanismi di attivazione di geni neuronali da parte dei promotori.

Le attività della macrolinea si svilupperanno tecnologicamente in alcuni laboratori: LABORATORIO AVANZATO DI MORFOLOGIA OTTICA ed ELETTRONICA. LABORATORIO DI BIOLOGIA MOLECOLARE e CELLULARE. LABORATORIO DI NEUROBIOLOGIA. LABORATORIO DI BIOINFORMATICA.

Essi saranno trasversali alle varie ricerche e integrati tra di loro.

Risultati attesi nell'anno

- Determinazione dei meccanismi attraverso cui la nicotina regola l'espressione di altre classi di recettori e la stechiometria delle subunità
- Identificazione di nuovi farmaci selettivi per i diversi sottotipi di recettori nicotinici
- Nuove conoscenze sui meccanismi molecolari di secrezione non convenzionale
- Identificazione dei meccanismi che regolano l'espressione di SNAP25 nei neuroni eccitatori e inibitori del SNC
- Identificazione dei meccanismi attraverso cui la miosina regola il trasporto della subunità GluR1 del recettore AMPA alla sinapsi
- Identificazione del ruolo delle proteine postsinaptiche nella formazione e mantenimento della densità postsinaptica
- Nuove informazioni sul ruolo dei microdomini e del colesterolo nella trasmissione sinaptica.
- Caratterizzazione dei meccanismi di inserimento delle proteine "tail anchored" e definizione del ruolo di un nuovo chaperon (Asna1/TRC4)
- Identificazione dell'origine degli aggregati intracellulari generati da una forma mutata della proteina VAP-B (P56S) responsabile della Sclerosi Laterale Amiotrofica-8
- Caratterizzazione farmacologica degli effetti dell'espressione della eNOS sulla migrazione cellulare.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Le conoscenze dei meccanismi fondamentali dello sviluppo e funzionamento del cervello e dei meccanismi molecolari e cellulari alla base della plasticità sinaptica sono dei bersagli ideali per un intervento farmacologico e diagnostico per aggredire negli stadi iniziali molte patologie del Sistema Nervoso Centrale e permetteranno la messa a punto di nuovi strumenti diagnostici e terapeutici da impiegare per la diagnosi e cura di queste patologie. La sintesi di nuovi farmaci innovative attivi nella comunicazione cellulare può aprire strade nuove in diagnostica e terapia.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

I risultati che emergeranno da questi studi potranno contribuire in modo significativo ad una diagnosi più precisa e precoce di alcune patologie del Sistema Nervoso Centrale e aprire nuove strade di farmacoterapia in questi settori.

In particolare le conoscenze maggiori sui metodi da impiegare per migliorare la funzione cerebrale, sia nei soggetti sani che malati, potranno portare a interventi innovativi soprattutto nel campo delle malattie neurodegenerative. Questo è soprattutto fondamentale per una società come la nostra dove il peso morale ed economico che grava sui singoli e sulla società a causa di malattie croniche del Sistema Nervoso è molto alto.

Moduli

Modulo:	Farmacologia Cellulare e Molecolare delle Cellule Nervose
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Luogo di svolgimento attività:	Sede di Milano



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
533	30	230	0	793	17	277	111	N.D.	921

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
8	8

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
7	1	0	2	0	0	0	0	0	10

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Studi sulle basi biologiche dei processi psichici e fisici dell' invecchiamento

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede di Padova
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	STEFANIA MAGGI

Elenco dei partecipanti

Crepaldi Giovanni	liv. VII	Minicuci Nadia	liv. III	Siviero Paola	liv. III
Maggi Stefania	II	Noale Marianna	III		

Temi

Tematiche di ricerca

Le maggiori tematiche di ricerca sono:

1. epidemiologia, fisiopatologia e profilo di cura del disturbo cognitivo e delle demenze, della malattia cardiovascolare e dei disturbi metabolici dell'anziano;
2. impatto di interventi di prevenzione primaria (e.g. nutrizione, attività fisica, stimolazione cognitiva), secondaria (screening per neoplasie, e della riabilitazione in patologie croniche degenerative)
3. valutazione del trattamento farmacologico delle maggiori patologie croniche in studi 'real life' rispetto a trial clinici
4. aspetti economici dell'assistenza e della cura del paziente anziano con comorbidità fisica e cognitiva
5. aspetti metodologici di pianificazione ed analisi statistica degli studi controllati e degli studi osservazionali del paziente anziano

Stato dell'arte

Nell'ambito della macrolinea sono in corso progetti clinici ed epidemiologici in collaborazione con diverse Università ed Aziende ospedaliere nazionali, Aziende Sanitarie Locali, centri di ricerca internazionali. Tutti i progetti sono finanziati da contratti con la Commissione Europea, il Ministero della Salute, la Regione Veneto, il settore privato. In particolare, le attività in corso sono:

- analisi dei dati di un progetto sulla valutazione del dolore nei pazienti con demenza
- analisi dei dati di uno studio osservazionale sulla prevalenza di osteoporosi e fratture da fragilità in pazienti con BPCO
- analisi dei dati del Servizio di Continuità delle Cure dell'Azienda Ospedaliera di Padova
- analisi dei dati del progetto IPOD sulla prevalenza dell'esofagite da reflusso in un campione di pazienti afferenti a MMG in tutto il territorio nazionale
- pianificazione di una cartella clinica informatizzata nell'Ospedale riabilitativo di Motta di Livenza
- pianificazione di un trial clinico sull'uso della Vit D in pazienti con diabete tipo 2 in fase avanzata
- pianificazione di un progetto europeo sull'uso di biotecnologie per l'assistenza domiciliare all'anziano

Azioni

Attività da svolgere

Nel prossimo triennio si prevede di continuare le analisi dei dati raccolti nei diversi studi epidemiologici e di iniziare le attività del trial clinico controllato sull'utilizzo della vitamina D nel paziente diabetico con complicanze (AMGEN) e del paratormone nei pazienti con fratture multiple (Nycomed). Se approvati, verranno condotti gli studi: a. con finanziamenti AIFA e MIUR su interventi non farmacologici in pazienti con osteoporosi associata a diabete e BPCO,

b. continuerà la collaborazione con la sezione di Pisa per lo studio di intervento nel disturbo cognitivo lieve

c. con finanziamenti della Commissione europea sull'utilizzo di biotecnologie per l'assistenza domiciliare all'anziano

Punti critici e azioni da svolgere

I progetti e le attività di ricerca previste richiedono competenze multidisciplinari (mediche, statistiche, neuropsicologiche ed informatiche). La gestione di questi progetti, per lo più multicentrici, è estremamente laboriosa. La sezione Invecchiamento conta solo due ricercatori a tempo indeterminato e tutte le attività si basano sul contributo di personale precario, con contratti su fondi esterni. Questo rende estremamente



difficile la gestione della ricerca, soprattutto limita il tempo che i ricercatori possono dedicare all'elaborazione e divulgazione dei dati acquisiti, in quanto il loro tempo è dedicato alla continua ricerca di fondi.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze dei ricercatori afferenti a questa commessa riguardano la pianificazione dei progetti (preparazione di protocolli e scelta degli strumenti di rilevazione), formazione degli investigatori, monitoraggio e controllo di qualità durante la raccolta dati, informatizzazione ed analisi statistica dei dati, preparazione di rapporti ed articoli scientifici per la diffusione dei risultati.

Sono quindi presenti consolidate competenze epidemiologiche, cliniche, biostatistiche e amministrativo-gestionali.

Inoltre, l'ormai consolidata esperienza nella conduzione di studi multicentrici nazionali ed internazionali comporta che i ricercatori afferenti a questa commessa vengono coinvolti come consulenti/esperti in progetti nazionali ed internazionali, nonché invitati come esperti in commissioni, direttivi di Società Scientifiche, valutatori di progetti e di attività di ricerca sull'invecchiamento e sulle malattie croniche in generale

Strumentazione

La strumentazione disponibile a livello locale, quindi, riguarda soprattutto stazioni di lavoro per statistici ed ambulatori medici. In particolare, include studi per biostatistici, medici e psicologi attrezzati per attività di ricerca (collegamenti in rete, ecc.), due ambulatori, attrezzati in particolare per studi sul metabolismo, cardiovascolare e valutazioni cognitive, una sala riunioni. Importante, in particolare, è l'azione di diffusione e divulgazione dei risultati delle ricerche svolta dai ricercatori attraverso l'organizzazione di conferenze, comunicati stampa, rapporti, brochure, ecc. rivolti ai diversi professionisti e alla popolazione generale.

Tecniche di indagine

Le ricerche della commessa si basano soprattutto su studi di epidemiologia clinica e, quindi, su dati raccolti ad hoc sulla popolazione generale anziana (registro demenza, fattori di rischio cardiovascolare, EOLO) e su coorti cliniche (valutazione del dolore nel paziente con demenza e farmacogenetica dell'Alzheimer). Queste attività sono possibili grazie alle competenze multidisciplinari del gruppo di ricerca (medici, epidemiologi, psicologi e statistici)

Tecnologie

La strumentazione disponibile a livello locale riguarda soprattutto stazioni di lavoro per statistici ed ambulatori medici. In particolare, include studi per biostatistici, medici e psicologi attrezzati per attività di ricerca (collegamenti in rete, ecc.), due ambulatori, attrezzati in particolare per studi sul metabolismo, cardiovascolare e valutazioni cognitive, una sala riunioni. Importante, in particolare, è l'azione di diffusione e divulgazione dei risultati delle ricerche svolta dai ricercatori attraverso l'organizzazione di conferenze, comunicati stampa, rapporti, brochure, ecc. rivolti ai diversi professionisti e alla popolazione generale.

Inoltre, negli studi epidemiologici di popolazione vengono raccolti campioni di sangue che poi vengono conservati in banche biologiche create presso l'Istituto Superiore di Sanità. L'utilizzazione di materiale biologico, adeguatamente raccolto e catalogato per la conservazione a bassa temperatura, ha costituito per molti anni uno strumento fondamentale per gli studi longitudinali nel campo dell'epidemiologia infettiva, mentre solo più recentemente lo è divenuto per gli studi sulle malattie cronicodegenerative.

Collaborazioni (partner e committenti)

Le collaborazioni già esistenti con centri universitari europei e statunitensi, con settore privato (industria farmaceutica, centri di ricerca privati) e con l'NIH e il CDC negli Stati Uniti, con l'OMS- Program on Aging di Ginevra. Inoltre, continuerà la stretta collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, con il Ministero della Salute, con la Regione Veneto e le Aziende Sanitarie Locali.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Si prevede di richiedere finanziamenti alla Commissione Europea per un progetto sull'impatto dello stato nutrizionale sulla salute fisica e cognitiva dell'anziano, alla Regione Veneto per la stesura di un rapporto sullo stato dell'arte dell'assistenza socio-sanitaria alla popolazione anziana del Veneto e al Ministero della Salute (ricerca finalizzata) per un progetto sugli aspetti socio-economici dell'assistenza domiciliare.

Si prevedono inoltre richieste a ditte farmaceutiche per progetti di valutazione di farmacoeconomia e di farmacoepidemiologia



Finalità

Obiettivi

Gli obiettivi della commessa sono quelli di fornire informazioni per interventi diagnostici e terapeutici nei seguenti settori:

- Pianificazione e monitoraggio di studi epidemiologici clinici sulla fisiopatologia delle demenze e di altre patologie croniche debilitanti
- Schemi di valutazione multidimensionale dell'anziano
- Analisi statistiche di dati clinici ed epidemiologici
- Organizzazione di banche biologiche
- Creazione di network nei settori della salute pubblica

Risultati attesi nell'anno

- pubblicazioni scientifiche e presentazioni a congressi nazionali ed internazionali
- implementazione di progetti in fase di valutazione al comitato etico e già finanziati dalle industrie farmaceutiche
- preparazione di progetti per richiesta di finanziamenti esterni
- valutazione della possibilità di collaborazioni con le altre sezioni dell'Istituto di Neuroscienze e con altri Istituti (ISIB per un progetto europeo sul disturbo uditivo dell'anziano) e IRAT per la valutazione economica dell'assistenza socio-sanitaria all'anziano

Potenziale impiego

- per processi produttivi

I risultati di questa commessa possono essere utilizzati per pianificare servizi assistenziali nel settore socio-sanitario e per migliorare l'identificazione dei target farmacologici in geriatria. La continua e stretta interazione con i fornitori dei servizi socio-sanitari permette il trasferimento dei risultati e l'implementazione di linee guida basate sui risultati ottenuti nelle indagini epidemiologiche. - per risposte a bisogni individuali e collettivi

Uno dei principali obiettivi della commessa è di produrre dati che permettano interventi a livello individuale e di popolazione per migliorare lo stato di salute e la qualità della vita (e.g. interventi di educazione sanitaria, effettuazione di screening, uso di terapie farmacologiche e non, ecc.) I marker biologici ricavabili dai campioni conservati nella banca possono rappresentare degli indicatori di esposizione a fattori endogeni (ad esempio pattern ormonali o metabolici) o esogeni (proteine sieriche o cellulari) oppure possono essere indicatori di effetti (cioè indicatori di malattia presente o pregressa) o di suscettibilità (per esempio per la presenza o l'assenza di determinati enzimi). Il tipo di studio epidemiologico che appare valorizzare al meglio l'uso di campioni biologici della banca è l'analisi dei casi che si verificano all'interno della coorte con la scelta di opportuni controlli anch'essi interni alla coorte (studio caso-controllo annidato nella coorte): in questo tipo di studio le informazioni anamnestiche e i campioni biologici vengono raccolti al momento del reclutamento dei partecipanti e conservati, come tali, fino al momento dell'analisi statistica.

Moduli

Modulo:	Studi sulle basi biologiche dei processi psichici e fisici dell'invecchiamento
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Luogo di svolgimento attività:	Sede di Padova

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
208	4	29	0	241	36	69	63	N.D.	340

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
4	5

*equivalente tempo pieno



<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
3	4	0	7

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Neurobiologia delle dipendenze

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede di Cagliari
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIAN LUIGI GESSA

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Cadoni Cristina	III	Mascia Maria Paola	II	Piga Maria Grazia	V
Fattore Liana	III	Mostallino Maria Cristina	III	Pinna Annalisa	III
Maciocco Elisabetta	VI	Muntoni Anna Lisa	III	Pisu Maria Giuseppina	III

Temi

Tematiche di ricerca

presente Commessa è focalizzata sullo studio delle basi molecolari, biochimiche, elettrofisiologiche e comportamentali delle dipendenze da farmaci, con lo scopo ultimo di individuare nuovi trattamenti farmacologici per queste patologie. Le principali tematiche di ricerca sono raggruppabili nei seguenti sottoprogetti:

- Studio delle basi neurobiologiche della dipendenza da sostanze lecite ed illecite;
- Studio del ruolo degli steroidi neuroattivi nello sviluppo della dipendenza e tolleranza all'alcol;
- Valutazione del ruolo degli ormoni steroidei, del recettore GABAA e di alcuni fattori trofici nell'abuso di alcol nel modello di isolamento sociale (IS);
- Studio dell'interazione steroidi-recettore GABAA-NPYY1 nell'abuso di alcol;
- Studio degli effetti di sostanze d'abuso sulla trasmissione DA nel NAc in ratti selezionati geneticamente per la loro vulnerabilità alle droghe;
- Studio dell'interazione tra farmaci d'abuso e funzioni erettile e sessuale;
- Valutazione delle conseguenze dell'uso di cannabinoidi in modelli animali di schizofrenia;
- Studio dell'influenza della caffeina sui circuiti neuronali coinvolti nelle proprietà di rinforzo e di dipendenza delle sostanze d'abuso.

Stato dell'arte

La dipendenza da sostanze psicotrope costituisce un grave problema di ordine medico, economico e sociale. Nonostante numerose evidenze sperimentali suggeriscono che i fattori genetici svolgono un ruolo di rilievo nella vulnerabilità alle tossicodipendenze, i meccanismi neurobiologici sottostanti l'abuso e la dipendenza sono ancora oggi in gran parte sconosciuti. Esiste tuttavia la consapevolezza che l'individuazione di nuovi presidi terapeutici efficaci nel trattamento delle dipendenze richiede la comprensione dei meccanismi cerebrali che rendono le sostanze d'abuso una tentazione fortissima ed irrefrenabile per molti individui.

Azioni

Attività da svolgere

- Valutare il ruolo del sistema eC nella dipendenza da nicotina e nei disordini alimentari
- Studiare il ruolo delle subunità del nAChR nell'abuso e dipendenza da nicotina
- Studiare le conseguenze dell'abuso di Cannabis in modelli di schizofrenia;
- Proseguire gli studi sulle conseguenze dell'esposizione a sostanze d'abuso in adolescenziale e adulta
- Studiare gli effetti dell'ac. gamma-idrossibutirrico mediante tecniche di fMRI;
- Ulteriore caratterizzazione dei meccanismi centrali di gratificazione naturale;
- Studiare il ruolo degli steroidi neuroattivi nella dipendenza da alcol mediante animali transgenici (KO GABAB1; Y1Rfb^{-/-})
- Valutare l'effetto dell'intossicazione ed astinenza da alcol su: livelli di neurosteroidi, espressione di fattori trofici, espressione di subunità del rec GABAA e sua funzione in ratti IS
- Studiare le modificazioni nel binding del rec D2 in presenza di un agonista e nella formazione degli eterodimeri A2A/D2 nello striato di ratti trattati sub-cronicamente con caffeina
- Studiare gli effetti dell'esposizione cronica a droghe in ratti Fischer344 e Lewis, e differenze di risposta della trasmissione DA in varie aree cerebrali dopo stimoli non farmacologici



Punti critici e azioni da svolgere

I principali punti critici, nello svolgimento e completamento delle attività di ricerca programmate, sono rappresentati dalla mancanza di sufficienti risorse economiche ed umane. Il completamento del progetto richiederebbe infatti un adeguato sostegno economico, necessario anche per l'acquisizione di alcune nuove strumentazioni ritenute indispensabili, e l'inserimento di nuovi ricercatori (senior e junior) nell'attuale organico. Inoltre, l'utilizzo di animali transgenici da noi stessi generati, richiede tempi più lunghi per lo svolgimento del lavoro proposto.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

La Commessa si avvale delle competenze altamente specializzate e diversificate del personale CNR e di quello universitario associato. Di conseguenza, grazie anche alla disponibilità di infrastrutture di tre diversi Dipartimenti (Neuroscienze, Biologia sperimentale e Tossicologia) dell'Università di Cagliari, la commessa ha la possibilità di condurre studi multidisciplinari ed integrati.

Strumentazione

- Apparecchi stereotassici;
- Unità per registrazioni elettrofisiologiche extracellulari in vivo;
- Unità per registrazioni elettrofisiologiche in vitro;
- Gabbie operanti ('Skinner') di autosomministrazione endovenosa cronica nel ratto mediante 'lever-pressing';
- Gabbie operanti ('Skinner') di autosomministrazione endovenosa acuta nel topo mediante 'nose-poking';
- Gabbie di inalazione dei vapori di etanolo nel ratto e nel topo;
- Apparati sperimentali completi (gabbie ed apposito software) per i test di: open field test, conditioned place preference, elevated plus maze, rotarod, stepping, inverted grig e pole test, Vogel test e motility meter, sia nel topo che nel ratto;
- Strumentazione per High Performance Liquid Chromatography (HPLC);
- Cappa a flusso laminare e cappa chimica;
- Spettrofotometro;
- Centrifughe;
- Camere elettroforetiche;
- Essiccatori;
- Densitometro (con relativo software per l'analisi delle immagini);
- Microscopio confocale (con relativo software per l'analisi delle immagini);
- Microscopi a fluorescenza (con relativo software per l'analisi delle immagini);
- Criostati;
- Vibratomi.

Tecniche di indagine

- Tecniche comportamentali per la valutazione di:
 - attività motoria (open field, motility meter, rotarod, stepping, inverted grig e pole test);
 - stereotipie;
 - turning behaviour;
 - analgesia (Tail Flick e Hot Plate);
 - ansia (elevated plus maze, Vogel);
 - memoria di lavoro (object recognition test);
- Protocolli di autosomministrazione endovenosa acuta nel topo e cronica nel ratto;
- Test di 'conditioned place preference';
- Registrazioni elettrofisiologiche, in animali anestetizzati, di singoli neuroni e di popolazioni neuronali appartenenti ai principali circuiti cerebrali;
- Registrazioni di whole-cell patch clamp da neuroni DA mesencefalici e GABA ippocampali in fettine di tessuto nervoso di ratto o topo;
- Microdialisi cerebrale in vivo;
- Colture di cellule primarie; preparazione di plasmidi e relative sonde genetiche per lo studio dell'espressione dei livelli dell'mRNA tramite la tecnica del saggio dell'RNA protetto da RNAsi (RPA);
- Studio dell'espressione dei livelli delle proteine tramite la tecnica del Western Blot e dell'immunocitochimica;
- Ibridizzazione in situ per la valutazione dell'mRNA di peptidi e recettori.



Tecnologie

Per lo svolgimento degli studi previsti dalla commessa vengono utilizzate principalmente, tra le altre metodologie di modellazione e tecnologie:

- Modelli animali di dipendenza da sostanze;
- Topi knockout per i recettori cannabinoidi CB1;
- Topi knockout per una delle subunità del recettore nicotinico;
- Topi knockout per il recettore GABAB1 (KO GABAB);
- Topi knockout per il recettore Y1Rfb -/-;
- Infusione stereotassica di lentivirus in specifiche aree cerebrali;
- Linee di ratti selezionati geneticamente (ad es. per la preferenza o avversione all'alcol);
- Ceppi di ratti inbred selezionati geneticamente per la loro vulnerabilità alle droghe (ratti Fisher344 e Lewis);
- Trattamenti acuti e cronici con specifici agonisti ed antagonisti di diverse classi recettoriali;
- In collaborazione con il Dr. Elliot Stein (Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse-NIH, Baltimore, USA), sono in corso esperimenti di risonanza magnetica funzionale per immagini (fMRI) nei ratti.

Collaborazioni (partner e committenti)

Oltre alla stabile e proficua collaborazione con vari Dipartimenti delle Facoltà di Medicina e Chirurgia, Biologia e Farmacia dell'Università di Cagliari, sono in corso collaborazioni con alcune Università ed Enti di ricerca nazionali ed internazionali, nonché con diverse aziende farmaceutiche.

- Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Legale e Centro Rita Levi Montalcini, Università di Torino (Prof.ssa C. Eva);
- Dipartimento di Biologia Strutturale e Funzionale (DBSF), Università dell'Insubria(VA)(Prof.ssa D. Parolaro);
- Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia e Tossicologia, Università di Milano (Dott.ssa M. Sala);
- Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova (Prof. G. Perini);
- Dipartimento Farmaco-Chimico, Facoltà di Farmacia, Università di Bari (Prof. G. Trapani);
- Istituto di Cibernetica CNR, Napoli (Dott. P. Pierobon);
- Dipartimento di Anatomia, Farmacologia e Medicina Forense, Università di Torino (Prof. M. Sassoè-Pognetto);
- Istituto di Chimica Biomolecolare CNR, Pozzuoli (NA) (Dott.ssa T. Bisogno);
- Dept. of Obstetrics and Gynecology, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, USA (Prof. A.J. Rapkin);
- Dept. of Neurosciences, University of New Mexico, Health Sciences Center, Albuquerque, USA (Prof. F. Valenzuela);
- Dept. of Psychiatry, Bowles Center for Alcohol Studies, University of North Carolina School of Medicine, Chappel Hill, USA (Prof. A.L. Morrow);
- Integrative Neuroscience Initiative on Alcoholism (INIA-NIH), USA;
- Institut Pasteur de Paris, Unite Recepteurs et Cognition, CNRS, France (Prof. J.P. Changeux; Dr. U. Maskos);
- Behavioral Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health (NIH), Baltimore, USA (Dr. S. Goldberg);
- Neuroimaging Research Branch, National Institute on Drug Abuse-NIH, Baltimore, USA (Dr. E.A. Stein);
- Glaxosmithkline S.p.A., Italia;
- Astra Zeneca, Italia;
- Wyeth lederle S.p.A., Italia;
- Philip Morris Ext. Res. Program, Linthicum Heights, USA.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Si prevede l'apporto di finanziamenti per circa 100.000,00 Euro provenienti da Enti pubblici o Imprese private.



Finalità

Obiettivi

- Valutazione del ruolo del sistema endoCB nella dipendenza da nicotina e alcol;
- Caratterizzazione del ruolo delle diverse subunità del nAChR nella dipendenza da nicotina;
- Studio delle interazioni funzionali tra vari sistemi di neurotrasmissione (es. endoCB-oppioidi, endoCB-colinergico, GABA-neurosteroidi, GABA-NPY) nella modulazione del comportamento d'abuso;
- Studio dei meccanismi neurobiologici alla base della comorbidità fra abuso di sostanze e malattie psichiatriche;
- Caratterizzazione degli effetti modulatori dei cannabinodi sull'attività neuronale e sulla trasmissione sinaptica in specifiche aree cerebrali;
- Studio delle conseguenze a lungo termine dell'assunzione di derivati della Cannabis e alcol durante l'adolescenza;
- Identificazione dei siti cerebrali su cui agiscono i farmaci d'abuso per modulare la funzione sessuale e caratterizzazione del meccanismo d'azione;
- Studio degli effetti della sensibilizzazione motoria indotta dalla caffeina sull'attività neuronale dei gangli della base;
- Caratterizzazione delle differenze neurobiologiche responsabili della diversa vulnerabilità alle droghe di due linee di ratti (Fischer344 e Lewis).

Risultati attesi nell'anno

- Individuazione delle subunità del nAChR, delle aree cerebrali e dei sistemi neurotrasmettitoriali implicati nella dipendenza da nicotina
- Dimostrazione che l'intossicazione da alcol in animali IS cambia i livelli cerebrali di steroidi neuroattivi, l'espressione di fattori trofici, delle subunità del rec GABAA e la sua funzione
- Dimostrazione che il recettore NPY1 è importante nel controllo dell'espressione delle subunità e della funzione del rec GABAA
- Individuazione di nuove aree cerebrali coinvolte nei meccanismi di gratificazione naturale
- Approfondimento delle conoscenze degli effetti dell'esposizione in età adolescenziale e adulta a cannabinoidi e alcol sull'attività neuronale in specifiche aree cerebrali
- Caratterizzazione degli effetti dell'ac.gamma-idrossibutirrico mediante tecniche di fMRI
- Identificazione delle conseguenze dell'uso cronico di Cannabis in modelli di schizofrenia
- Verifica del potenziale ruolo della pre-esposizione alla caffeina sul binding recettoriale e sull'attività neuronale nello striato
- Approfondimento delle evidenze che la maggiore vulnerabilità alle droghe è legata al sesso ed alla stimolazione preferenziale della trasmissione DA nel NAcsh

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Individuazione di farmaci efficaci nel trattamento delle dipendenze e nella riduzione del rischio di recidive in pazienti astinenti.

In particolare, è importante notare che gli studi sul sistema endoCB e sull'interazione neurosteroidi-GABA-NPY finora condotti supportano l'ipotesi emergente che lo sviluppo di molecole in grado di interferire con le molteplici funzioni regolate da questi sistemi possa fornire, in un prossimo futuro, strumenti terapeutici estremamente utili ed efficaci per il trattamento di diverse patologie (come dipendenza da nicotina, obesità, disturbi dell'alimentazione, disturbi della sfera affettiva ed emozionale, malattie neurodegenerative).

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Nuove farmacoterapie per le tossicodipendenze.

Va sottolineato che le dipendenze da sostanze lecite ed illecite gravano enormemente, da un punto di vista medico, sociale ed economico, sia sui singoli individui che sulla collettività.

Moduli

Modulo:	Neurobiologia delle dipendenze
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Luogo di svolgimento attività:	Sede di Cagliari



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
376	24	15	0	415	25	64	24	N.D.	464

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
7	9

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
7	0	0	0	0	0	0	0	0	7

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	3	0	3

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Patologie del S.N. e Fattori di Crescita

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	DELIO MERCANTI

Elenco dei partecipanti

Aloe Luigi	liv. I	Di Luzio Anna	liv. IV	Nunzi Biagio	liv. IX
Battaglia Massimo	II	Dominici Roberto	V	Papa Pamela	VII
Bernardini Aurelio	VII	Farioli Vecchioli Stefano	III	Perretta Gemma	III
Bracci Laudiero Luisa	III	Farsetti Antonella	II	Quaresima Stefania	V
Campioni Nadia	V	Febbraro Cardello Vincenzo	VIII	Riviello Maria Cristina	II
Capozzoni Antonella	III	Fiorani Anna Rita	VIII	Ruberti Francesca	III
Casalbore Patrizia	III	Galli Cinzia	III	Salvatore Anna Maria	III
Ciafre' Stefania	III	Maresci Americo	IV	Severini Cinzia	III
Ciotti Maria Teresa	V	Mattei Elisabetta	II	Volonte' Cinzia	II
D'Ambrosio Ettore	II	Mercanti Delio	I		

Temi

Tematiche di ricerca

Sviluppo di metodiche di indagine su diversi livelli di complessità, a partire da quello in vitro. Analisi del ruolo e del metabolismo di peptidi (ad es. derivati dalle proteine BetaAmiloide e Tau) coinvolti in malattie neurodegenerative. Studio sperimentale in vitro delle alterazioni biologiche attivate nelle varie fasi di sviluppo del morbo di Alzheimer, nei processi apoptotici e di tossicità neuronale: identificazione dei meccanismi cellulari, subcellulari e molecolari. Isolamento e caratterizzazione di cellule staminali neurali: identificazione dei segnali di differenziamento delle cellule in specifici tipi neurali. Studi sul meccanismo di azione delle NeuroTrofine e loro modulazione nei sistemi nervoso: meccanismi di attivazione dei recettori di membrana e delle vie di trasduzione del segnale mediate anche da sostanze farmacologiche. Studi sui meccanismi di duplicazione del DNA in regioni geniche coinvolte nella sindrome dell'x-fragile.

Stato dell'arte

Le alterazioni nella sintesi e nel processamento di alcune proteine 'chiave' caratterizza l'insorgenza di alcune patologie neuronali. Lo sviluppo di efficaci terapie per le malattie neurologiche richiede quindi una approfondita conoscenza dei meccanismi molecolari attivati ad es., dalla risposta immunitaria, dai fattori di crescita (NT) o da altri segnali biologici, dalla riorganizzazione sinaptica, dalla modulazione di alcuni recettori di membrana, dalle mutazioni genetiche e dai peptidi generati in condizioni patologiche e nel corso dell'invecchiamento neuronale. L'alterazione della sintesi e/o dell'utilizzo di particolari proteine può dare origine a stati patologici caratterizzate da una massiccia degenerazione e successiva morte cellulare. Lo studio delle principali malattie invalidanti del Sistema Nervoso rappresenta un campo di ricerca molto attivo ed altamente competitivo dove il nostro approccio multi disciplinare garantisce un elevato livello di conoscenze e di esperienza.



Azioni

Attività da svolgere

- Produzione di cloni cellulari in cui il gene per la betaamiloide è stato 'silenziato'.
- Produzione di topi transgenici per frammenti tossici di Tau.
- Studi sui meccanismi d'azione delle neurotrofine e dei neuropeptidi su modelli in vitro collegati con i fenomeni apoptotici neuronali.
- Studi sui recettori delle neurotrofine in modelli cellulari (linee clonali tra cui PC12 e colture primarie di neuroni murini neonatali)
- Studi delle neurotrofine (NGF e BDNF) in processi neurodegenerativi e valutazione del possibile utilizzo terapeutico.
- Utilizzo di animali transgenici per BetaAmiloide per lo studio dello sviluppo del SNC.
- Attività di ricerca sui peptidi di Tau e BetaAmiloide originati da caspasi cellulari.
- Attività di ricerca per la caratterizzazione in vitro delle cellule staminali neurali. Studi in vivo sulle cellule staminali neurali.
- Studi sulla riduzione delle proteine coinvolte nel silenziamento mediato dai microRNA in neuroni in vitro.
- Ottimizzazione dei protocolli di studio
- Formazione professionale. E' prevista l'attivazione di un dottorato e di alcuni assegni di ricerca (o borse di studio) finanziati nell'ambito degli attuali progetti.

Punti critici e azioni da svolgere

Abbiamo sufficiente strumentazione, ottime conoscenze e grande esperienza acquisita anche in qualificati laboratori stranieri, il punto più critico resta sempre quello, della possibilità di ricevere finanziamenti adeguati per svolgere progetti di ricerca e poter assumere personale a contratto. I progetti attualmente sono cofinanziati da enti e/o organizzazioni esterne.

Per quanto riguarda la ricerca la parte più difficile da realizzare è rappresentata dall'ottenimento di cloni cellulari stabili da colture neuronali primarie trasfettate con costrutti virali di alcuni geni (tra cui quello della betaAmiloide).

E' prevedibile che si presentino difficoltà nella sperimentazione in vivo con cellule staminali neurali specialmente per quanto riguarda la loro distribuzione e/o migrazione nelle aree bersaglio del SNC.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Per quanto riguarda gli approcci 'in vitro' (colture cellulari) parte del personale addetto alla ricerca possiede:

- 1) notevole e consolidata esperienza nell'allestimento (preparazione e mantenimento) delle colture primarie neuronali e gliali derivate da varie aree del sistema Nervoso Centrale e Periferico;
- 2) notevole esperienza e competenza nella preparazione e nella manipolazione di linee cellulari;
- 3) consolidata esperienza e competenza nella preparazione di cellule staminali neurali.

Altre competenze ben documentate riguardano la biochimica (purificazione e caratterizzazione di proteine) la biologia molecolare (PCR, trasfezioni, SiRNA).



Strumentazione

Visto il tipo di ricerche proposte (studi su colture cellulari e modelli animali) e il contesto nel quale i ricercatori operano, nel suo complesso il CERC (Centro Europeo di Ricerca sul Cervello), dispone di strumentazioni e apparecchiature specifiche che consentono un'attività avanzata di ricerca di base e di diagnostica scientifica.

Tra le principali si segnalano:

- Microscopi a fluorescenza
- Sistemi per Analisi dell'Immagine (Microscopio+telecamera+software)
- Microscopia confocale (Leika, Nikon e Zeiss)
- Chimografo
- HPLC (Waters) e FPLC (Amersham Pharmacia)
- Real Time PCR (ABI)
- Spettrofluorimetro Safas
- Spettrofotometri UV-Vis
- Lettori per micropiastre
- Liofilizzatore
- Ultracentrifughe
- Supercentrifughe
- Camere termostate (+4 e +30/37 C)
- Contatore di radiazioni beta
- Spettrometro di massa (Waters)
- Microtomo criostato (Leika)
- Sviluppatrice
- Acquisizione e analisi d'Immagine (per tecniche elettroforetiche).

Tra la strumentazione di base: Incubatori CO₂, cappe a flusso laminare, alimentatori ed apparati per elettroforesi.

Presso la nostra sede di Tor Vergata: un microscopio elettronico a trasmissione ed uno a scansione.

Tecniche di indagine

Tra quelle più utilizzate si ricordano metodologie specifiche e idonee alla preparazione di:

- colture cellulari primarie da espanti di tessuto nervoso;
- colture cellulari (linee cellulari e clonali).

Preparazione di campioni (da colture e lisati cellulari) da usare per:

- criopreservazione (colture cellulari, espanti);
- tecniche di indagine elettroforetiche, mono e bidimensionali, in condizioni denaturanti e non (analisi delle proteine);western blotting;
- tecniche di immunofluorescenza e immunoistochimica;
- tecniche di indagine spettrofotometrica (analisi delle proteine e degli acidi nucleici presenti in lisati cellulari ed altri campioni biologici parzialmente purificati; proteine e acidi nucleici purificati).

Effettuazione di saggi e analisi spettrofotometriche (Elisa, dosaggio di proteine, reazioni cromogeniche, reazioni enzimatiche);

Estrazione, analisi, identificazione e reazioni di amplificazione degli acidi nucleici.

Metodologie associate alla purificazione di proteine con allestimento di colonne cromatografiche per gel-filtrazione, scambio ionico, interazione idrofobica e affinità. Liofilizzazione.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Università degli Studi di Roma 'La Sapienza'.

Onlus ATENA, Roma - Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.

Università degli studi di Roma 2 Tor Vergata.

IRCCS Santa Lucia, Roma. European Brain Research Institute (EBRI), Roma.

EBRI (European Brain Research Institute)

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma.



Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Ci preme qui rilevare che la continua riduzione della dotazione ordinaria (come ormai viene imperturbabilmente applicata ad ogni esercizio finanziario) mette in crisi tutto il sistema di richiesta di finanziamenti esterni che prevedono, per essere erogati, sempre forme di cofinanziamento.

I finanziamenti esterni non possono in alcun modo supplire al finanziamento e al mantenimento delle infrastrutture (ad es. laboratori, servizi, stabulari, ecc..) indispensabili e più che mai fondamentali per poter svolgere attività di ricerca altamente competitive.

Applicazione per finanziamenti da enti pubblici e privati (PRIN, Regione Lazio, MUR, ecc..)

Finalità

Obiettivi

Nello studio delle caratteristiche funzionali e strutturali del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e Periferico (SNP) i nostri obiettivi principali sono riassunti nei seguenti punti.

- 1 - Approfondire le conoscenze nei seguenti campi di indagine: a) neurobiologia, con studi in vitro e in vivo che cercano di comprendere gli aspetti biochimici, immunologici, farmacologici, genetici e molecolari delle neurodegenerazioni e il ruolo delle neurotrofine nel Sistema Nervoso; b) neurobiologia cellulare e molecolare, con progetti per l'individuazione dei meccanismi di funzionamento delle cellule nervose.
- 2 - Sviluppare e ampliare specifiche competenze d'eccellenza nei campi della ricerca di base nei meccanismi cellulari e molecolari tra cui quelli attivati dalle proteine BetaAmiloide e Tau.
- 3 - Approfondire le interazioni esistenti tra neuropeptidi fisiologici e i meccanismi apoptotici neuronali.
- 4 - Sviluppare metodologie per l'isolamento e il differenziamento di cellule staminali neurali.
- 5 - Individuare i meccanismi molecolari che sottintendono la mutazione origine della patologia nota come sindrome di Martin-Bell.

Risultati attesi nell'anno

- Produrre conoscenze sul funzionamento, a livello cellulare, di alcuni sistemi biologici macromolecolari coinvolti nella genesi e nello sviluppo delle patologie neuronali associate e/o riconducibili al m. di Alzheimer.
- Realizzare la convergenza di differenti approcci sperimentali, coinvolgendo ricercatori che esprimono competenze diverse (farmacologi, biologi, medici), su una linea di ricerca avente come tema di fondo neurotrofine e malattia di Alzheimer.
- Messa a punto di nuovi protocolli e tecniche di indagine scientifica necessari per risolvere eventuali problemi che si possono presentare nel corso delle indagini.
- Realizzazione di modelli sperimentali in vitro (cloni cellulari stabili) e in vivo (animali transgenici) che riproducano condizioni patologiche riscontrabili in alcune malattie neurodegenerative.
- Produrre conoscenze sul comportamento e sul funzionamento delle cellule staminali neurali in vitro e in vivo.
- Individuazione di proteine coinvolte nella plasticità sinaptica che risultano bersaglio dei microRNA.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Produzione di sostanze biologicamente e/o farmacologicamente attive da cellule ingegnerizzate (ad es. Neurotrofine, neuropeptidi, ecc..). Individuazione e purificazione di proteine e/o peptidi di interesse biologico con potenziali applicazioni cliniche.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La messa a punto di nuovi modelli sperimentali sia in vitro sia in vivo ci permetterà di acquisire nuove conoscenze nel campo delle sostanze attive sulle cellule del Sistema Nervoso, con potenziali implicazioni in protocolli di diagnosi e/o terapia delle malattie neurodegenerative. Avanzamento delle conoscenze nel campo dei processi biologici neuronali.

Moduli

Modulo: Patologie del S.N. e Fattori di Crescita
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Progettazione e realizzazione di modelli animali per lo studio e la terapia di patologie del S.N.
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto



Modulo: Standardizzazione delle procedure e metodologie di utilizzo dei primati non umani nelle neuroscienze
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
871	0	307	0	1.178	622	929	54	N.D.	1.854

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
10	16

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	4	1	2	0	0	1	3	5	16

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
8	10	3	21

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Markers molecolari nelle malattie ereditarie e tumori del Sistema Nervoso

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di scienze neurologiche
Sede principale svolgimento:	Sede di Catania
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MARIA VINCENZA CATANIA

Elenco dei partecipanti

Catania Maria Vincenza	liv. II	Dell'Albani Paola	liv. III	Pellitteri Rosalia Maria	liv. III
D'Angelo Maria Patrizia	VII	Distefano Angela	III	Cristina	
				Ruggieri Martino	II

Temi

Tematiche di ricerca

- 1) Basi molecolari e interazioni cellulari che regolano la sopravvivenza e il differenziamento di diversi tipi di cellule neuronali e gliali (motoneuroni e cellule gliali del midollo spinale, neuroni ipotalamici e olfactory ensheathing cells);
- 2) Patogenesi dei tumori cerebrali;
- 3) Neurobiologia del ritardo mentale ereditario.

Stato dell'arte

Le cause delle malattie ereditarie del sistema nervoso sono state in parte identificate, ma i meccanismi responsabili non sono stati chiariti nella maggior parte dei casi. Recenti dati suggeriscono che la delucidazione dei meccanismi della sopravvivenza e differenziazione che si realizzano durante lo sviluppo possa essere determinante per la comprensione sia dei fenomeni di neurodegenerazione che di tumorigenesi. Una aberrazione del normale programma differenziativo indirizzerebbe il neurone verso la morte piuttosto che verso la sopravvivenza. Inoltre, è stato proposto che i tumori cerebrali possano originare da mutazioni in cellule staminali. L'identificazione e la tipizzazione delle "cellule cancerose staminali" è importante perché essendo resistenti all'apoptosi indotta da farmaci e da trattamenti radioterapici, sono probabilmente responsabili delle recidive e sono considerate "target" di future terapie antitumorali.

Azioni

Attività da svolgere

L'attività di ricerca è indirizzata a: 1) comprendere le basi molecolari e le interazioni cellulari che regolano la sopravvivenza e il differenziamento di diversi tipi di cellule neuronali e gliali; 2) caratterizzare alcune vie di trasduzione del segnale potenzialmente coinvolte nella patogenesi dei tumori cerebrali; 3) studiare la basi neurobiologiche della sindrome del cromosoma X fragile (FRAX). Prevediamo la continuazione delle attività iniziate nel 2007: Studio delle interazioni neuroni-glia che regolano la sopravvivenza e la sensibilità ad insulti tossici dei motoneuroni spinali. Studio in vitro delle interazioni tra diversi tipi di cellule neuronali e gliali (cellule di Schwann e olfactory ensheathing cells) e dell'effetto di fattori di crescita su neuroni ottenuti da diverse aree encefaliche. Caratterizzazione biochimica di linee continue di gliomi e glioblastomi di ratto ed uomo in differenti condizioni di coltura. Individuazione di marcatori delle cellule staminali cancerose. Studio dei meccanismi neurobiologici alla base della amplificazione delle risposte mediate dalla attivazione dei recettori metabotropici per il glutammato del gruppo I (mGlu-1, -5) nella sindrome FRAX.

Punti critici e azioni da svolgere

Esiguità del personale a tempo determinato da dedicare alle singole attività e conseguente necessità di un ampliamento del personale (tecnici e ricercatori). Esiguità delle risorse finanziarie interne che sono state ulteriormente ridotte rispetto all'anno precedente.

Mancanza di personale tecnico.

Necessità dell'utilizzo dello stabulario, fondamentale per la tipologia delle attività svolte.

Ampliamento degli spazi fruibili dai ricercatori ISN-CNR ai fini di un adeguato sviluppo della commessa in termini di acquisizione di personale ed attrezzature.



Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Conoscenze nel settore della neurobiologia dello sviluppo e delle malattie del sistema nervoso, neuroanatomia, biologia cellulare, biochimica e farmacologia del sistema nervoso.

Strumentazione

Microscopio rovesciato a luce trasmessa e fluorescenza Zeiss, Sistema MCID per analisi immagini, Microscopio confocale LSM 510 Meta Zeiss, Telecamere CCD, retroilluminatore, Incubatore CO₂, Cappa a flusso laminare Biohazard, Agitatore termostato per colture cellulari, Bilance analitiche, Apparat per elettroforesi, Frigoriferi e congelatori, Microcentrifuga da tavolo, PCR express gradientblock, Centrifuga refrigerata, Cappa chimica, microtomo a vibrazione e Mc Ilwain tissue chopper, Stufa per ibridazione.

Tecniche di indagine

Tecniche di biologia molecolare (RT-PCR, PCR, siRNA), Western blot, 2D-PAGE, Immunocito- ed immunoisto-chimica, ibridazione in situ, Preparazione colture cellulari primarie e in linea continua del Sistema Nervoso

Osservazioni in Microscopia ottica a trasmissione, a fluorescenza e confocale

Tecnologie

Microscopia ottica a trasmissione e a fluorescenza

Microscopia confocale

Acquisizione ed analisi computerizzata di immagini

Collaborazioni (partner e committenti)

Dipartimento di Neuropatologia dell'Università di Amsterdam;

Istituto di Genetica Clinica, Erasmus Università di Rotterdam;

Unità di genetica e biologia molecolare del ritardo mentale, CNRS e Università di Nizza;

Dipartimento di Scienze Chimiche dell'Università di Catania;

Dipartimento di Scienze Farmacologiche dell'Università di Catania;

Dipartimento di Scienze Fisiologiche dell'Università di Catania;

Dipartimento di Scienze Fisiologiche e Farmacologiche dell'Università di Roma 'La Sapienza'

Dipartimento di Anatomia Umana dell'Università di Catania;

Dipartimento di Fisiologia dell'Università di Sassari;

Istituto di Neuroscienze del CNR;

IRCSS Oasi Maria SS, Troina (EN);

IRCSS Neuromed, Pozzilli (IS);

Fondazione S.Lucia - IRCCS Roma

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

E' stata confermata per il 2008 la convenzione con IRCSS - Oasi Maria SS per lo studio degli aspetti neurobiologici del ritardo mentale.

E' stata avanzata richiesta ed ottenuto un finanziamento dalla Fondazione Jerome Lejeune - Parigi per uno studio in vitro sulla sinaptogenesi nei neuroni di animali FRAX.

E' stato ottenuto un finanziamento Telethon per tre anni (2008-2010) per lo studio dei recettori metabotropici per il glutammato nella fisiopatologia della sindrome del cromosoma X fragile.

E' stato ottenuto un finanziamento per un progetto di ricerca finalizzata del Ministero della Salute per due anni (2008-2009) per uno studio sulla fisiopatologia della epilessia nella Sindrome del cromosoma X fragile.

Sono state avanzate le seguenti richieste di finanziamenti:

1) Assessorato alla Sanità della regione Sicilia per uno studio su fibroblasti di pazienti affetti da ritardo mentale.

2) PRIN 2007 'Modulation of metabotropic glutamate receptor2 (mGluR2) expression as a novel mechanism for drug-induced analgesia'.

3) PRIN 2007 'Neurotransmitter-mediated modulation of AMPA receptor function: implication in physiological transmission and pathology'

Finalità

Obiettivi

1) Comprensione dei meccanismi molecolari che sottendono la vulnerabilità selettiva di tipi cellulari nelle malattie neurodegenerative;

2) Individuazione di markers molecolari permettano l'identificazione delle cellule cancerose staminali in tumori cerebrali;

3) Comprensione dei meccanismi molecolari che sottendono il ritardo mentale ereditario.



Risultati attesi nell'anno

Analisi dei meccanismi biochimici, mediati dall'attivazione dei recettori metabotropici per il glutammato espressi su cellule gliali e motoneuroni, che regolano la sopravvivenza e la suscettibilità ad insulti tossici dei motoneuroni spinali e la risposta al dolore neuropatico. Definizione del ruolo di fattori di crescita di origine gliale nei fenomeni di sopravvivenza, collateralizzazione (sprouting) e differenziamento neuronale. Analisi di possibili marcatori delle cellule staminali cancerose in colture di gliomi. Ottimizzazione di protocolli per la preparazione di colture primarie da tumori cerebrali. Messa a punto di metodologie biochimiche per lo studio dell'espressione di proteine sinaptiche e dei meccanismi di trasduzione del segnale in un modello animale per la sindrome FRAX.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

-

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La terapia delle malattie del sistema nervoso e dei tumori cerebrali è attualmente limitata. La tipizzazione molecolare dei tipi neuronali resistenti e sensibili ad insulti specifici e delle cellule staminali tumorali consentirà l'identificazione di nuovi potenziali target farmacologici.

Moduli

Modulo: Markers molecolari nelle malattie ereditarie e tumori del Sistema Nervoso

Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche

Luogo di svolgimento attività: Sede di Catania

Modulo: Costituenda Area comune ICTP-ICB-ISN di Via Gaifami - Catania

Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche

Luogo di svolgimento attività: Sede di Catania

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
262	55	151	53	521	52	258	132	N.D.	705

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
5	6

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
1	1	1	0	0	0	0	0	0	3

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	2	2	5

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Diagnostica avanzata delle malattie ereditarie del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di scienze neurologiche
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ALDO QUATTRONE

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Andreoli Virginia	III	Civitelli Donatella	III	Lombardi Simona	VII
Annesi Ferdinanda	VI	Conforti Francesca Luisa	III	Manna Ida	VI
Annesi Grazia	III	Crescibene Lucia	III	Mazzei Rosalucia	III
Arabia Gennarina	III	De Marco Elvira Valeria	III	Muglia Maria	III
Bagala' Angelo	V	Di Palma Gemma	V	Patitucci Alessandra Maria	VI
Bastone Loredana	V	Duca Ivan	VI	Francesca	
Bozzo Giovanni	VIII	Gabriele Anna Lia	III	Piro Anna	III
Caracciolo Manuela	III	Lagonia Paolo	III	Romeo Nelide	III
Cittadella Rita	III	Liguori Maria	III	Spadafora Patrizia	III
				Tagarelli Antonio	II

Temi

Tematiche di ricerca

Grazie alla disponibilità di nuove tecnologie tese al miglioramento della diagnostica per immagini, della genetica molecolare e della biochimica, è stato possibile un notevole progresso nello studio delle patologie ereditarie del Sistema Nervoso. Questa commessa ha come finalità lo studio delle malattie neurologiche ereditarie come ad esempio le neuropatie ereditarie, le epilessie familiari, le leucoencefalopatie genetiche, le atassie ereditarie, la malattia di Alzheimer, la malattia di Parkinson, etc. attraverso un approccio multidisciplinare. Questo studio prevede infatti la collaborazione di figure professionali con competenze diverse, quali neurologi clinici, genetisti, biochimici, neuroradiologi, epidemiologi, statistici. Dall'integrazione e collaborazione delle differenti competenze professionali, coronata dall'utilizzo di attrezzature d'avanguardia rappresenta il punto fondamentale su cui si basa l'individuazione di famiglie informative per studi di genetica avanzata, di biochimica e di imaging, necessari per un'accurata definizione diagnostica sia in patologie con ereditarietà mendeliana, che in patologie multifattoriali complesse.

Stato dell'arte

L'Istituto di Scienze Neurologiche (ISN) studia le malattie ereditarie del sistema nervoso. Queste malattie, gravi e disabilitanti, sono molto rappresentate nel meridione d'Italia e in tutta l'area del Mediterraneo per ragioni storiche e geografiche, raggiungendo frequenze tra le più elevate al mondo. La possibilità di una definizione diagnostica di queste malattie realizzata in sede consentirà ai disabili e alle loro famiglie faticose e costose migrazioni in altre regioni d'Italia o addirittura all'estero.

Azioni

Attività da svolgere

Le malattie neurologiche hanno una sempre maggiore rilevanza epidemiologica ed assistenziale. Diventa quindi fondamentale soddisfare la crescente domanda di una utenza sempre più numerosa, improntando l'attività sul potenziamento scientifico nel campo delle Neuroscienze. Mediante la realizzazione di assetti organizzativi e strutturali che favoriscano la collaborazione e l'integrazione tra i ricercatori, le linee di ricerca da svolgere riguarderanno: la mappatura ed analisi di geni correlabili alle malattie neurodegenerative di rilevanza clinica, sia mendeliane che multifattoriali (citiamo alcune: morbo di Parkinson, di Alzheimer); a corollario, lo studio di profili di espressione genica e di meccanismi di regolazione; la caratterizzazione delle proteine risultanti e delle loro alterazioni nei soggetti con malattie del sistema nervoso; studi funzionali dedicati al mapping dell'attività cerebrale, con l'esplorazione dei meccanismi neuronali di base nelle patologie neurologiche, ricorrendo alle tecniche attualmente più sofisticate di Neuroimaging; infine, l'utilizzazione per fini applicativi, diagnostici e terapeutici dei risultati delle ricerche di cui ai punti precedenti.



Punti critici e azioni da svolgere

Ci si pone quindi ora il preciso obiettivo di migliorare i seguenti punti: in primo luogo concentrare intorno al paziente tutte le competenze dell'ISN, mediante un'organizzazione che possa facilitare i collegamenti tra personale della ricerca e della diagnostica in tutti i settori di sua competenza; facilitare il collegamento col territorio circostante, non solo dal punto di vista dei rapporti assistenziali ma anche come flusso di formazione e insieme d'informazione verso l'utenza, attuando tutte quelle iniziative che favoriscano il trasferimento delle novità e delle scoperte della ricerca clinica; la sorveglianza delle numerose patologie del sistema nervoso centrale, finalizzata ad una diagnosi rapida e appropriata che possa essere di riferimento per i centri specialistici, ed una spiccata promozione dell'attività di prevenzione; ampliare la dotazione strutturale con ulteriori spazi di studio e didattica (spazi per dottorandi, specializzandi, tesisti) e nel contempo aprire sbocchi di carriera gratificanti e premianti in particolare per i più giovani, come ambito di maturazione professionale, affinché possano sempre e meglio sviluppare la loro attività con entusiasmo e ottimismo.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le figure professionali che collaborano alla realizzazione della commessa sono molteplici. L'integrazione delle conoscenze e delle competenze di neurologi clinici, genetisti, biochimici, neuroradiologi, epidemiologisti e statistici porta ad un approccio multidisciplinare nello studio delle malattie neurologiche ereditarie sfociando in una aumentata possibilità di una precisa definizione diagnostica di queste malattie gravi e disabilitanti che colpiscono numerose famiglie.

Strumentazione

L'ISN è dotato di innumerevoli strumentazioni per la realizzazione degli studi condotti sulle malattie ereditarie del sistema nervoso. È dotato di apparecchiature che vanno da quelle di minor costo e facile utilizzo come strumenti per l'estrazione del DNA (estrattori, kit per l'estrazione manuale, centrifughe, autoclavi), per il dosaggio e la verifica del DNA (apparecchi elettroforetici, spettrofotometri, dosimetri, transilluminatori), per l'amplificazione (termociclatori), per la conservazione del DNA (frigoriferi, congelatori, camera fredda) a strumenti di maggior costo sia primario che di utilizzo come quelli per l'analisi del DNA (DHPLC, sequenziatori, PCR quantitativa). Per lo studio di marcatori biochimici è dotato di attrezzature come il gascromatografo, l'HPLC, lo spettrofluorimetro, il lettore ELISA. Inoltre l'ISN è dotato di Risonanza Magnetica per lo studio dei fenotipi patologici attraverso immagini.

Tecniche di indagine

Le tecniche d'indagine utilizzate presso l'ISN sono molteplici e comprendono l'integrazione di numerose strumentazioni e diverse competenze professionali. L'intreccio di competenze legate all'utilizzo di suddette strumentazioni è veramente notevole: a partire dal personale amministrativo che cura l'accettazione del paziente, a quello infermieristico che si occupa dei prelievi da effettuare, ai genealogisti che hanno il compito di ricostruire la storia familiare e l'albero genealogico dei pazienti, ai psicologi che somministrano test, la cui valutazione contribuisce alla definizione diagnostica della patologia, ai neurologi che valutano i pazienti attraverso l'esame obiettivo e la raccolta dell'anamnesi familiare, ai neuroradiologi che si occupano della diagnostica per immagini attraverso l'utilizzo della Risonanza Magnetica Nucleare, ai tecnici di laboratorio che si occupano delle procedure per la preparazione dei campioni biologici, ai genetisti che elaborano le procedure molecolari al fine di giungere ad una diagnosi genetica, ai biochimici che valutano la quantità o l'attività enzimatica di marcatori biochimici.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

McGill Univ., Montreal Neurological Hospital and Institute, Montreal, Canada -Molecular Genetics Lab., Univ. of Antwerpen (UIA) Belgium - Depart. of Neurology, Univ. of Melbourne Austin and Repatriation Centre Melbourne, Australia -Depart. of Neurology Mayo Clinic Rochester, MI, USA - Università di Ancona, Bari, Catania, Catanzaro, Chieti, Foggia, Messina, Napoli, Palermo, Milano Bicocca, Fondazione Don Gnocchi, Ospedale Varese, Ministero Salute, AA.SS.LL.e AA.OO. Calabresi, Regione Calabria, Telethon, Fondazione Mariani, Genzyme srl.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Presentazione di nuovi progetti di ricerca a fondazioni, enti privati e pubblici

Finalità

Obiettivi

Il progetto riguarda lo studio delle malattie ereditarie del sistema nervoso. Obiettivi sono: identificazione di nuove mutazioni geniche; di nuovi loci cromosomici; di nuovi geni malattia; geni di suscettibilità a malattie multifattoriali; identificazione di varianti genetiche associate ad effetti indesiderati dei farmaci; identificazione profili genomici utili per l'individuazione di strategie terapeutiche innovative



(farmacogenetica); nuovi markers biochimici; messa a punto di nuove tecnologie di genetica molecolare e biochimica. Le competenze da utilizzare sono quelle già disponibili in genetica, biochimica, imaging, neurologia, epidemiologia e statistica.

Risultati attesi nell'anno

Obiettivo a breve termine dei gruppi di ricerca operanti presso IISN sarà quello di stabilire una collaborazione duratura, che permetterà di formare un nucleo operativo e di consulenza nel campo delle Neuroscienze, con la premessa di migliorare la qualità della vita delle persone affette da malattie neurologiche. Ci si prefigge di contribuire alla comprensione di quegli articolati meccanismi che originano patologie come la Demenza, la malattia più terribile della terza età; con la ricerca multidirezionale, di rallentare il decorso e migliorare i sintomi nella Sclerosi Multipla, di favorire l'impiego razionale di farmaci dopaminospecifici nella malattia di Parkinson e l'ottimizzazione nella farmacoterapia delle epilessie e dell'emigrania. Un altro risultato atteso è il miglioramento della formazione delle risorse umane, un punto questo di particolare significato se si pensa alla grande quantità e varietà di approcci metodologici che sono utilizzati nel settore e soprattutto al continuo e rapido progresso delle conoscenze.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Sensori, software, diagnostica, terapia

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Identificazione di marcatori biologici diagnostici e prognostici; individuazione di profili genomici utili per strategie terapeutiche innovative.

Moduli

Modulo: Diagnostica avanzata delle malattie ereditarie del sistema nervoso
Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Genetica delle malattie multifattoriali
Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Markers biochimici nelle epilessie farmaco-resistenti
Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Genetica delle neuropatie periferiche ereditarie
Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Genetica delle epilessie
Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Prevalenza della malattia di parkinson e dei parkinsonismi nella popolazione afferente a servizi specializzati di diagnostica neurologica.
Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Cognomi e variabilità del cromosoma Y in comunità albanofone della Calabria
Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
1.213	55	1.284	675	3.227	1.030	2.369	260	N.D.	4.517

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
18	26

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	4	0	7	0	0	0	17	0	28

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
6	12	13	31

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Proteomica delle malattie ereditarie del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di scienze neurologiche
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANTONIO QUALTIERI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Belvedere Ariangela	VII	Qualtieri Antonio	III	Urso Elena	III
Cavalcanti Francesca	III				

Temi

Tematiche di ricerca

La individuazione di specifici marcatori molecolari nell'ambito della patologia umana riveste un notevole generale interesse in quanto, attraverso la loro determinazione, diviene possibile formulare diagnosi precise e definite. Numerose sono ancora le malattie neurologiche per le quali non è possibile formulare una corretta diagnosi etiologica, fra le quali la malattia di Parkinson, la Sclerosi Multipla, la malattia di Alzheimer e numerose neuropatie periferiche. Fra i marcatori molecolari quelli di natura proteica rivestono sicuramente un ruolo importantissimo poiché essi sono direttamente coinvolti nei vari processi bio-cellulari. Attualmente la tecnologia del proteoma fornisce i mezzi più efficaci per lo studio di profili proteici in campioni biologici come cellule in coltura, biopsie di tessuto, liquidi biologici. Pertanto lo studio del proteoma in tessuti o liquidi biologici di origine nervosa può consentire l'individuazione di specifici patterns proteici legati a specifiche malattie del sistema nervoso capaci di fornire utili indicazioni sia per scopi diagnostici che terapeutici.

Stato dell'arte

Presso HSN è operativo un gruppo di ricerca sulla proteomica del nervo periferico di recente istituzione. Allo stato attuale non vi sono dati definitivi relativi al proteoma del nervo periferico e del liquor soprattutto in malattie come le neuropatie genetiche o la sclerosi multipla. Studi di espressione proteica in tali ambiti pertanto, possono fornire importanti contributi sia da un punto di vista scientifico che sanitario. Inoltre dal momento che la Calabria e più in generale il mezzogiorno d'Italia, rappresentano territori geografici con una frequenza estremamente elevata di mutazioni genetiche tali studi si collocano anche su un substrato regionale.

Azioni

Attività da svolgere

I risultati derivanti dall'analisi del liquor suggeriscono di approfondire l'analisi delle proteine trovate differenzialmente espresse. Per quelle già caratterizzate sarà di estremo interesse valutarne la distribuzione nei tessuti di origine come la corteccia cerebrale sia animale che umana. Per quelle non ancora caratterizzate sarà necessario provvedere alla loro definitiva caratterizzazione in modo da proseguire successivamente con l'analisi di espressione nel tessuto nervoso. A causa della esiguità del materiale biologico di partenza, non è stato possibile completare la caratterizzazione delle proteine del nervo periferico, pertanto l'attività rivolta alla loro caratterizzazione assumerà un ruolo prioritario nelle attività da svolgere. Inoltre si provvederà ad eseguire correlazioni fra dati di espressione derivanti dall'analisi genetico-molecolare (DNA microarray) con quelli derivanti dall'espressione proteica (proteomica) in alcune neuropatie periferiche genetiche.

Punti critici e azioni da svolgere

La competenza del personale dedicato agli studi di proteomica è fondamentale. L'acquisizione di buona manualità nella preparazione e nel trattamento dei campioni infatti costituisce un punto fondamentale per una buona riuscita delle varie fasi sperimentali. Inoltre la possibilità di utilizzare strumentazione altamente sofisticata come densitometri al laser e spettrometri di massa tandem accoppiati ad HPLC e capaci di eseguire analisi MS/MS, sicuramente rappresenta un altro punto critico. Per il personale attualmente dedicato si prevede di migliorarne la competenza favorendo la frequentazione di laboratori altamente qualificati e/o la partecipazione a corsi di aggiornamento specialistici. In questa direzione è stato già portato a termine un iter formativo di una unità di personale precario all'estero. Inoltre si prevede di aumentare almeno di una unità il numero di soggetti dedicati a queste ricerche mediante la richiesta di borse di studio. Il



ricorso a richieste di finanziamenti esterni, per l'acquisizione di strumentazione idonea e la partecipazione alla costituzione di reti di proteomica, saranno ulteriori azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Il personale partecipante alla ricerca ha conseguito negli ultimi anni competenze nell'ambito della biochimica delle proteine, della spettrometria di massa, della istologia e delle colture cellulari. Inoltre sono state acquisite anche buone competenze nell'ambito della bioinformatica che svolge un ruolo preminente nell'interpretazione dei risultati in proteomica.

Strumentazione

Le strumentazioni in uso sono quelle dedicate alla preparazioni dei campioni (omogenizzatori, centrifughe ed ultracentrifughe, microtomi e microscopi per dissezione, microscopi ottici normali ed invertiti), alla separazione, purificazione di peptidi e proteine (sistemi elettroforetici per mappe 2D, HPLC, LC), alla analisi di massa (spettrometro di massa MALDI-TOF), all'acquisizione ed analisi di immagini da gel (camere CCD, software specifici).

Tecniche di indagine

Le tecniche di indagine sono quelle proprie della proteomica, con applicazioni più specifiche per particolari tessuti di origine nervosa come i nervi periferici. In proteomica in generale non è possibile fino ad ora applicare un unico protocollo di estrazione delle proteine valido per qualsivoglia tessuto, al contrario molto spesso bisogna disegnare strategie estrattive specifiche per specifici tessuti.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Dipartimento di Chimica Università della Calabria, prof. G. Sindona,
Clinica Neurologica, Università di Catanzaro, Regione Calabria, AA.SS. e AA.OO.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

Individuazione di patterns di espressione proteica differenziale in neuropatie periferiche acquisite e genetiche e nelle malattie degenerative del sistema nervoso (CJD, Sclerosi Multipla). Individuazione e caratterizzazione di potenziali markers molecolari nelle suddette patologie. Determinazione di profili proteici di massa in fibre nervose isolate. Proteoma del nervo sciatico di ratto CMT1A.

Risultati attesi nell'anno

Poiché fra le attività da svolgere quella relativa alla caratterizzazione proteica rivestirà un ruolo prioritario, si prevede di incrementare il numero di proteine caratterizzate sia nelle mappe bidimensionali del nervo surale che del liquor pre-frazionato e nei profili MALDI-TOF diretti. Si prevede di individuare la distribuzione di proteine del liquor (differenzialmente espresse) in particolare della timosina beta 4 ed di una con m/z di 3236+/-2 in corteccia cerebrale umana e animale. Inoltre si prevede di conoscere in alcune neuropatie periferiche come la CMT2 che è oggetto di studio di altro gruppo di ricerca del nostro istituto, il grado di correlazione esistente fra i dati di espressione genetico-molecolari già in nostro possesso con i dati di espressione proteica derivanti dall'analisi proteomica.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Progettazione di sonde molecolari (anticorpi), software, kit diagnostici, terapia farmacologica.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Identificazione di markers biologici diagnostici e prognostici; individuazione di profili proteici utili per la caratterizzazione diagnostica di patologie neurologiche complesse.

Moduli

Modulo:	Proteomica delle malattie ereditarie del sistema nervoso
Istituto esecutore:	Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
169	24	384	120	697	188	596	104	N.D.	989

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	4

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	2	0	0	0	0	0	2

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
2	2	2	6

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Farmacologia della malattie ereditarie del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di scienze neurologiche
Sede principale svolgimento:	Sede di Catanzaro
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MICHELANGELO IANNONE

Elenco dei partecipanti

Arbitrio Mariamena	liv. III	Macri Antonio	liv. VI	Saturnino Domenico	liv. VI
Frustaci Salvatore	VII	Marra Rosario	III	Strongoli Maria Concetta	III
Iannone Michelangelo	III	Paoletti Anna Maria	III	Vecchio Immacolata	III

Temi

Tematiche di ricerca

In modelli animali di differenti patologie utilizzare molecole di nuova concezione o tecnologicamente veicolate per contrastare gli eventi neurodegenerativi indotti dalla malattia. Analizzare gli effetti farmacologici in relazione al danno sia neuropatologico che comportamentale. Effettuare screening di molecole differenti allo scopo di selezionare quelle più "promettenti" da un punto di vista terapeutico.

Stato dell'arte

L'attenzione della comunità scientifica internazionale e quella dei mercati sono indirizzate in maniera crescente allo studio delle malattie ereditarie del sistema nervoso ed ai farmaci in grado di offrire speranza di cura per tali patologie. L'attività compresa nella commessa - pur operando nell'ambito della ricerca di base - si inserisce, anche grazie a collaborazioni qualificate, nel panorama più ampio della ricerca farmacologica riguardante lo sviluppo di nuove molecole utili allo scopo. Di particolare utilità si rivela anche la collaborazione - ormai consolidata - con il gruppo della tecnologia farmaceutica dell'Università 'Magna Graecia' di Catanzaro, grazie alla quale sono stati messi a punto numerosi metodi tecnologici atti a favorire una maggiore veicolazione dei farmaci oggetto di studio nel Sistema nervoso Centrale.

Azioni

Attività da svolgere

I risultati finora ottenuti incoraggiano il proseguimento degli sforzi nella direzione di un approfondimento dello studio delle caratteristiche terapeutiche di farmaci utili nella terapia di patologie neurologiche umane dopo veicolazione all'interno di sistemi di drug delivery liposomiali. Nella stessa misura, la valutazione delle interazioni possibili tra farmaci e tossici con i sistemi neurotrasmettitoriali nell'SNC andrà proseguita nell'ottica di un allargamento delle conoscenze sia della loro biochimica di base, sia nel tentativo di sviluppare e studiare nuove molecole potenzialmente utili in terapia. Sempre nell'ambito dell'attività della commessa, dati ottenuti e pubblicati nell'anno precedente, e riguardanti l'influenza delle stimolazioni sensoriali sulla neurotossicità di alcune droghe d'abuso, saranno seguiti da esperimenti tendenti ad approfondire i meccanismi molecolari alla base di tali effetti (i.e. nNOS, cFOS, S100A10). Nuove collaborazioni riguardano lo studio dei potenziali effetti terapeutici della inibizione della NOS neuronale in modelli di ischemia cerebrale in animali di media taglia.

Punti critici e azioni da svolgere

Rafforzamento delle collaborazioni esistenti ed instaurazione di nuove collaborazioni con prestigiosi istituti di ricerca nell'ambito farmacologico, biochimico e neurologico. Presentazione dei risultati ottenuti e potenzialmente ottenibili ad industrie farmaceutiche.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine



Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Soggetti con i quali esistono rapporti di collaborazione consolidati: Università di Siena (Prof. Botta) Università della Calabria (Prof. Russo) Università di Catanzaro (Proff. Alcaro e Fresta) Soggetti imprenditoriali da coinvolgere: Imprese nazionali e internazionali per lo sviluppo di software (IntelLigand, Open Shell) PMI regionali in campo informatico (MAXPO) Industrie farmaceutiche (INDENA, SIGMA-TAU). Soggetti imprenditoriali coinvolti: Monsanto Farmaceutici ST Louis USA.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Come è noto, la Calabria, fino al termine del 2013, continua ad essere considerata nel novero delle Regioni 'Obiettivo 1' della Comunità europea. Questo fatto dà l'occasione, con progetti di ricerca mirati ed ampie e prestigiose collaborazioni con istituti di ricerca di carattere nazionale, di aumentare le probabilità di ottenere finanziamenti nell'ambito della prossima erogazione di fondi 'POR ricerca' i cui bandi sono di prossima emanazione. Lo studio di nuove molecole e di drug delivery sistem di concezione originale, ci permette inoltre di ipotizzare che la possibile brevettazione di nuovi farmaci e sistemi di veicolazione possano essere considerati di interesse da aziende farmaceutiche operanti nel settore delle neuroscienze, attirando così finanziamenti privati.

Finalità

Obiettivi

La commessa ha come obiettivo la caratterizzazione di nuove molecole farmacologicamente attive in modelli sperimentali di patologie ereditarie ulteriormente studiati e sviluppati nell'ambito dello stesso filone di ricerca. Si avvale delle competenze del personale CNR riguardanti analisi dello spettro EEG, del behaviour animale, istologia ed istochimica, biochimica. Utilizza competenze che derivano da collaborazioni consolidate nei campi di tecnologie farmaceutiche e modelling molecolare.

Risultati attesi nell'anno

Le azioni di approfondimento delle tematiche descritte e quelle di allargamento delle collaborazioni pongono come potenzialmente realizzabile l'obiettivo di mettere in evidenza nuovi meccanismi di interazione farmacologica tra farmaci e tossici a livello del sistema nervoso centrale; lo sviluppo di nuove molecole di potenziale efficacia terapeutica in alcune patologie neurologiche; lo studio dei meccanismi alla base della morte neuronale programmata che avvengono in particolari modelli di ischemia cerebrale (ad esempio a seguito di arresto cardiaco); la verifica delle interazioni esistenti tra molecole implicate nella trasmissione nitroergica (nNOS), alcuni oncogeni (cFOS) e proteine conosciute per essere implicate nei meccanismi alla base della depressione (S100A10).

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Lo sviluppo di nuovi modelli sperimentali per lo studio di malattie neurodegenerative presenta potenzialità applicative utili per la brevettazione o la diffusione delle stesse metodiche. Di maggiore importanza risultano inoltre le possibili implicazioni brevettuali di nuovi farmaci in grado di avere effetto terapeutico nella cura di malattie neurodegenerative anche gravi del Sistema Nervoso quali l'Alzheimer o il Parkinson, ma anche grande ricaduta potenziale in termini di impiego nell'industria farmaceutica risulta essere lo sviluppo tecnologico di nuovi metodi per la veicolazione di molecole all'interno del Sistema Nervoso Centrale che consentono il passaggio della Barriera Emato Encefalica a farmaci che per le proprie caratteristiche chimico-fisiche non vi hanno accesso se somministrati per via sistemica.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Si ritiene che nel lungo periodo lo studio e lo sviluppo di nuovi farmaci e nuove metodiche di veicolazione di farmaci anche tuttora in uso (ad esempio contro l'Alzheimer o il Parkinson) possa avere una indubbia ricaduta di carattere collettiva allargando gli orizzonti e le possibilità di terapia per tali malattie.

Moduli

Modulo:	Farmacologia delle malattie ereditarie del sistema nervoso
Istituto esecutore:	Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività:	Sede di Catanzaro



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
398	16	0	0	414	16	32	103	N.D.	533

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
6	9

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
1	0	0	1	0	0	0	1	0	3

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
3	1	2	6

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Neuropatologie e bisogni individuali: diagnostica per immagini, assessment linguistico-cognitivo, counseling genetico e trattamento riabilitativo

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di scienze e tecnologie della cognizione
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MARCO PAGANI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Burani Cristina	II	Pagani Marco	II	Salustri Carlo	III
Caselli Maria Cristina	II	Rocchetti Gastone	III	Tecchio Franca Matilde	III
Jacopini Anna Gioia	II	Saguto Francesca	VII	Valenti Maria Adelaide	IX
Leoni Albano	IX	Salmaso Dario	II	Zappasodi Filippo	III
Neri Mario	V				

Temi

Tematiche di ricerca

Messa a punto di un registro elettronico di pazienti con malattia di Huntington (MH) (European Huntington's Disease Network) - Identificazione tramite MEG di indici neurofisiologici da lesione cerebrale - Applicazione di modelli statistici a dati SPECT per correlazioni funzionali tra zone del cervello, e a dati MEG per individuare il locus delle sorgenti dei segnali cerebrali correlati al linguaggio - Studi su sviluppo lessicale, fonologico e morfo-sintattico di bambini con ritardo di linguaggio e DSL (Disturbo specifico di linguaggio). Ricerche sulla dislessia evolutiva e adulta conseguente a lesione cerebrale, e sulla interazione fra disturbo di lettura e attenzione visuo-spaziale.

Stato dell'arte

Lo studio dei disturbi neurocognitivi coinvolge la genetica del comportamento, le neuroimmagini, la psicologia cognitiva e dello sviluppo e la psicologia della salute. Le recenti metodologie e le conoscenze teoriche migliorano la comprensione delle cause genetiche e dei quadri neuropatologici di diversi disturbi, per i quali sono disponibili test di conferma diagnostica e presintomatici. La trasformazione di queste conoscenze in prodotti e servizi per le persone a rischio è rilevante

Azioni

Attività da svolgere

- Prosecuzione Registry europeo dei pazienti con MH. Storia della malattia in 60 malati e carrier della mutazione. Aggiornamento 50 soggetti con follow-up. Raccolta di albero familiare su 3 generazioni e link tra soggetti imparentati. Raccolta e invio a Centro Collettore europeo (Milano) di campioni biologici per studi sui biomarker e ripetizione analisi genetica
- Confronto di metodologie di analisi di flusso cerebrale nei processi normali e patologici. Effetto di tali metodologie in patologie psichiatriche e degenerative, per migliorare i sistemi diagnostici
- Estrazione attività cerebrale (ICA-FSS) per descrivere alterazioni dell'organizzazione delle regioni di controllo della mano in pazienti con distonia dell'arto superiore, fenomeni di sincronizzazione in pazienti con sclerosi multipla, equilibrio tra gruppi neuronali inibitori ed eccitatori in pazienti con depressione
- Analisi processi di attenzione e interazione fra mamme e bambini con sindrome di Down
- Interazione fra disturbi di attenzione visuo-spaziale e capacità di elaborazione lessicale nella dislessia evolutiva. Effetti dell'età di acquisizione delle parole nel processing lessicale in lingue a ortografia trasparente

Punti critici e azioni da svolgere

- Sono necessarie varie competenze (e un assegno di ricerca) sulla MH
- Esperimenti su: flusso ematico, malattia arterosclerotica e tumori utilizzando l'unico prototipo esistente, presso il Karolinska Hospital di Stoccolma, di PET/CT a quattro anelli; risposta al resveratrolo di modelli di ratti con Alzheimer, tramite animal PET. Scan SPECT di pazienti con Malattia di Parkinson (Network Europeo di Eccellenza). Dati SPECT su pazienti psichiatrici e con malattia di Alzheimer in fase precoce
- Per la ricerca MEG, integrazione di dati raccolti con tecniche differenti attraverso competenze di vario genere. La raccolta-analisi avverrà secondo gli standard clinico-statistici più aggiornati. Per casistiche



necessarie alla costruzione di indici prognostici si valuterà se estrarre gli indici da registrazioni accessibili su larga scala

- Codifica e analisi delle abilità pragmatiche e del controllo, da parte degli adulti, dell'attenzione dei bambini con sindrome di Down che tengano conto della modalità non verbale
- Batterie per l'analisi del disturbo dislessico, evolutivo e adulto, con lo scopo di valutare l'interazione fra attenzione visuo-spaziale e capacità di elaborazione lessicale

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Nella commessa esistono competenze in:

- Psicologia clinica e psicoterapia, argomenti di bioetica, Focus group, gruppi di self-help e di incontro, colloquio clinico, counseling genetico e psicologico
- Neurofisiopatologia del sistema nervoso centrale applicata a malattie neurodegenerative e psichiatriche; Aspetti neurofisiologici, sperimentali e di analisi del segnale per l'indagine della patologia neurologica
- Detezione dei campi magnetico ed elettrico generati dall'attività cerebrale mediante magneto- ed elettroencefalografia (MEG, EEG), e stimolazione magnetica transcranica (TMS). Utilizzo della tecnica MEG; competenze statistiche ed informatiche per lo sviluppo degli algoritmi FSS, neurologiche e psichiatriche per lo studio dell'organizzazione cerebrale in pazienti affetti da ictus cerebrale, depressione, sclerosi multipla
- Assessment linguistico-cognitivo di bambini e pazienti adulti con disturbi del linguaggio, e della lettura in particolare, che si avvale delle conoscenze e delle metodologie più recenti sviluppate dalla neuropsicologia evolutiva e adulta.

Strumentazione

- Registry EUROHD online; SITO WEB AICH Roma Onlus www.aichroma.com
- Tomografia Computerizzata a Fotone Singolo (SPECT) e Tomografia ad Emissione di Positroni combinata con Tomografia Assiale Computerizzata (PET/CT)
- Sistema MEG 28-canali-CNR, operativo presso l'ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma; Sistema di stimolazione magnetica transcranica (TMS), operativo presso l'ospedale Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma
- Apparecchiature per raccolta, analisi e rielaborazione di materiale audiovisivo. Stanza di osservazione con specchio unidirezionale
- Laboratorio di Psicolinguistica sperimentale con apparecchiature e software per la gestione di esperimenti di psicolinguistica su adulti e bambini

Tecniche di indagine

- Colloqui clinici, interviste, questionari, Software analisi qualitativa; Ricognizione e analisi Database di letteratura scientifica; Tests e Strumenti Psicometrici per valutazione di costrutti psicologici e psicopatologici; Tests Neuropsicologici per valutazione delle funzioni cognitive e dei relativi disturbi; Scale di valutazione funzionale; SCALA UHDRS per valutazione multidimensionale della MH
- Dati da SPECT e PET analizzati con atlanti cerebrali dedicati (Computerised Brain Atlas) e tecniche statistiche multivariate (Principal Component Analysis, ANOVA, Discriminant Analysis, K-means Cluster Analysis).

Tecniche di osservazione indiretta (questionari) e diretta, in situazioni spontanee e strutturate, e in diversi contesti: familiare, scolastico, di valutazione

- Algoritmi della famiglia Blind Source Separation (BSS), chiamati Functional source separation, sviluppati presso il gruppo MEG
- Metodologie di ricerca sperimentale in psicolinguistica e neuropsicologia del linguaggio: presentazione on-line di stimoli sperimentali e rilevazione dei tempi di reazione e dell'accuratezza nell'esecuzione dei compiti (lettura ad alta voce, decisione lessicale, denominazione di figure etc)

Tecnologie

Modeling di informazioni di flusso intra e peri-tumorali mediante PET-TC.

Collaborazioni (partner e committenti)

Partners: Ist. Neuroscienze Medicina Molecolare CNR, Roma; Euro-HD net; IRCCS S. Lucia, Roma; IRCCS Stella Maris, Pisa; Osp. Bambino Gesù, RM e S. Marinella; A.I.C.H.-Roma Onlus; Casa di Cura per la Riabilitazione 'Nova Salus'-Trasacco; Policlinico 'A. Gemelli' - Roma; Univ. Milano-Bicocca; Univ. Padova, Dip. Psicologia generale; Karolinska Hospital, SW; Huddinge Hospital, Psychiatry Dept., SW; York University, Psychology Dept., UK; New York University Medical Center, USA; The Wellcome Trust Laboratory for MEG Studies; School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham; UK University of Texas - Medical School, USA; Purdue University, USA; EMPAG (European Meetings on Psychosocial Aspects of Genetics). Ospedale San Martino - Genova; Biological Imaging Research Center - Fukui University, Japan; Univ. La Sapienza - Dip. di Psicologia generale e Dip. Processi di Sviluppo e della Socializzazione; Univ. di Parma - Dip. Neuroscienze; Univ. di Urbino - Istituto di Psicologia. Università di Oviedo (Spagna), Facoltà di Psicologia.



Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

- Attraverso la ricerca di uno sponsor e di sue eventuali altre entrate l'AICH-Roma Onlus cercherà di coprire i costi di un ricercatore assegnato al progetto
 - Il gruppo di neurofisiopatologia dell'ISTC si inserirà nelle iniziative del gruppo di medicina nucleare del Karolinska Hospital di Stoccolma per reperire finanziamenti per la infrastruttura PET/CT ed esplorerà la possibilità di collaborare con altri gruppi europei nell'ambito del VII Programma Quadro
 - Il gruppo MEG sta potenziando la collaborazione con altri componenti dell'ISTC per accedere a fondi nell'ambito della maturazione dell'individuo sano e con disturbi dello sviluppo.
- La Dr. Burani ha partecipato alla presentazione dei progetti: 1) MIUR-PRIN 'Apprendimento della lingua scritta: fattori cognitivi e deficit funzionali' (coord: P. Zoccolotti); 2) MIUR-FIRB 'E-learning, sordità, lingua scritta' (coord: E. Pizzuto Antinoro).

Finalità

Obiettivi

Riabilitazione logopedica, neuromotoria e cognitiva di pazienti con MH - miglioramento dati SPECT per discriminare patologia da stato normativo - selezione indici neurofisiologici da MEG, per ottenere parametri normativi - individuazione indici predittivi di disturbi di linguaggio: protocolli di valutazione, procedure di diagnosi differenziale, programmi di intervento, prove linguistico-cognitive per abilità e disturbi di lettura. Sono attive reti di collaborazione nazionali e internazionali.

Risultati attesi nell'anno

- Studi sulla storia naturale della MH, ampliamento del bacino europeo di soggetti MH per trials clinici, conoscenze sui biomarkers e i modificatori biologici e ambientali dell'età di esordio della MH
- Aumentare soggetti, normali e patologici; migliorare tecniche di analisi dei dati di flusso, studiando più a fondo le relazioni funzionali tra le aree del cervello estratte dalla PCA e la loro relazione con patologie psichiatriche e neurodegenerative, anche allo scopo di migliorare gli strumenti diagnostici
- Ci si attende un'alterazione delle proprietà di integrazione sensorimotoria nelle regioni di controllo della mano in pazienti con distonia dell'arto superiore, una riduzione dei livelli di sincronizzazione in pazienti con sclerosi multipla e uno sbilanciamento dell'equilibrio tra gruppi neuronali inibitori ed eccitatori in pazienti con depressione
- Nuovi strumenti e materiali per valutazione delle competenze linguistiche dei bambini con sviluppo tipico e atipico, in particolare per la classificazione e analisi delle componenti non verbali
- Ampliamento casistica del disturbo dislessico evolutivo e adulto attraverso la diversificazione degli strumenti linguistico-cognitivi

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Trial terapeutici per pazienti HD: attraverso la creazione del database dei pazienti favorire la sperimentazione clinica finalizzata alla terapia di una patologia devastante tuttora incurabile. Imaging cerebrale: Atlante cerebrale; Indicatori neurofisiologici acquisiti in fase acuta in pazienti affetti da ictus per indicazioni aggiuntive sul recupero funzionale rispetto a sito e volume della lesione e stato clinico in acuto. Strumenti diagnostico-riabilitativi utilizzabili da strutture sanitarie e di riabilitazione del territorio per la valutazione di: a) abilità cognitive, linguistiche e di lettura in bambini con deficit cognitivo e/o linguistico; b) dislessia acquisita conseguente a lesione cerebrale, in particolare dislessia associata a negligenza spaziale unilaterale.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Evidence based guidelines for best practice: stabilire linee-guida di pratica clinica per la migliore assistenza sia agli individui sintomatici che ai carriers della mutazione ancora in fase pre-sintomatica. Imaging cerebrale per servizio neurologico ospedaliero: Atlante cerebrale standardizzato; Identificazione di interventi terapeutici aggiuntivi rispetto a quelli riabilitativi e farmacologici standard in pazienti affetti da ictus: si propongono interventi di stimolazione cerebrale (TMS, stimolazione in corrente continua, tDCS) scelti sulla base di indicatori acquisiti in fase acuta. Strumenti di osservazione e valutazione dello sviluppo di bambini di 12- 36 mesi. Individuazione dei processi di comprensione e acquisizione del vocabolario, per verificarne l'impatto sull'apprendimento e l'efficienza della lettura sia in normo-lettori che dislessici. Sviluppo e realizzazione di modelli e protocolli sui disturbi del linguaggio fruibili da strutture scolastiche, sanitarie e riabilitative.



Moduli

Modulo: Neuropatologie e bisogni individuali: diagnostica per immagini, assessment linguistico-cognitivo, counseling genetico e trattamento riabilitativo

Istituto esecutore: Istituto di scienze e tecnologie della cognizione

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
473	0	0	0	473	0	0	30	N.D.	503

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
7	8

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
1	1	0	0	0	0	0	0	2	4

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	3	0	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Basi molecolari della neurodegenerazione.

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche
Sede principale svolgimento:	Sede di Padova
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	PAOLO ZATTA

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Cervellin Antonio	VI	Ricchelli Fernanda	II	Tognon Giuseppe	IV
Gobbo Silvano	VI				

Temi

Tematiche di ricerca

L'attività comporta l'utilizzo di modelli in vitro (es. tipologie cellulari diverse) ed in vivo (es. transgenici) per studi di carattere biologico, cellulare e molecolare nonché morfologico (microscopia ottica, elettronica SEM e TEM e confocale) e più in generale studi di carattere biochimico e biofisico.

Stato dell'arte

E' sempre più presente nella letteratura scientifica internazionale il ruolo dei metalloioni nei processi neurodegenerativi del sistema nervoso centrale (es. Alzheimer, Parkinson etc.) come agenti aggreganti di proteine e generatori di stress ossidativo di tipo radicalico. In questo contesto alcuni esempi di pratica clinica sperimentale per la rimozione dei metalli sovraccumulati nel cervello di soggetti affetti patologie neurodegenerative sono di recente entrati in alcune proposte terapeutiche.

Studi di neurotossicità sul coinvolgimento dei complessi metallici con proteine patogeniche aggreganti (beta-amiloide, proteina prionica, atassina etc.) sono stati oggetto di pubblicazioni da parte di questo laboratorio. I dati ottenuti confortano le nostre ipotesi scientifiche sul ruolo potenzialmente eziopatogenico dei complessi metallo-proteici.

Azioni

Attività da svolgere

Sulla base del coinvolgimento dei processi di aggregazione in numerosi disordini conformazionali, e dell'importante ruolo degli ioni metallici nel promuovere l'aggregazione, i nostri studi in vitro dovrebbero essere estesi, oltre che al peptide Abeta amiloide anche ad altre proteine amiloidogeniche come l'atassina e l'huntingtina. L'effetto dei complessi atassina/huntingtina-metalli dovrebbe essere valutato, in vivo, su cellule di neuroblastoma umano, SH-SY5Y, in termini di vitalità cellulare (saggio MTT, apoptosi e necrosi), proprietà delle strutture di membrana (anisotropia di fluorescenza) e morfologia cellulare (Scanning Electron Microscopy). Questi esperimenti dovrebbero essere condotti in maniera comparativa con il peptide Abeta da solo e complessato con ioni metallici.

Punti critici e azioni da svolgere

L'obiettivo di questo studio è quello di far luce sul rapporto tra ioni metallici e aggregazione proteica, indagando soprattutto aspetti conformazionali legati ad alcune patologie neurologiche. I complessi proteina-metalli dovrebbero essere analizzati, prima di trattare le cellule, attraverso tecniche biofisiche come la microscopia a trasmissione elettronica (TEM), microscopia a forza atomica (AFM), scanning tunneling microscopy (STM) e la spettrometria di massa per definire, nel dettaglio, la morfologia degli aggregati e il legame dei metalli alle proteine. Particolare attenzione deve essere rivolta all'identificazione di oligomeri proteici che, in queste malattie conformazionali, sono considerati le specie più tossiche.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Questi laboratori hanno competenze specifiche nel campo della biochimica, istopatologia, biologia molecolare e della fisiopatologia delle metalloproteine da vari decenni e sono punto di riferimento nazionale ed internazionale come si può evincere dalla produzione scientifica.



Strumentazione

La microscopia elettronica (SEM e TEM), assieme a varie tecniche spettroscopiche (UV, IR, CD, fluorimetria, chemiluminescenza, assorbimento atomico, microarrays, Real Time ecc.) e cromatografiche di varia natura rappresentano lo zoccolo portante della nostra ricerca.

Tecniche di indagine

Le tecniche di indagine riguardano la biochimica classica (studi metabolici, fisiologici, enzimatici ecc.), le colture cellulari, la sperimentazione animale e l'utilizzo di topi transgenici, le tecniche tossicologiche in vitro e in vivo, la microscopia ottica, elettronica, confocale.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Sono previste collaborazioni con laboratori dell'Università di Padova, Roma Tor Vergata e di Milano-Bicocca, Istituto Mario Negri di Milano, Dipartimento Scienze chimiche dell'Università di Firenze, Università di Pavia, Università di Verona, Brain Bank Anatomia patologica Dolo-Venezia, nonché laboratori internazionali come l'Università di Tel Aviv in Israele, New Orleans (USA), Josef Stefan Institute di Lubiana, Slovenia, CASE Reserve University Cleveland (USA), NIH Bethesda (USA).

E' in corso di pubblicazione il frutto di una collaborazione internazionale con vari partners del libro intitolato METALLOTHIONEINS IN BIOCHEMISTRY AND PATHOLOGY, con un Publisher internazionale.

E' in corso la collaborazione con vari gruppi per la produzione di uno special issue per la rivista Current Alzheimer Research sul tema "Conformational Diseases".

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Attualmente sono stati presentati alcuni progetti per la ricerca di nuovi finanziamenti. Tra questi progetti va segnalata la presentazione di due richieste PRIN e di un progetto finalizzato regionale.

Finalità

Obiettivi

Proseguono gli studi di carattere interdisciplinare per evidenziare quali classi astrocitarie siano maggiormente coinvolte nello stress ossidativo di malattie quali Alzheimer, Parkinson, Creutzfeld-Jacob, Binswanger ecc, usando marcatori specifici quali le metallothioneine che sono i veri volani di metalloioni a livello cerebrale (es. Metallothioneina 1,2 e 3). Inoltre sono in stato di avanzamento studi sulla fibrillogenesi di proteine amiloidogene in presenza di ioni metallici. Infine sono in corso studi preclinici per l'applicazione di alcune molecole utili nella terapia chelante.

Risultati attesi nell'anno

Per comprendere il ruolo patologico ascrivito a diverse proteine, si rende necessaria una chiara valutazione delle condizioni e dei fattori che permettono alla proteina di passare da una conformazione all'altra. Infatti, ogni cambiamento a livello della conformazione comporta, nella maggior parte dei casi, un'alterazione anche dell'attività biologica e alla comparsa di tossicità. A questo proposito lo studio dettagliato della morfologia degli aggregati dei vari complessi metallo-proteici, mediante varie tecniche biofisiche, potrebbe fornire importanti informazioni sulla tossicità di questi nelle colture cellulari e sul loro ruolo nelle malattie conformazionali.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Messa a punto di farmaci per la terapia chelante ed antiossidante (fase pre-clinica).

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Messa a punto di marcatori per l'immunodeplezione, lo stress ossidativo in soggetti sottoposti a dialisi cronica in collaborazione con la divisione di Nefrologia dell'Ospedale civile di Venezia, Dolo (Venezia), Piove di Sacco (Padova).

Moduli

Modulo:	Neuroscienze
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche
Luogo di svolgimento attività:	Sede di Padova



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
211	14	180	0	405	0	194	30	N.D.	435

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
1	4

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	1	0	0	0	0	0	2	0	3

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	2	0	2

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Basi molecolari e diagnostica delle neurodegenerazioni

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	SILVIA DI LORETO

Temi

Tematiche di ricerca

Coinvolgimento di citochine proinfiammatorie e fattori di crescita nei processi neurodegenerativi, di sviluppo e plasticità neuronale. In particolare, ruolo del brain derived neurotrophic factor (BDNF) nella sopravvivenza e differenziamento di neuroni corticali ed ippocampali e dei suoi polimorfismi genetici in patologie comportamentali e neurologiche.

Sintesi dei mutanti della cistatina B e over-espressione in linee cellulari neuronali per l'identificazione di eventuali accumuli amiloidi intracellulari in microscopia confocale e microscopia elettronica.

Identificazione di nuove proteine componenti il complesso multi-proteico costituito dalla cistatina B e caratterizzazione biochimica e morfologica.

Indagine su metodi di diagnosi differenziale per la caratterizzazione del profilo metabolico dei meningiomi umani meningoteliali, fibrosi e atipici per la validazione di procedure di quantificazione della MRS in vivo.

Stato dell'arte

L'insorgenza dei processi neurodegenerativi è per la maggior parte rapportabile a cause genetiche oltre che a stress fisici o metabolici.

Una ipotesi, trasversale a più stati patologici ad andamento progressivo, riconosce una base comune dovuta ad insulto eccito-tossico, stress ossidativo, danno mitocondriale, ma non si escludono cause genetiche dovute a polimorfismi e quindi a proteine alterate. I fattori trofici (BDNF/NGF) sono tra le molecole proteiche principalmente coinvolte in questo meccanismo. Anche il gene dell'anti-proteasi cistatina B, a causa di una mutazione puntiforme o espansioni delle ripetizioni di nucleotidi all'interno delle regioni promoter, provoca l'epilessia mioclonica progressiva di tipo 1. Allo stato attuale delle conoscenze la principale alterazione citologica è un danno specifico dei neuroni cerebellari senza evidenti alterazioni di altri tipi cellulari o organi. Tra le patologie del SNC le neoplasie da meningiomi ne rappresentano circa il 20%. La chirurgia, che spesso non è risolutiva, va affiancata ad un intervento terapeutico successivo che deve essere quanto più possibile mirato e poco invasivo tenuto conto del sito di applicazione.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Aging e neurodegenerazione

Dati generali

Progetto: Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca: Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche
Sede principale svolgimento: Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza: Medicina
Responsabile indicato: LUIGI ZECCA

Elenco dei partecipanti

Musicco Massimo	liv. II	Zecca Luigi	liv. I	Zucca Fabio Andrea	liv. III
-----------------	------------	-------------	-----------	--------------------	-------------

Temi

Tematiche di ricerca

Si intendono studiare i meccanismi neurodegenerativi del Morbo di Parkinson e in particolare quelli che rendono la malattia progressiva dopo un insulto neuronale iniziale di tipo genetico o ambientale. Quindi si svilupperanno modelli nell'animale basati sull'attivazione della microglia indotta dalla neuromelanina rilasciata dai neuroni che degenerano nel Parkinson.

Stato dell'arte

L'invecchiamento cerebrale è il principale fattore di rischio del morbo di Parkinson. Nei neuroni che degenerano in questa malattia si accumula neuromelanina durante l'invecchiamento normale con un meccanismo protettivo che rimuove l'eccesso di dopamina citosolica. La neuromelanina svolge un ruolo protettivo anche chelando il ferro. In condizioni patologiche però la neuromelanina accumulata può essere tossica causando misfolding/aggregazione proteica e innescando un'infiammazione cronica.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I partecipanti hanno competenze su neurochimica, malattie neurodegenerative e biologia cellulare

Strumentazione

N. 2 incubatori a CO₂; N.2 cappe a flusso laminare; N. 2 microscopi; N. 1 microtomo congelatore; N.1 lettore piastre ELISA; N. 1 spettrofotometro UV-VIS; N. 1 HPLC con rivelatore elettrochimico

Tecniche di indagine

Culture cellulari neuronali e gliali
Iniezioni intracerebrali con stereotassico

Tecnologie

Non applicabile

Collaborazioni (partner e committenti)

Dr. David Sulzer, Department of Neurology, Columbia University, New York, USA;

Dr. Jau Shyong Hong, Neuropharmacology Section, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, North Carolina, USA; Dr. Henrik Wilms, Department of Neurology, University of Kiel, Kiel, Germany; Dr. Makoto Naoi, Department of Brain Sciences, Institute of Applied Biochemistry, Yagi Memorial Park, Matake, Japan.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Attualmente sono stati presentati alcuni progetti per la ricerca di nuovi finanziamenti. Tra questi progetti va segnalata la presentazione di due richieste PRIN e di un progetto finalizzato regionale.



Finalità

Obiettivi

L'obiettivo è la comprensione dei meccanismi che cronicizzano il danno neuronale nel morbo di Parkinson. Questi meccanismi possono essere intraneuronali del tipo stress ossidativo, danno mitocondriale, misfolding proteico e inibizione del proteasoma. I meccanismi extraneuronali possono derivare da attivazione microgliale con rilascio di fattori tossici e fagocitosi di componenti neuronali. L'accumulo di ferro e neuromelanina verranno studiati come mediatori di questi processi.

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Se negli esperimenti descritti si otterrà una inibizione specifica del proteasoma ed una attivazione microgliale indotta dalla neuromelanina, saranno disponibili nuovi modelli del morbo di Parkinson. Questi modelli potrebbero tra l'altro essere impiegati per valutare l'efficacia di nuovi farmaci.

Moduli

Modulo: Invecchiamento e malattie neurodegenerative
Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Epidemiologia clinica delle malattie neurodegenerative
Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
195	73	656	0	924	84	813	46	N.D.	1.054

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
3	3

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	3	3

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	3	3	7

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Neuropatologie: dall' approccio molecolare alla epidemiologia delle demenze

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MATTEO CALEO

Temi

Tematiche di ricerca

Questa commessa raggruppa le ricerche dell'Istituto di Neuroscienze più strettamente collegate alle patologie neurodegenerative (in particolare, ictus, demenze, malattia di Alzheimer, epilessia, neuropatologie associate a microdanno vascolare ed ischemia, e glaucoma ed alcune patologie genetiche neurodegenerative). La ricerca spazia dallo studio dei meccanismi molecolari e cellulari dei processi neurodegenerativi, alla individuazione di cause, correlazioni e nuove strategie di intervento nelle patologie umane.

Stato dell'arte

L'incidenza delle patologie neurodegenerative è in considerevole aumento, anche a causa dell'invecchiare progressivo della popolazione. Nella maggior parte delle patologie non si conoscono i meccanismi che causano la degenerazione delle cellule nervose, il che limita considerevolmente le possibilità di intervento. Attraverso lo studio dei meccanismi molecolari e cellulari della neurodegenerazione in modelli sperimentali di specifiche patologie e l'analisi epidemiologica nella popolazione è possibile individuare nuove strategie di intervento. Questo è l'obiettivo generale di questa commessa di ricerca.

Azioni

Attività da svolgere

Le attività di ricerca ancora in corso nel 2008 confluiranno nella commessa 'Plasticità, modulo 'Neuropatologia e invecchiamento'.

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

La commessa raggruppa ricercatori con competenze e background culturali diversi (chimici, biologi, medici, epidemiologi, fisici), che si integrano a vantaggio dell'efficienza dell'insieme. Nell'ambito dello studio di modelli animali e cellulari l'Istituto vanta competenze di altissimo livello di elettrofisiologia, imaging e neuroanatomia. Nell'ambito delle ricerche epidemiologiche la commessa coinvolge ricercatori di fama internazionale nella conduzione e nel coordinamento di survey multinazionali.

Strumentazione

1) Studi su modelli cellulari o animali

Laboratorio di istologia, laboratorio di microscopio confocale e due fotoni, laboratorio di elettroencefalografia. Laboratori di elettrofisiologia in vivo ed in vitro. Laboratorio di microscopia in time lapse. Bioreattori creati ad hoc per l'applicazione controllata di stimoli pressori in tessuti viventi. Laboratori per il monitoraggio di risposte comportamentali

2) Studi clinici ed epidemiologici su pazienti

Laboratorio informatico per la gestione e l'analisi di questionari epidemiologici. Banche dati informatizzate e software per l'analisi e l'elaborazione statistica.

Tecniche di indagine

In accordo con le competenze multidisciplinari coinvolte nella commessa, le tecniche utilizzate sono diversificate. Esse spaziano dalla biologia molecolare e cellulare alla biochimica, elettrofisiologia, ed imaging per gli studi su modelli cellulari ed animali, a metodologie avanzate per l'epidemiologia clinica e il coordinamento di survey multinazionali nel caso degli studi sulla epidemiologia delle patologie neurali.

Tecnologie

Studi su modelli cellulari o animali

Neuroimaging con microscopia confocale e due fotoni. Costrutti per la localizzazione subcellulare di proteine terget. Misure di time lapse e di recupero della fluorescenza dopo fotobleaching per l'indagine di dinamiche



molecolari. Microscopia in time lapse. Uso di appositi bioreattori per l'applicazione controllata di stimoli pressori in tessuti viventi. Elettrofisiologia in vivo ed in vitro. Test comportamentali. Neuroanatomia.

Studi clinici ed epidemiologici su pazienti

Questionari epidemiologici sia su materiale cartaceo che informatizzati. Banche dati informatizzate e software per l'analisi e l'elaborazione statistica.

Collaborazioni (partner e committenti)

Principali collaborazioni Nazionali

Università di Padova

Università dell'Aquila

Università di Pisa

Scuola Normale Superiore

Fondazione Bietti, IRCS

Università di Milano

Università di Ferrara

Università di Firenze

Università di Firenze, Dip. Scienze Neurologiche e Psichiatriche

Istituto Superiore di Sanità

Regione Toscana

Regione Emilia Romagna

Agenzia Regionale di Sanità Emilia Romagna

Agenzia Regionale di Sanità Toscana

Ministero della Salute

Bocconi.

Centro di Ricerche sulla Gestione dell'Assistenza Sanitaria e Sociale (CERGAS) dell'Università

Italian Stroke Forum

Principali collaborazioni Internazionali

NIH Bethesda

University of Southampton

University of Nevada

NIDDK, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.

Departments of Surgery, Pathology, and Neurology, College of Physicians and Surgeons and Department of Pathology & Taub Institute, Columbia University, New York 10032, USA;

Washington University

University of Cambridge

Center for neuroscience, Zurich;

University of California, Davis and Santa Barbara;

European Brain Research Institute (EBRI).

Unione Europea, Dept of Public Health Sciences, King's College London

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

a) Disegnare nuove strategie neuroprotettive in specifiche patologie neurodegenerative;

b) aumentare le conoscenze dei meccanismi biologici alla base delle neurodegenerazioni;

c) fornire servizi innovativi a strutture esterne nei seguenti settori: - Pianificazione e monitoraggio di studi epidemiologici sulla demenza, le malattie cerebrovascolari (ictus) e altre patologie croniche debilitanti - Schemi di valutazione multidimensionale dell'anziano - Analisi statistiche di dati clinici ed epidemiologici - Valutazione di servizi sanitari per l'anziano - Creazione di network nei settori della salute pubblica - organizzazione scientifica e gestionale di corsi di formazione

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

-Disegno e brevetto di nuove strategie neuroprotettive di interesse per l'industria farmaceutica.

-Nuovi farmaci neuroprotettivi



-Dati sulla qualità dell'assistenza fornita al paziente con malattia cerebrovascolare in fase acuta e della aderenza dei trattamenti alle linee guida nazionali ed internazionali. Questi risultati sono di fondamentale importanza per l'intervento farmacologico e terapeutico in senso lato, efficaci solo se somministrati in fase iniziale di malattia.

Si prevede pertanto l'utilizzo dei dati da parte dell'industria farmaceutica.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Test diagnostici e schemi di valutazione multidimensionale dell'anziano

Valutazione di servizi sanitari per l'anziano

Creazione di network nei settori della salute pubblica

Corsi di formazione.

-Dati sulla qualità dell'assistenza fornita al paziente con malattia cerebrovascolare in fase acuta e della aderenza dei trattamenti alle linee guida nazionali ed internazionali.

Moduli

Modulo: Neuropatologie: dall'approccio molecolare alla epidemiologia delle demenze

Istituto esecutore: Istituto di neuroscienze

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
0	0	0	0	0	52	52	0	N.D.	52

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
0	0

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Neurobiologia dell'alcolismo

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede di Cagliari
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIANCARLO COLOMBO

Elenco dei partecipanti

Colombo Giancarlo	liv. I	Piga Maria Grazia	liv. V	liv.
-------------------	-----------	-------------------	-----------	------

Temi

Tematiche di ricerca

Le principali tematiche di ricerca della Commessa sono:

- studio del ruolo dei recettori cannabinoidergici CB1 nel controllo del consumo di alcol e delle proprietà motivazionali dell'alcol nei ratti sP;
- studio del ruolo del sito di modulazione allosterica positiva dei recettori GABA(B) nel controllo del consumo di alcol e delle proprietà motivazionali dell'alcol nei ratti sP;
- studio dell'effetto dell'acido gamma-idrossibutirrico (GHB) sulle proprietà motivazionali dell'alcol nei ratti sP;
- identificazione di farmaci (di origine sintetica e naturale) efficaci nel sopprimere i segni della crisi d'astinenza acuta da alcol (hangover) nel ratto.

Altre tematiche di ricerca in svolgimento nell'ambito della Commessa sono:

- identificazione di farmaci (di origine sintetica e naturale) efficaci nel ridurre l'appetito, l'assunzione di cibo ed il peso corporeo nel ratto;
- studio del ruolo del recettore GABA(B) e del sito di legame specifico per il GHB nella mediazione degli effetti farmacologici del GHB nei ratti GHB-sensitive e GHB-resistant, selezionati geneticamente in questo laboratorio per l'opposta sensibilità al GHB.

Stato dell'arte

I risultati degli studi di farmacologia condotti nel nostro laboratorio nel corso degli ultimi anni suggeriscono che sia il recettore GABA(B) che il recettore cannabinoidergico CB1 sono parte importante del substrato neuronale che controlla il consumo di alcol e le proprietà motivazionali dell'alcol nel ratto. Riguardo al recettore GABA(B), studi recenti hanno dimostrato che la riduzione del consumo di alcol e delle proprietà motivazionali dell'alcol si possa ottenere sia con gli agonisti diretti (es. baclofen, CGP44532) che con i ligandi del sito di modulazione allosterica positiva di recente identificazione (es. GS39783, CGP7930).

Questi risultati, nel loro insieme, hanno contribuito a rafforzare l'ipotesi che (a) gli agonisti diretti del recettore GABA(B) e gli antagonisti del recettore cannabinoidergico CB1 possano costituire farmaci di potenziale utilità nella terapia dell'alcolismo (a tale riguardo, si segnala che gli studi clinici finora condotti con il baclofen sembrano confermare quest'ipotesi), e (b) il sito di modulazione allosterica positiva del recettore GABA(B) rappresenti un nuovo importante sito d'azione centrale dell'alcol.



Azioni

Attività da svolgere

Nel corso del 2008, ci si propone di:

- proseguire lo studio sugli effetti 'anti-alcol' (a) degli agonisti del recettore GABA(B), con particolare attenzione ai modulatori allosterici positivi, (b) degli antagonisti del recettore cannabinoidergico CB1, (c) di estratti di piante medicinali e, in particolare, del miltirone (principio attivo della Salvia miltiorrhiza) e (d) dell'acido gamma-idrossibutirrico (GHB); tali sperimentazioni verranno condotte utilizzando i ratti Sardinian alcohol-preferring (sP);
- studiare il possibile sviluppo della crisi d'astinenza da alcol dopo assunzione volontaria, e non forzata, di alcol nei ratti sP (questo studio contribuirà alla caratterizzazione dei ratti sP come modello animale di alcolismo);
- saggiare l'effetto di alcuni farmaci (es. baclofen, GS39783) o estratti di piante medicinali (es. ginseng) in un modello sperimentale di crisi d'astinenza acuta da alcol (hangover) nel ratto;
- proseguire la ricerca di farmaci (sintetici e naturali) che riducano il consumo di cibo ed il peso corporeo nel roditore;
- proseguire la partecipazione al primo studio clinico multicentrico internazionale sul baclofen come farmacoterapia per l'alcolismo.

Punti critici e azioni da svolgere

Un punto critico, nello svolgimento e completamento delle attività di ricerca sopradescritte, potrebbe essere rappresentato dalla mancanza di sufficienti risorse economiche ed umane. L'eventuale inserimento nell'attuale organico di due nuove unità di personale (un primo ricercatore ed un ricercatore) e l'incremento della dotazione ordinaria (oggettivamente esigua negli anni 2006 e 2007) sarebbero di sicuro beneficio.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I ricercatori partecipanti alla Commessa ritengono di possedere le competenze scientifiche e tecniche necessarie per lo sviluppo, la prosecuzione ed il completamento delle attività di ricerca proposte. Alla Commessa partecipano tre ricercatori senior (Giancarlo Colombo, dirigente di ricerca del CNR, Mauro A.M. Carai e Carla Lobina; Mauro A.M. Carai e Carla Lobina, pur non essendo di ruolo presso il CNR, collaborano con lo stesso ormai da diversi anni), due ricercatori junior (Claudia Cabras e Paola Maccioni) ed un tecnico di stabulario (Carla Acciari) di comprovata esperienza. La Commessa si avvale inoltre del contributo di Gian Luigi Gessa, professore emerito presso l'Università di Cagliari e neuropsicofarmacologo di fama internazionale che svolge la propria opera di supervisor della Commessa nell'ambito di una Prestazione d'opera intellettuale con l'Istituto CNR di Neuroscienze.

Strumentazione

I ricercatori partecipanti alla Commessa dispongono di laboratori moderni ed adeguatamente attrezzati per lo svolgimento delle sperimentazioni previste. I laboratori sono dotati infatti di strumenti ed apparecchiature utili per lo svolgimento di numerose procedure di farmacologia comportamentale. Tali strumenti (elencati in altre sezioni del presente documento) sono tutti perfettamente funzionanti ed in ottimo stato di manutenzione [per la manutenzione - ordinaria e straordinaria - di tali apparecchiature si ricorre all'opera di un tecnico (esterno al CNR) che possiede notevole esperienza e competenza nelle operazioni di manutenzione e riparazione di questi apparecchi]. Ai laboratori è annesso uno stabulario per roditori; tale stabulario è stato recentemente rinnovato (Giugno 2003) ed è attrezzato di lavanderia, scaffali, gabbie, grate e bottiglie.

Tecniche di indagine

La Commessa impiega le seguenti metodologie sperimentali:

- 'homecage 2-bottle alcohol-vs-water choice' per la determinazione della preferenza per l'alcol e del consumo volontario di alcol nei ratti sP;
- 'operant oral self-administration' nei ratti sP addestrati a premere una leva per ottenere l'alcol per la determinazione delle proprietà di rinforzo e motivazionali dell'alcol;
- 'elevated plus maze' e 'social interaction' per la determinazione dei comportamenti ansia-correlati nel roditore [tali procedure vengono anche utilizzate negli studi sulla crisi d'astinenza acuta da alcol (hangover), dove i comportamenti ansia-correlati sono considerati un segno dell'astinenza];
- 'spontaneous locomotor activity' e 'Rota-Rod' per la determinazione dell'effetto di determinati farmaci sull'attività locomotoria spontanea e l'incoordinazione motoria nel roditore;
- 'sleep time' per la determinazione dell'effetto sedativo/ipnotico di determinati farmaci nel roditore;
- 'cafeteria diet' per la determinazione dell'effetto di determinati farmaci sul consumo di cibi altamente palatabili e sull'obesità da essi indotta nel roditore.



Tecnologie

La Commessa utilizza le seguenti linee di ratti selezionate geneticamente:

- ratti Sardinian alcohol-preferring (sP) e Sardinian alcohol-non preferring (sNP), selezionati rispettivamente per la preferenza o il rifiuto per le soluzioni alcoliche; posti in condizione di scegliere tra due bottiglie, una contenente acqua e l'altra una soluzione alcolica, i ratti sP mostrano una chiara predilezione per la soluzione alcolica ed assumono quantità di alcol farmacologicamente rilevanti; per contro, i ratti sNP scelgono unicamente l'acqua; i ratti sP e sNP, di cui esistono soltanto tre linee simili al mondo (le linee di ratti P/NP e HAD/LAD ad Indianapolis, USA, e la linea AA/ANA a Helsinki, Finlandia), costituiscono un validato modello animale di alcolismo;
- ratti GHB-sensitive (GHB-S) e GHB-resistant (GHB-R), selezionati rispettivamente per la sensibilità e la resistenza all'effetto sedativo-ipnotico indotto dalla somministrazione di 1 g/kg di GHB; i risultati degli studi finora condotti suggeriscono che i ratti GHB-S e GHB-R possano rappresentare un modello sperimentale rispettivamente di iper- e ipo-sensibilità GABA(B)ergica.

Collaborazioni (partner e committenti)

Oltre alla proficua e pluriennale collaborazione con il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Cagliari, i ricercatori della presente Commessa collaborano con numerosi centri di ricerca italiani e stranieri (elencati in altre sezioni del presente documento). Alcune di queste collaborazioni (es. Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY, USA; Laboratory of the Biology of Addictive Diseases, Rockefeller University, New York, NY, USA; Biochemical Genetics and Nutrition Laboratory, Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA) riguardano progetti di ricerca finanziati o per i quali è stato richiesto un finanziamento ad enti di ricerca quali il National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism e National Institute on Drug Abuse statunitensi. Altre collaborazioni (es. Dipartimento di Biologia, Università di Roma "Tor Vergata") sono state istituite al fine di partecipare a bandi nazionali quali il PRIN 2007 (Progetti di Ricerca d'Interesse Nazionale) recentemente pubblicato dal Ministero dell'Università e della Ricerca. Infine, i ricercatori della presente Commessa svolgono sperimentazioni commissionate da aziende farmaceutiche [specificatamente: Sanofi-Aventis S.p.A., Milano; Indena S.p.A., Milano; Get S.r.l., Sanremo (IM)].

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Sono al momento in corso di valutazione, da parte del National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, i seguenti progetti:

- 'Role of the GABA(B) receptor in alcohol consumption', in collaborazione con Nathan S. Kline Institute, Orangeburg, NY, USA; finanziamento 2008 richiesto per la Commessa: \$ 57.000;
- 'Alcohol effect on stress responsive and opioid systems in alcohol-preferring rats', in collaborazione con Rockefeller University, New York, NY, USA; finanziamento 2008 richiesto per la Commessa: \$ 100.000.

E' al momento in corso di valutazione, da parte del National Institute on Drug Abuse, il progetto 'GHB sensitivity: a genetic model of abuse predisposition', in collaborazione con University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; finanziamento 2008 richiesto per la Commessa: \$ 80.000.

Entro il 31/10/2007, verrà sottomesso al MUR, nell'ambito del bando PRIN 2007, il progetto 'Ratti GHB-S e GHB-R: caratterizzazione biochimica e comportamentale'; finanziamento 2008 richiesto per la Commessa: j 35.000.

E' in fase di discussione il rinnovo dei contratti di ricerca con Sanofi-Aventis S.p.A., Milano, Indena S.p.A., Milano, e Get S.r.l., Saremo (IM).

Finalità

Obiettivi

Ci si attende di ottenere nuovi ed importanti risultati che contribuiscano:

- alla comprensione dei correlati genetici, neurochimici e/o comportamentali di alcuni aspetti dell'alcolismo, quali il consumo eccessivo di alcol, la perdita di controllo, il craving, la ricaduta, la sindrome d'astinenza e la crisi d'astinenza dopo singola assunzione di alcol (hangover);
- all'ulteriore caratterizzazione dei ratti Sardinian alcohol-preferring (sP) come modello sperimentale di alcolismo;
- all'individuazione di nuovi farmaci - di origine sintetica o naturale - di potenziale utilità nel trattamento dell'alcolismo;
- ad una maggiore definizione del profilo farmacologico e dell'azione 'anti-alcol' degli agonisti diretti e dei modulatori allosterici positivi del recettore GABA(B) e degli antagonisti del recettore cannabinoidergico CB1;
- allo sviluppo clinico del baclofen come farmacoterapia per l'alcolismo;
- alla caratterizzazione dell'effetto anoressigeno di nuovi farmaci, di origine sintetica e naturale;
- alla continua caratterizzazione dei ratti GHB-sensitive (GHB-S) e GHB-resistant (GHB-R) come modello sperimentale di iper- e ipo-sensibilità GABA(B)ergica.



Risultati attesi nell'anno

Nel corso del 2008, ci si attende di ottenere i seguenti risultati:

- progressi nella comprensione del profilo farmacologico e del meccanismo dell'azione 'anti-alcol' (a) dei modulatori allosterici positivi del recettore GABA(B), (b) degli antagonisti del recettore cannabinoidergico CB1, (c) di estratti di piante medicinali e del miltirone e (d) del GHB;
- evidenza dello sviluppo di alcuni segni (quali ad esempio i comportamenti ansia-correlati) della crisi d'astinenza da alcol dopo assunzione volontaria di alcol nei ratti Sardinian alcohol-preferring (sP);
- prime osservazioni sull'effetto di alcuni farmaci o estratti di piante medicinali in un modello sperimentale di crisi d'astinenza acuta da alcol (hangover) nel ratto;
- conferma dell'efficacia degli antagonisti del recettore cannabinoidergico CB1 nel sopprimere le proprietà motivazionali di cibi palatabili nel ratto e identificazione di nuovi farmaci di origine naturale capaci di ridurre il consumo di cibo ed il peso corporeo nel ratto;
- conferma, nel primo studio clinico multicentrico internazionale, dell'efficacia del baclofen come farmacoterapia per l'alcolismo.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Farmaci per il trattamento dell'alcolismo.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Nuove farmacoterapie per l'alcolismo, grave patologia con un pesante impatto – in termini medici, economici e sociali – sulla collettività [a tale riguardo, si segnala che (a) la prevalenza della dipendenza e/o dell'abuso alcolico – in Italia così come nella maggior parte dei Paesi occidentali – è stimata intorno al 15% della popolazione adulta, e (b) l'alcolismo è causa di circa il 30% dei ricoveri ospedalieri].

Moduli

Modulo: Neurobiologia dell'alcolismo
Istituto esecutore: Istituto di neuroscienze
Luogo di svolgimento attività: Sede di Cagliari

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
94	17	15	0	126	111	143	8	N.D.	245

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
1	2

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
1	0	0	2	0	1	0	0	1	5

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	2	0	2

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Processi di aggregazione, misfolding di proteine e neuropatologie

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MARTA DI CARLO

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Cavoli Francesca	VII	Parisi Pietrina	V	Spera Donatella	VII
Di Carlo Marta	II	Riccobono Daniela	VII	Tarantino Provvidenza	VII
Geraci Domenico	I	Sanzone Sabrina	VII	Turatto Rosa	VII
Montana Giovanna	III	Scatassa Valentina	VII		

Temi

Tematiche di ricerca

Gli approcci sperimentali utilizzando il peptide ricombinante Ab-42 ed il peptide josephin rientrano nell'ambito dello studio delle malattie neurodegenerative e delle neuroscienze. L'uso di due sistemi modelli può aiutare ad individuare meccanismi molecolari e molecole comuni specificatamente coinvolte nella neurodegenerazione che sono alla base della biomedicina cellulare. La sintesi e l'utilizzo di complessi farmaci-peptidi-nanoparticelle cationiche entrano nel campo farmacologico del "drug-delivery".

Stato dell'arte

Un sempre maggior numero di malattie neurodegenerative sono collegate all'aggregazione di proteine e loro misfolding. Molti geni per queste patologie sono stati identificati e quello che sembra comune e che il maggior effetto delle mutazioni porta ad un anormale processamento delle proteine precursori ed accumulo di peptidi misfolded in aggregati neuronali chiamati fibrille. Tali peptidi producono una "gain of function" che porta alla morte neuronale. Il morbo di Alzheimer (AD), il più comune caso di demenza senile è associata sia alla formazione di placche senili extracellulari del peptide beta amiloide (Ab42), ottenuto dal processamento del suo precursore l'APP, che di placche neurofibrillari di tau. La malattia di Joseph-Machado (MJD), conosciuta come ataxia spinocerebrale, è causata dall'espansione di un tratto C-ter di poliglutammine nella ataxina 3. La parte N-ter ha un dominio globulare chiamato Josephin e forma degli aggregati nucleari. In ambedue i casi il misfolding delle proteine e la formazione di fibrille porta alla morte dei neuroni. Poco comunque è conosciuto circa i meccanismi che portano alla formazione di fibrille in vivo e dei meccanismi cellulari che attivano.

Azioni

Attività da svolgere

L'effetto di proteine il cui misfolding causa tossicità e/o morte cellulare verrà studiato utilizzando due sistemi modello, le cellule di neuroblastoma LAN5 e l'embrione di riccio di mare.

Utilizzeremo un peptide ricombinante (rAb-42), ottenuto nel nostro laboratorio di cui occorre una continua produzione e purificazione. Tale peptide ci permette di poter ottenere separatamente oligomeri ed aggregati di varia grandezza. A tal scopo studieremo:

§La formazione di oligomeri ed aggregati usando specifiche condizioni chimico fisiche e visualizzandoli tramite tecnica di light scattering

§l'effetto di oligomeri e fibrille di rAb-42 sull'attivazione di differenti caspasi

§l'effetto di oligomeri e fibrille di rAb-42 sui meccanismi di ossidazione

§la differente espressione proteica indotta da oligomeri e fibrille di rAb-42 tramite analisi del proteoma

§l'effetto di sostanze naturali come l'acido ferullico, libere o complessate a nanoparticelle lipidiche, sulla tossicità dell'amiloide

Il peptide josephin fornito dal laboratorio di A. Pastore verrà utilizzato per studiare:

§gli effetti tossici su cellule ed embrioni

§differenti tipi di morte cellulare

Punti critici e azioni da svolgere

La realizzazione del progetto prevede l'utilizzo di servizi come la spettrometria di massa, che sono legati al reclutamento di finanziamenti esterni. Inoltre le apparecchiature utilizzate, inventariate dal CNR, avrebbero



bisogno di una manutenzione più costante ed alcune andrebbero sostituite con altre più moderne e questo spesso non può essere a carico dei progetti esterni alla dotazione ordinaria dell'Istituto. L'istituto di appartenenza del proponente (IBIM) avrebbe, inoltre, bisogno di personale tecnico a tempo indeterminato per garantire i servizi di base per il funzionamento generale.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Il personale partecipante dell'IBIM ha competenze di biologia cellulare e molecolare maturate negli anni dei proponenti, basate anche su periodi di formazione e approfondimento di tematiche specifiche in laboratori internazionali, e di collaborazioni già in atto con gruppi di ricerca esterni.

Tale progetto prevede anche la collaborazione di biofisici dell'IBF (Dip. Materiali e Dispositivi) del CNR per la preparazione delle fibrille e di chimici dell'ISMN (Dip. Progettazione Molecolare) del CNR per la produzione di nanoparticelle.

Il progetto risulta essere interdisciplinare ed interdipartimentale.

Strumentazione

Sistemi per produzione ed eleuzione di proteine ricombinanti; Camera sterile per le colture cellulari; Light scattering; HPLC; fotmetro per l'analisi del potenziale Z;

Microscopio a fluorescenza ed elettronico; Sistema di gel 2D completo di scanner e programma computerizzato per l'analisi delle spot proteiche. Sistema di microiniezione.

Tecniche di indagine

Culture cellulari ed embrionali; saggi di tossicità con peptidi ricombinanti; Saggi TUNEL e di attività delle caspasi per identificare fenomeni apoptotici; Frazionamento cellulare per separare proteine dalla membrana cellulare, dai mitocondri, dal nucleo; Elettroforesi 2D, spettrometria di massa per analisi del proteoma; Dynamic Light Scattering per identificare la formazione di fibrille; Z-Average per per idagine di formazione di complessi nanoparticelle con farmaci o peptidi sintetici.

Tecnologie

Utilizzo di tecnologie 'bottom up' per produrre nanosistemi contenenti nanoparticelle lipidiche cationiche tramite microemulsione a caldo o precipitazione da complessare a farmaci o peptidi sintetici.

Collaborazioni (partner e committenti)

IBF- CNR (Dip Materiali e Dispositivi) sez di Palermo; ISMN-CNR (Dip. Progettazione Molecolare) sez di Palermo; National Institute of Medical Research London; Dipartimento di Chimica Università di Napoli; Dip. Biologia Cellulare e Sviluppo Università di Palermo; Lab of Developmental Biology, CNRS Villefranche-sur-Mer, France ; EU - NoE Marine Genomics

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Collaborare con PMI per sviluppare prodotti spendibili nel Territorio.

Proporre progetti ad ENTI locali tipo Provincia e Regione.

Proporre progetti ad associazioni tipo Telethon

Organizzare corsi di divulgazione scientifica.

Finalità

Obiettivi

- Identificare la maggiore o minore tossicità delle varie forme di aggregati ottenibili in vitro
- Identificare pathway comuni o no attivati durante la neurodegenerazione in ambedue le patologie investigate.
- Identificare i meccanismi che portano al misfolding delle proteine e l'eventuale coinvolgimento di molecole specifiche.
- Identificare potenziali droghe che possano influenzare l'aggregazione dei peptidi
- Sintetizzare nanoparticelle liposolubili che capaci di coniugarsi a farmaci da utilizzare per "drug-delivery"

Risultati attesi nell'anno

Identificazione di differenti pathway apoptotici con relative differenti attivazione di caspasi indotti da oligomeri o aggregati di beta-amiloide.

Identificazione di un differente effetto sull'ossidazione tramite analisi dei ROS di oligomeri e fibrille di rAb-42

Identificazione di proteine implicate in differenti pathways attivati da oligomeri e fibrille di rAb-42.

Identificazione di effetti anti-ossidanti di sostanze naturali

Identificazione di un meccanismo di morte cellulare attivato da Josephin



Potenziale impiego

- per processi produttivi

Sia la produzione di peptidi ricombinanti che delle nanoparticelle legate a molecole anti-aggreganti potranno essere inseriti in processi produttivi previa sperimentazione e brevetto.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La produzione di sistemi anti-aggreganti potrebbe essere utilizzato nelle patologie neurodegenerative previa sperimentazione.

Moduli

Modulo: Processi di aggregazione, misfolding di proteine e neuropatologie
Istituto esecutore: Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
150	39	54	71	314	2	95	30	N.D.	346

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
2	3

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	3	0	3

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Basi molecolari e fattori immunoregolatori in neuropatologia e neuroprotezione.

Dati generali

Progetto:	Neuroscienze: basi molecolari ed applicazioni chimiche
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	SILVIA DI LORETO

Elenco dei partecipanti

Aureli Anna	liv. III	Di Loreto Silvia	liv. II	Pellegrini Patrizia	liv. II
Berghella Anna Maria	III	Di Rocco Marilena	V	Sebastiani Pierluigi	VI
Contasta Ida Anna	III				

Temi

Tematiche di ricerca

Studio del ruolo di molecole di provenienza immunitaria quali citochine proinfiammatorie, fattori di crescita e recettori di membrana da esse attivati (CD30) nei processi neurodegenerativi, di sviluppo e plasticità neuronale. In particolare si intende (a) valutare il coinvolgimento di IL1, IL6 e TNF \pm in presenza di stress ossidativo mediato da metaboliti endogeni induttori di AGEs (b) identificare i meccanismi neurotrofine-mediati coinvolti nel recupero dal danno ossidativo (c) studiare i meccanismi immunologici coinvolti nella neuropatologia da sclerosi multipla (SM), in particolare valutare il ruolo regolatorio della molecola CD30 e la via immunologica della terapia con IFN-beta. (d) studiare l'interazione tra polimorfismi genici di neurotrofine (BDNF e/o NGF) e patologie comportamentali e/o neurologiche.

Stato dell'arte

Una ipotesi, comune a più stati patologici ad andamento progressivo, riconosce una base comune dovuta ad insulto eccito-tossico, stress ossidativo, danno mitocondriale, ma sono state ipotizzate anche cause genetiche dovute a polimorfismi e quindi a proteine alterate. Inoltre, nel corso dell'ultimo decennio si è fatta sempre più strada l'ipotesi di un ruolo chiave di molecole, storicamente definite di origine immunitaria, nei processi neurodegenerativi; anche se i precisi meccanismi molecolari che stanno alla base non sono noti e soprattutto non è nota la loro sequenza temporale, la gerarchia né il limite tra fisiologia e patologia.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Per l'ottimale svolgimento della commessa i partecipanti possiedono competenze consolidate e specifiche sia tecniche che scientifiche, comprovate da numerose pubblicazioni inerenti al campo di indagine. In particolare lo studio del coinvolgimento di molecole di origine immunitaria nei processi neurodegenerativi è una tematica ampiamente sviluppata e documentata nel corso dell'ultimo decennio. Tale coinvolgimento viene studiato in differenti sistemi sperimentali quali linee cellulari e colture primarie, ma anche analisi genotipiche a carattere predittivo e predisponente nei confronti di determinate neuropatologie. (Neuroimmunomodulation. 1995, 1996, 1997; J Neuroimmunol. 2000; Eur Cytokine Netw. 2003; Brain Res. 2004; Clin Neuropharmacol. 2004; Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005; J Neuroimmunol. 2006).

Strumentazione

Sono a disposizione dei partecipanti alla commessa le apparecchiature necessarie allo svolgimento dell'attività di ricerca. In particolare l'Istituto dispone di apparecchiature necessarie ad indagini di biologia cellulare e molecolare (apparati per colture cellulari primarie e linee, western blot, ELISA, spettrofotometria, microscopia ottica e a fluorescenza, analisi densitometrica, PRC/ RT-PCR, sequenziamento genico) Per lo svolgimento di alcune tecniche di indagine (attività enzimatica, citofluorimetria, real time PCR, microscopia confocale) ci si avvarrà delle competenze e delle strutture messe a disposizione dalle collaborazioni esterne.



Tecniche di indagine

Per la sperimentazione in vitro il modello sperimentale sarà costituito da colture cellulari (neuronal primarie e linfocitarie) in quanto modello d'elezione in grado di fornire informazioni specifiche sui processi molecolari e sul ruolo di determinate molecole in meccanismi cellulari. Saranno utilizzate tecniche di biologia molecolare e cellulare volte ad individuare i livelli proteici ed i pathways trasduzionali potenzialmente coinvolti. Per lo studio immunogenetico e l'analisi dei possibili polimorfismi ci si avvarrà di tecnologie molecolari ad alta risoluzione come il sequenziamento genico.

Tecnologie

Si prevede di mettere a punto tecniche di trasfezione e di siRNA allo scopo di individuare il ruolo specifico di determinate molecole proteiche nei processi neurotossici e/o neurotrofici.

Collaborazioni (partner e committenti)

Dipartimento di Biologia di Base ed Applicata-Università -L'Aquila
Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche-Università -L'Aquila
Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica -Università -L'Aquila
Dipartimento di Neurologia -Università -L'Aquila
Dipartimento di Neuroscienze - Università "Tor Vergata"-Roma

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Collaborare con PMI per sviluppare prodotti spendibili nel Territorio.
Proporre progetti ad ENTI locali tipo Provincia e Regione.
Proporre progetti ad associazioni tipo Telethon
Organizzare corsi di divulgazione scientifica.

Finalità

Obiettivi

Il progetto di ricerca prevede di ottenere un avanzamento delle conoscenze sui meccanismi molecolari e genetici alle base dei processi di neurodegenerazione. In definitiva (a) caratterizzazioni di molecole differenzialmente espresse e potenzialmente in grado di fornire indicazioni sulle vie coinvolte nei meccanismi di neurodegenerazione, (b) determinazione di markers biochimici specifici e formulazione di reali indici clinici di monitoraggio dell'evoluzione fisiologica delle diverse fasi di neuropatologie (SM) (c) definizioni di possibili correlazioni tra polimorfismi genici e disordini cognitivi e/o neurologici.

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Il contributo all'avanzamento delle conoscenze sui meccanismi molecolari dei processi neurodegenerativi potrà fornire elementi volti all'individuazione di nuove prospettive terapeutiche ed applicazioni diagnostiche. Gli aspetti innovativi del progetto riguardano principalmente l'approccio multidisciplinare e l'utilizzo di tecnologie avanzate per la determinazione di polimorfismi genomici (sequenziamento genico).

Moduli

Modulo: Basi molecolari e fattori immunoregolatori in neuropatologie e neuroprotezione

Istituto esecutore: Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
266	22	7	23	318	13	42	45	N.D.	376

valori in migliaia di euro



<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	5

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	2	0	2

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



**Oncologia: meccanismi e tecnologie
applicate**



Imaging Molecolare in Oncologia, Sintesi di Molecole Radiomarcate e Sviluppo di Approcci Diagnostici e Terapeutici Innovativi

Dati generali

Progetto:	Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biostrutture e bioimmagini
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	SILVANA DEL VECCHIO

Elenco dei partecipanti

Angrisano Gennaro	liv. VIII	Imparato Carmela	liv. VII	Solla Raffaele	liv. III
Cioce Salvatore	VII	Izzo Barbara	III	Speranza Antonio	III
De Rosa Alberto	II	Larobina Michele	III	Storto Giovanni	III
De Rosa Giuseppina	VII	Pacelli Roberto	III	Zannetti Antonella	III
Fonti Rosa	III	Panico Mariarosaria	III		

Temi

Tematiche di ricerca

Lo scopo finale della macrolinea è quello di sviluppare e caratterizzare sonde molecolari che permettano la visualizzazione e la quantizzazione di processi biologici complessi che sono alla base della crescita e progressione tumorale.

La caratterizzazione in vivo di sistemi antigene/anticorpo, recettore/ligando e molecole di trasporto/substrato con le attuali modalità di imaging molecolare permette di individuare bersagli molecolari da sfruttare per terapie mirate e altamente selettive. Le attività da svolgere riguardano essenzialmente l'allestimento di modelli per la caratterizzazione di radiofarmaci, l'allestimento di procedure di marcatura e controllo di qualità, l'allestimento di modelli per la valutazione degli effetti sinergici tra radiazioni ionizzanti e alcuni tipi di "targeted therapy".

Stato dell'arte

Gli straordinari progressi nel campo della biologia molecolare e cellulare hanno modificato sostanzialmente sia l'approccio diagnostico che terapeutico a molte patologie umane. La possibilità di decodificare l'intero genoma umano, l'identificazione di alterazioni geniche o molecolari alla base di diverse patologie, la comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari responsabili dell'insorgenza di patologie, la continua identificazione di nuovi bersagli molecolari hanno trasformato la nostra capacità di identificare numerosi processi patologici e di intervenire sulla loro evoluzione. D'altra parte lo sviluppo di tecnologie di imaging non invasive e ad alta risoluzione nonché la progettazione, sintesi e caratterizzazione di sonde molecolari dirette contro specifici bersagli molecolari hanno permesso in questo ambito lo sviluppo di quell'ampia area di ricerca denominata imaging molecolare che fornisce gli strumenti per studiare sia qualitativamente che quantitativamente ed in maniera non invasiva numerosi processi biologici a livello molecolare. Questa macrolinea di ricerca si propone di sviluppare metodiche di imaging innovative con lo scopo di visualizzare e quantizzare in vivo processi cellulari complessi come la neoangiogenesi, l'apoptosi, la farmacoresistenza pleiotropica, e la modulazione dell'espressione genica essenzialmente in patologie neoplastiche.

Azioni

Attività da svolgere

L'attività che prevediamo di svolgere negli anni 2008-2010 è in continuità con l'attività che abbiamo svolto finora. In particolare verranno sviluppate metodiche di imaging per la valutazione della risposta tumorale a terapie con bersagli molecolari. Si suggerisce quindi l'impiego di sonde radiomarcate per la visualizzazione del processo di proliferazione sia in modelli animali che in pazienti affetti da varie forme di neoplasia candidati al trattamento con questi farmaci. Queste metodiche verranno affiancate e comparate a quelle già sviluppate per visualizzare l'attivazione di pathways apoptotici. In questa ottica programiamo di sviluppare nuovi modelli animali idonei alla valutazione di questi nuovi traccianti e nuove metodiche di marcatura di varie molecole soprattutto precursori del DNA.



Punti critici e azioni da svolgere

Tutte le attività descritte risultano al momento fattibili per le competenze ed infrastrutture al momento disponibili.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze da utilizzare in questa macrolinea sono molteplici ed includono oltre alle competenze di diagnostica per immagini, competenze chimiche, biotecnologiche, radiochimiche, farmacologiche e veterinarie.

Strumentazione

Le risorse strumentali disponibili nei nostri laboratori sono rappresentati da apparecchi di ultima generazione come PET-TC multistrato, Ciclotrone, Risonanza Magnetica ad alto campo, TC multistrato, eco-color doppler, gamma camere tomografiche e apparecchiature avanzate per la radioterapia nonché microPET e biomicroscopia ad ultrasuoni per piccoli animali. Il personale dispone inoltre di laboratori completamente attrezzati per la produzione e caratterizzazione di radiofarmaci, in particolare per la sintesi in loco di traccianti marcati con isotopi positrone emittenti e di laboratori perfettamente attrezzati per culture cellulari, saggi di binding, elettroforesi di proteine, western blotting, immunoperossidasi

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Il nostro laboratorio fa parte della rete di eccellenza europea 'EMIL' che è finanziata dalla CE ed include circa 50 laboratori di Imaging Molecolare. Altre collaborazioni sono in atto con le divisioni di Ematologia, Oncologia ed Endocrinologia della Facoltà di Medicina della Università Federico II di Napoli nonché con l'Università di Torino, Istituto Superiore di Sanità ed altri Istituti CNR come IIGB di Napoli

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

Per quanto riguarda gli obiettivi specifici, un primo progetto è volto allo sviluppo e caratterizzazione di peptidi antagonisti della integrina $\alpha v \beta 3$ che ha un ruolo chiave nel processo di neoangiogenesi e nella migrazione di cellule tumorali. Nell'arco di tre anni prevediamo di ottenere almeno un composto interamente caratterizzato sia in sistemi cellulari in vitro che in modelli animali.

Un'altro progetto è volto allo sviluppo di un test funzionale in vivo per la identificazione dell'iperespressione di Bcl-2, una molecola anti-apoptotica che risiede nei mitocondri. A tale scopo verranno utilizzati traccianti a localizzazione mitocondriale e nell'arco dei tre anni prevediamo di aver concluso il lavoro di caratterizzazione laboratoristica di tali traccianti e di avere i primi risultati di uno studio clinico su pazienti con vari tipi di neoplasia.

In un altro progetto sulla farmacoresistenza pleiotropica, il lavoro attuale è focalizzato alla caratterizzazione di sostanze naturali che hanno un effetto inibitorio sulla attività di pompa della p-glicoproteina. Ancora, un progetto è dedicato allo sviluppo di sonde molecolari radiomarcate con isotopi emettitori di positroni da poter utilizzare in tomografia ad emissione di positroni sia in modelli animali che in studi clinici pilota. Infine un progetto è dedicato allo sviluppo di approcci terapeutici innovativi che sfruttano l'effetto sinergico tra terapia radiante e terapie con modulatori di processi biologici fondamentali come proliferazione, apoptosi e ipossia.

Risultati attesi nell'anno

Nel corso dei prossimi tre anni di attività prevediamo di sviluppare e caratterizzare almeno un composto radiomarcato per l'imaging di proliferazione. Inoltre prevediamo di sviluppare metodiche di imaging innovativo per la visualizzazione in vivo dell'inibizione di pathways proliferativi da parte di farmaci a bersaglio molecolare. I risultati di questi studi verranno comparati con quelli ottenuti utilizzando sonde radiomarcate per la visualizzazione di pathways apoptotici. Infine prevediamo di sviluppare procedure mirate alla visualizzazione degli effetti di terapie a bersaglio multiplo.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Diagnosi e terapia, metodologie di imaging, trasferimento di tecnologie



- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Alcuni prodotti della ricerca potranno essere trasferiti al contesto clinico e quindi rispondere alle esigenze individuali di pazienti con neoplasie e esigenze collettive della comunità medico-scientifica.

Moduli

Modulo: Imaging Molecolare in Oncologia, Sintesi di Molecole Radiomarcate e Sviluppo di Approcci Diagnostici e Terapeutici Innovativi
Istituto esecutore: Istituto di biostrutture e bioimmagini
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
376	0	80	0	456	0	80	97	N.D.	553

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
7	8

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	4	0	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Imaging molecolare in oncologia

Dati generali

Progetto:	Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MARIA CRISTINA MESSA

Elenco dei partecipanti

Aquino Luisa	liv. VII	Castoldi Clara	liv. VII	Lafortuna Claudio	liv. III
Beguinet Laura	II	Chiumiento Luciano	VII	Matarrese Mario	II
Bonaldi Lorena	VI	Fassina Gianfranco	III	Neutro Felice	V
Carenzi Maurizio	VI	Gelfi Cecilia	II	Rizzo Giovanna	II
Carpinelli Assunta	III				

Temi

Tematiche di ricerca

- 1) Individuazione e validazione preclinica di marcatori/processi di malattia.
- 2) Attività clinica di reclutamento pazienti, esame PET/TC con traccianti (convenzionali o nuovi) e analisi immagini.
- 3) Messa a punto e validazione di protocolli diagnostici integrati (es. PET/TC O PET/Proteogenomica).
- 4) Valutazione di nuovi metodi di imaging (non PET) per studi funzionali/molecolari di patologia neoplastica.
- 5) Studi di trasduzione del segnale di oncogeni in recettori tipo tirosino chinasi (recettore dell'EGF) nella trasformazione tumorale.

Stato dell'arte

L'imaging molecolare viene oggi sviluppato in molti centri grazie alla sua applicabilità a progetti 'traslazionali', ponendosi a ponte fra ricerca di base e ricerca clinica. Peculiarità del presente progetto è che, oltre alla messa a punto della metodologia di imaging, questa verrà applicata alla caratterizzazione biologica in vivo di masse neoplastiche e delle loro recidive e alla stadiazione della malattia oncologica. Inoltre abbiamo identificato 3 ruoli nella coda citosolica del recettore dell'EGF(EGF-R): uno positivo nella trasduzione del segnale e nella trasformazione EGF-dipendente, una negativa sulla trasformazione e necessaria per legare 2 substrati eps-3eps-15 e il dominio necessario per l'internalizzazione l'interazione con adptins e la degradazione via c-abl e lisosomi.

Azioni

Attività da svolgere

L'attività prosegue nel 2008 con:

- 1) utilizzo integrato PET/TC per stadiazione/ristadiazione unica, anche attraverso l'inizio di studi multicentrici.
- 2) Proseguimento degli studi correlati di imaging metabolico (PET) e di proteomica.
- 3) Valutazione indici prognostici dell'esame PET con [C-11]Colina nei tumori della prostata.
- 4) Studi di internalizzazione dopo adesione transiente ed attivazione di EGF-R da parte di integrine.
- 5) Studi per definire il ruolo biologico di HD-PTP come oncosoppressore con e senza iper-espressione di EGF-R e nell'angiogenesi.

Punti critici e azioni da svolgere

I punti critici riguardano:

- 1) aspetti metodologici (flusso dei pazienti, raccolta dati clinici e biologici) per i quali si intende mettere a punto sistemi di flussi dei pazienti semiautomatici e sistemi di raccolta dati in database.
- 2) Aspetti clinico-scientifici (es. modalità di analisi dati) per i quali saranno presi in considerazione i modelli statistici che meglio possano rispondere agli obiettivi.
- 3) Aspetti organizzativi (personale adeguato sia in termini numerici che di competenze).

Verrà definito il meccanismo di internalizzazione di EGF-R e EGF-R mutanti e continuato lo studio sul ruolo di oncosoppressore della tirosino fosfatasi HD-PTP. PTP



Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze possedute coprono sia gli aspetti di base (Biochimica, Biologia molecolare, Culture cellulari, saggi di trasformazione, crescita, apoptosi) che quelli clinici e dei servizi (diagnostica per immagini e radioterapia, anatomia patologica, oncologia, cliniche chirurgiche). Le conoscenze sono particolarmente approfondite nel settore delle immagini funzionali.

Strumentazione

Le apparecchiature utilizzate per la ricerca sono sia presso l'Istituto per quanto riguarda la ricerca proteomica (v. Commessa ME.P05.002 'Genomica e proteomica clinica funzionale) sia presso enti convenzionati con l'Istituto (IRCCS San Raffaele e Centro Bioimmagini Molecolari, UNMIB) per quanto riguarda imaging funzionale (principalmente PET/TC e ciclotrone) e anatomia patologica.

Gli strumenti necessari per le culture cellulari per gli studi di biochimica di proteine e DNA sono presenti al DIBIT, H. S. Raffaele di Milano.

Tecniche di indagine

Le tecniche di indagine riguardano quelle di imaging funzionale - molecolare, metodi di campionamento tissutale per studi di proteomica e genomica, metodi di immunistochemica per l'identificazione di marcatori e tutte quelle di biologia molecolare, PCR, sequenza di DNA etc, metodi di biochimica di proteine e DNA, di culture cellulari.

Tecnologie

Gli strumenti disponibili vengono modellati al fine di rispondere ai principali obiettivi di progetto ovvero: utilizzo della PET/TC con mezzo di contrasto, semplificazione delle procedure (sia PET che proteomica) per l'applicazione in vivo su estese popolazioni di pazienti, adattamento dei metodi di misura pe nuovi test diagnostici. Inoltre per culture cellulari, per studi di biochimica, saggi enzimatici, immunoprecipitazione, Western blotting, cramatografie di affinità etc e di biologia molecolare dalla PCR a elettroforesi a Northern e Southern blot etc.

Collaborazioni (partner e committenti)

- Centro PET, UO Ginecologia e Ostetricia, Servizi di Radiologia e Anatomia Patologica, Istituto Scientifico H S. Raffaele, Milano
- Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze-Università degli Studi di Bicocca-Milano.
- Centro Bioimmagini Molecolari, Dipartimento Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Milano-Bicocca.
- Servizio di Radiologia, Medicina Nucleare e UO Ginecologia e Ostetricia H San Gerardo, Monza.
- Servizio CERGAS, Università Bocconi Milano.
- Dipartimento di Genetica, Biologia e Biochimica, Ospedale le Molinette, Università di Torino.
- Dipartimento di Scienze Precliniche, Università di Milano.
- Department of Pharmacology University of Colorado, Health Science Center Denver, USA.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Grant AIRC 2008.

Progetti PRIN, Ministero dell'Università.

Finalità

Obiettivi

Obiettivo è l'analisi dei meccanismi molecolari sottostanti le alterazioni metaboliche visualizzate con PET correlate alla trasformazione neoplastica dei tumori dell'uomo. Scopo finale è di individuare biomarcatori tumorali che, combinati alla PET, siano utilizzabili per diagnosi, stadiazione e ristadiazione di malattia. Le competenze coinvolte sono di natura biologica, biotecnologica e medica.

Ulteriore obiettivo è l'analisi dei meccanismi molecolari di azione del recettore dell'EGF e di una nuova tirosina fosfatasi HD-PTP da noi recentemente clonata e del loro ruolo nella trasformazione neoplastica dei tumori dell'uomo.



Risultati attesi nell'anno

Ci si attende di:

- 1) definire i protocolli di studio multicentrico per la valutazione della accuratezza/efficacia di PET/TC diagnostica,
- 2) definizione di possibili correlazioni fra i marcatori di proteomica e quelle di imaging PET,
- 3) migliorare la comprensione dell'accumulo di Colina nei tumori prostatici e loro metastasi.
- 4) identificazione della pathway di internalizzazione di EGF e mutanti di EGF-R dopo adesione transiente con integrine e con c-src/p130fac/p140cas.
- 5) Espressione ad alti livelli di HD-PTP in cellule MEF con il sistema Tet-on/Tet-off.
- 6) Definizione del ruolo di oncosoppressore di HD-PTP.
- 7) Studi dell'attività enzimatica di HD-PTP in MEF con iperespressione di HD-PTP.
- 8) Ruolo di HD-PTP nella migrazione di cellule endoteliali (ECV) e ruolo di FAK e c-src nella migrazione

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Radiofarmaci – Industria farmaceutica

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Studio e implementazione di nuovi marcatori tumorali e radiofarmaci (tumore specifici) per imaging molecolare in vivo. Allargamento delle conoscenze della biologia cellulare e molecolare delle cellule tumorali, con ricadute in ambito terapeutico (chemio-e radio-terapia antineoplastica, target therapy). Elaborazione di modelli biologici e clinici impiegabili nelle procedure di caratterizzazione e/o stadiazione tumorale.

Moduli

Modulo: Imaging molecolare e stadiazione
Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Studio molecolare dei meccanismi di azione di un oncogene (recettore dell' EGF) ed un oncosoppressore (HD-PTP) in tumori umani

Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
257	28	14	0	299	21	63	43	N.D.	363

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo *	
ricercatori	Totale
3	5

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
3	0	0	3	0	0	0	1	4	11

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	1	0	1

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Modulazione recettoriale del differenziamento cellulare

Dati generali

Progetto:	Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede di Milano
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	FRANCESCO CLEMENTI

Elenco dei partecipanti

Chini Bice	liv. II	Morara Stefano	liv. II	Zambusi Laura Elsa	liv. VI
Denis Suzanne	II				

Temi

Tematiche di ricerca

Si studieranno aspetti fondamentali cellulari e molecolari del differenziamento cellulare del controllo delle vie di signalling recettoriale e di espressione di geni sui seguenti modelli sperimentali: cellule neuronali (PC12, neuroni in cultura), gangli simpatici, cervelletto. Temi della ricerca: analisi dei secondi messaggeri coinvolti nel signalling recettoriale; screening di composti che interferiscono con la proliferazione e/o l'invasività di cellule tumorali; effetti trofico-differenziativi di recettori legati a proteine G (GPCR) sul differenziamento cellulare; studio dei geni regolati da Phox 2a e 2b; definizione dei rapporti fra riconoscimento del target e migrazione neuronale nel cervelletto. Si studieranno i recettori per l'ossitocina e per i peptidi della famiglia del CGRP e i loro effetti sulla proliferazione e/o sul differenziamento cellulari del SN Autonomo e del cervelletto. Si identificheranno elementi regolatori nel contesto dei promotori di Phox2a e 2b per caratterizzare fattori di trascrizione che regolano i promotori dei geni neuronali gangliari, e sul differenziamento della corteccia cerebellare mediato da fattori rilasciati da fibre afferenti extracerebellari.

Stato dell'arte

Il differenziamento cellulare ha notevole rilievo nei tumori e nel SNC. I GPCR sono coinvolti nella regolazione di proliferazione, differenziamento e migrazione cellulare a livello delle cellule nervose. I recettori CGRP, recettori per fattori di crescita (quali BDNF, NT-3), recettori NMDA e i canali N per il Ca²⁺ voltaggio-dipendenti presenti sia sul versante pre- che post-sinaptico sono rilevanti per il differenziamento degli elementi post-sinaptici nella corteccia cerebellare; essi possono inibire la proliferazione e stimolare il differenziamento degli astrociti ed essere coinvolti nell'eziologia di patologie neurodegenerative a carattere infiammatorio. Lo sviluppo del SNA dipende anche dalla corretta sequenza di attivazione dei fattori di trascrizione, soprattutto Phox 2a e 2b. Mutazioni nel fattore di trascrizione Phox2b, causano gravi alterazioni del SNA (sindrome di Hirschsprung o sindrome di ipoventilazione centrale congenita) e sono implicate nell'insorgenza di neuroblastomi. Si analizzeranno quindi i meccanismi che regolano questi fattori di trascrizione per capirne il ruolo anche nelle cellule nervose adulte e poter intervenire con una correzione genica o farmacologica.

Azioni

Attività da svolgere

1. Studio dei meccanismi di trasduzione del segnale recettoriale coinvolti nel regolare proliferazione, differenziamento e migrazione cellulari.
2. Identificazione di potenziali analoghi farmacologici recettoriali in grado di interferire con proliferazione, differenziamento e migrazione tumorale e studio della loro interazione topologica molecolare con i recettori e i microdomini di membrana.
3. Caratterizzazione dei promotori di Phox2a e Phox2b.
4. Analisi dei geni regolati da Phox2a e Phox2b, tra i quali le subunità appartenenti ai recettori nicotinici neuronali e gli enzimi implicati nel metabolismo dei neurotrasmettitori.
5. Correlazione tra polimorfismi dei geni Phox2 e risposta a farmaci nei pazienti.
6. Identificazione, caratterizzazione e definizione del ruolo dei recettori della famiglia del CGRP nel cervelletto, durante lo sviluppo e nella vita adulta.
7. Identificazione di markers specifici correlati allo stadio pre-migratorio o migratorio delle cellule dei granuli dell'EGL, e caratterizzazione dei fattori implicati nei diversi stadi del processo differenziativo dei granuli.



Punti critici e azioni da svolgere

- 1) Il laboratorio situato presso l'edificio di via Mario Bianco, Milano, non potrà più essere tenuto per mancanza di fondi ma non abbiamo alternative per ospitare il personale e le attrezzature presenti in quei laboratori. Si chiede pertanto che il finanziamento ne tenga conto seriamente.
- 2) È necessario acquisire un counter per micropiastre per progredire negli esperimenti concernenti sia lo sviluppo di nuovi farmaci sia gli studi sul cervelletto.
- 3) È necessario acquisire almeno una borsa per dottorato di ricerca per la continuità delle ricerche.
- 4) Nonostante i contributi che si riesce ad ottenere dall'esterno, i finanziamenti del CNR sono del tutto insufficienti per la gestione di base della commessa.
- 5) Punti critici a livello scientifico sono presenti e sono risolvibili se si acquisisce la strumentazione tecnico-scientifica necessaria.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I ricercatori coinvolti nella Commessa hanno competenze in tecniche di biologia cellulare e molecolare, biochimica, farmacologia cellulare, biofisica, elettrofisiologia e di imaging funzionale adeguate allo svolgimento delle ricerche descritte. Essi collaborano con gli altri ricercatori del gruppo che studiano problemi biologici diversi, ma affrontati attraverso analoghi approcci tecnologici, con un processo di cross fertilizzazione e sviluppo consolidatosi negli anni e che ha portato a risultati molto apprezzati.

Strumentazione

Per gli aspetti morfologici, i ricercatori possono contare su un laboratorio di microscopia avanzata attrezzato con microscopio elettronico, a trasmissione e a scansione, microscopi confocali e a fluorescenza, videomicroscopia in time lapse e sistema di imaging per la misurazione dei livelli di ioni intracellulari.

Per gli aspetti molecolari, i ricercatori hanno a disposizione apparati per elettroforesi orizzontale e verticale, bagnetti agitanti termostatici, apparato per microiniezione, apparecchi PCR, luminometro, elettroporatore, sistema per acquisizione ed analisi immagini di campioni radioattivi e fluorescenti.

Per BIOCHIMICA DELLE PROTEINE E LA PROTEOMICA: spettrofotometro, bagni refrigerati, apparati per SDS-PAGE, isoelettrofocalizzazione e western blotting, sistema per acquisizione ed analisi immagini di campioni chemiluminescenti e fluorescenti, sistema per acquisizione ed analisi immagini di campioni radioattivi e fluorescenti, ultracentrifughe e centrifughe refrigerate. Sono inoltre disponibili strumenti per l'analisi di gel per la prima dimensione, per la seconda dimensione, e per l'analisi comparativa dei gel.

Tecniche di indagine

TECNICHE: A) MORFOLOGICHE: immunoisto- e cito-chimica qualitativa e quantitativa; microscopia elettronica a trasmissione e scansione, confocale, videoimaging; elaborazione d'immagine. B) DI BIOLOGIA CELLULARE: misurazioni: fluorimetriche del $[Ca^{2+}]$ in cellule singole e in popolazioni cellulari; della trasduzione del segnale; colture cellulari e tissutali, frazionamento cellulare. C) BIOCHIMICHE E FARMACOLOGICHE: elettroforesi mono-/bidimensionale; marcatura di proteine; saggi enzimatici; farmacocinetica; purificazione, caratterizzazione e fosforilazione di proteine, binding per recettori e canali, proteomica di base. D) IMMUNOLOGICHE: preparazione, purificazione e caratterizzazione di anticorpi mono-/policlonali, immunopurificazione di proteine; test immunoenzimatici (EIA). E) DI BIOLOGIA MOLECOLARE: costruzioni ibridazione in situ, DNA ricombinante, nuclear run off, DNase footprinting e EMSA, PCR, RT-PCR, PCR differential display, attività dei promotori (luciferase o CAT test), RNase protection, transfezioni transienti e stabili di cellule eucariotiche.

Tecnologie

Non abbiamo possibilità e competenze per la modellazione di proteine e di interazioni proteine-farmaci, ma preferiamo avvalerci di collaborazioni con ricercatori esterni esperti in questo settore.

Per le altre tecnologie di intervento si veda ai punti 3b e 3c.

Collaborazioni (partner e committenti)

I ricercatori della Commessa sono in collaborazione con molti istituti di ricerca italiani, europei e statunitensi di alto livello scientifico, coordinano e partecipano a programmi di ricerca europei, sono titolari di grant internazionali. Le collaborazioni sono necessarie sia per acquisire tecnologie particolari, per esempio computer modelling, sintesi di peptidi particolari ecc. sia per le ricerche con valenza clinica, per esempio con l'Istituto 'Gaslini' di Genova.



Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Sono state presentate richieste di finanziamento alle seguenti agenzie nazionali ed internazionali:

Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM)
Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC)
Fondazione Cariplo
Fondazione Telethon
Programmi europei del VII PQ
NIH, Bethesda, USA

Finalità

Obiettivi

La ricerca si svolge per raggiungere tre obiettivi:

Obiettivo 1.- Identificazione delle vie di trasduzione del segnale impiegate dai GPCR per il controllo della proliferazione e del differenziamento cellulare, esplicitati in due sotto-obiettivi: 1a: Definire il signalling del recettore dell'ossitocina (OTR) in sistemi neuronali, con particolare riferimento a possibili alterazioni nella fisiopatologia di malattie neuropsichiatriche e tumori del sistema nervoso centrale e periferico; 1b: Analisi farmacologica di composti bivalenti.

Obiettivo 2- Sviluppo di nuove strategie terapeutiche nel controllo della progressione neoplastica. Identificazione dei fattori di trascrizione e i meccanismi molecolari che governano lo sviluppo del sistema nervoso autonomo e in particolare studiare l'espressione di Phox2a e Phox2b, i rapporti funzionali tra i due fattori e come essi indirizzino l'espressione di molecole tipiche del sistema nervoso autonomo.

Obiettivo 3- Studio dei meccanismi di differenziazione delle cellule nervose presenti nel cervelletto ed effetto del CGRP.

Risultati attesi nell'anno

Identificazione di composti in grado di interferire con la proliferazione e/o l'invasività di cellule tumorali. Identificazione dei fattori di trascrizione che regolano l'espressione di Phox2a e Phox2b nell'adulto e durante la vita embrionale. Identificazione e caratterizzazione dei recettori della famiglia del CGRP espressi nel cervelletto. Correlazione della risposta agli oppioidi con la costituzione genetica di alcuni gruppi di pazienti.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Questi studi potrebbero definire nuovi e innovativi bersagli suscettibili di intervento farmacologico per il controllo della proliferazione cellulare e per la modulazione dello sviluppo del sistema nervoso, sia centrale che autonomo-periferico. Sintesi di sostanze (per es. peptidi e piccole molecole) che, stabilizzando i recettori in particolari conformazioni funzionali e molecolari, potranno essere sfruttati per la sintesi di leader compound per indagini diagnostiche o terapeutiche in patologie proliferanti del miometrio.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Il controllo farmacologico della proliferazione cellulare selettiva per determinati stipi cellulari è indispensabile in molte patologie, soprattutto, ma non solo, tumorali con evidenti ricadute sulla salute della popolazione. Anche il controllo farmacologico dello sviluppo del Sistema Nervoso Centrale e Autonomo è di grande rilevanza in una serie di patologie severe a base genetica. Inoltre permette lo sviluppo di un approccio farmacogenetico alla terapia di alcune patologie del SNA per il momento non presenti in letteratura.

Moduli

Modulo: Modulazione recettoriale del differenziamento cellulare
Istituto esecutore: Istituto di neuroscienze
Luogo di svolgimento attività: Sede di Milano

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
203	3	45	46	297	0	48	32	N.D.	329

valori in migliaia di euro



<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	4

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
1	0	1	2	0	1	0	0	0	5

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Target Molecolari, Modelli preclinici e Immunoterapia

Dati generali

Progetto:	Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANNALUCIA SERAFINO

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Alvino Ester	III	Lanzilli Giulia	III	Rinaldi Monica	III
Bernard Paola	V	Lisi Antonella	III	Serafino Annalucia	III
Fabiani Mauro	VIII	Papa Pamela	VII	Signori Emanuela	III
Fuggetta Maria Pia	III	Pierimarchi Pasquale	III	Trapella Gabriella	V
Giobbe Letizia	III	Rasi Guido	I	Tricarico Maria	II

Temi

Tematiche di ricerca

Sviluppo di vettori plasmidici multigenici specifici per vaccinazione a DNA in grado di co-esprimere proteine/peptidi antigenici e molecole immunomodulanti. Sviluppo di protocolli di vaccinazione con peptidi e/o DNA verso antigeni tumore-associati del colon. Verifica dell'attività differenziante, antitumorale ed immunostimolante di sostanze naturali e antiossidanti su modelli sperimentali di melanoma e ca-colorettale in vitro ed in vivo. Sperimentazione in vitro ed in vivo di farmaci bioconiugati per delivery loco-regionale. Sviluppo di impianti cellulari immunoisolati per il delivery loco-regionale (nanotecnologia). Modulazione in vitro ed in vivo di antigeni tumorali. Sviluppo di nuove terapie antitumorali basate sui farmaci anti-retrovirali inibitori della proteasi di HIV e/o inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa. Studio della biocompatibilità di nanotubi di carbonio da usare in strategie terapeutiche innovative di drug delivery. Studi di medicina preventiva in oncologia ed immunologia.

Stato dell'arte

L'attuale approccio terapeutico delle neoplasie si basa su tre cardini: interdisciplinarietà, target sempre più mirati, guida biomolecolare. La terapia delle neoplasie è attualmente concepita come una strategia terapeutica che vede combinate la chemioterapia tradizionale (sempre meno) con chirurgia e terapie immunologiche. La chirurgia e la risposta immune devono essere sempre più mirate verso target molecolari specifici.

Azioni

Attività da svolgere

Studio dell'efficacia antitumorale in vitro ed in vivo di nuovi bioconiugati per il delivery loco-regionale; Studio dell'effetto antitumorale ed immunostimolante di nuove sostanze naturali; Proseguimento studio molecolare di insorgenza/progressione ca-colorettale; Studio interazione cellula/nanotubi di carbonio per terapie antitumorali innovative; Costruzione/messa a punto di vaccini a DNA per studi di immunoterapia, che co-esprimano sequenze antigeniche tumore-specifiche e citochine immunomodulatorie; Studio di nuovi vaccini antitumorali terapeutici/preventivi per protocolli innovativi di immunoterapia; Identificazione di antigeni tumorali e molecole adiuvanti per immunizzazione genetica; Identificazione e studio di marcatori della progressione di carcinomi mammari; Studio su miRNAs nella patogenesi e nella progressione dei tumori cutanei; Studi dei meccanismi molecolari coinvolti negli effetti antitumorali dei CDK-Is; Sviluppo di protocolli di esposizione a campi elettromagnetici per differenziamento di cellule staminali, muscolari e nervose e identificazione dei geni coinvolti; Studio di effetto dei trattamenti chemio-immunomodulanti su risposta immunitaria vs melanoma



Punti critici e azioni da svolgere

Le ricerche sono in gran parte portate avanti grazie all'apporto tecnico-scientifico di personale specializzato con contratti a carico di fondi esterni di cui è impossibile prevedere la rinnovabilità. La precarietà di tale personale e la loro insostituibilità, se non a seguito di un lungo periodo di formazione, può ovviamente influenzare la potenzialità dei progetti. AZIONI DA SVOLGERE: necessità di assunzione in ruolo del personale precario già formato e che riveste un ruolo insostituibile nelle attività di ricerca in corso e future.

Disponibilità di uno Stabulario in grado di soddisfare pienamente la sperimentazione preclinica per il raggiungimento delle finalità e obiettivi descritti

Necessità di attivare contratti di manutenzione per grosse strumentazioni (microscopio confocale e microscopi elettronici) il cui funzionamento è necessario per assicurare la continuità di svolgimento dei progetti che ne richiedono l'impiego

Necessità dell'implementazione della strumentazione di microscopia confocale con sorgente a due fotoni per studi di spettromicroscopia in tessuti in condizioni vitali, incluse biopsie.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Competenze e tecnologie generali di biologia cellulare, biochimica, biologia molecolare, microscopia ottica ed elettronica e citofluorimetria. Modelli preclinici in vitro ed in vivo

Strumentazione

Disponibili in sede:

- Laboratorio attrezzato per la biologia molecolare di base
- PCR real time
- sistema per analisi gel (Versadoc)
- Elispot
- oscillatore per batteri
- apparati per elettroforesi DNA e proteine
- sistemi per blottaggio proteine e DNA
- centrifughe
- stufe,
- Camera P2
- n.2 citofluorimetri
- n 8 microscopi rovesciati
- microscopio a fluorescenza con sistema microfotografico digitale
- microscopio confocale di ultima generazione con predisposizione per laser multifotoni
- microscopio elettronico a trasmissione
- microscopio elettronico a scansione
- autoclavi
- n 10 incubatori per cellule a CO2
- bagnetti termostatici
- n 8 -80 C
- n 6 -20 C
- n 3 fabbricatore di ghiaccio
- N 3 lavastoviglie
- n 2 camere fredde
- N 1 camera termostatica a 37 C
- Camera calda per manipolazione radioattivi
- beta- e gamma-counter
- cappe chimiche
- cappe sterili

Accessibili presso altre istituzioni:

- accesso a stabulario attrezzato per gli studi in vivo (presso Università Tor Vergata)
- Sequenziatore automatico, piattaforma Affimetrix per microarray, Microdissettore laser (presso Istituto Dermatologico dell'Immacolata IDI)



Tecniche di indagine

- Metodi di indagine per analisi molecolare
- Metodi per l'analisi morfologica a livello microscopico ed ultramicroscopico
- Metodologie citofluorimetriche
- Sperimentazione preclinica in vitro ed in vivo
- Studi strutturali e funzionali in microscopia confocale

Tecnologie

- Modelli preclinici in vivo di carcinoma coloretale

Collaborazioni (partner e committenti)

- Bio-ker s.r.l., Centro Ricerche Polaris, Pula, Cagliari
- Fidia Farmaceutici, Abano Terme, Padova
- IRCCS Ospedale 'Casa Sollievo della Sofferenza', San Giovanni Rotondo (FG)
- IRCCS (San Galliciano, Istituto Regina Elena, San Raffaele Pisana, Istituto Dermatologico dell'Immacolata, Roma)
- National Institute of Health (NIH), USA
- Università Campus Bio-Medico, Roma
- Istituto Superiore di Sanità
- Università di Roma 'Tor Vergata'
- Università degli Studi di Milano
- Università degli Studi di Torino
- Policlinico Gemelli, Roma
- Università di Perugia
- Università di Roma 'La Sapienza'
- Agenzia Italiana del Farmaco
- National Cancer Institute, Bethesda
- The George Washington University, USA
- Science Park, Trieste
- Università Roma Tre - Dip. Biologia, Roma: Cattedra Biologia Molecolare
- Università di Montpellier, Francia
- The George Mason University, USA
- Università Cattolica del Sacro Cuore
- Fondazione EBRI
- Robert Koch Institute, Berlino
- Sigma Tau, Tecnogen
- ASSILT

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Contatti con industrie farmaceutiche per l'acquisizione dei brevetti e /o instaurazione di attività di collaborazione. Applicazioni a grants esterni all'ente. Richiesta di cofinanziamento al MUR per la realizzazione di programmi di ricerca scientifica di rilevante interesse nazionale: PRIN 2007 previsione di entrata 24.000 Euro. Ricerca di finanziamenti esterni per adeguamento e rinnovo grosse strumentazioni di microscopia elettronica e confocale: richiesta 400.000 Euro

Finalità

Obiettivi

Definizione protocolli terapeutici e trasferimento alla clinica.
Trasferimento tecnologico e patenting. Pubblicazioni scientifiche.



Risultati attesi nell'anno

Dimostrazione effetto antitumorale in vitro ed in vivo di nuovi bioconiugati per delivery loco-regionale; dimostrazione di effetto immunostimolante di nuove sostanze naturali; definizione di prime modificazioni molecolari della progressione ca-colorettale; Definizione di alcuni meccanismi di interazione cellula/nanotubi di carbonio; Messa a punto di protocolli preclinici di vaccinazione a DNA antitumorale e immunomodulazione; Consolidamento dei dati preclinici ottenuti finalizzati all'impiego clinico; Ideazione/costruzione di vettori plasmidici multicistronici in grado di entrare nel nucleo impiegando specifiche sequenze, di coesprimere cDNA di molecole adiuvanti, aumentare l'immunogenicità della proteina codificata; Disegno di specifici protocolli di vaccinazione antitumorale; Analisi di espressione di possibili geni coinvolti nella progressione tumorale con saggi di silenziamento/invasività; Individuazione di fenotipi clinici e immunologici predittivi di risposta alle terapie chemio-immunomodulanti in tumori solidi; Isolamento, messa in coltura, caratterizzazione e crescita di cellule staminali neuronali da embrioni di ratto e muscolari;PUBBLICAZIONI

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Parole chiave: tools diagnostici; protocolli clinici; spin off

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Sviluppo di nuove strategie preventive e/o antitumorali ed individuazione di target molecolari specifici, allo scopo di fornire nuove possibilità terapeutiche delle neoplasie

Moduli

Modulo: Target Molecolari, Modelli preclinici e Immunoterapia
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Immunofarmacologia di sostanze naturali e di sintesi nell'ambito della crescita neoplastica in vivo ed in vitro.

Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Ricerca Traslazionale
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
439	0	768	0	1.207	176	944	27	N.D.	1.410

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
7	8

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	2	1	13	0	6	0	2	1	25

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
4	12	0	16

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Meccanismi regolativi del Differenziamento e Oncogenesi

Dati generali

Progetto:	Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ARMANDO FELSANI

Elenco dei partecipanti

D'Agnano Igea	liv. II	Felsani Armando	liv. II	Moretti Fabiola	liv. III
Dominici Roberto	V	Fontanieri Giancarlo	VIII	Papa Pamela	VII
Farsetti Antonella	II	Maresci Americo	IV	Zucco Maria Flavia	I
Febbraro Cardello Vincenzo	VIII				

TemI

Tematiche di ricerca

Principali articolazioni della ricerca: WP1. Ruolo delle proteine MDM nell'attività oncosoppressiva di p53; WP2. Ruolo di RB, delle cicline D, delle lamine e di coattivatori trascrizionali nel controllo del ciclo cellulare e del differenziamento terminale; WP3. Stabilizzazione, caratterizzazione e profilo di espressione di colture primarie epiteliali di cancro della prostata: un modello per lo sviluppo di strategie terapeutiche ormonali 'personalizzate'; WP4. Sviluppo di tecnologie per indurre il differenziamento di cellule tumorali intestinali: ottimizzazione di modelli cellulari di epitelio intestinale per studi di farmacocinetica e farmacodinamica utilizzabili dall'industria farmaceutica; WP5 Sviluppo di farmaci per inibire l'attività trascrizionale dell'oncogene Myc.

Stato dell'arte

I tumori si sviluppano in seguito all'accumulo progressivo di alterazioni, genetiche ed epigenetiche, che conferiscono un vantaggio proliferativo alla cellula tumorale. I geni alterati nelle neoplasie interessano tre pathways fondamentali: il ciclo cellulare, l'apoptosi e il differenziamento, che normalmente funzionano come un network integrato. Lo studio della regolazione di questi pathways in una cellula normale rispetto ad una neoplastica, ha condotto a caratterizzare targets utilizzabili per sviluppi di nuove terapie antitumorali e per applicazioni biotecnologiche.

Azioni

Attività da svolgere

WP1. Analisi di farmaci che attivano la risposta apoptotica di p53: meccanismi molecolari di modulazione dei geni MDM. Effetti di peptidi in grado di dissociare MDM2 e MDM4 e di attivare conseguentemente la risposta apoptotica di p53.

WP2. Si svilupperanno costrutti lentivirali per realizzare esperimenti di RNAi diretti contro la lamina A/C e la ciclina D3, allo scopo di definire il ruolo di queste proteine nel differenziamento terminale.

WP3. Tassonomia molecolare del PCa e sviluppo di nuovi protocolli terapeutici. In particolare esamineremo il pathway dall'ossido nitrico (NO), dell'ipossia e degli estrogeni, e la presenza di microRNA a valenza prognostica.

WP4. Studieremo il trascrittoma delle cellule CaCo-2 per validare diversi protocolli di differenziamento, con l'intento di definire condizioni di differenziamento quanto più possibile simili alle condizioni in vivo. Inizieremo studi di tossico genomica in questo sistema.

WP5. La funzione dei peptidi che inibiscono MYC sarà studiata a livello delle modificazioni globali della cromatina. Gli stessi peptidi saranno anche utilizzati in cellule di neuroblastoma umano allo scopo di modularne il differenziamento.

Punti critici e azioni da svolgere

WP3. Validazione della signature prognostica, precedentemente identificata, mediante tissue-microarray in una casistica di pazienti affetti da PCa.. Silenziamento genico di ER/eNOS in endotelio umano normale e tumorale. Screening di microRNA in un modello ex vivo di PCa in risposta a trattamento combinato, ormonale ed ipossico.

WP5. Le modificazioni apportate al peptide nell'estremità C ed N terminale e sostituendo nella sequenza alcuni degli aminoacidi L con quelli D, da noi saggiate nel corso dell'anno, non sono risultate efficaci.



Costruiremo strutture del frammento di Max (a.a. 74-89) in complesso con Myc (a.a. 400-426) introducendo (in Max) una o più mutazioni di singoli amminoacidi volte a migliorare l'interazione con Myc. Il calcolo ottimizzato dell'energia d'interazione in ciascun complesso Max-Myc fornirà dei valori sulla base dei quali potranno essere scelte le modifiche che renderanno il peptide maggiormente affine nel legame a Myc.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I ricercatori che partecipano alla commessa hanno elevate competenze di biologia molecolare e cellulare ed una grande esperienza di ricerca sul tema oggetto dei rispettivi workpackages. In particolare, specialmente ampie sono le competenze nell'analisi dei profili di espressione genica e nello studio dei meccanismi di regolazione del differenziamento, del ciclo cellulare e dell'oncogenesi.

Strumentazione

Disponiamo di laboratori di biologia molecolare e cellulare ben attrezzati, con tutte le apparecchiature essenziali. Inoltre, la commessa dispone della strumentazione completa per lo studio dei profili di espressione genica, che comprende fra l'altro un sistema di ibridazione e scansione di microarray Agilent, software GeneSpring, apparecchio per la PCR quantitativa high-throughput Applied Biosystem 7900HT Fast, un sistema di pipettaggio automatizzato Eppendorf EpMotion 5075 per la preparazione delle reazioni di PCR quantitativa.

Un'altra strumentazione a disposizione della commessa ed importante per il suo svolgimento è il Citofluorimetro FACScan Becton-Dickinson.

Inoltre è disponibile strumentazione per la visualizzazione di molecole marcate con fluorocromi su gel e filtri, tra cui Licor Odyssey e Biorad GelDoc e VersaDoc, e strumentazione per la visualizzazione di chemiluminescenza Kodak.

Tecniche di indagine

La commessa si avvarrà delle competenze e delle strumentazioni della Functional Neurogenomics Facility, struttura congiunta CNR e EBRI (European Brain Research Institute), che si trova nell'edificio dove ha sede l'Istituto e di cui è responsabile il Dr. Felsani. La Facility dispone dell'attrezzatura per lo studio dell'espressione genica descritta al punto precedente, di un esperto bioinformatico (Dr. Arisi) e di un tecnico.

Si avvarrà anche della competenza in citometria a flusso della Dr.ssa D'Agnano per analisi del ciclo cellulare (PI staining, BrdU incorporation, cyclin expression), dei processi di morte cellulare (Tunel assay, Annexin test, Mitochondrial potential).

Tecnologie

Si utilizzano modelli matematici per la stima della distribuzione percentuale delle cellule nei diversi compartimenti del ciclo cellulare (Modfit) ed altri modelli matematici (basati sull'incorporazione di BrdU) per lo studio della cinetica di proliferazione di cellule tumorali.

Collaborazioni (partner e committenti)

La ricerca si avvarrà di collaborazioni con varie istituzioni:

- Istituto Regina Elena, Roma (Dr.ssa Sacchi, Dr. Paggi, Dr.ssa Mileo);
- Istituto Superiore Sanità, Roma (Dr.ssa Stammati);
- Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma (Dr. Gaetano);
- Università Cattolica del S. Cuore (Prof. Pontecorvi);
- European Brain Research Institute, Roma (Dr. Cattaneo, Dr. D'Onofrio, Dr. Arisi).

Inoltre, nell'ambito del progetto europeo LIINTOP, da noi coordinato collaboreremo con le seguenti istituzioni e industrie:

- Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona, Svizzera, Dr.P.Anderle
- Hospital La Fe, Valencia, Spagna, Prof.J.Castell
- Biopredic International, Rennes, Francia, Dr.C.Chesne
- INSERM, Rennes, Francia, Prof.A.Guillouzo
- Helsingin Yliopisto, Helsinki, Finlandia, Prof.J.Hirvonen
- University of Manchester, UK Prof.B.ouston
- Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione, Roma, Dr.M.L.Scarino e Y.Sambuy
- Vrije Universiteit Brussel, Belgio, Prof.V.Rogiers
- Novamass Analytical, Oulu, Finlandia, Dr.J.Uusitalo
- Organon, Oss, The Netherlands, Dr.S.Horbach e M.Rooseboom
- Simcyp, Sheffield, UK, Dr.A.Rostami-Hodjegan
- SienaBiotech, Siena, Dr.U.Zanelli
- Advanced Cell, Barcellona, Spagna, Dr.M.Fabre
- Solvo Biotechnology, Szeged, Ungheria, Dr.P.Krajcsi



Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Tutti i membri della commessa hanno partecipato ai bandi nazionali del MUR per progetti di ricerca d'interesse nazionale (PRIN), in collaborazione con vari gruppi universitari.

Inoltre sono stati presentati richieste di finanziamento alla Fondazione G. Berlucci per la Ricerca sul Cancro, alla Fondazione CaPCURE (Prostate Cancer Foundation), all'Istituto Regina Elena e al Ministero della Salute.

Finalità

Obiettivi

Obiettivo della ricerca è l'individuazione di pathways regolativi normali in cellule differenziate e delle loro possibili alterazioni in cellule tumorali. I risultati già hanno portato all'identificazione sia di nuovi marcatori diagnostici che di nuove molecole bersaglio in terapia, e il lavoro dei prossimi anni estenderà e approfondirà queste conoscenze. Sulla base di queste e di precedenti ricerche, svilupperemo oligopeptidi capaci di interferire con interazioni specifiche proteina-proteina, inibendo determinate funzioni molecolari delle molecole bersaglio, che potranno servire sia come base per sviluppare farmaci peptidomimetici, che per applicazioni biotecnologiche.

Risultati attesi nell'anno

Tra i risultati attesi nel corso del 2008, i più rilevanti sono:

- Accelerazione del processo di differenziamento nelle cellule di neuroblastoma umano.
- Nuovi peptidi capaci di legare Myc in maniera più affine e quindi inibire le interazioni tra Myc e i suoi partners in maniera più stabile.
- Caratterizzazione del profilo di espressione genica di culture differenziate di cellule di epitelio intestinale CaCo-2, ottenute con diversi protocolli di crescita e analisi della loro capacità di rispondere a stimoli tossici.
- Studio degli effetti della riduzione dell'espressione di lamina A/C e di ciclina D3 sul differenziamento cellulare.
- Comprensione del ruolo di MDM4 e MDM2 nell'attivazione della chinasi proapoptotico HIPK2 a seguito del trattamento di cellule in coltura con il nuovo farmaco antitumorale, RITA.
- Validazione del profilo trascrizionale a valenza prognostica in espianti di epitelio prostatico provenienti da biopsie di pazienti a diverso stadio della malattia ed identificazione di microRNA specifici quali nuovi biomarcatori predittivi dell'evoluzione clinica del PCa.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

1. Validazione di marcatori diagnostici e target terapeutici; 2. Sviluppo e validazione di peptidi e di composti organici, con potenzialità terapeutiche; 3. Perfezionamento di tecniche di gene expression profiling, utilizzabili per studi di farmacogenomica; 4. Ottimizzazione di modelli cellulari di epitelio intestinale per studi di farmacocinetica e farmacodinamica utilizzabili dall'industria farmaceutica, in sostituzione di test condotti su animali, come richiesto da normative europee già approvate;

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Lo studio proposto approfondirà la conoscenza dei meccanismi alla base della proliferazione e del differenziamento di cellule staminali adulte, con possibili ricadute nei settori dell'oncologia e della rigenerazione dei tessuti.

Moduli

Modulo: Meccanismi regolativi del Differenziamento e Oncogenesi
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
395	0	154	0	549	192	346	25	N.D.	766

valori in migliaia di euro



<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
4	6

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



La Talassemia. La malattia monogenica più diffusa in sardegna: patologia molecolare, clinica e terapia.

Dati generali

Progetto:	Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MARIA SERAFINA RISTALDI

Elenco dei partecipanti

Asunis Isadora	liv. VI	Marini Maria Giuseppina	liv. III	Porcu Susanna	liv. III
Faa' Valeria	III	Meloni Alessandra	VI	Ristaldi Maria Serafina	II
Flore Caterina	V	Poddie Daniela	VI		

Temi

Tematiche di ricerca

La commessa si articola in più moduli che affrontano diversi aspetti della talassemia con l'intento di migliorare la prevenzione e la cura di questa malattia e di capire i meccanismi molecolari di base dell'espressione dei geni globinici. In particolare sono in corso studi che mirano all'individuazione di geni, al di fuori del cluster beta globinico, che sono causa di talassemia. E' in corso l'analisi di geni candidati modulatori dell'HbF. Sono in via di perfezionamento dei vettori lentivirali contenenti il gene beta globinico che verranno saggiati successivamente per la loro capacità di esprimere il gene per approcci di terapia genica. Si stanno portando a termine degli studi in vivo utilizzando modelli murini transgenici per chiarire il ruolo di alcuni elementi nello switching emoglobinico e di verificare la possibile attivazione del gene delta globinico umano come possibile strategia alternativa per la cura della talassemia. In questa commessa è anche contenuto un modulo relativo ad un progetto di ricerca che si prefigge di individuare i geni coinvolti nella plasticità delle cellule staminali adulte. Alla commessa afferisce anche una unità di produzione di topi transgenici.

Stato dell'arte

Le beta-talassemie rappresentano il difetto monogenico più diffuso in Italia e nel mondo e un gravoso fardello per l'assistenza sanitaria sociale nazionale. La malattia è causata dal difetto di sintesi di beta-globina curabile finora con trasfusioni e ferrochelazione o con trapianto di midollo osseo. Le terapie mediche alternative mirano alla correzione genica del difetto o alla riattivazione di emoglobine non-beta, mediante terapie molecolari o farmacologiche. Negli ultimi anni la ricerca ha fatto dei grossi passi in avanti nella terapia genica delle beta talassemie nei modelli murini preclinici. Questo approccio terapeutico soffre però ancora di molte limitazioni legate soprattutto alla variabilità dell'espressione del transgene e alla mutagenesi inserzionale. Per questo motivo la ricerca è impegnata per migliorare i vettori di espressione e anche a percorrere vie alternative per la cura di questa malattia. Anche la manipolazione dello switching emoglobinico potrebbe rappresentare una via alternativa alla cura delle beta talassemie. La plasticità delle cellule staminali adulte è una recente scoperta che ha aperto nuove prospettive di terapia cellulare.

Azioni

Attività da svolgere

L'attività di questa commessa di ricerca si articola in differenti progetti che comprendono:

1. Studi di espressione in vivo dei geni beta globinico mediante l'uso di modelli murini transgenici.
2. Identificazione e caratterizzazione di fattori di trascrizione globinici.
3. Sviluppo di vettori lentivirali per la terapia genica.
4. Studio delle basi molecolari delle sindromi beta talasemiche non causate da difetti del gene beta globinico.
5. Individuazione dei geni coinvolti nella plasticità delle cellule staminali adulte. Studiare il ruolo dei microRNA nel mantenimento della plasticità e nella differenziazione cellulare. Nel corso del 2008 ci proponiamo di proseguire questi progetti e contemporaneamente aprire nuove fronti di ricerca. In particolare intendiamo creare dei modelli murini di talassemia major per la sperimentazione preclinica. Ci proponiamo ancora di creare un modello murino contenente la mutazione beta talasemica più frequente in Sardegna (b039) che possa essere utilizzato come modello per approcci sperimentali mirati alla correzione in vivo del difetto molecolare. Ci proponiamo in oltre di validare il gene delta globinico quale target terapeutico.



Punti critici e azioni da svolgere

La struttura di mantenimento e produzione di modelli murini transgenici attualmente funziona grazie allo sforzo di personale precario che non è pertanto in grado di assicurare continuità ad un tipo di lavoro altamente specialistico. Inoltre l'assenza di fondi specifici destinati a tale unità ne limita fortemente il suo ulteriore sviluppo. Il punto critico dell'analisi del ruolo dei fattori KLF è costituito dall'assenza di un corrispondente gene fetale murino. Sarà ovviato con analisi su cellule umane e possibilmente su modelli murini transgenici. I punti critici per il successo della terapia genica della beta-talassemia sono costituiti dalla necessità di ottenere un'espressione globinica e un titolo virale particolarmente elevati. Nel corso dell'anno verranno sviluppati nuovi approcci per l'identificazione di determinanti coinvolti nel controllo dell'espressione dei geni beta globinici capaci di ridurre l'espressione e di causare il fenotipo talassemico nei nostri pazienti.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I partecipanti alla commessa posseggono competenze che variano dalla Medicina alla genetica alla biologia molecolare e cellulare. Sono in oltre presenti le competenze per il mantenimento e la produzione di modelli murini modificati geneticamente.

Strumentazione

Dopo il trasferimento presso la cittadella Universitaria di Cagliari nel 2006 molte delle grosse strumentazioni, presenti nella precedente locazione presso l'ospedale Regionale per le Microcitemie, sono venute a mancare in particolare Sequenziatori Automatici, Real-time, fosfor imager, ultracentrifughe e centrifughe per grossi volumi. Il gap viene parzialmente superato mediante collaborazione con l'università e l'ospedale. Il continuo spostamento del personale richiede però un grosso sforzo sia in termini di tempo che di adattabilità e flessibilità e notevoli disagi. I laboratori comunque sono ben attrezzati per quanto riguarda la strumentazione di base. È presente una stanza per le colture cellulari. L'unità per la produzione e il mantenimento di topi transgenici è abbastanza attrezzata ma è ancora carente in apparecchiature ormai indispensabili quali un criocongelatore per embrioni, una lavagabbie, un 'irradiatore'.

Tecniche di indagine

Mappaggio genico, clonaggio, sequenziamento, tecniche di analisi del DNA genomico (southern blotting, RFLP, dot e slot blot etc), tecniche di analisi dell'RNA (Northern, S1, RT, Real time etc), sequencing analysis of gene expression, espressione transiente e stabile in colture cellulari, Interazione DNA-Proteine, stabilizzazione produzioni di animali transgenici.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Questa commessa di ricerca viene sviluppata in diversi laboratori dislocati sia presso l'Ospedale Regionale per le Microcitemie, Centro di riferimento internazionale del WHO per il controllo della talassemia, che presso la Cittadella Universitaria di Cagliari. La commessa si avvale della stretta connessione con componenti universitarie e ospedaliere coinvolte in tutti i livelli di assistenza per i pazienti talassemici sardi.

Le principali collaborazioni sono:

- Dipartimento di scienze Biomediche e Biotecnologie, Università di Cagliari
- Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University, Rotterdam, Olanda
- Dipartimento di Citomorfologia, Università di Cagliari
- Dipartimento di Neuroscienze, Università di Cagliari
- Department of Pediatric Hematology-Oncology, Weill Medical College of Cornell University, New York, USA
- Sloan Kettering Institute New York, USA

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Le iniziative per la acquisizione di nuove entrate prevede l'applicazione per finanziamenti di progetti di ricerca a fondazioni e enti nazionali e internazionali. Compagnie multinazionali



Finalità

Obiettivi

Gli obiettivi obbiettivi ultimi della commessa sono il miglioramento della prevenzione e della cura delle beta talasemie e la comprensione dei meccanismi di base che regolano l'espressione dei geni beta globinici. Più in particolare: a) comprensione dei meccanismi molecolari che regolano lo switching emoglobinico utilizzando modelli murini transgenici b) analisi in vitro e in vivo di fattori di trascrizione eritroide specifici c) identificazione di geni regolatori o modificatori globinici con tecniche di isolamento diretto o con analisi genetica di linkage o associazione d) sviluppo di vettori lentivirali di terapia genica per la cura definitiva della talassemia e) riattivazione delle emoglobine beta-simili embrio-fetali e eventualmente della globina adulta delta. f) Individuare i geni coinvolti nella plasticità delle cellule staminali adulte.

Il personale afferente all'istituto possiede i know how necessari per portare a termine sofisticate analisi genetiche, d'espressione in vitro e in vivo.

Risultati attesi nell'anno

Nel corso dell'anno contiamo: 1) di sviluppare nel nostro Istituto di Cagliari la tecnologia del trapianto di midollo murino strumento indispensabile per i protocolli di terapia genica. 2) concludere l'analisi del ruolo funzionale dei fattori KLF con la tecnica dell'interferenza con sh-RNA codificati da lentivirus. 3) Nel corso dell'anno ci attendiamo di produrre in maniera più efficiente e continuativa linee di topi geneticamente modificati quali supporto essenziale per diverse linee di ricerca 4) Nel corso del 2007 ci proponiamo anche di validare gene

delta globinico quale strumento terapeutico per la cura della beta talassemia. 5) Definire il ruolo del CACCC box distale del gene b-globinico nello switching. 6) di studiare le modificazioni della cromatina attraverso analisi dell'acetilazione del DNA nei pazienti con difetto talassemico sconosciuto. 7) Sviluppare modelli murini di beta talassemia.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Individuazione o creazione di molecole capaci di modulare l'espressione dei geni globinici che potrebbero rappresentare un mezzo terapeutico farmacologico.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Il miglioramento della prevenzione e della cura della beta talassemia, una malattia monogenica molto frequente nel mondo e con una alta incidenza nel Mediterraneo, porterebbe ad un miglioramento della qualità della vita dei pazienti e aprirebbe loro una possibilità di cura definitiva. Si avrebbero in oltre ricadute importanti sul carico del sistema sanitario sia in termini di personale impiegato che di costi diretti.

Moduli

Modulo: La Talassemia. La malattia monogenica più diffusa in Sardegna: patologia molecolare, clinica e terapia.

Istituto esecutore: Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Individuazione dei geni coinvolti nella uscita dal ciclo cellulare delle cellule staminali del midollo osseo e implicati nella loro differenziazione.

Istituto esecutore: Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Studio delle basi molecolari delle sindromi beta talasemiche non causate da difetti del gene beta globinico- Analisi genotipo/fenotipo

Istituto esecutore: Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Studi di espressione in modelli animali dei geni beta-globinici

Istituto esecutore: Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto



Modulo: Identificazione e caratterizzazione di fattori di trascrizione del gene gamma globinico, prospettive di terapia/ Sviluppo di vettori lentivirali per la terapia genica della talassemia

Istituto esecutore: Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Unità di produzione e mantenimento di topi modificati geneticamente

Istituto esecutore: Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
289	0	0	0	289	0	0	13	N.D.	307

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
4	6

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	2	0	2	0	0	0	1	0	5

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	7	0	7

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Istocompatibilità e trapianto, regolazione genica pre-neoplastica

Dati generali

Progetto:	Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Sede principale svolgimento:	Sede di Roma
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	PALMINA MONACO

Temi

Tematiche di ricerca

- A-Studio compatibilità HLA genomica 'null', genotipi KIR don- ric CSE; chimerismo nel post-trapianto
- B-Esposizioni cellule e animali a NIR.Cancerogenesi animale sperimentale.Dosimetria esposizione cellulare e animale a RF/MW.
- C-Determinare nei progenitori Mk di topi mutanti per GATA1 lo stadio del blocco maturativi; possibili interazioni tra precursori Mk e neutrofili
- D-Identificazione targets della via di trasduzione mediata da TRAIL
- E-Studio funzionale parametri immunologici

Stato dell'arte

- A-Nel trapianto di CSE molecole HLA anche 'null' e recettori KIR intervengono nella GvHD, nella GvL e nel rigetto acuto.Nel post-trapianto il chimerismo misto valuta l'andamento clinico.
- B-Sono stati definiti markers genici dell'esposizione a campi elettromagnetici per diagnostica preventiva.
- C-Si dispone di modelli murini mutanti per GATA-1 iperproliferanti per precursori Mk.
- D-E-Proteine regolatrici della sopravvivenza cellulare sono targets nella terapia dei tumori

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Centro Regionale di Riferimento Trapianti-Regione Lazio, Centro Reg.di Immunemat. e Tipizz.Tissutale-ASL 04 AQ, Azienda Ospedaliera S.Giovanni Addolorata-Roma, Chirurgia generaleUniversità Tor Vergata-Roma, Ist. Ramazzini-Bentivoglio (BO), ISPESL-Roma, IRA-CNR (BO), Dip.Mat.Univ.La Sapienza/Roma, INMM-CNR Roma, ISS (R. Migliaccio, A. Di Virgilio) Roma; Ist. Zooprofilattico Teramo (A. Vannucchi),Dip. Anatomia e Istologia, Un. MO (Sandra Marmioli) Chirurgia Generale,Univ.A

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Le iniziative per la acquisizione di nuove entrate prevede l'applicazione per finanziamenti di progetti di ricerca a fondazioni e enti nazionali e internazionali. Compagnie multinazionali



Finalità

Obiettivi

A Attività certificata da accreditamenti ASHI e EFL. Valutare compatibilità HLA, interazione recettori KIR-ligandi, il chimerismo nel rigetto, GvHD e GvL

B-Studio effetti genotossici e pro apoptotici dell'esposizione a NIR

C- Valutare il blocco della maturazione Mk ed il corretto assemblaggio di proteine lineage-specifiche nei granuli alfa D-Studio attivazione di Akt ed ERK e degradazione nell'apoptosi di cellule MDR

E-I markers nella diagnostica precoce/stadiazione/trattamenti

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

1. Alleli HLA Null
2. Recettori KIR e trapianto di cellule staminali emopoietiche
3. Chimerismo misto nel trapianto di midollo
4. Effetti genotossici dei NIR
5. Nuovi markers tumorali

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

1. Protocolli diagnostici su base immunogenetica nel trapianto di cellule staminali emopoietiche.
2. Sorveglianza di popolazioni esposte a NIR per l'individuazione di markers di esposizione predisponenti a patologie neoplastiche.
3. Identificazione di nuovi markers per la prevenzione, diagnosi e trattamento dei tumori

Moduli

Modulo: Istocompatibilità e trapianto, regolazione genica pre-neoplastica
Istituto esecutore: Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Luogo di svolgimento attività: Sede di Roma

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
0	0	0	0	0	0	0	0	N.D.	0

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
0	0

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Oncologia molecolare e genetica: differenziamento cellule staminali e immunità innata

Dati generali

Progetto:	Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ILEANA ZUCCHI

Elenco dei partecipanti

Boraschi Diana	liv. I	Musio Antonio	liv. III	Tullo Apollonia	liv. III
Magli Maria Cristina	II	Sbisa' Elisabetta	II	Zucchi Ileana	II
Mezzelani Alessandra Maria	III	Tricarico Anita	VII		

Temi

Tematiche di ricerca

I Gruppi che fanno a capo alla commessa Oncologia Molecolare e Genetica svolgono le seguenti attività di ricerca:

- 1) Il Gruppo della Dr. Zucchi si occupa di differenziamento e trasformazione tumorale della ghiandola mammaria, dello studio delle cellule staminali mammarie e del ruolo delle cellule staminali tumorali nella genesi del cancro.
- 2) Il Gruppo della Dr. Magli dell'Unità di Pisa segue 2 linee di ricerca: 1) identificare geni o networks molecolari che controllano cellule staminali e precursori di diversi tessuti. 2) determinare il potenziale differenziativo di diversi tipi di cellule staminali, in particolare quelle presenti nel midollo osseo.
- 3) Il Gruppo della Dr. Boraschi dell'Unità di Pisa indaga sui meccanismi di immunità innata alla base delle anomalie della risposta immune in una serie di patologie alla cui base è il malfunzionamento acquisito del sistema immunitario.
- 4) il Gruppo della Dr. Tullo della Sezione di Bari indaga il ruolo di p63 e p73 nella proliferazione cellulare normale e tumorale attraverso l'attivazione di geni coinvolti nella crescita cellulare.

Stato dell'arte

Gruppo Zucchi: Le cellule staminali assicurano l'omeostasi di organi e tessuti e potrebbero rappresentare le cellule bersaglio della trasformazione neoplastica; l'esistenza di una esigua sottopopolazione di cellule in grado di rigenerare la massa tumorale spiegherebbe pertanto il fallimento di molte delle strategie antineoplastiche. Non sono attualmente disponibili modelli sperimentali sui quali testare questi nuovi paradigmi della biologia tumorale.

Gruppo Magli: Numerosi studi hanno messo in evidenza l'importanza che i regolatori dello sviluppo embrionale rivestono anche in processi differenziativi della vita adulta. E' possibile che alcuni di essi costituiscano elementi di controllo comuni a diversi tipi di cellule staminali.

Gruppo Boraschi: I monociti/macrofagi partecipano sia alla fase iniziale infiammatoria della risposta innata che alla fase conclusiva di spegnimento dell'infiammazione. Alterazioni dell'attivazione macrofagica possono essere alla base di patologie infiammatorie croniche e autoimmuni.

Azioni

Attività da svolgere

ZUCCHI studierà i meccanismi di conversione delle cellule staminali normali in cellule staminali tumorali nella ghiandola mammaria.

TULLO si propone di studiare la regolazione della stabilità e dell'attività di p53 e p63 mediata da un nuovo interattore, TRIM8.

Punti critici e azioni da svolgere



Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Il gruppo Zucchi ha esperienza nello studio del differenziamento di cellule epiteliali e di cellule staminali mammarie normali e tumorali; ha messo a punto un sistema modello di cancer stem cells; ha esperienza nell'analisi del trascrittoma con metodologie SAGE e librerie di cDNA di sottrazione.

Il gruppo Boraschi possiede forti competenze nel campo dell'immunobiologia dei macrofagi, delle citochine della famiglia IL-1/IL-18 e dei recettori della famiglia TIR, nell'ambito dei meccanismi di immunità innata, sul ruolo di citochine e recettori innati nella patogenesi dell'autoimmunità, utilizzando come modelli di indagine il lupus eritematoso sistemico umano e la sindrome lupica lpr del topo.

Il gruppo Magli ha esperienza nello studio delle cellule staminali e dei precursori ematopoietici. Ha messo a punto nuovi sistemi in vitro per il mantenimento, l'espansione e la differenziazione di altri tipi di cellule staminali e precursori e modelli murini transgenici per il trapianto e la rigenerazione di diversi tessuti adulti, ha in oltre esperienza nell'analisi dell'espressione genica.

Il gruppo Tullo

Strumentazione

Il gruppo Zucchi ha a disposizione tutta l'attrezzatura necessaria per la conduzione del progetto: cappe ed incubatori a CO₂, microscopi a fluorescenza, apparati per PCR, apparati elettroforetici.

Unità di Pisa (gruppi Magli e Boraschi):

L'Unità di Pisa possiede strumentazioni e facilities per colture cellulari (cappe, incubatori, microscopi, centrifughe), biologia molecolare (incluso un Rotorgene per real time PCR e un Nanodrop per la misurazione degli acidi nucleici) e immunochimica. In Area è presente uno stabulario.

Tecniche di indagine

Gruppo Zucchi ha messo a punto un sistema modello basato sull'utilizzo di colture cellulari organotipiche in tridimensione (3D). Tecnologie per l'identificazione, l'isolamento la caratterizzazione, e la propagazione di cellule staminali mammarie adulte normali e tumorali isolate da ratto e uomo. Analisi del trascrittoma con metodologie SAGE e librerie di cDNA di sottrazione.

Unità di Pisa (gruppi Magli e Boraschi):

L'Unità di Pisa utilizza le seguenti tecniche di indagine:

- analisi espressione genica (RT-PCR, RACE, Global PCR, Real-Time PCR)
- colture di cellule primarie e in linea continua umane e murine
- differenziazione in vitro
- trapianti in vivo
- analisi molecolare di topi mutanti
- saggi clonogenici
- saggi immunoenzimatici e ELISA
- saggi funzionali di attività biologica (es. proliferazione)
- saggi di identificazione molecole associate alle cellule in citofluorimetria.

Tecnologie

Unità di Pisa (gruppi Boraschi e Magli):

Il gruppo ha esperienza di colture cellulari di cellule di mammifero (umane e murine), sia primarie che in linea continua, saggi clonogenici, saggi di ricostituzione midollare in vivo, metodiche di analisi dell'espressione genica semi-quantitativa e quantitativa (RT-PCR, RACE, Global PCR, Real-Time PCR). Inoltre nei trapianti vengono utilizzate linee di topi transgenici. Altre tecnologie utilizzate includono le metodologie per l'attivazione e la modulazione dell'attivazione cellulare in vitro, con l'identificazione e il saggio quantitativo degli endpoints biologici rilevanti (es. saggi funzionali della produzione di citochine attive). Di particolare interesse per il gruppo è anche l'analisi bioinformatica dell'interazione citochina-recettori-inibitori.



Collaborazioni (partner e committenti)

Numerose sono le collaborazioni già in corso, sia a livello nazionale che internazionale.

R. Dulbecco, (Salk Institute S. Diego, USA)
S. Astigiano (IST Genova)
P. P. Di Fiore (IFOM-IEO Milano)
B. Neel (Toronto, Canada)
R. Reinbold (Max Plank Institute Muenster, Germany)
B. Navarro Ramirez (CNR research fellowship)
A. M. D'Erchia (Università degli studi di Bari)
M. Levrero (Università di Roma La Sapienza)
P. Migliorini (Università di Pisa)
D. Neumann (Hannover Medical School, Germany)
M. U. Martin (University of Giessen, Germany)
C. A. Dinarello (University of Colorado Medical School, USA)
R. Casadio (Università di Bologna)
A. Gatti (Università di Modena)
D. Qu (Fudan University Shanghai, PR China)
S. P. Mah (Nanjing University of Pharmacy, PR China)
A. Mantovani (Fondazione Humanitas Milano)
Y. Choi (Seoul National University, R Korea)
C. Yun (SNU, R Korea)
E. Benvenuto (ENEA)
D. Tenen (Harvard Medical School, USA)
S. Ottolenghi (Università di Milano Bicocca)
E. Messina (Università 'La Sapienza' Roma)
A. Simeone (CEINGE Napoli)
S. Boriani (Ospedale Maggiore Bologna)
G. Barbanti (Istituti Ortopedici Rizzoli Bologna)
D. Donati (Istituti Ortopedici Rizzoli Bologna)
M. Petrini (Azienda Ospedaliera Pisana)
L. Guerrini (Università di Milano)
A. Costanzo (Università di Roma, Tor Vergata)

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

La commessa è finalizzata all'identificazione, caratterizzazione molecolare, e regolazione delle cellule staminali nella ghiandola mammaria e nel sistema ematopoietico e dei meccanismi di regolazione del sistema autoimmunitario innato. In particolare gli obiettivi a breve termine possono essere così riassunti:

- 1) Definizione del ruolo delle cellule staminali nel differenziamento e nella trasformazione neoplastica, con particolare attenzione alle cellule epiteliali mammarie e a quelle ematopoietiche.
- 2) Identificazione di meccanismi di regolazione comuni a diversi tipi di cellule staminali adulte e determinazione delle loro capacità differenziali.
- 3) Definizione dei meccanismi di regolazione della risposta immunitaria innata e infiammatoria in situazione fisiologica vs. patologica.
- 4) Comprensione di alcuni aspetti della genetica dello sviluppo e del differenziamento.
- 5) Studio del ruolo di p63 e p73 nella proliferazione cellulare normale e tumorale attraverso l'attivazione di geni coinvolti nella crescita cellulare.



Risultati attesi nell'anno

Il gruppo ZUCCHI grazie ai risultati recentemente acquisiti si aspetta di poter validare alcuni concetti emergenti della biologia dei tumori, e di individuare signatures specifiche di cellule staminali normali e tumorali.

Il gruppo TULLO si attende di verificare se TRIM8 è in grado di regolare attraverso un meccanismo a feedback negativo l'attività e/o la stabilità di p53 e p63 attraverso la degradazione o il reclutamento delle due proteine in compartimenti subcellulari.

In generale risultati attesi nell'anno sono

- a) pubblicazioni scientifiche
- b) messa a punto e perfezionamento di protocolli
- c) brevetti

Potenziale impiego

- per processi produttivi

1- L'identificazione di geni differenzialmente espressi e geni miR associati alla formazione del cancro potrà risultare d'interesse in studi di tipo applicativo per la progettazione di nuove terapie in oncologia e per studi di tipo diagnostico.

3- L'identificazione di citochine e/o recettori innati/infiammatori coinvolti nella patogenesi di malattie infiammatorie croniche o autoimmuni permetterà la definizione di nuovi bersagli molecolari per terapie mirate.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

1- A partire dai geni identificati come responsabili della trasformazione neoplastica e dallo studio del loro meccanismo d'azione si potranno sviluppare nuovi sistemi per la progettazione di farmaci (immunoterapia dei tumori) e per l'identificazione di marcatori con significato diagnostico.

2- L'identificazione di nuovi geni e networks coinvolti nella regolazione delle cellule staminali adulte e la determinazione delle loro capacità di rigenerazione tissutale potrà fornire nuovi elementi sulla loro biologia, di importanza critica per la loro applicazione terapeutica.

3- L'identificazione di nuovi bersagli molecolari nell'infiammazione cronica e nell'autoimmunità permetterà lo sviluppo di strategie originali di intervento preventivo e terapeutico, oltre che il disegno di sistemi prognostici e diagnostici mirati.

Moduli

Modulo: Oncologia molecolare : differenziamento cellule epiteliali, caratterizzazione cellule staminali mammarie.

Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Regolazione e plasticità delle cellule staminali adulte

Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Immunità innata: ruolo di difesa e alterazioni patologiche

Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Studio della progressione cellulare normale e tumorale: ruolo della famiglia genica dell'oncosoppressore p53

Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche

Luogo di svolgimento attività: Sede di Bari

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
304	57	237	0	598	589	883	119	N.D.	1.306

valori in migliaia di euro



<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
5	5

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	5	2	2	0	1	0	2	6	18

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	3	3	6

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Meccanismi Oncogenici dell'Apoptosi quali targets per lo sviluppo di nuove sostanze ad azione farmacologica.

Dati generali

Progetto:	Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MAURIZIO CIRILLI

Elenco dei partecipanti

Chiesa Claudio	liv. II	Fabiani Mauro	liv. VIII	Papa Pamela	liv. VII
Cirilli Maurizio	III	Giobbe Letizia	III	Trapella Gabriella	V

Temi

Tematiche di ricerca

I pathways associati ai recettori della famiglia TNFR e Toll-like svolgono un ruolo primario in molti aspetti della fisiologia cellulare e la loro disfunzione è tumorigenica. Le proteine che compongono tali pathways propagano il segnale attraverso contatti che sono specifici per un meccanismo evolutivo di conservazione della struttura atomica delle superfici interagenti. La descrizione quantitativa a livello atomico e la conoscenza dei dettagli molecolari delle interazioni proteiche consente di progettare composti capaci di modularla influenzando sulla funzione del pathway relativo. La inerente specificità dei meccanismi che sottintendono ai processi cellulari bersaglio assicura che tali eventuali composti possiedano una specificità di partenza notevole tuttavia suscettibile di miglioramento mediante studi di drug design mirati avendo a disposizione dati strutturali. La biologia strutturale di tali complessi proteici transienti è quindi una parte essenziale nell'avanzamento delle nostre conoscenze dei processi che operano all'interfaccia di proteine e della loro utilizzazione per scopi terapeutici.

Stato dell'arte

Allo stato attuale esistono pochi esempi di studi strutturali effettuati su proteine appartenenti ai pathways dei recettori della famiglia TNFR se comparati al numero di proteine che ne formano i pathways. Il proponente di questo progetto ha recentemente determinato la struttura tridimensionale dei complessi proteici tra la proteina Tumour-necrosis factor (TNF) receptor-associated factor 6 (TRAF6) ed i siti di interazione con i recettori CD40 e TRANCE-R [Nature (2002) 418:443-7] che ha condotto alla identificazione di un composto di partenza attivo nelle disfunzioni di vari sistemi come quelli osseo ed immunitario. Molti studi recenti di biologia cellulare sia in vitro che in vivo su modelli animali hanno evidenziato ruoli ed attività specifici in processi fisiopatologici di proteine facenti parte di pathways di recettori TNFR-like. Di particolare interesse sono le proteine inibitrici (quali le proteine SOCS) di alcuni di essi.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Conoscenza dei fattori molecolari, cellulari e fisiologici alla base dell'insorgenza di malattie oncologiche, in particolare a carico di organi dell'apparato digerente.

Strumentazione

Strumentazione generale di laboratorio, dispositivi per la espressione, purificazione ed analisi di proteine eucariote, strumenti per l'indagine strutturale di proteine o complessi proteici (diffrattometro a raggi X)



Tecniche di indagine

Metodologie di overespressione mediante batteri, lieviti e cellule eucariote di proteine o complessi proteici umani.

Metodologie biochimiche (elettroforesi, cromatografia) per la purificazione di proteine,

Metodologie biofisiche (diffrazione a raggi X) per la determinazione strutturale di proteine o complessi proteici e tecniche ancillari (calorimetria, dynamic light scattering, etc)

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Alcuni dei collaboratori che sono coinvolti nel progetto sono:

Prof. Young Chul Park, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, USA

Prof. Luciano D'Adamo, AECOM, New York, USA

Dr. Olga Ermakova, EMBL, Monterotondo (Roma)

Prof. Lucia Pacifico, Università La Sapienza

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

Obiettivi specifici sono:

(1) Trovare nuovi partners di interazione per le proteine appartenenti ai pathways delle famiglie di recettori TNFR e Toll-like (TAP)

(2) Determinare la struttura ed analizzare la dinamica dei complessi proteici (cristallografia raggi-X, NMR)

(3) Determinare la rilevanza funzionale dell'interazione attraverso studi biochimici in vitro (analisi mutazionale, alanine scanning) e studi funzionali in vivo (RNAi, uso di peptidi dominanti-negativi)

(4) correlare i dati molecolari con dati clinici e pre-clinici.

L'obiettivo generale è di studiare meccanismi fondamentali sia del corretto funzionamento cellulare che nell'insorgenza di stati patologici e di porre le basi per lo sviluppo di composti con azione terapeutica nei loro confronti.

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Il presente progetto è organizzato in modo da rappresentare il nucleo centrale di una potenziale piattaforma tecnologica tesa all'ampliamento della platea di targets molecolari potenzialmente utilizzabili per lo sviluppo di farmaci basati su nuovi principi di azione. Nella filiera che conduce alla produzione e messa in commercio di composti farmaceutici tale attività si inserisce nella cosiddetta fase pre-clinica, tipica dell'attività di ricerca svolta in laboratori di ricerca pubblici, che è un naturale complemento dell'attività di ricerca e commercializzazione che è invece caratteristica del settore privato. Il presente progetto ha quindi una sua collocazione chiara, definita e complementare in un rapporto di collaborazione con entità private con interessi nell'ambito farmaceutico.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La disponibilità di nuovi e più efficaci farmaci è una delle priorità per consentire un adeguato livello di salute pubblica. In questo ambito la ricerca oncologica ha un ruolo primario nel fronteggiare ed aumentare la possibilità di sopravvivenza di soggetti colpiti da tumore. Il presente progetto si colloca in questo ambito coniugando conoscenze fondamentali di biologia cellulare con possibili applicazioni a processi produttivi con un potenziale beneficio a tutta la società in termini di innalzamento di qualità della vita e ricadute economiche.

Moduli

Modulo:	Meccanismi oncogenici dell'apoptosi quali targets per lo sviluppo di nuove sostanze ad azione farmacologica
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
143	0	0	0	143	11	11	9	N.D.	163

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
2	3

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Bersagli molecolari per il controllo della progressione tumorale: ex (ME.P03.009) Istocompatibilità e trapianto, regolazione genica pre-neoplastica - (ME.P02.017) Basi molecolari e diagnostica delle neurodegenerazioni, ITOI

Dati generali

Progetto:	Oncologia: meccanismi e tecnologie applicate
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede di Bologna
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	NADIR MARIO MARALDI

Elenco dei partecipanti

Bosco Domenico	liv. V	Marinelli Fiorenzo	liv. III	Santi Spartaco	liv. III
Centurione Maria	V	Matteucci Alessandro	V	Trebbi Donatella	VI
Antonietta		Rapino Monica	VI	Valmori Aurelio	V
Del Coco Rosalba	III	Robuffo Iole	III	Zini Nicoletta	II
Grifone Giovanna	VII				

Temi

Tematiche di ricerca

- A) Analisi dei meccanismi di regolazione del segnale intracellulare in cellule tumorali di origine emopoietica mediato dalla proteina chinasi C (PKC), dalla proteina chinasi Akt/PKB e dalla fosfatasi PTEN. In particolare si sta valutando la fosforilazione di Akt nella progressione delle sindromi mielodisplastiche a leucemia mieloide acuta;
- B) Analisi degli eventi post-recettoriali prodotti dalla citochina TRAIL: attivazione di segnali pro- e anti-apoptotici prodotti dalla fosforilazione e/o trascrizione di proteine regolate da Akt in linee cellulari linfoblastoidi sensibili e in linee resistenti ai farmaci;
- C) Per quanto riguarda i meccanismi di attivazione tumorale da NIR è in corso di valutazione il grado di resistenza a processi apoptotici indotto da esposizioni a potenze e tempi definiti, sia su colture cellulari che su animali esposti.

Stato dell'arte

Il gruppo di ricerca ha caratterizzato processi mediante i quali la via di trasduzione del segnale modula la proliferazione cellulare, la sopravvivenza ed il differenziamento e l'apoptosi. Di conseguenza, alcuni elementi della via di segnale possono rappresentare bersagli per un inquadramento diagnostico o per una terapia farmacologica di particolari patologie neoplastiche.

Il gruppo ha una vasta esperienza metodologica per l'individuazione degli stadi precoci dell'apoptosi indotta in diversi modelli sperimentali con agenti chimico-fisici.

Componenti del gruppo hanno da tempo intrapreso studi sugli effetti di radiazioni non ionizzanti. Infine, sono presenti competenze specifiche per valutare mediante spettroscopia di risonanza magnetica (MRS) alterazioni a carico dei lipidi di membrana.

Azioni

Attività da svolgere

Continueranno le attività di ricerca preclinica sui meccanismi patogenetici di alcune neoplasie. Tali attività, anche in collaborazione con centri clinici nazionali ed internazionali, si propongono anche obiettivi applicativi in campo clinico quali: a) identificazione di modalità diagnostiche (anche mediante kits dedicati) della progressione di malignità in malattie mielodisplastiche, con particolare riguardo alle vie di trasduzione di segnale PI3K/Akt dipendente; b) caratterizzazione di bersagli per terapia farmacologica della leucemia mieloide acuta quali inibitori di PI3K (CC1-779, perifosine, UCN-D1) o di Ras, quale il farnesil transferasi inibitore R115777. Per approfondire le basi molecolari dei meccanismi di controllo apoptosi/sopravvivenza, saranno effettuati studi di fosforilazione in vitro ed in vivo e di proteomica funzionale per valutare il grado di attivazione di protein chinasi e fosfatasi espresse in risposta a stimoli mitogenici. Nel settore delle possibili relazioni tra NIR e attivazione tumorale si analizzerà il controllo dell'espressione genica in cellule esposte a radiazioni elettromagnetiche.



Punti critici e azioni da svolgere

I punti critici da valutare nel campo della individuazione di possibili bersagli molecolari per terapia farmacologica della leucemia mieloide acuta riguardano l'interferenza di alcuni antimetaboliti (inibitori della PI3K, o di Ras) sul complesso di attività metaboliche mediate da queste vie di trasduzione del segnale. Le azioni da svolgere saranno quindi indirizzate a testare una ampia gamma di agenti farmacologici per individuare i più specifici nel ridurre l'attività anti-apoptotica di PI3K/Akt. Nel settore delle potenziali relazioni tra NIR e meccanismi di attivazione tumorale, le azioni da intraprendere dovranno puntare allo studio di espressione di un ristretto gruppo di geni pro- od anti-apoptotici. Altre azioni da intraprendere saranno rivolte a stabilire più intense collaborazioni con Moduli dell'IGM di Pavia, su argomenti comuni.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Il gruppo di ricerca ha maturato, in oltre 15 anni, una esperienza unica, riconosciuta internazionalmente, nel campo della identificazione, analisi biochimica, localizzazione intranucleare, e caratterizzazione funzionale di un autonomo sistema di trasduzione del segnale basato su secondi messaggeri lipidici a localizzazione nucleare.

Strumentazione

Strumentazione per HR-MAS MRS
Microscopio elettronico a trasmissione Philips
Microscopio elettronico a trasmissione Zeiss
Microscopio a fluorescenza con telecamera integrata Nikon
Microscopio confocale
Microscopi rovesciati Zeiss per colture cellulari
Apparecchiature per colture cellulari
Camere sterili
Apparecchiatura per PCR
Apparecchiature per elettroforesi mono e bi-dimensionale
Apparecchiature per trasfezione (Nucleofector, Amaxa)
Apparecchiature per Western Blot
Crio-microtomi
Crio-ultramicrotomi
Microtomi per microscopia elettronica
Apparecchiature per freeze-fracturing
Strumentazione per microanalisi a dispersione di energia (EDS)

Software per elaborazione immagini (Photoshop 7, Molecular Dynamics software, Pagemaker)

Software per analisi statistica

Software per banche dati (Filemaker, altri)

Altri software di base

Tecniche di indagine

Amplificazione di DNA mediante PCR

Sequenziamento diretto automatico del DNA

Valutazione del numero di copie di geni mediante MLPA (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification)

Studio dei profili di espressione mediante micro-array

Tecniche di Western blot e blot overlay-assay

Purificazione di frazioni nucleari

Immunoprecipitazione in vivo e pull-down in vitro di complessi proteici

FACS analysis

Tunel assay per la rivelazione di cellule apoptotiche

Immunofluorescenza e microscopia confocale

Spettroscopia di risonanza magnetica per identificazione del profilo lipidico in tessuti patologici

Proteomica funzionale

Microscopia elettronica e immunocitochimica ultrastrutturale



Tecnologie

- Studi di genetica molecolare verranno condotti allo scopo di identificare le basi biologiche di patologie umane a base genetica, con particolare riguardo ai tumori. Tali studi si basano su analisi di DNA e di RNA umano mediante la ricerca di varianti genetiche associate a specifiche patologie e sulla caratterizzazione dei profili di espressione di tessuti sani e patologici.
- Analisi del metabolismo degli inositidi nucleari e delle chinasi ad essi associate mediante tecniche biochimiche e localizzazione ultratrutturale di molecole coinvolte.
- Analisi in HR-MAS MRS di tessuti tumorali ex vivo per la definizione del profilo metabolico dei lipidi in relazione alla progressione della patologia.
- Valutazione in microscopia confocale della ri-distribuzione di fattori neurotrofici in condizioni di stimolo normale e patologico.
- Controllo di espressione genica mediante micro-array e analisi in Western blot su cellule esposte a radiazioni elettromagnetiche.

Collaborazioni (partner e committenti)

- A. Facchini, Laboratorio di Immunologia e Genetica, Istituti Ortopedici Rizzoli, IRCSS, Bologna: cellule staminali midollari;
S. Gilmour, Animal Genomics, AgResearch, Hamilton, Nuova Zelanda: costrutti isoforme PKC;
RF. Irvine, Department of Pharmacology, Tennis Court Road, Cambridge, UK: anticorpi isoforme PLC;
A.R. Migliaccio, Laboratorio di Biochimica Clinica, Istituto Superiore di Sanità, Roma: modelli animali GATA1-low;
L. Cocco, Dipartimento di Scienze Anatomiche Umane e Fisiopatologia dell'Apparato Locomotore, Cell Signalling Laboratory, Università di Bologna: modelli cellulari e modulazione delle PLC nucleari;
S. Marmioli, Dipartimento di Anatomia e Istologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena: organizzazione del citoscheletro, ruolo di Akt;
C. Cinti, Istituto di Fisiologia clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Siena: analisi espressione di oncosoppressori;
L. Giuliani ISPESEL- Roma: protocolli e normative di esposizione a NIR;
S. Grimaldi INMM-CNR Tor Vergata Roma: esposizione a NIR in camere schermate.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Sono stati richiesti finanziamenti al MIUR da parte di due ricercatori (Spartaco Santi, Fiorenzo Marinelli) partecipanti a due distinte proposte Prin 2007.

Finalità

Obiettivi

- A) Colture di cellule tumorali (cellule primarie derivate da midollo emopoietico o monociti da sangue periferico, linee stabili quali HL60, CEM) verranno utilizzate come modello sperimentale. Studi di fosforilazione in vitro ed in vivo e di proteomica funzionale verranno effettuati per valutare il grado di attivazione delle proteine chinasi o fosfatasi esaminate nei singoli modelli sperimentali, anche in risposta a stimoli mitogenici.
- B) Individuazione di modificazioni post-traduzionali indotte da Akt su proteine implicate nella apoptosi caspasi-dipendente. Sensibilizzazione al trattamento con TRAIL indotta in linee cellulari emopoietiche non dotate di recettori per questa citochina.
- C) Verranno utilizzate: linee cellulari tumorali stabili (CCRF-CEM) e linfociti umani da donatore sano che verranno esposte a dosaggi noti di radiazioni elettromagnetiche in condizioni controllate e tessuti di ratti esposti per tutta la vita dei quali saranno studiate le possibili alterazioni dell'espressione genica.

Risultati attesi nell'anno

Per quanto riguarda le ricerche sui meccanismi patogenetici di neoplasie ematologiche si prevede di definire in maniera più dettagliata le vie a valle di PI3K/Akt coinvolte nella modulazione della risposta apoptotica e/o proliferativa. Si prevede inoltre di valutare il grado di interferenza di diversi inibitori di PI3K/Akt e Ras, già impiegati in terapia o in fase di sperimentazione, su altre vie metaboliche Ras-dipendenti. Sono inoltre previsti risultati relativi ai meccanismi implicati nel differenziamento in vitro dei mioblasti per comprendere se la trasformazione dei miotubi in fibrocellule multinucleate richieda la presenza di neurotrasmettitori.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Utilizzo in campo diagnostico della spettroscopia di risonanza magnetica (MRS) ex vivo capace di individuare accumuli di composti contenenti colina e derivati della creatina in varie neoplasie.



L'individuazione di alterazioni dell'espressione genica o della permeabilità ionica di membrana indotte da NIR è necessaria per definire i limiti di esposizione ambientale cui si debbono attenere le industrie produttrici di dispositivi a radiofrequenza.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Identificazione di bersagli diagnostici (anche mediante kits dedicati) e per trattamenti farmacologici da utilizzare per il controllo della progressione di malignità, quali PI3K, PI(3,4,5)P3, PTEN e Akt, che svolgono un ruolo anti-apoptotico.

Identificazione di pazienti ad alto rischio di MDR, mediante identificazione di ridotta espressione di PTEN e p-Akt ser 473.

Terapia mirata per pazienti MDS mediante inibitori di PI3K (CC1-779, perifosine, UCN-D1) o di Ras, quale l'inibitore di farnesiltransferasi R115777.

Superamento della MDR mediante inibitori di Akt o NF-kB, quali daguelina, un rotenoide naturale, privo degli effetti tossici della wortmannina.

Valutazione della possibile co-cancerogenicità in popolazioni cronicamente esposte a NIR.

Moduli

Modulo: Bersagli molecolari per il controllo della progressione tumorale
Istituto esecutore: Istituto di genetica molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede di Bologna

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
351	0	0	0	351	1	1	28	N.D.	380

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
2	8

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	1	2	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Immunologia e infettivologia



Malattie tropicali

Dati generali

Progetto:	Immunologia e infettivologia
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biologia cellulare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	LIVIA PICA

Elenco dei partecipanti

Basso Anna Lisa	liv. III	Pica Livia	liv. II	Valle Cristiana	liv. III
Festucci Alfredo	III				

Temi

Tematiche di ricerca

Occorre produrre in scala preparativa la solfostrasferasi di schistosoma per una analisi cristallografica che permetta di ottimizzare nuovi leganti per il suo sito attivo. E' necessario esprimere le subunità beta dei canali del calcio di Schistosoma, al fine di ottenere i relativi anticorpi che ne permettano la localizzazione e al fine di saggiare la presunta interazione del praziquantel con tali proteine. Vorremmo anche esprimere la proteina stadio-specifica per verificarne la funzione.

Stato dell'arte

Per il numero di persone infettate, per la gravità della patologia e per il forte impatto sullo sviluppo economico, la schistosomiasi viene considerata seconda solo alla malaria tra tutte le malattie tropicali. Tuttavia non esiste un vaccino e sono disponibili solo due farmaci (oxamniquina e praziquantel) sviluppati oltre 30 anni fa. Ciò è dovuto al fatto che, nonostante l'interesse delle organizzazioni internazionali, gli investimenti in ricerca sulla schistosomiasi sono insufficienti.

Azioni

Attività da svolgere

Per il clonaggio della solfostrasferasi responsabile dell'attivazione dell'oxamniquina si cercherà di individuare, tra le sequenze disponibili in banca dati, quella che soddisfa i seguenti requisiti: a) mostri differenze tra vermi sensibili e resistenti, b) la proteina di espressione deve essere in grado di attivare l'oxamniquina, c) anticorpi specifici devono inibire la capacità di attivazione di un estratto di vermi sensibili, d) parassiti a cui siano stati introdotti specifici siRNA, devono mostrare ridotta sensibilità al farmaco. L'ipotesi che la subunità beta1 dei canali del calcio a voltaggio dipendenti sia implicata nell'attività schistosomicida del praziquantel, verrà analizzata effettuando il silenziamento del gene tramite l'introduzione di specifici siRNA in parassiti in coltura che dovrebbero acquisire una certa resistenza al farmaco. Il monitoraggio del silenziamento genico verrà effettuato tramite qRT-PCR. Un praziquantel modificato (-CH₂-NH₂) è stato recentemente usato per coniugare il farmaco alla BSA ed usato come immunogeno. L'uso di anticorpi anti-praziquantel permetterà di localizzare il farmaco all'interno del parassita e di immunoprecipitare il suo recettore.

Punti critici e azioni da svolgere

Sintesi di siRNA specifici per i geni della solfostrasferasi e della subunità beta1 dei canali del calcio a voltaggio dipendenti. Introduzione dei siRNA all'interno dei parassiti tramite elettroporazione. Silenziamento genico e suo monitoraggio tramite qRT-PCR. Colture in vitro di parassiti, trattamento con i farmaci e valutazione di sensibilità/resistenza. Immunoprecipitazione di proteine di schistosoma con anticorpi specifici.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Clonaggio e purificazione di proteine di Schistosoma in sistemi batterici e di lievito. Produzione di anticorpi policlonali (in coniglio e topo) contro proteine ricombinanti di interesse farmacologico (enzimi attivatori di farmaci o presunti recettori). Colture di parassiti in vitro. Sintesi di piccoli dsRNA e silenziamento genico.



Strumentazione

PCR
Apparati per gel-elettroforesi (agarosio e poliacrilamide)
Centrifughe ed ultracentrifughe
Elettroporatore
Spettrofotometro
Beta counter
Gel-drier
Ultasonicatore
Microscopio a fluorescenza
Stereomicroscopio

Tecniche di indagine

Trattamenti farmacologici di topi infettati con parassiti e di parassiti mantenuti in colture in vitro.
Uso di isotopi radiattivi.
Uso di traccianti fluorescenti(Fura-2)per la localizzazione e la misurazione del calcio intracellulare.

Tecnologie

/

Collaborazioni (partner e committenti)

Gli studi di cristallografia delle proteine saranno eseguiti in collaborazione con il Dipartimento di Scienze Biochimiche dell'Università La Sapienza (Prof. M. Brunori). Competenze bioinformatiche sono disponibili in altri gruppi del nostro stesso Istituto (Dr. R. Butler). Un ampio progetto UE (di cui siamo coordinatori) sulla farmacoresistenza al praziquantel potrà fornirci (grazie al contributo di laboratori in paesi endemici) ceppi resistenti di Schistosoma su cui verificare le nostre ipotesi

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Rinnovo del grant della WHO il cui bando scade il 15 novembre.

Finalità

Obiettivi

Obiettivo della ricerca è lo sviluppo di nuovi farmaci e possibilmente di un vaccino contro la schistosomiasi. Per raggiungere tali obiettivi occorrerà mettere in campo un complesso di competenze, alcune delle quali esistenti nel nostro gruppo di lavoro (biologia del parassita, biologia molecolare, biochimica delle proteine), mentre per altre potremo avvalerci di collaborazioni già in corso (bioinformatica, cristallografia, drug design).

Risultati attesi nell'anno

Clonaggio ed espressione del gene codificante per la solfotrasferasi responsabile dell'attivazione dell'oxamniquina.
Verifica dell'ipotesi secondo cui la subunità beta1 dei canali del calcio sia la molecola chiave (il recettore) nel processo schistosomicida del praziquantel.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Disegno di nuovi farmaci schistosomicidi.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Cura di malattie parassitarie nel terzo mondo

Moduli

Modulo: Malattie tropicali
Istituto esecutore: Istituto di biologia cellulare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
204	0	0	150	354	0	0	13	N.D.	367

valori in migliaia di euro



<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	3

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Immunopatologia e Farmacologia Clinica e Sperimentale nelle Pneumopatie

Dati generali

Progetto:	Immunologia e infettivologia
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e immunologia molecolare "Alberto Monroy"
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MARK G.JOMARAJ

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bonanno Anna	III	Geraci Domenico	I	Sanzone Sabrina	VII
Bruno Andreina	III	Gjomarkaj Mark	II	Scatassa Valentina	VII
Cavoli Francesca	VII	Pace Elisabetta	III	Siena Liboria	III
Chiappara Giuseppina	III	Parisi Pietrina	V	Spera Donatella	VII
Cigna Diego	III	Profita Mirella	III	Tarantino Providenza	VII
D'Anna Claudia	III	Riccobono Daniela	VII	Turatto Rosa	VII
Gagliardo Rosalia Paola	III	Riccobono Loredana	III		

Temi

Tematiche di ricerca

Saranno condotti studi volti all'identificazione di eventi molecolari con rilevanza patogenetica nell'asma bronchiale, nella BPCO, nel distress respiratorio e nelle pleuriti. Inoltre si cercherà di comprendere le interazioni che intercorrono tra i meccanismi molecolari e il rilascio di mediatori dell'infiammazione. Queste conoscenze serviranno ad identificare nuovi fenotipi patologici per una diagnosi più accurata e nuovi target terapeutici. Inoltre si metteranno a punto sistemi/modelli in vitro per ciascuna patologia per testare l'attività di specifici farmaci sui meccanismi molecolari identificati con lo scopo di arrestare la progressione della malattia verso quadri più severi. Nel contesto dell'asma saranno studiati le interazioni fra steroidi, da soli o in combinazione con b2 agonisti (long and short acting) ed epitelio e cellule infiammatorie delle vie aeree. In particolare nella BPCO verrà studiata l'attività di farmaci anticolinergici concentrando l'attività di ricerca sulla nuova e moderna tendenza farmacologica che valuta un ruolo antiinfiammatorio di tali farmaci

Stato dell'arte

L'asma bronchiale, la BPCO e le malattie della pleura sono patologie con crescente incidenza e con significativa prevalenza nel nostro paese. Esse hanno un pesante impatto sociale per i costi derivanti dall'elevato assenteismo dal lavoro e dalla scuola ed ai costi diretti relativi alle ospedalizzazioni. Allo stato attuale molti studi hanno contribuito a definire un ruolo antiinfiammatorio dei farmaci utilizzati nella terapia convenzionale ma ancora c'è poca chiarezza tra la relazione che intercorre tra tali farmaci gli eventi biomolecolari che sono alla base della regolazione dei processi infiammatori.

Azioni

Attività da svolgere

Si amplieranno gli studi sui campioni chirurgici dei pazienti BPCO eseguendo microdissezione laser dell'epitelio bronchiale per valutare l'espressione genica dei recettori dell'immunità innata, della beta defensina, dei recettori muscrinici e dei recettori della trombina. Nell'asma bronchiale si valuterà l'efficacia delle anti-IgE sulla clinica e sull'infiammazione e verrà identificato, mediante microarrays, nel rinitico, il pattern di espressione genica predittivo di asma bronchiale. Nelle pleuriti si valuterà se i recettori inibitori e stimolatori per LTB4 determineranno una differente attivazione di segnali di attivazione intracellulari (STAT, NFkB). Modelli in vitro ed ex-vivo saranno utilizzati per riprodurre fenomeni presenti in vivo. Verrà posta particolare attenzione al ruolo del fumo di sigaretta nella BPCO. Inoltre, verranno impiegati modelli sperimentali per studiare il ruolo 1) dei componenti del sistema colinergico (acetilcolina e suoi recettori); 2) di fattori della coagulazione (trombina e suoi recettori); 3) di fattori dell'immunità innata (endotosine e suoi recettori); 4) di ormoni (leptina e suo recettore); 5) di metaboliti dell'acido arachidonico.

Punti critici e azioni da svolgere

Si sono riscontrati i seguenti punti critici: 1) l'esigenza di nuovo personale per poter svolgere la gran mole di lavoro connesso alle attività di ricerca della commessa rende necessario l'utilizzo della massima parte dei fondi esterni per il pagamento di assegni di ricerca per il personale; 2) i finanziamenti istituzionali non sono del tutto sufficienti né per finanziare le spese cogenti di funzionamento né progetti di ricerca di base



innovativi i cui risultati, possono in un secondo momento costituire, la base per ottenere nuovi finanziamenti esterni nè per l'acquisizione, la manutenzione ed il funzionamento di nuove e più moderne apparecchiature. Le azioni da svolgere sono legate all'assunzione di personale con contratto a tempo indeterminato o comunque finanziato da fondi istituzionali e alla disponibilità di fondi istituzionali per la ricarica e per le spese cogenti di funzionamento.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Nell'ambito di tale commessa è richiesto personale altamente qualificato nel campo di studi che riguarda malattie come asma, BPCO e le malattie della pleura. Tale personale deve essere in grado di elaborare, interpretare e analizzare dati, e di creare modelli sperimentali sempre più nuovi ed originali sulla base delle proprie competenze.

Inoltre sono richieste competenze nell'applicazione di tecniche di colture cellulare, di biologia molecolare di analisi biochimica dei campioni. Infine, per l'applicazione di tali tecniche sono necessarie competenze nell'utilizzazione di apparecchiature altamente qualificate.

Strumentazione

Per l'applicazione di colture cellulari, tecniche di biologia molecolare e di analisi biochimica sono necessarie competenze nell'utilizzazione di apparecchiature altamente qualificate come spettrofotometro, centrifughe (microcentrifughe, centrifughe ad alta velocità) cappe chimiche, microdissettore laser, lettore elisa, microscopi, incubatori, bagnetti termostatici, apparecchiature per la preparazione di gel, camere oscure, apparecchi fotografici, analizzatori d'immagine, HPLC.

Tecniche di indagine

Per la realizzazione di dati nell'ambito di tale modulo sono necessarie competenze in Colture di cellule primarie e linee cellulari, estrazione di DNA, estrazione di RNA, estrazione di proteine, real time PCR, western blot, estrazione nucleo citoplasma, EMSA, immunoprecipitazione, Saggi di attività kinasica, zimografia, PCR, dosaggi elisa, analisi della mobilizzazione del calcio intracellulare

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Dipartimento di Scienze

Farmacologiche - Centro di Farmacologia Cardiopolmonare - Università di

Milano, Department of Otorhinolaryngology, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

Department of Otorhinolaryngology, Ghent University, Ghent, Belgium.

INSERM-U454-Montpellier-France

CIMERA-Palma de Mallorca-Spain

Department of Pulmonary Diseases, University Medical Center Groningen, Groningen, The Netherlands.

Department of Respiratory Medicine, University Hospital Maastricht, The Netherlands.

Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Respiratory Diseases, University of Padova-Italy.

Departments of Internal Medicine and Microbiology and Infectious Disease - University of Calgary - Alberta - CANADA

Boeringher Ingelheim Pharma-Biberbach-Germany

GSK-London-UK

University of Western Australia- Nedlands-Australia

Dipartimento di Anestesia, Rianimazione e delle Emergenze dell'Università di Palermo

Istituto Mediterraneo dei Tumori e dei Trapianti-Palermo

Ospedale V. Cervello- Palermo

Dipartimento di Medicina, Pneumologia, Fisiologia e Nutrizione Umana- Università degli studi di Palermo.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Le iniziative sono rivolte in una prima fase a realizzare un ampliamento delle competenze tecniche e scientifiche del gruppo di lavoro. Successivamente tali eventi consentiranno l'incrementata stesura di progetti nel contesto di networks internazionali (programmi di ricerca europea, VII programma quadro). Inoltre, si progetta la stesura di iniziative volte a valutare l'efficacia di specifici trattamenti farmacologici nei meccanismi bio-molecolari identificati al fine di attrarre l'interesse delle industrie del settore relativo alle patologie oggetto di studio (GSK, Boeringher Ingelheim, Pfizer, Merck). Si prevede inoltre di concorrere per l'attribuzione di nuovi finanziamenti da parte dell'Alberta Lung Association per gli studi sui meccanismi infiammatori pleurici.



Finalità

Obiettivi

Identificare, grazie alle biotecnologie a disposizione dei ricercatori coinvolti in questi studi, nuovi biomarcatori con rilevanza patogenetica nell'asma bronchiale, nella BPCO, nelle malattie della pleura e nel pazinet 'critico'.

Identificare nuovi approcci diagnostici non invasivi per diagnosi precoci e accurate, per il follow-up del paziente e per la valutazione dell'efficacia delle terapie. Identificare nuove strategie terapeutiche sulla base della migliore conoscenza patogenetica.

Risultati attesi nell'anno

Si identificherà un'alterazione di espressione genica dei recettori dell'immunità innata, della beta defensina, dei recettori muscarinici e dei recettori della trombina nell'epitelio del paziente BPCO così da spiegare le alterazioni già riscontrate a livello proteico. Si dimostrerà se le anti-IgE nell'asma severo migliorino i parametri clinici tradizionali e quelli infiammatori. I microarrays nel rinitico identificheranno il pattern di espressione genica predittivo di asma bronchiale. Nelle pleuriti si identificherà un diverso pattern di attivazione dopo l'attivazione del recettore per LTB4 inibitorio o di quello stimolatorio. I modelli sperimentali in vitro ed ex vivo chiariranno, l'interazione tra sistema colinergico, sistema circolatorio, immunità innata e sopravvivenza cellulare con l'infiammazione delle vie aeree di soggetti con allergie, asma, BPCO e pleuriti. Inoltre si identificheranno composti chimici e/o tecniche di ingegneria genetica efficaci nel bloccare gli eventi biologici e molecolari identificati. L'uso di più sofisticate tecniche (proteomica, microarrays, Real Time PCR) ci consentirà di ampliare gli orizzonti dei nostri studi, identificando contemporaneamente un pi

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Le ricadute sui processi produttivi potrebbero essere quelle di: 1) identificare nuovi biomarcatori di malattia come target di nuove terapie.

2) la messa a punto di sistemi/modelli per validare l'efficacia di farmaci già in commercio o di ultima generazione.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

I risultati delle ricerche condotte in questa commessa nel medio-lungo termine potrebbero migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico di pazienti affetti da patologie croniche ed in taluni casi invalidanti come l'asma bronchiale, la BPCO, le pleuriti e il distress respiratorio.

Moduli

Modulo: Immunopatologia e Farmacologia Clinica nelle Pneumopatie: studi in vivo

Istituto esecutore: Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Sistemi/modelli in vitro per lo studio delle pneumopatie

Istituto esecutore: Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
540	39	157	71	807	0	196	55	N.D.	862

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
10	11

*equivalente tempo pieno



<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	5	2	8

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Immunoregolazione TBC e Trapianti

Dati generali

Progetto:	Immunologia e infettivologia
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e immunologia molecolare "Alberto Monroy"
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	CATERINA DI SANO

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Cavoli Francesca	VII	Geraci Domenico	I	Scatassa Valentina	VII
Cigna Diego	III	Parisi Pietrina	V	Spera Donatella	VII
Crescimanno Grazia	III	Riccobono Daniela	VII	Tarantino Provvidenza	VII
D'Anna Claudia	III	Russo Domenica	III	Turatto Rosa	VII
Di Sano Caterina	III	Sanzone Sabrina	VII		

Tem

Tematiche di ricerca

Delineare i meccanismi immunologici che regolano la reazione di rigetto di tessuti trapiantati in modelli sperimentali murini e indagare i meccanismi coinvolti nei processi di adattamento al graft, focalizzando l'attenzione sulle cellule responsabili dell'induzione di tolleranza immunologica.

Definire le proprietà fenotipiche e funzionali delle sottopopolazioni T linfocitarie del tratto mucosale di topi sottoposti prima a vaccinazione intranasale con BCG e dopo infettati con MTB, allo scopo di riuscire a mettere a punto un vaccino contro la tubercolosi che induca sia immunità locale, per la neutralizzazione del patogeno al suo ingresso, che immunità sistemica, per la prevenzione della diffusione dell'infezione.

Stato dell'arte

L'attività di ricerca, condotta in modelli sperimentali murini, riguarda l'analisi dei meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nel rigetto di tessuti trapiantati al fine di indurre uno stato di immunosoppressione specifica, mediante induzione di tolleranza periferica, e il coinvolgimento delle varie sottopopolazioni linfocitarie nella patogenesi dell'infezione tubercolare, con l'obiettivo di definire con precisione i meccanismi immunologici responsabili della risposta immune protettiva.

Azioni

Attività da svolgere

Le nostre ricerche sull'immunopatologia dell'infezione tubercolare prevedono l'esecuzione di studi in modelli sperimentali murini al fine di approfondire le conoscenze immunologiche coinvolte nelle interazioni tra sistema immunitario dell'organismo ospite e i meccanismi patogenetici dei microrganismi infettanti, con l'intento di approfondire le conoscenze sui sistemi di reattività naturale e adattativa che vengono coinvolti nel riconoscimento e nella resistenza immunitaria verso l'agente patogeno. Tali indagini hanno l'obiettivo di poter contribuire alla messa a punto di un vaccino contro la tubercolosi che induca sia immunità locale, per la neutralizzazione del patogeno al suo ingresso, che immunità sistemica, per la prevenzione della diffusione dell'infezione. Nell'ambito dell'immunologia dei trapianti, saranno svolti studi sperimentali al fine di approfondire le conoscenze sui meccanismi implicati nel processo di tolleranza immunologica, di analizzare i meccanismi immunitari coinvolti nella regolazione della risposta immune verso gli antigeni di istocompatibilità e di individuare molecole immunomodulatorie da impiegare in campo trapiantologico.



Punti critici e azioni da svolgere

Uno dei punti critici di tale commessa consiste nell'approfondire le conoscenze sui meccanismi immunologici coinvolti nel conferimento di una risposta immune protettiva nei confronti del *Mycobacterium tuberculosis* con lo scopo di mettere a punto reagenti diagnostici e nuovi vaccini anti-tubercolari realmente efficaci. Altro punto cruciale è approfondire le conoscenze dei meccanismi che governano il trasferimento della tollerogenicità, in particolar modo caratterizzando dal punto di vista fenotipico e funzionale il subset cellulare CD8+CD28-, analizzandone il ruolo regolatorio esercitato sul processo di tolleranza immunologica. Risulta, inoltre, necessario cercare di migliorare il rendimento del trapianto di cute in termini di sopravvivenza dello stesso.

Le maggiori criticità per lo svolgimento delle attività di ricerca sono però legate sia ai finanziamenti piuttosto irrisori ricevuti dall'Ente, sia all'assenza di uno stabulario nella nostra Area della Ricerca e sia alla mancata assunzione di nuovo personale a tempo determinato e/o indeterminato.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

FH Class - University Hospital Leiden; M.Troye-Blomberg - Department of Immunology Stockholm University; A.Lanzavecchia - Istituto di Ricerche in Biomedicina di Bellinzona; J.Ivanyi, - King`s College London, Guy`s Hospital, Londra; A.Cassone, - Istituto Superiore di Sanità, Roma; F.Poccia - Istituto Nazionale di Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Roma; V.Colizzi - Dipartimento di Biologia dell`Università Tor Vergata di Roma; Dip. Biopatologia e Metodologie Biomediche - Università di Palermo; Centro Regionale di Riferimento per i Trapianti d'Organo, Azienda Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, Università di Palermo; S.A. Porcelli - Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, New York; Kronenberg - La Jolla Institute of Allergy and Immunology; P. Terasaki - Terasaki Foundation Laboratories, Los Angeles; P. Stastny - Transplantation Immunology, University of Texas, Southwestern Medical Center; N. Suciuc Foca - Columbia University, Department of Pathology, New York.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Promuovere la ricerca collaborativa e la mobilità fra gli Enti di Ricerca
Partecipazione a programmi internazionali

Finalità

Obiettivi

- Approfondire le conoscenze sui meccanismi implicati nel processo di tolleranza immunologica.
- Analizzare i meccanismi immunitari coinvolti nella regolazione della risposta immune verso gli antigeni di istocompatibilità e individuare i processi che inducono la tolleranza immunologica.
- Studiare i meccanismi fondamentali capaci di indurre una attivazione specifica del sistema immune in cui prevalgono fenomeni di controllo negativo della risposta effettrice (deviazione immune TH1/TH2; blocco della costimolazione; deficit di help).
- Approfondire le conoscenze sui meccanismi immunitari coinvolti nella patogenesi dell'infezione tubercolare.
- Contribuire alla messa a punto di metodologie diagnostiche rapide e attendibili e alla realizzazione di un vaccino anti-tubercolare realmente efficace.



Risultati attesi nell'anno

Nell'ambito dell'immunopatologia della tubercolosi:

- studio della risposta immunitaria a livello del tratto mucosale, al fine di identificare le sottopopolazioni cellulari polmonari coinvolte nella patogenesi dell'infezione tubercolare, con lo scopo di individuare le componenti cellulari responsabili della risposta immune protettiva nei confronti dell'agente patogeno;
- analisi dei nuovi sistemi di vaccinazione mucosale e dei meccanismi di base della risposta immunitaria mucosale e della memoria;
- analisi dei meccanismi responsabili della migrazione e del reclutamento dei linfociti T a livello del tratto mucosale in seguito al processo di vaccinazione.

Nell'ambito dell'immunologia dei trapianti:

- analisi fenotipica e funzionale della popolazione T regolatoria CD8+CD28-FOXP3+ in relazione all'attività soppressoria esercitata nei riguardi delle cellule APC;
- analisi del ruolo esercitato sul processo di tolleranza immunologica dalle cellule T regolatorie;
- analisi dei meccanismi fondamentali capaci di indurre una attivazione specifica del sistema immune in cui prevalgano fenomeni di controllo negativo della risposta effettrice.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

- Acquisire sperimentalmente conoscenze immunologiche che possano essere trasferite alla patologia umana per i problemi del rigetto dei trapianti e per la realizzazione di un vaccino antitubercolare.
- Pubblicare su riviste scientifiche internazionali.
- Partecipare a progetti di ricerca referenziali.
- Continuo aggiornamento delle risorse umane coinvolte.
- Instaurare rapporti di collaborazione con organismi e strutture estere di elevata qualificazione.

Moduli

Modulo: Immunoregolazione TBC e Trapianti
Istituto esecutore: Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
148	39	0	71	258	0	39	30	N.D.	288

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
3	3

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
1	1	0	1	1	1	2	0	1	8

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	3	0	3

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Sviluppo e meccanismo d'azione di analoghi nucleotidici e nucleosidici come composti antiproliferativi e antivirali : nuovi composti e nuovi bersagli per la terapia

Dati generali

Progetto:	Immunologia e infettivologia
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di genetica molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIOVANNI MAGA

Elenco dei partecipanti

Bagarotti Cristina	liv. VII	Gallo Balma Maria Fede	liv. V	Montana Villamizar Cecilia	liv. IX
Bianchi Anna Agata	VIII	Lombardi Gloria	V	Spairani Mario	VII
Capella Paolo	VII	Lussignoli Stefano	III	Tavarne Daniela	VII
Focher Federico	I	Maga Giovanni	II		

Temi

Tematiche di ricerca

Attualmente sono in corso i seguenti progetti:

- Caratterizzazione di nuove DNA polimerasi umane: loro ruolo funzionale nel mantenimento della stabilità dell'informazione genetica
- Caratterizzazione di enzimi del metabolismo nucleotidico in virus (HSV, CMV, SHVB), protozoi (*E. histolytica*) e in cellule umane
- Ideaione e caratterizzazione di analoghi nucleosidici, non- nucleosidici e nucleotidici con attività antineoplastica (DNA polimerasi, tirosine chinasi) e antivirale (HIV, HCV, CMV, HSV, BV).
- Meccanismi di attivazione di analoghi nucleosidici.
- Meccanismi di resistenza farmacologica della RT di HIV
- Identificazione di nuovi bersagli molecolari per la terapia antivirale, antiprotozoaria e antitumorale
- Caratterizzazione di nuovi inibitori dell'Adenosina chinasi umana.
- Clonazione della timidina chinasi e dell'uridina chinasi di *E. histolytica*
- Studio dell'espressione di proteine chinasi in fibroblasti trasformati.

Stato dell'arte

Tra le emergenze sanitarie globali figurano malattie infettive come malaria, AIDS ed epatite virale. L'incidenza delle malattie tumorali sulla mortalità nei paesi industrializzati è in aumento. A fronte di ciò, appare evidente la limitatezza degli strumenti terapeutici a nostra disposizione. Di qui la necessità di comprendere i meccanismi patogenetici a livello molecolare; sviluppare strategie innovative per il controllo farmacologico delle malattie. La presente Proposta di Commessa si sviluppa entro questo contesto generale. In sintonia con le linee guida degli enti nazionali e transnazionali, per la presente Proposta di Commessa sono state individuate le seguenti priorità:

- Ricerca di nuove strategie e nuove molecole farmacologicamente attive per il controllo delle infezioni da HIV, da HCV e delle coinfezioni HIV/HCV
- Ricerca di nuovi farmaci antitumorali anti AK e anti PNP.
- Studio delle vie metaboliche di attivazione/degradazione di analoghi nucleosidici ad attività antiproliferativa e antivirale
- Bioterrorismo: Clonazione della timidina chinasi e dell'uridina chinasi di *E. histolytica*
- Studio dell'espressione di proteine chinasi in fibroblasti trasformati.



Azioni

Attività da svolgere

- 1) Purificazione e/o clonazione e caratterizzazione di enzimi cellulari e virali della replicazione degli acidi nucleici.
- 2) clonazione, espressione, purificazione e caratterizzazione biochimico-funzionale degli enzimi responsabili della metabolizzazione (anabolica e catabolica) di analoghi nucleosidici e nucleotidici, l'adenosina chinasi umana (AK), l'uridina-citidina chinasi (UCK) e la timidina chinasi (TK) di *E. histolytica*. Analisi dell'espressione di protein chinasi in fibroblasti trasformati.
- 3) Messa a punto di saggi di attività in vitro e in vivo e di tecniche highthroughput per l'identificazione di nuove molecole farmacologicamente attive.
- 4) Sviluppo pre-clinico di molecole antivirali/antiproliferative: target validation, lead optimisation, identificazione del meccanismo d'azione, valutazione della tossicità assoluta e relativa, determinazione dell'indice di selettività.

Punti critici e azioni da svolgere

Punti critici:

purificazione dei complessi replicativi, sia quantitativamente che qualitativamente, per l'analisi MS; ricostituzione in vitro di sistemi complessi utilizzando proteine purificate; clonazione e purificazione delle proteine ricombinanti in batteri e/o cellule eucariotiche; ricostituzione dell'apparato replicativo di HIV/HCV in vitro.

Azioni:

creazione e/o rafforzamento di collaborazioni esistenti nazionali o all'interno di network europei; reclutamento di personale (PhD, postdoc) con competenze specifiche

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

- Biochimica: purificazione e analisi delle proprietà chimico-fisiche di proteine
- Enzimologia: messa a punto di saggi enzimatici per DNA/RNA polimerasi, protein-chinasi, nucleoside fosforilasi e deaminasi, caratterizzazione funzionale di enzimi (cinetica)
- Biologia Molecolare: isolamento di DNA e RNA da cellule eucariotiche e procariotiche, clonaggio per PCR, espressione di proteine ricombinanti in sistemi eterologhi, identificazione di proteine mediante tecniche immunoenzimatiche
- Biologia cellulare: coltivazione di cellule eucariotiche, test di tossicità/vitalità cellulare, analisi per immunofluorescenza

Strumentazione

Piccola strumentazione: apparecchiature per gel elettroforesi di DNA/proteine; sistema di trasferimento su membrana di proteine (electroblotting), spettrofotometro, microscopio ottico, centrifughe da banco

Media strumentazione: contatore di radiazioni beta per scintillazione liquida, ultracentrifughe, sistema di acquisizione digitale di chemiluminescenza, sistemi cromatografici in fase liquida FPLC e in fase inversa (organica) HPLC.

Grande strumentazione: sistema di acquisizione digitale di radioattività e fluorescenza (anche in analisi multiplex) per densitometria a scansione a laser multipli; microscopio confocale (presso il Centro Grandi Strumenti dell'Università di Pavia)

Tecniche di indagine

Analisi funzionale di enzimi e/o complessi multiproteici attraverso le seguenti fasi: isolamento tramite frazionamento cromatografico di estratti cellulari delle proteine di interesse; identificazione mediante saggi enzimatici e/o immunologici; caratterizzazione biochimica (peso molecolare in condizioni native e denaturanti, coeff. di sedimentazione, solubilità, sensibilità al calore e ai sali); nel caso di enzimi caratterizzazione cinetica con determinazione dei parametri di reazione e della specificità di substrato.

Identificazione di inibitori specifici di attività enzimatiche.

Librerie di composti sintetici verranno valutate in test enzimatici contro l'enzima di interesse per identificare hit compounds. I risultati dei saggi biologici sui primi hit compounds identificati saranno utilizzati in un processo iterativo di ottimizzazione delle loro strutture, tramite applicazione di modelli teorici capaci di correlare l'attività dei composti con la loro struttura facendo uso dei cosiddetti descrittori molecolari. Per l'accesso alle successive fasi di sviluppo (ottimizzazione iterativa) le molecole dovranno superare requisiti sempre più stringenti (potenza, selettività, tossicità).

Tecnologie

- Modificazione delle proprietà funzionali delle proteine attraverso mutagenesi sitospecifica in vitro.
- Elaborazione di modelli teorici di reazioni enzimatiche complesse tramite simulazione computerizzata del pathway di reazione e successiva validazione sperimentale delle capacità predittive del modello elaborato.



Collaborazioni (partner e committenti)

Contratti UE:

6FP-LSHP-CT-2006-037257: Exploiting cellular export of nuclear transcripts as HIV innovative therapy

ISS-VI_PROGRAIDS-Conv.40G36: Ruolo funzionale della proteina vif di hiv-1 nel processo di retrotrascrizione virale'

Contratti FIRB:

RBAU01LSR4_001

RBNE01J3SK_003

Dept. of Biochemistry, Univ. of Zurich.

GLSynthesis, Inc., Worc. MA, USA

Lab. de Chimie Organique, Univ. Montpellier, France

IPBS-CNRS, Toulouse, France

European Research Centre NatSynDrugs, Univ. di Siena

Dip. Farmaco-Chimico Univ. Messina

Dip. Studi Farmaceutici, Univ. 'La Sapienza', Roma

Servizio Virologia, IRCCS S. Matteo, Pavia

Dip. Farmaco Chimico Tecno. Univ. di Siena

Department of Veterinary Pathobiology, Oklahoma State University, Stillwater, OK USA.

Department of Microbiology and Immunology, University of South Florida, Tampa FL, USA

Institute of Biochemistry and Biophysics, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie, Legnano (PD)

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Domande presentate nel 2007:

- 7FP-Health

- AIRC

- PRIN

- CARIPOLO

- NIH

Ottenuti:

- CARIPOLO

In attesa di valutazione:

7FP

AIRC

PRIN

NIH

Finalità

Obiettivi

Obiettivi:

1) Delucidazione dei meccanismi molecolari di propagazione, controllo della qualità e mantenimento dell'integrità dell'informazione genetica in cellule umane.

2) Individuazione di nuovi targets cellulari e virali e sviluppo di strategie innovative per il controllo farmacologico delle infezioni sostenute dai virus HIV, HCV, CMV, HSV, BV, dell'influenza aviaria e per la chemioterapia antitumorale.

Risultati attesi nell'anno

Attività 1-2):

Caratterizzazione dei complessi multienzimatici coinvolti nella replicazione e nella riparazione del DNA in cellule umane: ruolo delle DNA polimerasi umane lambda e beta

Clonaggio e caratterizzazione di enzimi del metabolismo anabolico e catabolico dei nucleosidi, umani, virali e protozoari e di enzimi e proteine della replicazione dei virus HIV e HCV.

Attività 3 -4):

Screening di molecole di sintesi attraverso saggi in vitro

Identificazione e caratterizzazione del meccanismo d'azione di molecole attive

Potenziale impiego

- per processi produttivi

L'identificazione di molecole biologicamente attive e/o la validazione di bersagli molecolari per il trattamento di patologie umane costituisce il primo passaggio fondamentale per lo sviluppo industriale di nuovi farmaci.



- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Come indicato nella premessa, l'identificazione di possibili terapie alternative alle infezioni da influenza aviaria, HIV e HCV e ai tumori avrebbe un immediato impatto sulla salute pubblica. Inoltre, l'individuazione di nuovi inibitori attivi contro il virus SHVB ne limiterebbe il potenziale interesse come agente bioterroristico.

Moduli

Modulo: Sviluppo e meccanismo d'azione di analoghi nucleotidici e nucleosidici come composti antiproliferativi e antivirali : nuovi composti e nuovi bersagli per la terapia
Istituto esecutore: Istituto di genetica molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
209	0	145	0	354	126	271	33	N.D.	513

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
2	3

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	2	0	1	0	0	0	4	0	7

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	4	2	6

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Patologie infettive, infiammatorie e degenerative

Dati generali

Progetto:	Immunologia e infettivologia
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GUIDO RASI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Elia Giuliano	III	Papa Pamela	VII	Rossi Antonio	III
Fabiani Mauro	VIII	Parasassi Tiziana	II	Serafino Annalucia	III
Giobbe Letizia	III	Pierimarchi Pasquale	III	Signori Emanuela	III
Mariani Francesca	III	Rasi Guido	I	Torre Andrea	V
Marlier Lionel	II	Rinaldi Monica	III	Trapella Gabriella	V
Paggiolu Matilde	III				

Temi

Tematiche di ricerca

Modulazione ossidoriduttiva della trasduzione del segnale, mediata da tirosin chinasi, nei processi proliferativi, differenziativi e di apoptosi. Caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base dell'attività del fattore di trascrizione NF-kB nelle patologie infiammatorie croniche, in alcuni tipi di cancro e nelle infezioni virali. Effetto infiammatorio degli aggregati di LDL, meccanismi e modalità di aggregazione, fattori di accelerazione dell'aggregazione e possibili farmaci preventivi. Screening epidemiologico per la diagnosi precoce dell'asma. Studio clinico/epidemiologico multicentrico sulla diagnosi precoce delle allergopatie respiratorie. Fattori di rischio collegati all'infezione latente da papilloma virus in relazione al polimorfismo del gene Mannose-binding lectin (MBL2).

Identificazione dei geni e delle corrispondenti proteine importanti per l'esito dell'infezione da M. Tuberculosis.

Stato dell'arte

Lo studio dell'immunoflogosi rappresenta il denominatore comune di differenti situazioni patologiche che includono allergie, malattie infettive, patologie vascolari e neoplasie. Le allergopatie affliggono una persona su 4 nel mondo occidentale e costituiscono la causa di patologia cronica a più rapido incremento. Le patologie vascolari e neoplastiche rappresentano le prime due cause di morte nell'occidente. La fibrillogenesi delle LDL è una recente acquisizione della presente commessa e nulla è noto sull'effetto di queste fibrille nella patogenesi cardiovascolare. La definizione di una correlazione tra infezione da papillomavirus e specifici polimorfismi del gene MBL2 può aiutare nell'identificazione di fattori di rischio per la neoplasia della cervice uterina. La diagnosi di tubercolosi latente non è ancora semplice da eseguire, e questo costituisce un problema per un rapido intervento terapeutico, che migliorerebbe molto l'esito della cura. La relazione tra l'infezione asintomatica da papilloma e la neoplasia della cervice uterina non è nota.



Azioni

Attività da svolgere

- Sviluppo di protocolli preclinici di terapia genica delle dislipoproteinemie in animali transgenici modello di ipercolesterolemia.
- Studio dei meccanismi che regolano l'immunomodulazione/immunosoppressione indotta da stress e da esercizio fisico agonistico: ruolo dei farmaci beta2-agonisti su cellule del tessuto muscolare scheletrico e sui fattori immunomodulatori
- Studio di biomarcatori diagnostici/terapeutici nelle patologie associate all'invecchiamento
- Protocolli di terapia genica somatica per secrezione di proteine terapeutiche (ApoE3) in modelli animali di dislipidemie ed aterosclerosi (topi ApoEko)
- Studio di molecole adiuvanti da usare in vettori plasmidici per immunoterapia
- Identificazione di nuovi partners cellulari coinvolti nelle pathways regolative di HSF1 e NF-kB in cellule tumorali
- Identificazione i residui di cisteina coinvolti nella regolazione redox delle tirosin chinasi purificate. - Identificazione il meccanismo d'azione dei riducenti tiolici nell'inibizione in vivo delle tirosin-chinasi.
- Ruolo del misfolding della componente proteica delle LDL nella loro amiloidogenesi
- Effetto infiammatorio degli aggregati di LDL nel tessuto vascolare

Punti critici e azioni da svolgere

Le ricerche sono in gran parte portate avanti grazie all'apporto tecnico-scientifico di personale specializzato con contratti a carico di fondi esterni di cui è impossibile prevedere la rinnovabilità. La precarietà di tale personale e la loro insostituibilità, se non a seguito di un lungo periodo di formazione, può ovviamente influenzare la potenzialità dei progetti. AZIONI DA SVOLGERE: necessità di assunzione in ruolo del personale precario già formato e che riveste un ruolo insostituibile nelle attività di ricerca in corso e future. Necessità di attivare contratti di manutenzione per grosse strumentazioni il cui funzionamento è necessario per assicurare la continuità di svolgimento dei progetti che ne richiedono l'impiego. Necessità dell'implementazione della strumentazione di microscopia confocale con sorgente a due fotoni per studi di spettromicroscopia in tessuti in condizioni vitali, incluse biopsie

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Biochimica, biofisica, biologia cellulare, biologia molecolare, microscopia, spettromicroscopia, spettroscopia

Strumentazione

Apparecchiature per biochimica, biofisica, biologia cellulare, biologia molecolare, diffusione della luce statica e dinamica, microscopia a fluorescenza, microscopia confocale, microscopia a forza atomica, spettroscopia di fluorescenza statica e dinamica, dicroismo circolare, HPLC, DHPLC.

Tecniche di indagine

Tecniche di biochimica, biofisica, biologia cellulare, biologia molecolare, diffusione della luce statica e dinamica, microscopia a fluorescenza, microscopia confocale, microscopia a forza atomica, spettroscopia di fluorescenza statica e dinamica, dicroismo circolare, HPLC, DHPLC.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Istituto Superiore Sanità;
National Institute of Health, USA;
IRCCS (San Gallicano, San Raffaele);
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza San Giovanni Rotondo;
Università di Tor Vergata;
Università Cattolica del Sacro Cuore;
Università La Sapienza;
Istituto Nazionale per la Ricerca sugli Alimenti e sulla Nutrizione;
Royal Institute of Technology, Stockholm, Sweden;
Agenzia Italiana del Farmaco;
Nactilus AB, Malmoe, Sweden;
Indena SpA, Milano.
Area Science Park Consorzio per il Centro di Biomedicina Molecolare Trieste
POLARIS Consorzio 21 Cagliari



Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Sono stati proposti 3 progetti PRIN e un progetto all'Associazione per l'Applicazione delle Biotecnologie in Oncologia di Venezia. Un progetto è in preparazione in collaborazione con l'università di Goteborg (Svezia). Richiesta di cofinanziamento al MUR per la realizzazione di programmi di ricerca scientifica di rilevante interesse nazionale: PRIN 2007 previsione di entrata 70.000 Euro

Finalità

Obiettivi

Realizzazione/ottimizzazione di protocolli diagnostici e terapeutici. Completamento delle procedure per lo sfruttamento di due brevetti internazionali ed il loro trasferimento tecnologico. Costituzione di spin-off con l'Area Science Park di Trieste. Prosecuzione dello screening epidemiologico per la diagnosi precoce dell'asma e per la definizione di fenotipi correlati alla risposta farmacologica. Identificazione di molecole candidate per il drug design di farmaci antitumorali con effetto anti-tirosin chinasi. Modulazione dell'aggregazione delle lipoproteine a bassa densità con fattori endogeni ed esogeni.

Prosecuzione dello studio sulla correlazione tra polimorfismi del gene MBL2 e la suscettibilità all'HPV in circa 200 pazienti. Conferma del pattern di espressione genica di MTB in pazienti TB (macrofagi alveolari da BAL) provenienti da diverse aree geografiche. Selezione di un gruppo di geni di MTB modulati in corso di infezione e con essi trasformare la specie vaccinale BCG (rBCG) e verifica dell'espressione del gene della specie virulenta. Ricerca, tramite test immunologico, delle proteine corrispondenti in campioni biologici di pazienti TB.

Risultati attesi nell'anno

Identificazione dei partners cellulari coinvolti nelle pathways regolative dei fattori di trascrizione HSF e NF-kB in cellule tumorali.

Identificazione dei residui di cisteina coinvolti nella regolazione redox delle tirosin chinasi purificate. Identificazione del meccanismo d'azione dei riducenti tiolici nell'inibizione in vivo delle tirosin chinasi.

Ruolo del misfolding della componente proteica delle LDL nella loro amiloidogenesi. Individuazione dei fattori presenti nel plasma umano che fungono da iniziatori e da acceleratori dell'amiloidogenesi delle LDL, e quindi di possibili inibitori. Effetto infiammatorio degli aggregati di LDL nel tessuto vascolare. Pubblicazioni scientifiche scaturite dallo studio dei fattori di predisposizione o resistenza genetica alle patologie vascolari e demenze neurodegenerative. Sviluppo di protocolli per vaccinazione a DNA e per somministrazione di geni terapeutici mediante iniezione diretta di DNA nel muscolo: I risultati conseguiti permetteranno di applicare le nuove conoscenze sia nel campo della immunologia dei tumori che in quello del systemic delivery di proteine terapeutiche. Pubblicazioni scientifiche.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Protocolli diagnostici; protocolli terapeutici; brevetti; trasferimento tecnologico; spin-off.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Realizzazione/ottimizzazione di protocolli diagnostici e terapeutici.

Nuovi strumenti per la terapia di infezioni da MTB e HCV; per l'immunoterapia combinata; per la prevenzione delle malattie cardiovascolari e per la terapia dei tumori; per la definizione di fattori di rischio per il carcinoma della cervice. Conoscenze di base.

Moduli

Modulo: Patologie infettive, infiammatorie e degenerative
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Interazione ospite-patogeno per un nuovo vaccino anti-TB_
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Meccanismi ossidoriduttivi nelle patologie degenerative ed infiammatorie
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
522	0	676	0	1.198	216	892	33	N.D.	1.447

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
9	10

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	5	1	10	0	5	0	2	1	24

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
5	9	0	14

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Immunologia dei trapianti

Dati generali

Progetto:	Immunologia e infettivologia
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Sede principale svolgimento:	Sede di Roma
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANTONINA PIAZZA

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Menchini Antonella	VI	Ozzella Giuseppina	III	Poggi Elvira	III
Monaco Palmira	III	Piazza Antonina	II	Tufano Giuseppe	V

Temi

Tematiche di ricerca

Rilevanza clinica degli alloanticorpi anti-HLA ed anti-MICA prodotti pre- e post-trapianto di rene e successiva identificazione, in base alla caratterizzazione degli anticorpi e dei mismatches donatore-ricevente, dei residui aminoacidici potenzialmente correlati alla produzione degli anticorpi donatore-specifici.

Stato dell'arte

La risposta immune di tipo umorale dovuta al riconoscimento delle differenze antigeniche HLA del trapianto è risultata strettamente correlata alle differenze aminoacidiche tra le diverse molecole HLA. Inoltre, evidenze di episodi di rigetto del rene trapiantato in pazienti privi di anticorpi anti-HLA, hanno suggerito che altri loci MHC (MICA) possono essere implicati nella perdita della funzionalità del trapianto.

Azioni

Attività da svolgere

Nei pazienti in lista d'attesa per trapianto d'organo e nelle coppie donatore-ricevente trapianto saranno eseguite le tipizzazioni genomiche degli alleli MICA. Il DNA estratto da campione di sangue periferico dei pazienti e da cellule di milza dei donatori criopreservate al momento del trapianto, sarà tipizzato per gli alleli MICA mediante l'uso della metodica di biologia molecolare PCR-SSO reverse-tecnologia Luminex.

Verrà analizzata la produzione degli alloanticorpi anti-HLA ed anti-MICA nel pre- e post-trapianto di rene e si cercherà di identificare, sulla base della caratterizzazione degli anticorpi e dei mismatches donatore-ricevente, gli epitopi potenzialmente immunogeni.

Continueranno le collaborazioni con il Centro Regionale di Riferimento per i trapianti -regione Lazio, con l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS e con l'Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata di Roma per prestazioni diagnostiche nel campo dell'istocompatibilità.

Punti critici e azioni da svolgere

Per migliorare i servizi erogati, sarà necessario l'acquisto di strumenti con caratteristiche innovative al fine di ottimizzare l'esecuzione delle tecniche utilizzate.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Attività certificata dagli accreditamenti ASHI ed EFI nel campo dell'istocompatibilità.

Strumentazione

Microscopio a fluorescenza per la valutazione delle reazioni cellulari di citotossicità complemento mediata. Estrattore automatico di acidi nucleici, Amplificatore di acidi nucleici, Apparato elettroforetico, Analizzatore a flusso di fluorescenza Luminex, Citofluorimetro a 4 fluorescenze.

Tecniche di indagine

Valutazione assetto fenotipico e genotipico delle molecole HLA e non HLA mediante microscopio a fluorescenza, estrattore automatico di acidi nucleici, amplificatore di acidi nucleici, analizzatore a flusso di fluorescenza-Luminex, apparato elettroforetico.

Studio degli anticorpi anti-HLA e non (anti-MICA, anti-Endotelio) con citofluorimetro ed analizzatore a flusso di fluorescenza-Luminex.



Tecnologie

Tecniche sierologiche di citotossicità complemento-mediata e genomiche di PCR-SSP e PCR-rSSO e tecniche citofluorimetriche triparametriche in fase solida per la caratterizzazione della presensibilizzazione HLA e degli anticorpi donatore-specifici.

Collaborazioni (partner e committenti)

Centro Regionale per i Trapianti-Lazio-Università di Tor Vergata-Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma
Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata, Roma
ITOI LAquila

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

La prosecuzione e l'eventuale ampliamento dell'attività di servizio consentirà di acquisire fondi che potranno in parte essere utilizzati per l'acquisto di strumenti innovativi.

Finalità

Obiettivi

Definizione di un nuovo protocollo per la valutazione della compatibilità HLA e non-HLA tra donatore-ricevente di trapianto d'organo, che consideri le diversità aminoacidiche delle molecole piuttosto che quelle antigeniche, al fine di migliorare la sopravvivenza a medio e lungo termine del trapianto, soprattutto nei pazienti sensibilizzati da pregressi eventi immunizzanti.

Risultati attesi nell'anno

Comparare le tipizzazioni degli alleli MICA con la presenza di anticorpi anti-MICA nei sieri dei pazienti studiati, al fine di valutare se tali anticorpi sono stati prodotti a seguito di eventi immunizzanti, quali gravidanze, trasfusioni e trapianti, ed in quest'ultimo caso se sono donatore-specifici, cioè diretti verso le molecole "non-self" dell'organo trapiantato.

Correlazione tra sviluppo di anticorpi anti-HLA ed anti-MICA ed andamento clinico del trapianto di rene ed identificazione degli epitopi potenzialmente immunogeni e quindi in grado di innescare una risposta anticorpale da parte del sistema immune del ricevente.

Proseguire ed ampliare l'attività delle prestazioni conto terzi.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- 1) matching HLA e MICA per residui aminoacidici (epitopi) nel trapianto d'organo (rene, cuore e polmone)
- 2) protocolli diagnostici per la valutazione della sensibilizzazione HLA e non HLA (anti-MICA, anti-endotelio)
- 3) definizione degli epitopi HLA "immunogeni" o "permissivi"

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Individuazione degli "epitopi immunogeni o permissivi" delle molecole HLA

e non HLA, da utilizzare nella valutazione della compatibilità donatore-ricevente nel trapianto d'organo.

Moduli

Modulo: Immunologia dei trapianti
Istituto esecutore: Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Luogo di svolgimento attività: Sede di Roma

Modulo: Attività di Servizio: Alleli HLA di classe I e II ed Anticorpi anti-HLA.
Istituto esecutore: Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Luogo di svolgimento attività: Sede di Roma

Modulo: Polimorfismi genici di marcatori correlati alla risposta immune
Istituto esecutore: Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Luogo di svolgimento attività: Sede di Roma



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
273	22	16	0	311	13	51	45	N.D.	369

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
4	6

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Meccanismi biologici e fattori immunogenetici HLA-correlati coinvolti in immunopatologie.

Dati generali

Progetto:	Immunologia e infettivologia
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	DANIELA PIANCATELLI

Elenco dei partecipanti

Aureli Anna	liv. III	Contasta Ida Anna	liv. III	Pellegrini Patrizia	liv. II
Berghella Anna Maria	III	Del Beato Tiziana	VI	Piancatelli Daniela	III
Canossi Angelica	III	Liberatore Gabriella	V	Sconocchia Giuseppe	III

Temi

Tematiche di ricerca

Studio dell'espressione di MICA su array tissutali di neoplasie immunologicamente sensibili (NIS) che includono: leucemie mieloidi, carcinomi renali, epatocarcinomi, coloncarcinomi (università di Basilea, Dipartimento di Patologia), fissati in formalina; tecniche di immunoistochimica che utilizzano l'anticorpo monoclonale WW6B7 (Roswell Park Cancer Institute, Dipartimento di Immunologia Buffalo, NY); studio citofluorimetrico dell'espressione di MICA su sospensioni cellulari di leucemie mieloidi; studio citofluorimetrico dell'espressione di NKG2D su NK autologhe di pazienti con NIS e su NK di donatori di midollo osseo HLA-identici o su NK di soggetti normali. Studio di polimorfismi genici, HLA e MICA, in pazienti con NIS, in popolazioni (progetto bilat. Italia-Marocco) e nei trapianti mediante sequence-based typing (SBT); analisi del ruolo di mediatori umorali mediante dosaggio di sCD30, sBcl2 e citochine, su siero, surnatanti di sangue intero e cellule dendritiche in condizioni fisiologiche e di attivazione in pazienti con NIS e nel trapianto di organi e di cellule staminali ematopoietiche.

Stato dell'arte

Esperimenti pionieristici hanno dimostrato che la terapia con cellule LAK è efficace in un piccolo gruppo di pazienti affetti da NIS. Al momento non è chiaro per quale motivo tale terapia sia così limitata. Recenti progressi scientifici riguardanti la biologia delle cellule NK hanno dimostrato che esse lisano le NIS 1) perché esprimono MICA e ULBPs proteins, 2) perché le cellule NK lisano differenzialmente NIS che esprimono differenti alleli MICA 3), perché i livelli di downregolazione dell'NKG2D influenzano l'attività citotossica NK. Inoltre, le NIS rilasciano MICA solubile che consente di evadere il riconoscimento NK. Ipotizziamo pertanto che soltanto pazienti con ottimale combinazione di questi parametri (alti livelli di espressione del corretto allele MICA, bassi livelli di produzione di MICAs ed assenza di downregolazione di NKG2D) siano sensibili a questo trattamento. Altri fattori quali mediatori di membrana e solubili (CD30, sCD30), recentemente identificati come immunoregolativi e markers di sopravvivenza nei trapianti, possono contribuire all'individuazione di nuove vie immunologiche di terapia e formulazione di indici diagnostici e prognostici in oncologia e trapianti.

Azioni

Attività da svolgere

Nel corso del 2008 si intende proseguire lo studio di neoplasie immunosensibili (NIS) sulla base dei risultati ottenuti, per confermare che il CD16 rappresenta un effettivo marker di sopravvivenza nel carcinoma colorettale e per valutare il ruolo di altri marcatori immunologici. Lo studio immunogenetico intenderà dimostrare se CD30 sia una molecola target di membrana che media segnali di attivazione, associata a recettori delle cellule T (TCR) e dendritiche (Toll like receptors-TLR), responsabili del selezionamento cellulare in regolatorie e/o TH17, e se l'omeostasi funzionale CD30/sCD30 sia determinante per il network fisiologico. Proseguirà lo studio del coinvolgimento della molecola MICA e citochine in NIS attraverso l'analisi dei polimorfismi genetici, per valutarne il significato clinico. Nell'ambito del progetto bilaterale Italia-Marocco si intende proseguire, sulla base dello scambio di dati ed informazioni avvenuto durante le visite, con le analisi immunogenetiche in rapporto alla presenza di patologie ad elevata prevalenza in tale area.

Attività di servizio: tipizzazione HLA per sequenza donatori-riceventi per trapianto di cellule staminali ematopoietiche.



Punti critici e azioni da svolgere

Punti critici per il raggiungimento degli obiettivi saranno:

- disponibilità finanziaria per l'acquisto dei materiali di consumo;
- adeguamento e manutenzione delle apparecchiature in uso;
- adeguamento delle risorse umane (personale tecnico);
- adeguamento delle risorse umane (ricercatori);
- regolamentazione degli scambi tecnico-scientifici con le strutture di ricerca del territorio.

La ricerca potrà essere ampliata in caso di acquisizione di apparecchiature per Multiplex-ELISA e Real-Time PCR.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Produzione di anticorpi monoclonali (coll. Roswell Park, NY); array tissutali (1500 coloncarcinomi, circa 200 tra carcinomi renali ed epatocarcinomi e relativi dati clinici; coll. Università di Basilea); organizzazione di una banca dei tessuti (coll. Ematologia Pediatrica, Chirurgia dei Trapianti, Università di Tor Vergata). Circa 100 campioni di cellule da pazienti affetti da Leucemia mieloide (coll. Unità dei Trapianti Allogeneici, Bethesda, NHLBI,NIH,USA). Selezione di parametri immunologici appropriati al successivo modello di studio in vitro del network del sistema immunitario nei trapianti e neoplasie (Clinical Neuropharm 2004 27:258-269; Neuroimmunomod 2005; 12:220-234; Trends in Cancer Res 2005 (in press), Transplant Immunol,2003,12(1), 49-61). Studio del polimorfismo HLA e MICA in popolazioni mediante SBT (Progetto bilat.Italia/Marocco; Tissue Antigens 2004,63:158-172; Hum Immunol. 66(8),931-936,2005); genotipi KIR (Genes and Immun,2005 suppl.1). Compatibilità allelica HLA donatore/ ricevente (attività di servizio, circa 300 analisi/anno) ed analisi di mHAg ed STR in trapianti di cellule staminali ematopoietiche. Accreditemento ASHI ed EFI.

Strumentazione

L'Istituto possiede le apparecchiature di base per l'impiego delle tecniche di biologia cellulare e molecolare ed un sequenziatore automatico con software dedicati. Presso la sede dell'Istituto è pertanto possibile effettuare lo studio di polimorfismi genici (HLA, MICA, KIR, analisi di microsatelliti, ecc.) e la definizione della compatibilità allelica HLA donatore/ricevente in trapianti di cellule staminali ematopoietiche. Il laboratorio di biologia cellulare dell'Istituto permette inoltre lo studio in vitro del network del sistema immunitario (colture cellulari, ELISA, western blot, immunoistochimica).

L'analisi di array tissutali sarà effettuata in collaborazione con l'Università di Basilea. Le analisi citofluorimetriche saranno effettuate presso il reparto di Ematologia Pediatrica dell'Università di Roma 'Tor Vergata'.

L'Istituto possiede inoltre strutture ed apparecchiature idonee a ricevere annualmente la certificazione di qualità (accreditamento) rilasciata da apposite società scientifiche (ASHI, EFI) per l'esecuzione e la refertazione clinica dell'analisi di tipizzazione HLA.

Tecniche di indagine

Array tissutali; produzione di anticorpi monoclonali; tecniche di immunoistochimica (anticorpo monoclonale WW6B7); citometria a flusso; colture e separazioni cellulari; sequence-based typing (SBT); dosaggi immunoenzimatici su siero, surnatanti di sangue intero e cellule dendritiche.

Tecnologie

Colture cellulari, separazioni cellulari e tecniche citofluorimetriche per lo studio di popolazioni cellulari da sangue periferico.

Sequenziamento genico per l'identificazione di polimorfismi genici HLA, HLA-correlati e non HLA; analisi di combinazioni alleliche ambigue; identificazione di nuovi polimorfismi.

Analisi qualitative e quantitative di proteine (dosaggi immunoenzimatici, Western blot, immunoistochimica).

Analisi dell'espressione genica mediante array tissutali.



Collaborazioni (partner e committenti)

Institute National d'Hygiene, Rabat (Marocco)
International Histocompatibility Workshop (<http://www.ihwg.org>)
Centro Regionale Immunoematologia, ASL L'Aquila
Clinica Pediatrica, Ospedale S.Salvatore, L'Aquila
Clinica Chirurgica, Università dell'Aquila
Chirurgia dei Trapianti, Università di Tor Vergata, Roma
Ematologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università di Tor Vergata, Roma
Dipartimento di Chirurgica e Patologia, Università di Basilea (Svizzera)
Dipartimento di Immunologia, Roswell Park Cancer Institute, Buffalo NY,(USA)
Allogeneic Stem Cell Transplantation, NHLBI, NIH, Bethesda, MD, (USA)
Centro Trapianti di Midollo Osseo (CTMO), Pescara
Department of Transfusion Medicine, Clinical Center, NIH, Bethesda, MD, (USA)

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Reperimento risorse finanziarie da soggetti esterni: proposte di convenzione Ispesl 2008, proposte di finanziamento a organizzazioni private come AIRC e Fondazioni, progetti europei, programmi di scambio di personale tra il CNR e lo Swiss National Fund.

Finalità

Obiettivi

Ci proponiamo di verificare a livello clinico le ipotesi descritte (Stato dell'arte) mediante lo studio fenotipico e genotipico di MICA e del network fisiopatologico del sistema immunitario, correlandoli con l'andamento clinico dei pazienti con NIS e analizzando i risultati ottenuti su soggetti di controllo e popolazioni. Pertanto, intendiamo dimostrare che 1) la sensibilità delle NIS all'immunosorveglianza NK dipende dalla espressione di specifici alleli MICA; 2) le possibili differenze nelle frequenze alleliche/aplotipiche di MICA in differenti popolazioni possono produrre differenti risposte cliniche in NIS ed in altre immunopatologie; 3) l'espressione di specifici alleli MICA influisce positivamente sul decorso clinico delle NIS mentre la presenza di MICAs influisce negativamente e l'alterazione dei meccanismi regolatori del CD30 può contribuire alla progressione; 4) la presenza di MICAs causa un'immunodeficienza NK che può essere superata mediante la rimozione di MICAs; 5) il ristabilimento dei meccanismi fisiologici del CD30 può essere prognosticamente favorevole nelle NIS e nei trapianti. Queste informazioni saranno utilizzate per migliorare monitoraggio e terapia delle NIS.

Risultati attesi nell'anno

Espansione dello studio (da 402 lesioni patologiche di carcinoma coloretale a 1350 lesioni per l'analisi del CD16) e della raccolta del materiale biologico. Validazione di alcuni dati preliminari che indicherebbero la possibilità di stratificare i pazienti a seconda della distribuzione del CD16 nell'ambito del microambiente tumorale come nel caso delle lesioni con doppia espressione, epitelio e infiltrato. Infatti, il gruppo di pazienti con lesioni epitelio colico ed infiltrato CD16 sembrerebbero avere un sopravvivenza a 12 anni di circa il 90%. Studio immunogenetico per l'analisi di polimorfismi di citochine implicate nell'attivazione CD16 e di polimorfismi (HLA non classici, molecola CD30) implicati nella risposta immune innata ed adattativa. Razionalizzazione dei risultati e selezione di parametri specifici per la formulazione e messa a punto di un modello sperimentale relativo al network immunopatologico in studio.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Istituzione di un data base e una banca di tessuti di pazienti affetti da NIS e relativi controlli. Trasferimento delle conoscenze ottenute in studi di bench to bedside che includono protocolli clinici sperimentali di monitoraggio o immunoterapia in pazienti affetti da NIS. Produzione di anticorpi monoclonali diretti contro ligandi delle molecole di attivazioni NK e relativi brevetti. Costituzione di database internazionali per l'impiego nel settore trapianti e HLA-malattie. Studi antropologici. Diagnosi/evoluzione di malattie HLA-correlate. Formulazione di reali indici clinici al fine di creare uno strumento pratico e non invasivo per il monitoraggio clinico e terapeutico nelle NIS.



Moduli

Modulo: Meccanismi biologici e fattori immunogenetici HLA-correlati coinvolti in immunopatologie.

Istituto esecutore: Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
320	22	5	23	370	13	40	49	N.D.	432

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
5	7

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	1	0	2

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Medicina molecolare



EMMA - Sviluppo internazionale Campus Monterotondo

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biologia cellulare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GLAUCO PASQUALE TOCCHINI VALENTINI

Elenco dei partecipanti

Armagno Arsenio	liv. VI	Di Livio Massimo	liv. V	Marazziti Daniela	liv. III
Butler Richard Hugh	II	Di Luzio Adalberto	VI	Matteoni Rafaele	II
Calandra Patrizia	III	Di Segni Gianfranco	II	Mattochia Emilio	I
Carnevale Annarita	VII	Ferrara Filomena	III	Raspa Marcello	III
Cimarelli Roberto	VII	Fruscoloni Paolo	II	Rauch Aline	III
Colibazzi Anna	VI	Gastaldi Serena	III	Rossi Nicoletta	III
Cuccurullo Teresa	VI	Golini Elisabetta	III	Scarabino Daniela	III
De Paolis Augusto	III	Iannone Silvana	VII	Scavizzi Ferdinando	III
Deidda Giancarlo	III	Mandillo Silvia	III	Vesce Assunta	IV
Di Franco Giuseppe	VII	Mannironi Cecilia	III	Zamboni Michela	III

Temi

Tematiche di ricerca

Identificazione di geni mutanti importanti dal punto di vista biomedico e produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica dei corrispondenti ceppi mutanti, quali nuovi modelli in vivo, applicabili in campo farmaceutico e diagnostico. Sviluppo di adeguati strumenti informatici e banche dati.

Importazione di ceppi mutanti ottenuti in altre Istituzioni scientifiche. Espansione in condizione sanitarie controllate (SPF) e crioconservazione dei ceppi mutanti e loro distribuzione alla comunità scientifica internazionale. Attività di formazione e

trasmissione delle conoscenze per creare un'ampia base di ricercatori e tecnici esperti.

Sviluppo ed applicazione di tecnologie originali (Archaeaexpress) per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio, senza modificazioni irreversibili del genoma, mediante espressione di riboendonucleasi di archeobatteri in grado di produrre specificamente il processamento di RNA bersaglio, coinvolti in patologie genetiche e multifattoriali umane.

Stato dell'arte

La commessa s'inquadra nelle attività di coordinamento e gestione da parte di IBC dell'infrastr. internaz. a rete EMMA (European Mouse Mutant Archive: sito web: WWW.EMMANET.ORG), creata dal CNR con sede centrale presso il Campus di Monterotondo, con la partecipazione delle maggiori Istit. scientifiche Europee (CNRS, MRC, Karolinska Inst., Gulbenkian Inst., GSF, EMBL-EBI, Wellcome Trust-Sanger Inst., ICS-IGBMC) ed il supporto dei Programmi Quadro UE, in collab. con gli altri membri fondatori della nuova Federation of Internat. Mouse REsources (FIMRE) e con le Istit. Internaz. presenti nel Campus di Monterotondo (EMBL, ICGB, The Jackson Lab., Univ. of California at Davis-MMRC, Harvard Medical School, Manitoba Inst. of Cell Biology).

Queste attività s'inquadrano nelle più avanzate ricerche nazionali ed internaz. per la produzione e caratterizz. di nuovi modelli mutanti, applicabili in campo farmaceutico e diagnostico, del Parkinsonismo e di altre malattie neurodegen. e per lo sviluppo ed applicazione di tecnologie originali (Archaeaexpress) per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio coinvolti in patologie genetiche multifattoriali

Azioni

Attività da svolgere

Identificazione di geni mutanti importanti dal punto di vista biomedico e produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica dei corrispondenti ceppi mutanti, quali nuovi modelli in vivo, applicabili in campo farmaceutico e diagnostico. Sviluppo di adeguati strumenti informatici e banche dati.

Importazione di ceppi mutanti ottenuti in altre Istituzioni scientifiche. Espansione in condizione sanitarie controllate (SPF) e crioconservazione dei ceppi mutanti e loro distribuzione alla comunità scientifica



internazionale. Attività di formazione e trasmissione delle conoscenze per creare un'ampia base di ricercatori e tecnici esperti.

Sviluppo ed applicazione di tecnologie originali (Archaeaexpress) per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio, senza modificazioni irreversibili del genoma, mediante espressione di riboendonucleasi di archeobatteri in grado di produrre specificamente il processamento di RNA bersaglio, coinvolti in patologie genetiche e multifattoriali umane.

Punti critici e azioni da svolgere

La commessa richiede lo sviluppo costante delle attività di coord. e gestione da parte di IBC dell'infrastrut. internaz. EMMA, creata dal CNR presso il Campus di Monterotondo, in collab. con la outstation EMBL e le maggiori Istituzioni Internaz. di ricerca biomedica ed il sostegno dei Prog. Quadro UE. Si dovrà inoltre espandere, in collab. con i partner internaz. del Campus di Monterotondo, la Clinica del Topo, con sviluppo di nuovi moduli per analisi morfologiche, clinico-patologiche, fisiologiche, etc., e relative banche dati, in coordinamento con le analoghe iniziative internaz. selezionate dalla ESFRI Roadmap del 7 PQ UE, ed in partic. il progetto INFRAFRONTIER, articolato in ARCHIVEFRONTIER e PHENOMEFRONTIER.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Competenze d'eccellenza per:

Identificazione di geni mutanti importanti dal punto di vista biomedico e produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica dei corrispondenti ceppi mutanti, quali nuovi modelli in vivo, applicabili in campo farmaceutico e diagnostico. Sviluppo di adeguati strumenti informatici e banche dati.

Importazione di ceppi mutanti ottenuti in altre Istituzioni scientifiche. Espansione in condizione sanitarie controllate (SPF) e crioconservazione dei ceppi mutanti e loro distribuzione alla comunità scientifica internazionale. Attività di formazione e trasmissione delle conoscenze per creare un'ampia base di ricercatori e tecnici esperti.

Sviluppo ed applicazione di tecnologie originali (Archaeaexpress) per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio, senza modificazioni irreversibili del genoma, mediante espressione di riboendonucleasi di archeobatteri in grado di produrre specificamente il processamento di RNA bersaglio, coinvolti in patologie genetiche e multifattoriali umane.

Strumentazione

L'infrastruttura internazionale a rete EMMA, creata e coordinata dal CNR con il supporto dei Programmi Quadro UE, è la principale infrastruttura Europea di questo tipo e l'unica in Italia a utilizzare strumentazione e metodologie specialistiche per il completo svolgimento 'in-house' delle attività di:

Identificazione di geni mutanti importanti dal punto di vista biomedico e produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica dei corrispondenti ceppi mutanti, quali nuovi modelli in vivo, applicabili in campo farmaceutico e diagnostico. Sviluppo di adeguati strumenti informatici e banche dati.

Importazione di ceppi mutanti ottenuti in altre Istituzioni scientifiche. Espansione in condizione sanitarie controllate (SPF) e crioconservazione dei ceppi mutanti e loro distribuzione alla comunità scientifica internazionale. Attività di formazione e trasmissione delle conoscenze per creare un'ampia base di ricercatori e tecnici esperti.

Sviluppo ed applicazione di tecnologie originali (Archaeaexpress) per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio, senza modificazioni irreversibili del genoma, mediante espressione di riboendonucleasi di archeobatteri

Tecniche di indagine

Tecniche d'indagine specialistiche per:

Identificazione di geni mutanti importanti dal punto di vista biomedico e produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica dei corrispondenti ceppi mutanti, quali nuovi modelli in vivo, applicabili in campo farmaceutico e diagnostico. Sviluppo di adeguati strumenti informatici e banche dati.

Importazione di ceppi mutanti ottenuti in altre Istituzioni scientifiche. Espansione in condizione sanitarie controllate (SPF) e crioconservazione dei ceppi mutanti e loro distribuzione alla comunità scientifica internazionale. Attività di formazione e trasmissione delle conoscenze per creare un'ampia base di ricercatori e tecnici esperti.

Sviluppo ed applicazione di tecnologie originali (Archaeaexpress) per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio, senza modificazioni irreversibili del genoma, mediante espressione di riboendonucleasi di archeobatteri in grado di produrre specificamente il processamento di RNA bersaglio, coinvolti in patologie genetiche e multifattoriali umane.



Tecnologie

Tecnologie specialistiche per:

Identificazione di geni mutanti importanti dal punto di vista biomedico e produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica dei

corrispondenti ceppi mutanti, quali nuovi modelli in vivo, applicabili in campo farmaceutico e diagnostico. Sviluppo di adeguati strumenti informatici e banche dati.

Importazione di ceppi mutanti ottenuti in altre Istituzioni scientifiche. Espansione in condizione sanitarie controllate (SPF) e crioconservazione

dei ceppi mutanti e loro distribuzione alla comunità scientifica internazionale. Attività di formazione e trasmissione delle conoscenze per creare un'ampia base di ricercatori e tecnici esperti.

Sviluppo ed applicazione di

tecnologie originali (Archaeaexpress) per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio, senza modificazioni irreversibili del genoma, mediante espressione di

riboendonucleasi di archeobatteri in grado di produrre specificamente il processamento di RNA bersaglio, coinvolti in patologie genetiche e multifattoriali umane.

Collaborazioni (partner e committenti)

Coordinamento da parte di IBC e gestione della infrastruttura in rete e banca dati EMMA con la collab. delle maggiori Istituzioni Scientifiche Europee (CNRS, MRC, Karolinska Inst.,

Gulbenkian Inst., GSF, EMBL- EBI) ed il supporto dei Programmi Quadro UE.

Attività di ricerca avanzata nel campo della genetica e della

genomica funzionale del topo e della medicina molecolare in collaborazione con gli altri membri

fondatori della nuova Federation of International Mouse resources (FIMRE) e con le Istituzioni

Internazionali presenti nel Campus di Monterotondo (EMBL, ICGEB, The Jackson Laboratory,

University of California at Davis-MMRC, Harvard Medical School, Manitoba Inst. of Cell Biology).

Svolgimento di corsi di formazione e workshops

specialistici con docenti internazionali.

Partecipaz., in collab. con le principali Istituzioni internazionali, ai Networks of Excellence ed Azioni del 6o PQ UE in corso di svolgimento (EURASNET, MUGEN, EUCOMM, PRIME), in avvio nel 2007 (EUMODIC, CASIMIR) ed in corso di preparazione per il 7o PQ.

Partecipaz., in collab. con Istituzioni nazionali ed internazionali, ai vari progetti finanziati da MUR, Min. Sanita' ed altri Enti nazionali, in svolgimento (tra cui il progetto FIRB Internaz.-G. Armenise Harvard Found. 2005 'Approcci integrati di 'gene-targeting'', coordinato da questo Istituto) ed in corso di preparazione.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Lo sviluppo costante delle attività di coordinamento e gestione da parte di IBC

dell'infrastr. internaz. a rete EMMA, creata dal CNR con sede centrale presso il Campus di Monterotondo, e l'espansione della Clinica del Topo permetteranno la partecipazione a nuovi progetti e Consorzi internaz. e nazionali, al fine di ottenere ulteriori finanziamenti nell'ambito del nuovo Programma Infrastrutture e della ESFRI Roadmap del 7o PQ UE e di analoghi programmi nazionali (progetto INFRAFRONTIER).

Sara' sviluppata la partecipaz., in collab. con le principali Istit. internaz., a Consorzi e Reti d'Eccell. ed Azioni del 6o PQ UE già in svolgimento (EURASNET, MUGEN, EUCOMM, PRIME), avviati nel 2007 (EUMODIC, CASIMIR) ed in corso di preparazione per il 7o PQ, al fine di ottenere ulteriori finanziamenti UE.

Sara' sviluppata la partecipaz., in collab. con Istit. nazionali ed internaz., ai vari progetti finanziati da MiUR, Min. Sanita' ed altri Enti nazionali, in svolgimento (tra cui il progetto FIRB Internaz.-G. Armenise Harvard Found. 2005 'Approcci integrati di 'gene-targeting'', coordinato da questo Istituto) ed in corso di preparazione, al fine di ottenere ulteriori finanziamenti.



Finalità

Obiettivi

Identificazione di geni mutanti importanti dal punto di vista biomedico e produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica dei corrispondenti ceppi mutanti, quali nuovi modelli in vivo, applicabili in campo farmaceutico e diagnostico.

Sviluppo, applicazione e trasferimento di tecnologie e competenze specialistiche nel campo della produzione ed allevamento sterile (SPF), crioconservazione e distribuzione di ceppi mutanti di topo e relative banche dati e della progettazione, installazione e gestione di impianti innovativi per stabulazione SPF e crioconservazione di ceppi muranti di topo. Attività di formazione e trasmissione delle conoscenze per creare un'ampia base di ricercatori e tecnici esperti.

Sviluppo ed applicazione di tecnologie originali (Archaeaexpress) per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio, senza modificazioni irreversibili del genoma, mediante espressione di ribonucleasi di archeobatteri in grado di produrre specificamente il processamento di RNA bersaglio, coinvolti in patologie genetiche e multifattoriali umane.

Risultati attesi nell'anno

Identificazione di geni mutanti importanti dal punto di vista biomedico e produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica dei corrispondenti ceppi mutanti, quali nuovi modelli in vivo, applicabili in campo farmaceutico e diagnostico.

Sviluppo, applicazione e trasferimento di tecnologie e competenze specialistiche nel campo della produzione ed allevamento sterile (SPF), crioconservazione e distribuzione di ceppi mutanti di topo e relative banche dati e della progettazione, installazione e gestione di impianti innovativi per stabulazione SPF e crioconservazione di ceppi muranti di topo. Attività di formazione e trasmissione delle conoscenze per creare un'ampia base di ricercatori e tecnici esperti.

Sviluppo ed applicazione di tecnologie innovative per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio, coinvolti in patologie genetiche e multifattoriali umane, senza modificazioni irreversibili del genoma.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Le nuove tecnologie per la crioconservazione, analisi e distribuzione di modelli mutanti di patologie umane, per applicazioni innovative in campo farmaceutico, diagnostico e della medicina molecolare.

La formazione e trasmissione delle conoscenze innovative in questo settore permetterà la creazione di un'ampia base di ricercatori e tecnici esperti.

Le nuove tecnologie per produzione e caratterizz. di nuovi modelli mutanti e per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio, potranno essere utilizzate per lo sviluppo di nuovi sistemi di analisi e modificazione in vivo ed in vitro di trascritti genici, coinvolti in patologie genetiche e multifattoriali umane, senza modificazioni irreversibili del genoma.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

L'infrastruttura in rete EMMA è l'unica del genere in Europa e permette la conservazione, analisi e distribuzione di modelli mutanti di patologie umane di massimo impatto socio-economico ed è quindi indispensabile per l'applicazione di tali mutanti nei settori più innovativi della farmaceutica, diagnostica e della medicina molecolare. La rete EMMA prevede la produzione, analisi, crioconservazione e distribuzione di oltre 200 nuovi ceppi mutanti/anno che costituiscono nuovi modelli ad hoc per studi approfonditi nelle seguenti direzioni: malattie neurodegenerative (sindrome di Parkinson, etc.), disordini del sistema nervoso sensorio e motorio, anemia, ematopoiesi, autoimmunità, immunodeficienza, cancro, malattie cardiovascolari, etc. Lo sviluppo ed applicazione di tecnologie innovative per la produzione e caratterizz. di nuovi modelli mutanti e per la modificazione inducibile in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio, senza modificazioni irreversibili del genoma, potranno avere importanti ricadute nel campo della diagnosi e terapia molecolare di patologie genetiche e multifattoriali umane.

Moduli

Modulo:

EMMA - Sviluppo internazionale Campus Monterotondo

Istituto esecutore:

Istituto di biologia cellulare

Luogo di svolgimento attività:

Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
1.505	750	1.029	517	3.801	1.225	3.004	434	N.D.	5.460

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
20	30

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	2	0	1	0	1	1	5

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
4	12	0	16

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Genomica e proteomica clinica funzionale

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	CECILIA GELFI

Elenco dei partecipanti

Aquino Luisa	liv. VII	Descalzi Fiorella	liv. II	Ripamonti Marilena	liv. V
Bonaldi Lorena	VI	Gelfi Cecilia	II	Vezzoli Alessandra	III
Castoldi Clara	VII	Manfredi Giacomo	VII		

Temi

Tematiche di ricerca

La commessa integra le linee presenti con quelle di chimica delle proteine e scienze separative. Il tema centrale è la caratterizzazione molecolare del muscolo scheletrico come potenziale fonte di biomarcatori diagnostici e prognostici per lo studio dei fenomeni degenerativi sia in condizioni fisiologiche (invecchiamento), parafisiologiche che patologiche quali, ALS, Parkinson, patologie mitocondriali. Il gruppo è leader a livello nazionale ed internazionale per gli studi di espressione proteica con tecnologie separative differenziali e analisi d'immagine che costituiscono il cuore della proteomica con indirizzo clinico diagnostico. Tali competenze si integrano con gli studi PET in un progetto di più ampio respiro che prevede la correlazione tra dati di imaging in vivo con dati da analisi differenziale proteica in tumori. Saranno inoltre individuati i meccanismi molecolari che intervengono a livello cellulare dopo trattamento con radiazioni ionizzanti di cellule tumorali.

Stato dell'arte

Sono stati catalogati una serie di marcatori significativi che correlano la variazione di espressione proteica con la degenerazione tissutale e la compromissione della funzione. Sono stati effettuati studi comparativi su muscolo invecchiato e nervo sciatico e individuati marcatori comuni di degenerazione. Sono operative tutte le metodologie d'indagine necessarie per affrontare uno studio proteomico differenziale clinico sia su tessuto muscolare che su fluidi biologici. Per la parte relativa allo sviluppo di nuove metodologie diagnostiche nei tumori: sono stati definiti 5 marcatori differenziali di tumore alla mammella metastatico, i marcatori sono stati validati su 250 pazienti con metodi immunocitochimici classici. Sono inoltre in fase di set up tutte le metodologie di caratterizzazione fenotipica con indagine trascrittomica per il tumore alla mammella. Il progetto radiobiologia ha operato il set up di irradiazione cellulare con dosi ripetute di uguale intensità; dopo ciascuna dose la cellule sono state raccolte e analizzate dopo estrazione proteica mediante elettroforesi bidimensionale (2DE) con tecnologia DIGE.

Azioni

Attività da svolgere

Nuovi progetti verranno affrontati nell'anno 2008 riguardanti: studi degli effetti dell'ipossia cronica. Lo scopo è definire le linee di segnale attivate in ipossia in questi tessuti e stabilire i gradi di omologia con quanto osservato nel tessuto nervoso. Gli studi di proteomica differenziale con tecnologia DIGE e, nel plasma, con cromatografia multidimensionale accoppiata alla spettrometria di massa. L'attenzione sarà spostata fortemente sugli studi clinico diagnostici riguardanti cancro alla mammella, prostata e polmone e sull'identificazione di profili proteomici sia serologici che tissutali predittivi di malattia o indirizzati al follow up e stadiazione. Parallelamente sugli stessi campioni verrà condotto uno studio per la determinazione dell'espressione di alcuni geni di interesse mediante Real-time PCR. Inoltre verrà analizzata con gli stessi approcci, trascrittomico e proteomico la linea cellulare MCF10A trattata con le stesse modalità e dosi di radiazioni. I dati di trascrizione genica e di proteomica verranno integrati per comprendere i meccanismi molecolari coinvolti.

Punti critici e azioni da svolgere

I punti critici sono il reperimento di masse salariali adeguate per l'attivazione di un contratto da ricercatore a tempo determinato o indeterminato per almeno due persone, inoltre sarà necessario implementare la



strumentazione che si rivela obsoleta per gli obiettivi che ci prefiggiamo, soprattutto se si intendono conseguire risultati brevettabili di esclusiva proprietà dell'ente.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Il gruppo è leader a livello nazionale e internazionale nella elettroforesi bidimensionale differenziale fluorescente (2D-Dige). A questa tecnica d'indagine sofisticata è accoppiata un'analisi d'immagine che prevede l'uso del software oggi più avanzato integrato con un modulo che permette la clusterizzazione dei soggetti analizzati, elemento chiave della proteomica sia fisiologica che clinica. Il gruppo ha notevole esperienza in tutte le metodologie separative che sono il cuore degli studi proteomici, si avvale inoltre di implementazione importante di expertise nell'identificazione sia di proteine che delle loro modificazioni post-traduzionali con spettrometria di massa. Le tecniche separative liquido-liquido saranno potenziate per aumentare il numero di proteine differenzialmente riconosciute nei vari tessuti. Il gruppo è riconosciuto internazionalmente come leader nell'aver partecipato attivamente allo sviluppo di nuove metodologie per la ricerca di mutazioni puntiformi e quantizzazione di RNA messaggeri, pertanto utilizzerà l'expertise per lo sviluppo di piattaforme specifiche di trascrittomica da integrare alle analisi proteomiche.

Strumentazione

Le risorse strumentali disponibili sono: celle elettroforetiche per separazioni mono e bidimensionali, un laser scanner per acquisizione di immagini, sistema multicromatografico, interfacciato ad uno spettrometro di massa HTLC ULTRA Bruker.

Per programmi di analisi d'immagine, centrifughe, spettrofotometri, microseparatori per prefrazionamento, elettroforesi capillari, spettrometro Maldi Tof, il gruppo si avvale della strumentazione presente presso il Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche inserito nel Polo LITA dove ha sede l'Istituto.

Tecniche di indagine

Le tecniche separative elettroforetiche rappresentano la peculiarità del gruppo e la tecnica oggi d'avanguardia è rappresentata dalla elettroforesi bidimensionale differenziale fluorescente (2D DIGE). A questa tecnica d'indagine sofisticata è accoppiata un'analisi d'immagine che prevede l'uso del software oggi più avanzato integrato con un modulo che permette la clusterizzazione dei soggetti analizzati, elemento chiave della proteomica sia fisiologica che clinica. Il gruppo ha esperienza in tutte le metodologie separative che sono il cuore degli studi proteomici, si avvale inoltre di implementazione importante di expertise nell'identificazione sia di proteine che delle loro modificazioni post-traduzionali con spettrometria di massa. Le tecniche separative liquido-liquido saranno potenziate per aumentare il n. di proteine differenzialmente riconosciute nei tessuti.

Saranno sviluppate piattaforme di trascrittomica per integrare le informazioni proteomiche tali da aumentare la possibilità diagnostica.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Cattedra di Biochimica Clinica, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università di Milano, Polo LITA, Segrate (MI)

Cattedra di Fisiologia, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche Polo LITA, Segrate (MI).

Cattedra di Biochimica, Dipartimento di Odontoiatria, Ospedale S. Paolo, Milano.

Cattedra di Neurologia, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Milano.

EvK2 CNR, Dipartimento di Scienze della Terra

Istituto Neurologico, C. Besta, Milano

CRIBI, Università di Padova.

Dipartimento di Reumatologia Imperial College of London, Londra (U.K.)

Department of Medicine, UCSD, La Jolla, CA

Institute of Human Health and Performance, University College London, Londra (U.K.)

Department of Cardiology, Division of Medicine-UCSD, La Jolla, CA

II. Med. Klinik, Klinikum rechts der Isar TU München, Germany

Istituto Scientifico H S. Raffaele di Milano.

Università degli Studi di Milano-Bicocca.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Progetti Ministero della salute

Progetti Mur

Progetti Interdipartimentali

Progetto AIRC



Finalità

Obiettivi

L'identificazione dei determinanti molecolari legati alla perdita di forza nell'invecchiamento, la definizione delle alterazioni in pazienti miopatici, lo studio dei processi neurodegenerativi del muscolo scheletrico in pazienti SLA e SM, l'identificazione dei marcatori fisiologici di adattamento all'ipossia, lo studio differenziale di tessuto tumorale umano e la possibile correlazione con i dati PET sono i principali obiettivi che ci siamo posti. Verranno sfruttate le competenze maturate nei campi delle scienze separative e della biochimica classica e della biologia molecolare applicata alla diagnostica. L'obiettivo in campo radioterapico sarà quello di individuare i determinanti molecolari correlati alla dose di radiazioni ionizzanti che permettano un'alta efficienza nella distruzione di cellule tumorali e un minimo danno per le cellule non tumorali.

Risultati attesi nell'anno

Definizione delle mappe differenziali degli organi nei ratti sottoposti ad ipossia e profili serologici. Saranno disponibili i risultati riguardanti i profili proteomico-serologici su pool di pazienti a diversi valori di PSA. Saranno disponibili un set di marcatori predittivi di metastatizzazione del tumore alla mammella, saranno disponibili marcatori di vie metaboliche preferenziali per lo sviluppo di nuovi traccianti PET o per l'uso specifico di quelli già esistenti.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Identificazione di biomarcatori per diagnostica classica. Costruzione di macroarrays diagnostici.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

I risultati avranno ricadute sulla salute in termini di prevenzione e cura.

Moduli

Modulo: Genomica e proteomica per la ricerca di biomarcatori in malattie neurodegenerative e nei tumori

Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Studio proteomico dei meccanismi molecolari cellulari implicati nella risposta alla radioterapia

Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
103	31	0	0	139	6	37	23	N.D.	173

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
1	3

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
2	4	0	2	0	0	0	0	0	8

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	0	0	1

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Malattie genetiche dovute a difetti nella riparazione del DNA che predispongono ai tumori. Analisi genetica funzionale dei fattori importanti per l'integrità del genoma.

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MIRIA STEFANINI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bagarotti Cristina	VII	Lombardi Gloria	V	Ricotti Roberta	VI
Bianchi Anna Agata	VIII	Lussignoli Stefano	III	Spairani Mario	VII
Bione Silvia	III	Mondello Chiara	II	Stefanini Miria	I
Botta Elena	III	Montana Villamizar Cecilia	IX	Tavarne Daniela	VII
Capella Paolo	VII	Nardo Tiziana	V	Toniolo Daniela	I
Gallo Balma Maria Fede	V	Pedrini Maria Antonia	I		

Temi

Tematiche di ricerca

Definizione della relazione genotipo-fenotipo in pazienti con difetti nel NER e studio dei relativi pathways alterati. Studio di geni differenzialmente espressi durante la trasformazione neoplastica e di meccanismi di instabilità genomica. Identificazione di varianti alleliche in regioni genomiche contenenti geni candidati per patologie del sistema riproduttivo femminile.

Stato dell'arte

L'integrità del genoma è uno dei campi più affascinanti della ricerca medica e biologica. È ben nota la correlazione tra danno al DNA e predisposizione allo sviluppo di tumori, invecchiamento e processi degenerativi, così come la comparsa di diverse malattie ereditarie è riconducibile ad alterazioni nei sistemi deputati al controllo e al mantenimento dell'integrità del genoma. Notevole interesse si sta sviluppando su queste tematiche per le ricadute che tali studi hanno non solo per la patologia clinica ma anche per la salute generale.

Azioni

Attività da svolgere

- 1) Caratterizzazione genetica e molecolare di pazienti con difetti in funzioni coinvolte nella riparazione.
- 2) Analisi molecolare e funzionale dei pathways la cui alterazione è responsabile di predisposizione allo sviluppo di tumori, anomalie dello sviluppo e del differenziamento e invecchiamento precoce.
- 3) Proseguirà lo studio dei pathway differenzialmente espressi in relazione alla progressione neoplastica, con particolare riguardo a quelli coinvolti nelle interazioni cellula-cellula e cellule-matrice. Proseguirà lo studio di fattori coinvolti nel mantenimento della lunghezza dei telomeri.
- 4) Basi genetiche della Premature Ovarian Failure e delle disfunzioni ovariche legate al cromosoma X.

Punti critici e azioni da svolgere

Nel laboratorio esistono tutte le competenze necessarie per lo svolgimento dei vari aspetti su cui è articolata la ricerca. Tuttavia perdurano le difficoltà già segnalate nel precedente piano di gestione, legate essenzialmente alla limitata disponibilità di strumentazione per l'applicazione di nuove tecnologie e alla mancanza di nuovo personale sia ricercatore che tecnico.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Lo svolgimento della ricerca richiede competenze di biologia molecolare e cellulare, genetica molecolare, citogenetica, biochimica, statistica e bioinformatica. Tali competenze sono disponibili nel gruppo e vengono continuamente integrate grazie all'attivo scambio di informazioni, materiale, nuove tecnologie con i gruppi di ricerca che operano in ambito nazionale ed internazionale con cui sono in corso collaborazioni formalizzate in alcuni casi da progetti finanziati da fonti esterne.

Strumentazione

Il laboratorio è dotato di un'adeguata strumentazione per l'allestimento, il mantenimento e la propagazione di colture cellulari, per la purificazione, la manipolazione e l'analisi di acidi nucleici e per l'analisi elettroforetica



di proteine. Sono disponibili: -microscopi a luce diretta, a fluorescenza e confocale e relativi software per il processamento digitalizzato delle immagini, -un sistema di videomicroscopia in campo chiaro e in fluorescenza per l'analisi dinamica di marcatori molecolari in cellule vive, -un microiniettore manuale per cellule somatiche, -un sistema combinato chimico-fisico per ottenere alte efficienze di trasfezione in colture primarie e -un fluorimetro con iniettore per l'analisi dell'espressione genica e dei promotori, acquistato nel 2007 utilizzando finanziamenti esterni. Il laboratorio è dotato di scanner a laser per l'analisi qualitativa e quantitativa di immagini autoradiografiche e di fluorescenza (PhosphorImager e Typhoon) e di una camera CCD raffreddata per l'acquisizione di immagini chemiluminescenti (Chemidoc XRS). Per mantenere competitiva la ricerca, sarà necessario acquisire nuova strumentazione come dettagliato di seguito. Sono utilizzate tecniche

Tecniche di indagine

Sono utilizzate tecniche consolidate di analisi cellulare, genetica e molecolare in cellule umane e di roditori, e nuovi approcci biochimici, molecolari, di microiniezione di proteine e DNA e di in vivo imaging. Sono stati ottimizzati protocolli per l'isolamento biomagnetico di cellule corrette per il difetto genetico e allestite le procedure basate su clonaggio di cDNA con tecnologia Gateway, RNA interference e Real Time PCR.

Indubbi vantaggi alla ricerca sono venuti dalla recente acquisizione del Nucleofector che permette di transfettare efficientemente sistemi cellulari caratterizzati da bassa efficienza di trasfezione evitando l'uso di vettori retrovirali, del Chemi Doc XRS per l'acquisizione digitalizzata di immagini in chemiluminescenza e fluorescenza e del GloMax per l'analisi dell'espressione genica e dei promotori.

Sarà necessario integrare il microscopio a fluorescenza con la dotazione di altri obiettivi, di motorizzazioni sugli assi XY e sulla ruota porta filtri e di software per l'analisi morfometrica e citofluorimetrica delle immagini. Infine si rende necessaria la dotazione di un termociclatore Real Time.

Tecnologie

Modelli di intervento delle proteine nella riparazione per escisione di nucleotidi e nella trascrizione.

Complementazione delle funzioni difettive in malattie ereditarie caratterizzate da predisposizione allo sviluppo di tumori, anomalie dello sviluppo fisico e mentale ed invecchiamento precoce.

Modelli cellulari per la trasformazione cellulare



Collaborazioni (partner e committenti)

Sono previste collaborazioni con gruppi di ricerca che operano sia in Italia che all'estero. La collaborazione è in alcuni casi formalizzata da progetti congiunti finanziati da istituzioni italiane pubbliche e private e dalla Comunità Europea.

PARTNER

Dip Genetica e Microbiol, Univ Pavia
Dip Scienze Biomol e Biotecnol, Univ Milano,
Ist Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano
Fondo Edo Tempia per la lotta contro i tumori, Biella
ISS, Roma
IDI, Roma
IST, Genova
Ospedale Generale di Treviso Anatomia Patologica
Istituto Regina Elena per la Ricerca sul Cancro, Roma; Laboratorio di chemioterapia sperimentale Genome
Damage and Stability Centre, Sussex Univ, UK
Erasmus University Medical Center, Rotterdam
Institut Gustave Roussy, CNRS, Villejuif, Francia
IGBMC, CNRS/INSERM, Strasbourg, Francia
Ecole Normale Supérieure de Lyon, Francia

ATTUALI COMMITTENTI

FONDAZIONE CARIPLO

- 1) Controllo Genetico ed Epigenetico della Stabilità del Genoma, Progetto Nobel
- 2) Genomica della progressione tumorale in un sistema cellulare modello, contratto 2006-073

COMUNITÀ EUROPEA

- 1) Rare genetic skin diseases, 6 FP, LSHM-CT-2005-512117

MINISTERO DELL'ISTRUZIONE, DELL'UNIVERSITÀ E DELLA RICERCA

- 1) In vitro and in vivo models to investigate the molecular mechanisms of oxidative DNA damage and repair, Progetti di cooperazione scientifica e tecnologica recepiti negli accordi Italia-USA, RBIN042YJ7
- 2) Nuovi sistemi cellulari per lo studio della riparazione delle rotture a doppia elica del DNA in cellule di mammifero, RBAU01ZB78

MINISTERO SANITÀ

Genetic, molecular and functional characterization of Cockayne syndrome, Programma di collaborazione Italia-USA su Malattie rare

TELETHON

Dissecting the genetic basis and molecular mechanisms of Premature Ovarian Failure (POF)

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA SUL CANCRO

DNA repair defective disorders

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Continueremo a valutare ogni nuova possibilità di ottenere ulteriori finanziamenti presentando le relative proposte di ricerca ad enti pubblici e privati.

Finalità

Obiettivi

Definizione della relazione tra difetti nella riparazione del DNA e nella trascrizione. Definizione del ruolo di alcuni fattori coinvolti nel mantenimento della stabilità del genoma in tappe cruciali della carcinogenesi, dello sviluppo e del differenziamento.

Definizione della base genetica di patologie ovariche.

Risultati attesi nell'anno

La ricerca in corso fornirà ulteriori informazioni sulle funzioni alterate in malattie ereditarie con instabilità genomica, sui meccanismi che portano alla trasformazione neoplastica. Saranno inoltre chiarite le basi genetiche e i meccanismi molecolari della fertilità femminile.



Potenziale impiego

- per processi produttivi

Ceppi e linee cellulari difettive in specifiche funzioni coinvolte nella stabilità del genoma.

Vettori per l'espressione di geni-malattia.

Protocolli diagnostici.

Saggi per l'individuazione di portatori sani di geni-malattia.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Prevenzione e diagnosi di malattie ereditarie.

Identificazione di nuovi geni-malattia.

Identificazione di bersagli molecolari per la terapia dei tumori.

Nuovi approcci per la produzione di proteine ricombinanti di interesse terapeutico.

Identificazione di strategie per migliorare l'efficacia delle terapie antitumorali.

Moduli

Modulo: Malattie genetiche dovute a difetti nella riparazione del DNA che predispongono ai tumori. Analisi genetica funzionale dei fattori importanti per l'integrità del genoma.

Istituto esecutore: Istituto di genetica molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
618	0	307	0	925	99	406	58	N.D.	1.082

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
6	10

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	5	0	5

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Cromosomi artificiali per terapia genica. Studi sulla replicazione del DNA in cellule umane ; controllo del ciclo cellulare e della proliferazione.

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	SILVANO RIVA

Elenco dei partecipanti

Arena Domenico	liv. VI	Lombardi Gloria	liv. V	Scovassi Anna	liv. I
Bagarotti Cristina	VII	Lussignoli Stefano	III	Spairani Mario	VII
Bianchi Anna Agata	VIII	Montana Villamizar Cecilia	IX	Tavarne Daniela	VII
Capella Paolo	VII	Montecucco Alessandra	II	Tocchini Valentini Giuseppe	III
Gallo Balma Maria Fede	V	Peverali Antonio Fiorenzo	III	Domenico	

Temi

Tematiche di ricerca

- 1) Costruzione di 'cassette' replicative;
- 2) Costruzione di vettori di espressione amplificabili e/o integrabili;
- 3) Introduzione dei vettori in cellule umane e produzione e purificazione dei fattori prodotti;
- 4) Analisi delle modificazioni delle 'fabbriche replicative' in risposta a diversi tipi di danni sul DNA in cellule normali ed in linee cellulari stabilizzate da pazienti affetti da sindromi con predisposizione al cancro caratterizzate da difetti nei sistemi di controllo del ciclo.
- 5) Sviluppo di strategie per aumentare l'efficacia di terapie antitumorali mediante l'attivazione di apoptosi.
- 6) Identificazione di molecole con potenziale attività antitumorale.

Stato dell'arte

I cromosomi artificiali sono considerati un possibile strumento di terapia genica. Inoltre essi, insieme a vettori integrabili contenenti origini di replicazione, sono promettenti strumenti per la produzione in ambiente fisiologico di proteine e enzimi terapeutici. Lo sviluppo di queste molecole va necessariamente in parallelo con lo studio dei meccanismi di replicazione del DNA in particolare il ruolo delle strutture subnucleari che sottendono alla replicazione. Infatti è emerso che l'organizzazione funzionale del nucleo durante la replicazione del DNA è controllata dai sistemi di sorveglianza del ciclo cellulare (checkpoints) che monitorano direttamente le 'fabbriche replicative'. E' quindi fondamentale integrare lo studio delle sequenze richieste per ottenere cromosomi artificiali e/o vettori di integrazione efficienti, con l'organizzazione funzionale del nucleo in fase S e con il controllo del ciclo cellulare. I meccanismi che regolano la proliferazione cellulare sono rilevanti anche per comprendere gli effetti di sostanze di interesse in campo oncologico. L'efficacia della terapia antitumorale è spesso correlata all'induzione di morte di tipo apoptotico.

Azioni

Attività da svolgere

Costruzione di cloni cellulari mediante ricombinazione sito-specifica 1) cloni contenenti mutazioni della LamB2 ectopica per analizzare i siti di legame per proteine del complesso pre-replicative o per proteine in grado di reclutare enzimi coinvolti nelle modificazioni post-traduzionali degli istoni per verificare se l'attività dell'origine è influenzata da marcatori epigenetici; 2) per esprimere proteine di interesse biotecnologico. Proseguirà l'analisi proteomica e lo studio del danno endogeno in tre cloni indipendenti che esprimono il mutante fosfomimetico della DNA ligasi I. Mediante 2D gel elettroforesi accoppiata alla spettrometria di massa abbiamo già ottenuto una lista di 50 proteine espresse in modo differenziale nei tre cloni. I cloni che esprimono il mutante Lig-4D hanno ridotta capacità di aderire alla piastra. Intendiamo analizzare i marcatori della morfologia e adesione cellulare nell'ipotesi che la mutazione possa indurre una transizione morfologica delle cellule mesenchimali.

3) Screening di composti in grado di inibire la proliferazione e di potenziare la risposta apoptotica di cellule tumorali. Analisi della poli(ADP-ribosilazione) ai telomeri.



Punti critici e azioni da svolgere

1) Verifica della capacità replicativa, della stabilità genetica e dell'espressione genica e della corretta segregazione mitotica dei costrutti. 2) Validazione dei dati di proteomica 3) Messa a punto di protocolli rapidi e riproducibili per lo screening di un grande numero di sostanze rispetto al loro effetto su proliferazione e morte.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Nel laboratorio sono disponibili competenze adeguate allo svolgimento della ricerca che spaziano dalla biologia molecolare e cellulare, alla genetica molecolare, alla citogenetica, alla biochimica e alla bioinformatica. Esse sono continuamente sviluppate e integrate grazie al costante apporto di nuove metodologie e scambio di informazioni tra i componenti afferenti all'Istituto o ai gruppi nazionali ed internazionali con i quali è attiva una proficua collaborazione scientifica.

Strumentazione

Nel laboratorio sono disponibili le apparecchiature, la strumentazione e i reagenti per le colture cellulari e per tutte le fasi di manipolazione del DNA ricombinante. Il laboratorio è dotato di scanner a laser per l'analisi qualitativa e quantitativa di immagini autoradiografiche e di fluorescenza (PhosphorImager), e di una camera CCD raffreddata per l'acquisizione di immagini chemiluminescenti. È disponibile inoltre un microscopio invertito motorizzato sull'asse Z e accessoriatizzato di camera CCD raffreddata per l'acquisizione di microfotografie a fluorescenza e a contrasto di fase. Questo sistema è inoltre dotato di dispositivi di termostatazione e condizionamento del mezzo di coltura per videomicroscopia e di software adeguati per il processamento e deconvoluzione delle immagini. Il microscopio andrebbe potenziato con la dotazione di altri obbiettivi, di motorizzazioni sugli assi XY e sulla ruota porta filtri e di software per l'analisi morfometrica e citofluorimetrica delle immagini. Infine sono presenti termociclatori tradizionali mentre si rende necessaria la dotazione di un termociclatore Real Time e di un fluorimetro con iniettore.

Tecniche di indagine

Per lo svolgimento della nostra ricerca ci avvaliamo di metodologie di biologia molecolare classica, di biologia cellulare e di genetica molecolare. Per lo studio dell'attività di innesco di una origine di replicazione umana sono stati sviluppati nuovi approcci che si avvalgono di scanner a fluorescenza e di Real Time PCR e che migliorano il precedente sistema di PCR competitiva già sviluppato nel nostro laboratorio.

Tecnologie

Ci avvaliamo di sistemi di clonaggio basate su tecnologia Gateway, di isolamento di linee umane stabili mediante Recombinase Mediated Cassette Exchange. Abbiamo sviluppato una procedura di isolamento e purificazione biomagnetico di cellule esprimenti proteine di interesse.

Collaborazioni (partner e committenti)

- 1) International Center for Genetic Engineering and Biotechnology-Trieste
- 2) Dipartimento di Scienze Biomolecolari- Università di Milano
- 3) MRC- Human Genetics Unit- Chromosome Biology Section- Edinburgo GB
- 4) Istituto di Biochimica delle Proteine-CNR- Napoli
- 5) Istituto Internazionale di Genetica e Biofisica- CNR- Napoli
- 6) U598 INSERM, Parigi, Francia
- 7) Istituto Nazionale Tumori, Milano
- 8) Dipartimento di Biologia Cellulare, Università di Pavia
- 9) Dipartimento di Studi Farmaceutici, Università La Sapienza, Roma
- 10) Istituto Superiore di Sanità - Roma
- 11) Department of Biological Sciences - California State University, USA
- 12) Dipartimento di Biochimica - Università di Bologna

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

- 1) STREP UE (VI programma Quadro): 'genomics and proteomics of the regulation of DNA replication. Richiesti per 3 anni (2006-08): 300 000 j. 2) AIRC (2006-08): 80.000 j 2006-7, richiesti 100.000 j per 2008. 3) Regione Lombardia, Progetto Metadistretti : 'Processi innovativi per la produzione biosintetica di antracicline tumorali'. Richiesti per 3 anni (2007-09): 50.000 j. 4) Progetto PRIN/MIUR: Ruolo della proteina prionica PRNP nella risposta di cellule tumorali astrocitarie a trattamenti diversi. Richiesti: 70.000 j (2008-09).
- 5) Association for International Cancer Research (UK): Development of diagnostic and therapeutic approaches for human astrocytic tumors. Richiesti: 140.000 £ (2008-09).
- 6) Fondazione Banca del Monte di Lombardia Progetto 'Identificazione di molecole con potenziale attività antitumorale'. Richiesti per 2 anni (2007-08): 20.000 j. 7) Progetto CNR Ambiente e Salute: 'Analisi sul campo e in vitro degli effetti del disturbatore endocrino PFOA e di contaminanti organici'. Richiesta (2007-09): 300 000 j. 8) Progetto



PRIN/MIUR 'Ruolo della sequenza e della struttura cromatinica di un replicatore umano nella replicazione e nell'espressione genica'(2008-09):

Finalità

Obiettivi

Obiettivi specifici:

Uso di origini di replicazione nella costruzione di elementi extracromosomici capaci di replicazione autonoma.

Costruzione di vettori di espressione amplificabili per cellule umane (cromosomi artificiali) finalizzati alla produzione di proteine di interesse terapeutico.

Individuazione di bersagli molecolari a livello di replicazione del DNA per la terapia dei tumori. Messa a punto di saggi cell-based per lo screening di sostanze antiproliferative.

Individuazione di composti che inibiscono fattori anti-apoptotici e aumentano il potenziale apoptotico dei farmaci antitumorali.

Risultati attesi nell'anno

Risultati attesi: 1) costrutti amplificabili per replicazione autonoma e espressione di proteine in cellule umane; validazione dei prodotti. 2) Identificazione di alcuni componenti nel pathway che trasduce il segnale di danno alle alterazione del citoscheletro 3) Caratterizzazione del meccanismo d'azione di composti che interferiscono con il ciclo cellulare e/o inducono apoptosi.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Produzione di proteine ricombinanti in cellule umane per potenziali impieghi terapeutici.

Realizzazione di elementi per la costruzione di cromosomi artificiali.

Produzione di anticorpi monoclonali come marcatori di proliferazione cellulare.

Individuazione di nuovi bersagli per lo screening di sostanze ad azione antiproliferativa.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Prospettive di applicazioni biotecnologiche nel campo della produzione di proteine ricombinanti, di anticorpi monoclonali e della terapia genica.

Prospettive nell'individuazione di nuovi bersagli per terapie antitumorali mirate.

Moduli

Modulo: Cromosomi artificiali per terapia genica. Studi sulla replicazione del DNA in cellule umane ; controllo del ciclo cellulare e della proliferazione.

Istituto esecutore: Istituto di genetica molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
338	0	125	0	463	68	193	40	N.D.	571

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
4	6

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	3	0	2	0	0	0	0	0	5



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	1	2	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Modelli animali per lo studio del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede di Roma
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANNE MARIE TEULE

Elenco dei partecipanti

Battaglia Mario	liv. IV	Gorini Rosanna	liv. II	Pavone Flaminia	liv. II
Carrozzo Mauro Giovanni	V	Luvisetto Siro	III	Populin Roberta	V
Cestari Vincenzo	III	Moles Anna	III	Teule Anne Marie	I
D'Amato Francesca Romana	II	Nucita Lorenzo	IV		

Temi

Tematiche di ricerca

Le tematiche di ricerca all'interno della presente commessa si articolano in due principali linee:

La prima linea mira ad approfondire la conoscenza dei meccanismi di plasticità sinaptica coinvolti nella formazione e nel consolidamento delle memorie recenti e remote. In quest'ambito un'attenzione particolare viene rivolta allo studio delle modificazioni neuromorfologiche indotte dall'apprendimento (incluso il loro potenziamento mediante stimolazione farmacologica) e all'identificazione di geni coinvolti nella regolazione dei fenomeni di plasticità alla base dei processi di memorizzazione.

La seconda linea si prefigge di determinare quali interazioni fra diverse classi di neurotrasmettitori sono in grado di ottimizzare i fenomeni di analgesia in situazioni di dolore neuropatico e infiammatorio.

Stato dell'arte

L'emergere di un crescente numero di malattie degenerative del sistema nervoso, in particolare nel corso della terza età, sottolinea l'importanza degli studi sulle basi genetiche e ambientali delle neuro- e psicopatologie. L'uso di modelli animali di alcune di queste patologie (topi knock-out o transgenici) rappresenta oggi uno degli strumenti più avanzati per la loro comprensione e terapia. Infatti, questi animali permettono di studiare disfunzioni neurobiologiche indotte dalle specifiche alterazioni geniche usando le principali tecniche di indagine sul sistema nervoso centrale (valutazione del comportamento, ricerca di specifiche).

Gli studi realizzati nell'ambito della presente commessa vengono condotti tramite l'uso di questi strumenti e metodiche. Riguardano essenzialmente (i) la comprensione dei meccanismi normali e patologici della memoria, (ii) la conoscenza dei meccanismi neurofisiopatologici del dolore cronico.

Azioni

Attività da svolgere

Nell'ambito degli studi su apprendimento e memoria intendiamo:

- identificare i neuroni che esprimono specificamente modifiche strutturali in seguito ad apprendimento tramite immunofluorescenza
- verificare la possibilità di incrementare i processi di memoria mediante iniezioni intra-ippocampali di virus in grado di veicolare la proteina CREB fosforilata
- identificare il ruolo della mutazione mCREB (inducibile) nel anterior forebrain nella plasticità ippocampale e nella memoria
- studiare i meccanismi intracellulari alla base del recupero mnesico nei topi Ras-GRF1 ko
- studiare il ruolo nei processi mnesici della proteina tau iniettata tramite vettori virali
- analizzare l'interferenza spaziale nella memoria emozionale

Nell'ambito degli studi sul trattamento del dolore cronico intendiamo:

- verificare quali proteine e/o recettori vengono sovra- o sotto-regolati durante la fase di degenerazione e rigenerazione assonale, nel modello di dolore neuropatico della legatura del nervo sciatico, sia a livello spinale che a livello del nervo periferico lesa.
- verificare quali vie nocicettive e/o proteine e/o recettori mediano l'effetto analgesico delle neurotossine botuliniche



Punti critici e azioni da svolgere

- mettere a punto il protocollo di iniezioni di virus
- realizzare una doppia marcatura ottenuta tramite proteina fluorescente (GFP) veicolata da Herpes virus con sovrapposizione di immunofluorescenza per il proto-oncogene c-fos
- mettere a punto tecniche di marcatura e di rilevamento mediante microscopia confocale di specifiche proteine espresse a livello spinale e a livello del nervo periferico

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

L'attività sperimentale concernente le due linee di ricerca in atto si avvale di specifiche competenze nell'analisi di fenotipi comportamentali, della plasticità neuromorfologica, dei meccanismi di trasduzione intracellulare, della farmacologia e della tossicologia.

Le competenze specifiche possedute dai partecipanti alla commesse riguardano i settori seguenti: studio del comportamento, biologia molecolare, neurofarmacologia, tossicologia, genetica molecolare, genetica comportamentale, neuroimaging, analisi di immagini, statistica.

Strumentazione

Criostato, PCR, ultracentrifughe, apparecchi per elettroforesi, attrezzatura per colture cellulari, microscopio rovesciato, microscopio a fluorescenza e confocale, cabine insonorizzate con sistema di videoregistrazione, apparecchio stereotassico, apparecchiature per la valutazione delle risposte comportamentali in modelli animali.

Tecniche di indagine

Le metodologie in uso per la comprensione dei fenomeni si svolge attraverso l'uso combinato delle competenze/strumentazioni elencate sotto.

Raccolta dei dati:

studio del comportamento, chirurgia stereotassica (lesioni, impianto canule, iniezione in situ, iniezioni intraventricolari), tecniche di biologia molecolare (western-blotting, PCR), tecniche di istologia (Nissl, impregnazione di Golgi), tecniche di immunistochemica e immunifluorescenza (marcature di proto-oncogeni, marcature recettoriali o di proteina).

Analisi dei dati:

Analisi di immagini, grafica, statistica

Tecnologie

Collaborazioni (partner 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

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Contratti con industrie farmaceutiche

Richieste di finanziamenti a fondazioni (Fondation de France, Fondation Alzheimer)

Partecipazione come Unità operative in progetti PRIN

Finalità

Obiettivi

Sulla base delle tematiche e dei risultati acquisiti negli ultimi anni, ci si prefigge come obiettivi una migliore conoscenza e comprensione dei meccanismi neurobiologici che accompagnano la plasticità neuronale alla base di comportamenti normali e patologici. Questo approfondimento è condizione necessaria anche per un possibile approccio terapeutico a numerose patologie neurodegenerative caratterizzate da deficit di memoria e cognitivi come i morbi di Alzheimer e di Parkinson, e nel trattamento terapeutico del dolore cronico.



Risultati attesi nell'anno

Visualizzare i neuroni attivati durante l'apprendimento e verificare che tali neuroni esprimono i maggiori cambiamenti morfologici.

Incrementare le prestazioni di memoria tramite fosfoCREB inserito mediante virus nelle cellule dell'ippocampo dorsale.

Definire quali circuiti mutazione mCREB

Individuare i pathway intracellulari responsabili del recupero mnemonico nei topi Ras-GRF1 ko

Individuare il ruolo dell'overespressione di tau nei deficit cognitivi associati alle malattie neurodegenerative

Comprendere i meccanismi neurali responsabili dell'interferenza spaziale sulla memoria emotiva

Definire quali proteine e/o recettori interagiscono con le neurotossine botuliniche per mediarne l'effetto analgesico nel dolore neuropatico.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Marcatori precoci e/o pre-sintomatici di malattie neurodegenerative

Identificazione di geni di suscettibilità

Farmaci e nuovi protocolli di somministrazione

Protocolli di ri-abilitazione

Brevetti

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Sviluppare nuove strategie di intervento per la cura di patologie

neurodegenerative e per l'alleviamento del dolore cronico.

Moduli

Modulo: Modelli animali per lo studio del sistema nervoso

Istituto esecutore: Istituto di neuroscienze

Luogo di svolgimento attività: Sede di Roma

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
331	134	54	0	519	225	413	21	N.D.	765

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
4	6

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
2	2	0	0	0	0	0	1	0	5

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
2	4	0	6

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Ormonogenesi e differenziamento tiroideo. Patogenesi delle atassie cerebellari da canalopatie e poliglutammine espanse

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	DONATO CIVITAREALE

Elenco dei partecipanti

Chiacchiarini Marco	liv. VIII	Globbe Letizia	liv. III	Pascucci Barbara	liv. III
Civitareale Donato	III	Mantuano Elide	III	Trapella Gabriella	V
Fabiani Mauro	VIII	Papa Pamela	VII	Veneziano Liana	III
Frontali Marina	I				

Temi

Tematiche di ricerca

Identificazioni di nuovi coattivatori trascrizionali in cellule tiroidee e loro caratterizzazione in relazione all'attività dei fattori di trascrizione specifici delle cellule follicolari. Trascrittomiche di TTF-1 in cellule neuroendocrine dell'ipotalamo. Caratterizzazione tessuto-specifica del promotore genico del recettore per la melanocortina in melanociti.

Identificazione e caratterizzazione di regioni regolative dell'attività trascrizionale al 5' del gene CACNA1A e loro implicazioni nella modulazione del fenotipo clinico nelle patologie atassiche in cui il gene è coinvolto.

Produzione di modelli murini di Atassia Spinocerebellare di tipo 6.

Messa a punto di un nuovo metodo di screening delle mutazioni di CACNA1A responsabili di Atassia Episodica tipo 2

Stato dell'arte

Lo studio della regolazione trascrizionale specifica delle cellule follicolari della tiroide ha permesso l'identificazione di un gruppo di fattori di trascrizione (TTF-1, TTF-2, Pax 8) con un ruolo cruciale sia nei processi differenziativi che nella trasformazione neoplastica delle cellule tiroidee. La combinazione di queste proteine è specifica dei tireociti ma per un corretto funzionamento hanno bisogno di altre proteine (coattivatori) con cui interagiscono. Oltre che in tiroide questi fattori sono espressi anche in altre cellule, siamo particolarmente interessati allo studio del ruolo di TTF-1 nelle cellule dell'ipotalamo.

Gli ioni Ca²⁺ costituiscono un sistema di segnalazione neuronale coinvolto in molteplici attività. Fanno parte del sistema i canali Ca²⁺ voltaggio-dipendenti. Tra questi quelli di tipo P/Q sono coinvolti in una varie patologie atassiche, La subunità centrale di questi canali, Cav2.1, codificata dal gene CACNA1A, ha una complessa espressione neurone-specifica la cui regolazione è per larga parte ignota.

Lo screening di mutazioni del gene CACNA1A su DNA genomico è scarsamente efficiente, e potrebbe essere utile un'analisi su RNA

Azioni

Attività da svolgere

-Progetti riguardanti il gene CACNA1A prevedono lo studio delle sue regioni regolatrici, dei polimorfismi associati e lo studio funzionale della parte C-term della proteina

-Sperimentazione della somministrazione cronica di tetrabiopterina (BH4) in pazienti affetti da CADASIL: scopo primario la registrazione della risposta endoteliale flusso mediata e obiettivi secondari la frequenza di episodi di ischemia cerebrale e la progressione della disabilità.

-Partecipazione al registro Europeo EUROHD-network in cui dati di pazienti con Malattia di Huntington valutati clinicamente e geneticamente verranno inseriti nel registro

-Per il progetto sulla regolazione dell'espressione del gene codificante per TTF-2 ci proponiamo l'identificazione delle sequenze del gene implicate nella regolazione dell'espressione tiroide-specifica

-progetto di indagine del possibile ruolo della cromatina nella regolazione dell'espressione tiroide-specifica di TPO tramite la costruzione di un sistema sperimentale di linee cellulari che ci faciliterà nello studio dei meccanismi regolativi dell'espressione genica della TPO

-inibire l'espressione di TTF-1 mediante RNA interference



Punti critici e azioni da svolgere

A) Gene CACNA1A e patologie associate

- estensione e caratterizzazione delle regioni regolative
- ricerca di mutazioni in pazienti nel promotore esteso
- valutazione dell'effetto dei polimorfismi del promotore sull'attività trascrizionale del gene e loro eventuale implicazione nella modulazione del fenotipo in pazienti
- studio della porzione C-terminale citoplasmatica di Cav2.1 e identificazione delle proteine con cui interagisce
- studi con microarray per la ricerca di piccole e grandi delezioni del gene e per lo studio dell'attività di regolazione trascrizionale della porzione C-terminale di Cav2.1,

B) Studio della somministrazione di di BH4 in 12 pazienti CADASIL con un disegno a doppio cieco

C) inserimento nel Registro EuroHD pazienti affetti da Malattia di Huntington valutati clinicamente e geneticamente .

D) Attività clinico-diagnostiche

Verranno effettuate circa 100 test genetici per atassie ereditarie ed altre patologie neurodegenerative dopo aver attentamente valutato gli aspetti clinici e genetici dei soggetti da testare. Verrà inoltre fornita ai medesimi consulenza genetica pre e post-test

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Tecniche di biochimica, biologia molecolare e cellulare. Analisi di interazioni DNA proteine in vitro e in vivo. Analisi di mutazione e correlazioni genotipo-fenotipo clinico

Strumentazione

Varie apparecchiature per PCR inclusa Real-Time PCR, Sequenziatore LICOR, VersaDoc per analisi di immagine, microscopio confocale, cappe biohazard

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Prof. Roberto Maggi, Università di Milano, Facoltà di Farmacologia

Prof. Pier Giorgio Natali, Istituto Regina Elena

Dott. Stefania Miccadei, Istituto Regina Elena

Committenti: Ataxia UK, Euro-HD, NHS UK,

Partner: Prof C. Jodice - Dip. Biologia Univ. Tor Vergata, Roma (preparazione cDNA e vettore per topi SCA6 e loro caratterizzazione genetica) - Prof G.

Novelli - Dip. Biopatologia e Bioimmagini- Univ. Tor Vergata, Roma

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

- Applicazione a progetti PRIN 2008 in collaborazione con i gruppi del Prof. B. Dallapiccola (Istituto Mendel, Roma) e Prof. M.Lo Monaco (Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)
- Sottomissione di richiesta di rinnovo di finanziamenti alla ATAXIA UK FOUNDATION (gennaio 2008)
- Applicazione a progetti TELETHON 2008
- Applicazione a progetti bilaterali Italia-Egitto del Ministero degli Esteri (2008)
- Contratto per il pagamento di dati inseriti nell'EURO-HD Network
- Convenzione con l'Ospedale S. Andrea per il pagamento dei test genetici effettuati sui pazienti afferiti a quella struttura
- Applicazione ai progetti FIRST 2007 attualmente in corso di valutazione
- Partecipazione alla richiesta fondi PRIN 2008
- Partecipazione alla richiesta fondi Ministero della Salute 2008
- Applicazione a progetti PRIN 2008 in collaborazione con il Prof. R. Maggi, Università di Milano.



Finalità

Obiettivi

- Caratterizzazione del promotore genico tessuto-specifico del recettore per la melanocortina in melanociti
- Nuovi target di TTF-1 in cellule dell'ipotalamo
- Coattivatori trascrizionali in tiroide e loro ruolo
- Controllo dell'espressione dei fattori di trascrizione tiroide-specifici
- Identificare fattori regolativi che controllano l'espressione dei canali Ca²⁺ di tipo P/Q
- Identificare polimorfismi del promotore che ne modulino l'attività trascrizionale
- Verificare se la mutazione di Cav2.1 (piccola espansione di poliQ) alla base della SCA6 produca neurodegenerazione modificando l'attività del promotore del gene o con meccanismo analogo a quello di altre malattie da poliQ
- Mettere a punto uno screening di mutazione di CACNA1A basato su RNA

Risultati attesi nell'anno

A) Gene CACNA1A e patologie associate

- aumento delle possibilità di diagnosi molecolare in pazienti attraverso l'estensione delle porzioni note del gene e l'uso di nuove metodologie per lo screening di mutazioni
- identificazione di nuovi segnali di regolazione del gene e di farmaci capaci di modularne l'attività
- identificazione delle interazioni proteiche ed del meccanismo di traslocazione nel nucleo della porzione C-terminale della proteina Cav2.1 e identificazione di nuovi geni candidati per atassie
- comprensione del meccanismo molecolare alla base di SCA6
- selezione di pazienti per i quali è stato effettuato test genetico di particolare rilevanza per lo studio delle atassie

B) prima parziale valutazione dell'effetto della tetrabiopterina in pazienti CADASIL

C) contributo di circa 80 pazienti al registro europeo EuroHD network

D) silenziamento di TTF-1

E) identificazione di nuovi meccanismi molecolari che regolano l'espressione genica tiroide-specifica

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Identificazione di nuovi target molecolari per sviluppo farmaci, kit diagnostici. Possibilità di brevetti

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Aumento delle conoscenze di base

Facilitazione della diagnosi di malattie legata al gene CACNA1A

Moduli

Modulo: Ormonogenesi e differenziamento tiroideo. Patogenesi delle atassie cerebellari da canalopatie e poliglutammine espanse
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Espressione genica tiroide-specifica
Istituto esecutore: Istituto di cristallografia
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
366	5	113	0	489	43	166	31	N.D.	563

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
5	7

*equivalente tempo pieno



<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	2	0	2

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Malattie Monogeniche, comuni nella popolazione sarda: genetica molecolare, proteomica, correlazione genotipo-fenotipo. Clinica e Terapia.

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	LAURA CRISPONI

Elenco dei partecipanti

Cao Antonio	liv. Dire	Flore Caterina	liv. V	Meloni Alessandra	liv. VI
Crisponi Laura	III	Loi Angela	V	Nucaro Anna Lisa	III
Deiana Manila	VI	Lovicu Mario	V	Perseu Lucia	V
Faa' Valeria	III				

Temi

Tematiche di ricerca

L'obiettivo di questa commessa è quello di identificare le basi genético-molecolari di diverse patologie monogeniche in pazienti di origine sarda. Il nostro gruppo di ricerca oltre ad aver identificato i geni GPC3 e FOXL2, implicati rispettivamente nella SGBS e BPES, ha identificato quest'anno il gene CRLF1 che qualora mutato è responsabile della Sindrome di Crisponi. Attualmente stiamo conducendo studi funzionali sulle proteine codificate da questi geni così come sulla proteina AIRE, il cui gene corrispondente è coinvolto nella APECED. Per altre patologie monogeniche, geneticamente eterogenee, tra cui ritardo mentale (MR) non sindromico, paraparesi spastica ereditaria (HSP), BWS, anemia microcitica, sindrome di Alagille, così come per il tumore della mammella, l'obiettivo della ricerca è quello di identificare altri geni coinvolti. Gli approcci utilizzati sono quello del clonaggio per posizione (studi di linkage/associazione e analisi di traslocazioni bilanciate in pazienti affetti dalle varie patologie) e quello del gene candidato. La loro caratterizzazione molecolare e funzionale permetterà di valutarne il ruolo in tutte queste patologie.

Stato dell'arte

Nelle patologie APECED, BPES, Crisponi e Wilson, oggetto della nostra ricerca, i rispettivi geni sono stati clonati e lo spettro mutazionale definito. Con il nostro studio ci proponiamo di chiarire il ruolo delle proteine coinvolte, AIRE, FOXL2 e CRLF1, nelle rispettive vie fisiopatologiche. Per quanto riguarda invece le altre malattie, Sindrome di Beckwith-Wiedemann, Anemia microcitica, Ritardo Mentale non sindromico, Paraparesi spastica, sindrome di Alagille, tumore della mammella, le forme in studio non sono legate ai geni già noti, pertanto la nostra ricerca si propone di identificarne di nuovi che contribuiscono all'eterogeneità genetica di queste patologie. Nel caso della malattia di Wilson, abbiamo avviato un programma di screening neonatale e prevenzione in Sardegna.

Azioni

Attività da svolgere

Il nostro progetto prevede di approfondire gli studi funzionali sulle proteine AIRE, FOXL2 e CRLF1 al fine di chiarirne il ruolo nella patogenesi dell'APECED, della BPES e della Sindrome di Crisponi. Per quanto riguarda le altre malattie in studio, Sindrome di Beckwith-Wiedemann, Anemia microcitica, Ritardo Mentale non sindromico, Paraparesi spastica, sindrome di Alagille, tumore della mammella, le forme in studio non sono legate ai geni già noti, pertanto la nostra ricerca si propone di identificarne di nuovi che contribuiscono all'eterogeneità genetica di queste patologie. Per quanto riguarda lo studio sul tumore della mammella, ci proponiamo di identificare un nuovo gene coinvolto, oltre BRCA1 e BRCA2, attraverso studi di associazione su tutto il genoma mediante l'utilizzo della tecnologia degli SNPs gene chip arrays, su almeno 300 casi provenienti da tutta la Sardegna, e su cui è stato escluso il coinvolgimento dei due geni BRCA1 e 2. Questo verrà fatto in collaborazione con il modulo MEP07.006.003. Per quanto riguarda la malattia di Wilson, proseguiremo con il programma di screening neonatale e prevenzione in Sardegna.

Punti critici e azioni da svolgere

Lo studio funzionale delle proteine richiede l'utilizzo di diversi saggi indipendenti per confermare i risultati ottenuti e di adeguate linee cellulari e tessuti in cui sono espresse endogenamente, a volte difficili da reperire. Il tempo richiesto per la creazione di modelli murini transgenici è molto lungo e prevede più esperimenti



indipendenti e l'utilizzo di diversi ceppi animali per gli incroci necessari per ottenere linee transgeniche stabili. Alcune regioni trovate in linkage sono risultate essere molto ampie e pertanto sarà necessario analizzare un numero elevato di geni prima di identificare quelli coinvolti. Soltanto l'analisi mutazionale nei pazienti e studi funzionali potranno confermarne il coinvolgimento. Per gli studi di associazione, volti ad identificare un nuovo gene coinvolto nel tumore della mammella, un punto critico sarà quello di avere a disposizione un numero sufficiente di soggetti affetti. Si tratta di progetti numerosi ed a lungo termine, pertanto un grosso punto critico sarà il reperimento di finanziamenti adeguati al loro sviluppo e sostentamento. A tal fine sono molteplici e continue le iniziative intraprese per il recupero dei fondi necessari.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Per l'attuazione di questi progetti è necessaria la collaborazione di personale qualificato rappresentato da biologi, tecnici, medici, bioinformatici e stabularisti con esperienza in vari campi, tutti presenti all'interno dell'Istituto. In particolare sono presenti competenze nel campo della biologia molecolare, biologia cellulare, proteomica, biostatistica, manipolazione di animali da laboratorio, microscopia ottica e confocale.

Strumentazione

Per lo svolgimento dell'attività di ricerca il personale del nostro Istituto utilizza la seguente strumentazione a disposizione nei laboratori dell'INN presso la Cittadella Universitaria di Monserrato e la sezione staccata di Lanusei:

- 13 Amplificatori per la Polymerase Chain Reaction (PCR)
- 2 Sistemi GeneChip 7G Affimetrix
- 1 Sequenziatore automatico Applied Biosystem 3130XL Genetic Analyzer
- 1 Applied Biosystem Taqman 7900HT Fast Real Time PCR system
- 4 Sistema di crioconservazione in azoto liquido
- 1 microscopio confocale
- 2 microscopi fluorescenza
- 4 Freezer meno 80 C
- 8 Centrifughe
- 6 incubatori
- 4 cappe per colture cellulari ed 1 cappa per PCR
- Personal Computer:
30 PC
- 4 laptop

Inoltre sono presenti un'area attrezzata per le colture cellulari ed uno stabulario per la produzione e mantenimento di linee murine Knock-Out e transgeniche. Da anni il nostro Istituto ha una collaborazione con l'Ospedale Microcitmico di Cagliari, al quale si appoggia per l'utilizzo di strumenti non disponibili presso l'Istituto CNR ma necessari per portare avanti la ricerca, tra cui un separatore cellulare (Cell sorter), due apparecchi DHPLC.

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

I vari progetti di ricerca sono condotti con la partecipazione di diversi

I vari progetti di ricerca sono condotti con la partecipazione di diversi partners clinici e l'interazione con altri gruppi di ricerca sia in Italia che all'estero. Tra questi: il Prof. David Schlessinger (National Institute on Aging/ National Institute of Health, Baltimore, USA.), Dr. Frank Rutsch University of Muenster, Germany, Prof. Peter Nuernberg, Cologne Center for Genomics, Colonia, Germania, Dr. Giuseppe Palmieri Istituto di Chimica Biomolecolare CNR Sassari, Prof. Carlo Cianchetti, Dipartimento di Neuroscienze, Neuropsichiatria infantile, Università degli Studi di Cagliari, Dr.ssa Boccone, Ospedale Microcitmico, Cagliari.

Committenti: Regione Sardegna, Community's Sixth Framework Programme. Project "EURAPS"- Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I - a rare disorder of childhood as a model for autoimmunity 2006-2008, Associazione Sindrome di Crisponi e Malattie Rare ONLUS, National Institute on Aging/ National Institute of Health.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Richiesta finanziamenti regionali e nazionali e all'Associazione sindrome di Crisponi e malattie rare ONLUS.



Finalità

Obiettivi

Con la nostra ricerca intendiamo :

1. definire la funzione delle proteine FOXL2, AIRE e CRLF1 attraverso l'identificazione e caratterizzazione:
 - dei geni bersaglio regolati dalle proteine AIRE e FOXL2 (Studi di interazione proteina-DNA)
 - di nuovi domini funzionali della proteina AIRE
 - delle proteine che sono essenziali per l'attività di regolazione della trascrizione di FOXL2 e AIRE. (Studi di interazione proteina-proteina)
 - identificazione di nuovi domini funzionali della proteina AIRE
 - di regioni regolatrici per la proteina FOXL2.
 - Del ruolo del CRLF1 nella patogenesi della sindrome di Crisponi
2. identificare e caratterizzare i geni che contribuiscono all'eterogeneità genetica delle seguenti patologie in pazienti di origine Sarda:
 - Sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS),
 - Anemia microcitica,
 - Ritardo Mentale non sindromico (RM),
 - Paraparesi spastica (HSP),
 - Tumore della mammella,
 - Sindrome di Alagille
3. sviluppare un programma di screening neonatale e prevenzione per la malattia di Wilson in Sardegna
4. attivare uno screening pilota per valutare la frequenza dei portatori e la prevalenza della sindrome di Crisponi nella popolazione Sarda.

Risultati attesi nell'anno

APECED BPES e Sindrome di Crisponi: Definizione della funzione delle proteine AIRE, FOXL2 e CRLF1. Creazione e caratterizzazione di topi transgenici. Malattia di Wilson: sviluppo del programma di screening neonatale e prevenzione in Sardegna. Sindrome di Beckwith-Wiedemann, Paraparesi spastica ereditaria, Ritardo mentale non sindromico, Anemia microcitica, tumore della mammella: identificazione e caratterizzazione di geni candidati coinvolti nella patogenesi dei vari disordini e loro analisi mutazionale in pazienti affetti dalle varie patologie. Svilupperemo tali ricerche nel corso dei prossimi tre anni.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

diagnostica in vitro
produzione di anticorpi
modelli murini
terapie
brevetti

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

A breve termine i risultati della nostra ricerca consentiranno sia di approfondire i meccanismi fisio-patologici alla base delle varie patologie, sia di sviluppare i reagenti necessari per effettuare una diagnosi molecolare. Ciò permetterà sia di eseguire una diagnosi differenziale con altre sindromi con caratteristiche cliniche simili, sia un'eventuale diagnosi prenatale. In futuro invece la definizione della via fisio-patologica del gene coinvolto, attraverso lo studio funzionale del suo prodotto proteico e la creazione e caratterizzazione di modelli murini per le varie patologie, forniranno importanti informazioni che potrebbero essere utili per lo sviluppo di terapie specifiche ed eventualmente anche per patologie ben più frequenti, con importanti ricadute sociali e sanitarie.

Moduli

Modulo:	Malattie Monogeniche, comuni nella popolazione sarda: genetica molecolare, proteomica, correlazione genotipo-fenotipo. Clinica e Terapia.
Istituto esecutore:	Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	APECED: studi funzionali sulla proteina AIRE responsabile della poliendocrinopatia autoimmune tipo I
Istituto esecutore:	Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto



Modulo: Studio con Array-CGH di soggetti con ritardo mentale idiopatico.
Istituto esecutore: Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
285	0	0	0	285	0	0	18	N.D.	303

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
2	7

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	4	0	0	0	0	2	6

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	2	0	2

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Genomica funzionale delle malattie ereditarie del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di scienze neurologiche
Sede principale svolgimento:	Sede di Catania
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	SEBASTIANO CAVALLARO

Elenco dei partecipanti

Cavallaro Sebastiano	liv. I	Marino Francesco	liv. VII	Rodolico Margherita	liv. III
Corsino Alfia	VII	Parano Enrico	II	Stefania	
				Ruggieri Martino	II

Temi

Tematiche di ricerca

Le attività della presente commessa comprendono lo sviluppo e l'applicazione di tecnologie d'avanguardia per lo screening genomico al fine di permettere non solo la diagnosi, classificazione e prognosi di stati patologici, ma anche l'ottimizzazione di trattamenti terapeutici.

Stato dell'arte

La sequenza completa del genoma umano e lo sviluppo di nuove tecnologie può trasformare completamente le modalità di approccio della medicina, sia nella diagnosi che nel trattamento delle malattie. Il gruppo è leader nel settore della genomica applicata alle neuroscienze e svolge il ruolo di collante interattivo tra la ricerca industriale da un lato e le sue applicazioni sanitarie dall'altra.

Azioni

Attività da svolgere

Le attività della presente commessa comprendono lo sviluppo e l'applicazione di tecnologie d'avanguardia per lo screening genomico al fine di permettere non solo la diagnosi, classificazione e prognosi di stati patologici, ma anche l'ottimizzazione di trattamenti terapeutici.

Punti critici e azioni da svolgere

Per la loro complessità ed il costo della strumentazione, le piattaforme tecnologiche utilizzate in genomica sono spesso confinate a pochi laboratori di ricerca accademici ed industriali. Uno dei punti critici delle attività previste è quello di avvicinare le innovazioni tecnologiche nel campo della genomica al mondo sanitario per permettere nuovi strumenti per la diagnosi, classificazione e prognosi delle malattie.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Blanchette Rockefeller Neuroscience Institute, USA; Erasmus University, Olanda; Howard Hughes Medical Institute, Emory University, USA; Johns Hopkins University, USA; National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health, USA; SISSA, Trieste; STMicroelectronics, Catania; Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Israele; Institute of Genetics and Neurology, Cipro.



Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Tra le iniziative volte all'acquisizione di ulteriori entrate figurano i seguenti progetti di ricerca in itinere:

- Ai sensi del Decreto Direttoriale 14 marzo 2005 prot.n.602/Ric/2005 Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca. 'Generazione di una piattaforma tecnologica finalizzata allo studio degli effetti dei farmaci antineoplastici e alla determinazione del loro potenziale efficacia come agenti neuroprotettivi'.
- Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca. 'Piattaforma microfluidica multifunzionale per applicazioni biomedicali basata sull'analisi di acidi nucleici'.D.M. n. 1621/Ric. 18 luglio 2005.
- Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca.'Algoritmi e modelli di calcolo naturale e loro applicazione all'analisi genomica e fenotipica'. D.M.n.1175 18 settembre 2007.
- Progetto europeo,'Nucleic Acid Hermetic Encapsulation for Ambient temperature Long Term preservation in High-throughput process'.HEALTH-2007-1.1-4.
- Ricerca genomica.Finanziamento Azienda Ospedaliera Vit.Emanuele,Ferraraotto,S.Bambino,ottobre 2007
- Regione Sicilia 2007,'Costituzione Network del Centro di Riferimento Regionale per la Dermatologia pediatrica'.

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo della presente commessa è rappresentato dallo sviluppo ed applicazione in campo sanitario di tecnologie d'avanguardia per lo screening genomico. L'idea che sta alla base dello screening genomico è quella di usare non più un singolo gene ma l'intero genoma come "sensore" delle variazioni del genoma umano che predispongono o causano stati patologici.

Risultati attesi nell'anno

Allo screening genomico di patologie umane si affiancherà lo sviluppo di nuove piattaforme tecnologiche per la determinazione attiva di acidi nucleici e di software per l'analisi di informazioni di natura genomica.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Sensori, software, diagnostica, microarray, terapia

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Identificazioni di markers biologici diagnostici e prognostici;
individualizzazione della terapia.

Moduli

Modulo: Genomica funzionale delle malattie ereditarie del sistema nervoso
Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività: Sede di Catania

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
249	20	222	34	525	80	322	132	N.D.	737

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	5

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
1	0	1	1	0	0	0	1	0	4



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
4	4	4	12

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Genomica Funzionale: Studio di geni responsabili di malattie del sistema immune e dell'osso.

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANNA VILLA

Elenco dei partecipanti

Fratini Annalisa	liv. III	Villa Anna	liv. I	liv.
------------------	-------------	------------	-----------	------

Temi

Tematiche di ricerca

L'attività da svolgere riguarderà l'analisi dell'espressione genica in vari sistemi che includono la differenziazione delle cellule ematopoietiche, le immunodeficienze e l'osteopetrosi.

Stato dell'arte

La presente macrolinea è la prosecuzione della ricerca sul Genoma Umano portata avanti negli anni novanta sotto il coordinamento del prof Renato Dulbecco. Oggi la ricerca si focalizza sulla genomica funzionale, che si propone di indagare il ruolo dei geni umani sia in condizioni fisiologiche che in condizioni patologiche.

Azioni

Attività da svolgere

Durante il prossimo anno ci prefiggiamo di analizzare i meccanismi di tolleranza centrale e periferica che qualora alterati portano a manifestazioni autoimmuni e quindi potrebbero spiegare la importante eritrodermia e colite osservata nei pazienti e nel modello murino. In particolare, ci proponiamo di analizzare la funzione delle T regolatorie (CD4+CD25+ Foxp3+) per la loro capacità di inibire la funzione effettrici (CD4-D25+). Il test verrà eseguito mediante isolamento della popolazione nT reg messa in cocoltura con diverse ratio di T effettrici. La presenza di queste midollari (MTEC) Aire + CD80+ Ulex+ verrà valutata. Inoltre verrà analizzata la capacità delle cellule midollari di esprimere AIRE e antigeni tessuto specifici. Verrà fatta un'attenta analisi del timo di questo modello murino per valutare la presenza di una popolazione midollare Aire + CD80+ Ulex+. Tale popolazione è responsabile della presentazione antigenica alle cellule timiche e quindi è in ultima analisi mediatrice della selezione negativa.

Punti critici e azioni da svolgere

Non abbiamo identificato alcun punto critico nella nostra ricerca.

Azioni da svolgere: analisi della tolleranza centrale e periferica nella sindrome di Omenn utilizzando il modello murino rag2R229Q

Terapia del topo RANKL ko, gentilmente fornito da Prof. Choi, con il fattore solubile RANKL.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

L'analisi richiede l'utilizzo del FACS non presente nel nostro Istituto e pertanto ciò richiede la collaborazione con 2 centri di ricerca: HSR e Humanitas.

Utilizzo del confocale per l'analisi sull'osso

Tecniche di indagine

Tecnologie



Collaborazioni (partner e committenti)

Numerose sono le collaborazioni già in corso, sia a livello nazionale che internazionale. Tra queste ricordiamo quelle con i membri dell'European Society for Immunodeficiencies e con studiosi di biologia dell'osso europei e americani.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

E' stato sottomesso un progetto March of Dimes per la sindrome di Omenn e CARIPLO per Osteopetrosis. Inoltre data la complessità del progetto e l'assenza di strumentazione, peraltro costosa nel nostro Istituto, sono state fatte convenzioni con centro Humanitas diretto da Prof Mantovani e con il gruppo TIGET (HSR) diretto dalla Prof Roncarolo.

Finalità

Obiettivi

- 1) Mutazioni responsabili delle immunodeficienze umane
- 2) Individuazione di nuovi meccanismi alla base dell'osteopetrosi
- 3) Differenziazione di cellule staminali ematopoietiche e loro utilizzo in modelli animali di malattie umane.
- 4) Ruolo di citochine nella risposta immune

Risultati attesi nell'anno

-Durante il prossimo anno ci aspettiamo di caratterizzare in particolare nel modello murino rag2 R229Q alcuni meccanismi che regolano la tolleranza centrale. In particolare, ci aspettiamo di identificare il profilo trascrizionale dei geni che caratterizzano la popolazione midollare MTEC. Verranno quindi analizzati l'espressione del gene Aire mediante analisi della popolazione sortata per i seguenti markers CD80+ MHCII+ CD45-. Su questa popolazione verrà anche analizzata l'espressione di geni tessuto specifici Aire dependent , quali Fabp, Insulina2, citocromo P450.

- Messa a punto di colture di tessuto timiche (FTOC) che verranno utilizzate per testare gli effetti di diversi agenti di differenziazione timica quali antiCd3e, TSLP. RANKL sulla differenziazione stremale in timi ottenuti da animali portante la mutazione rag2 R229Q.

-Ci attendiamo di mettere a punto nel topo RANKL -/- la terapia sostitutiva con RANKL solubile e di valutare gli effetti di tale fattore sul sistema immunitario. Inoltre ci prefiggiamo di identificare regioni di omozigosi mediante l'utilizzo di analysis di linkage. Tali regioni verranno successivamente investigate per sequenza di geni candidati

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Verranno individuati polimorfismi genici che potranno essere utilizzati quali marker molecolari di predisposizione a sviluppare malattie dismetaboliche dell'osso

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Moduli

Modulo: Genomica Funzionale: individuazione delle basi molecolari di difetti delle cellule T e B e dell'osso

Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
93	43	75	0	211	197	315	41	N.D.	449

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo *</i>	
ricercatori	Totale
2	2

*equivalente tempo pieno



<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	2	0	0	0	0	0	2

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
2	2	0	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Patogenesi delle malattie degenerative muscolo-scheletriche ed HLA correlate

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Sede principale svolgimento:	Sede di Bologna
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIOVANNA LATTANZI

Tem

Tematiche di ricerca

- A) Analisi al TEM di mitocondri, reticolo sarcoplasmatico e matrice extracellulare prima e dopo trattamento con ciclosporina A
- B) Valutazione di modificazioni della cromatina indotte da farmaci; studio dell'interazione della cromatina con lamine e proteine associate; studio della processazione della lamina A in modelli differenziativi umani e in cellule patologiche;
- C) studio di biomateriali nel trattamento di difetti ossei o cartilaginei; studio delle isoforme dell'enzima proteina chinasi C (PKC) in colture di osteoblasti;
- D) Polimorfismi HLA (classe I,II, locus MICA), genotipi KIR e promotori di citochine in pazienti e popolazioni.

Stato dell'arte

- A) Mutazioni del Collagene VI causano la BM e la UCMD caratterizzate da degenerazione muscolare. La patogenesi delle malattie è su base mitocondriale.
- B) Mutazioni di proteine dell'involucro nucleare, causano distrofie muscolari, lipodistrofie e progerie. L'accumulo di precursore della lamina A è alla base di alcune patologie da mutazione LMNA.
- C) Materiali bioassorbibili possono veicolare condrociti; le cellule stromali cresciute su acido ialuronico differenziano in senso condrogenico. I polifosfoinositidi appaiono coinvolti nella patogenesi artritica.
- D) La distribuzione allelica HLA nelle popolazioni e lo studio dei polimorfismi HLA e di geni correlati consentono di effettuare studi di popolazioni di valutare assetti HLA predisponenti a patologie.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

A)+C) Prof P Bonaldo, Uni. di PD; Dr L Merlini, Uni FE; G Lisignoli, IOR, BO Dr E Bertini, OBG, Roma Dr P Guicheney; Dr G Bonne INSERM, Paris B) Prof M Wehnert, Uni. di Greifswald, Germania Dr L Gordon, Progeria Research Fundation, USA Prof G Novelli UTV, Roma; Prof. R Foisner, Università di Vienna D) Prof. El Aouad, Institute National D` Hygiene, Rabat; Prof. E. Albert, Blutspendedienst des BRK, HLA-Labor, Monaco, Germania; International Histocompatibility Workshop; ASL Roma C Ospedale S. Eugenio; Centro Reg. Immunoematol. ASL (AQ) Clin. Ped. Osp. S. Salvatore, (AQ).



Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

E' stato sottomesso un progetto March of Dimes per la sindrome di Omenn e CARIPO per Osteopetrosis. Inoltre data la complessità del progetto e l'assenza di strumentazione, peraltro costosa nel nostro Istituto, sono state fatte convenzioni con centro Humanitas diretto da Prof Mantovani e con il gruppo TIGET (HSR) diretto dalla Prof Roncarolo.

Finalità

Obiettivi

A)Valutazione del recupero di difetti strutturali e funzionali in colture di mioblasti umani dopo somministrazione di ciclosporina A.

B)Valutazione di interazioni tra pre-lamina A, lamina A/C o emerina ed eterocromatina, analisi proteomica su frazioni subnucleari; analisi della processazione della pre-lamina A in cellule umane normali e da pazienti Emery-Dreifuss.

C)Differenziamento osseo o condrogenico di cellule coltivate su acido ialuronico(AI) per la riparazione tissutale; valutazione di differenze quantitative nella espressione della proteina chinasi C in patologie articolari;

D)Definizione di frequenze geniche-aplotipiche in popolazioni selezionate, e di associazioni geniche in patologie

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- Progettazione di nuovi farmaci per la distrofia muscolare di Ullrich e per la distrofia muscolare di Emery-Dreifuss e le altre laminopatie

- Studi antropologici

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

-perfezionamento di tecniche di indagine diagnostica per le patologie muscolo-scheletriche

-potenziali applicazioni terapeutiche delle molecole individuate nelle distrofie muscolari di Ullrich, Bethlem, Emery-Dreifuss, e nelle laminopatie di maggiore impatto sociale, quali diabete insulino-resistente, patologie da invecchiamento precoce, patologie da riassorbimento osseo e disfunzioni del tessuto adiposo.

- contributo nella diagnosi di malattie HLA-correlate

Moduli

Modulo: Patogenesi delle malattie degenerative muscolo-scheletriche ed HLA correlate

Istituto esecutore: Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia

Luogo di svolgimento attività: Sede di Bologna

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
0	0	0	0	0	0	0	0	N.D.	0

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
0	0

*equivalente tempo pieno



<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



**Patogenesi delle malattie degenerative muscolo-scheletriche - ex (ME.P05.012)
Patogenesi delle malattie degenerative muscolo-scheletriche ed HLA correlate, ITOI Sez.
BO**

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede di Bologna
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIOVANNA LATTANZI

Elenco dei partecipanti

Columbaro Marta	liv. III	Sabatelli Patrizia	liv. V	Valmori Aurelio	liv. V
Del Coco Rosalba	III	Squarzone Stefano	III	Zini Nicoletta	II
Lattanzi Giovanna	III	Trebbi Donatella	VI		

Tem

Tematiche di ricerca

- A)Studio delle alterazioni mitocondriali e della matrice extracellulare in muscolo da pazienti Ullrich e Bethlem. Studio dell'efficacia della terapia con ciclosporina A in colture cellulari primarie da pazienti.
B)Analisi dei difetti di organizzazione e funzione di domini cromatinici in cellule da pazienti Emery-Dreifuss. Interazione di lamina A/C ed emerina con complessi trascrizionali nelle laminopatie muscolari e non muscolari rispetto al modello non patologico.
C)Studio del rimodellamento della cromatina dipendente da pre-lamina A. Studio dell'accumulo di precursore immaturo della lamina A in cellule muscolari in differenziamento e in altri modelli differenziativi.
D)Studio dei difetti di processazione della lamina A nelle laminopatie con osteolisi.
E)Ottimizzazione di biomateriali quali veicolo di cellule per riparare difetti ossei o cartilaginei e verifica mediante opportuni marker dell'avvenuta produzione di matrice ossea o cartilaginea. Studio dell'espressione di proteina chinasi C e di altre molecole di trasduzione del segnale in colture di osteoblasti e condrociti da pazienti con patologie osteo-articolari.

Stato dell'arte

- A)Mutazioni del Collagene VI causano la BM e la UCMD caratterizzate da degenerazione muscolare. La patogenesi delle malattie è su base mitocondriale. Il nostro gruppo in collaborazione con l'Università di Padova ha dimostrato l'efficacia terapeutica della ciclosporina A in muscolo di topo knockout per il gene della catena alfa 1 del collagene VI.
B)Mutazioni delle proteine dell'involucro nucleare lamina A/C ed emerina e di molecole coinvolte nella processazione della lamina A (endoproteasi ZMPSTE24) causano distrofie muscolari, lipodistrofie e progerie. Si è ad oggi identificato un gruppo di 15 patologie complessivamente definite laminopatie. L'accumulo di precursore della lamina A è alla base delle laminopatie più gravi, suggerendo un ruolo patogenetico e probabilmente una soglia di tossicità della prelamina A.
C)Tale ruolo è stato confermato da studi pubblicati dal nostro gruppo (Columbaro et al., 2005) e da vari gruppi internazionali. Il tessuto osseo è un bersaglio delle patologie con accumulo di prelamina A.
D)Materiali bioassorbibili possono veicolare condrociti e osteoblasti; le cellule stromali cresciute su acido ialuronico differenziano in senso condrogenico.

Azioni

Attività da svolgere

Per quanto riguarda le miopatie di Bethlem e Ullrich legate a difetti di collagene VI, è in corso un pre-trial clinico in collaborazione con l'Università di Ferrara e l'Università di Padova, per la valutazione dell'efficacia terapeutica della ciclosporina A su una piccola coorte di pazienti geneticamente caratterizzati.

Per quanto riguarda lo studio delle distrofie muscolari con difetto di lamina A/C o emerina, è in corso la valutazione del ruolo della prelamina A nel differenziamento muscolare in condizioni fisiologiche e patologiche. Lo studio utilizza colture primarie da pazienti Emery-Dreifuss e MAD e modelli sperimentali murini. Si sta inoltre valutando il coinvolgimento del rapporto nucleo-citoscheletro nelle laminopatie muscolari, in particolare in relazione alla recente scoperta di mutazioni della proteina nucleo-citoplasmatica



nesprina in pazienti con fenotipo Emery-Dreifuss. Colture primarie con difetto genico della nesprina sono già disponibili.

Lo studio dei meccanismi patogenetici di osteoartrite e artrite reumatoide prevede l'analisi della proliferazione di osteoblasti e condroblasti e/o di cellule staminali su diversi tipi di biomateriali..

Punti critici e azioni da svolgere

I punti critici da valutare per la conclusione del pre-trial clinico nei pazienti Bethlem e Ullrich consistono nella determinazione della riproducibilità della risposta nel test di attività mitocondriale su cellule muscolari da biopsie e nella valutazione della tollerabilità del farmaco da parte dei pazienti.

Per quanto riguarda lo studio del ruolo funzionale e patogenetico della prelamina A nelle laminopatie muscolari, un punto critico è la produzione di anticorpi specifici diretti contro forme di prelamina A farnesilate e non farnesilate e la preparazione di costrutti di cDNA non processabili da utilizzarsi soprattutto per gli studi di interazione molecolare.

Nel caso dell'analisi dell'approccio terapeutico alle malattie osteoarticolari, si valuterà la disponibilità di nuovi biomateriali adatti alla proliferazione e differenziamento di osteoblasti. Si cercherà di identificare nuove fonti reperibili di cellule staminali utilizzabili per la rigenerazione tissutale.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

La commessa si avvale dell'apporto di ricercatori con esperienza pluriennale nel campo della analisi funzionale e morfologica del nucleo effettuata grazie alla provata esperienza in tecniche di colture cellulari, microscopia elettronica e immunofluorescenza, valutazione di campioni diagnostici da patologie a carico dell'involucro nucleare. I ricercatori coinvolti hanno identificato in passato difetti dell'organizzazione dell'eterocromatina in nuclei da tessuti e cellule di laminopatici e i meccanismi di segnale intranucleare e di rimodellamento e funzione della cromatina in cellule normali e patologiche. Hanno inoltre un'esperienza decennale nel campo delle laminopatie.

L'esperienza di vari anni nella valutazione dei materiali da impianto in grado di veicolare cellule osteo-cartilaginee deriva dalla collaborazione consolidata con gli Istituti Ortopedici Rizzoli.

Strumentazione

Microscopio elettronico a trasmissione Philips
Microscopio elettronico a trasmissione Zeiss
Microscopio a fluorescenza con telecamera integrata Nikon
Microscopio confocale
Microscopi rovesciati Zeiss per colture cellulari
Apparecchiature per colture cellulari
Camere sterili
Apparecchiatura per PCR
Apparecchiature per elettroforesi mono e bi-dimensionale
Apparecchiature per trasfezione (Nucleofector, Amaxa)
Apparecchiature per Western Blot
Crio-microtomi
Crio-ultramicrotomi
Microtomi per microscopia elettronica
Apparecchiature per freeze-fracturing
Strumentazione per microanalisi a dispersione di energia (EDS)

Software per elaborazione immagini (Photoshop 7, Molecular Dynamics software, Pagemaker)

Software per analisi statistica

Software per banche dati (Filemaker, altri)

Altri software di base



Tecniche di indagine

Colture cellulari primarie e di linee stabili umane ed eucariotiche
Studi di interazione molecolare mediante co-immunoprecipitazione in vivo e pull-down in vitro
Studi di biologia cellulare con inibitori/induttori, over-espressione o RNA interferenti
Differenziamento muscolare, osseo o adipocitario di cellule in coltura
Tecniche di biologia molecolare per la produzione di costrutti wild-type o mutati.

Analisi di proteine nucleari mediante Western blot e immunofluorescenza
Analisi di proteine della matrice extracellulare mediante immunofluorescenza, microscopia elettronica e Western blot
Analisi della funzionale della cromatina mediante Chip-assay, marcatori proteici e trascrizione in situ. Analisi microscopia elettronica
Espressione di costrutti codificanti per proteine nucleari
Tecniche diagnostiche per patologie muscolo-scheletriche (istopatologiche e immunoistochimiche, microscopia elettronica). Microscopia ottica in campo chiaro e a fluorescenza
Microscopia elettronica a trasmissione e scansione, rotary shadowing
Proteomica funzionale

Tecnologie

-allestimento, espansione e conservazione di colture cellulari primarie da campioni biotici di tessuto muscolare o cutaneo o da midollo osseo

-analisi in microscopia elettronica, confocale e ottica e relativo allestimento e marcatura dei campioni in immunofluorescenza o immuno-gold

-trasfezione mediante vettori eucariotici di cellule umane e murine in coltura stabile e di cellule in coltura primaria e preparazione di costrutti wild-type e mutati

-valutazione dei livelli proteici mediante Western blot in lisati cellulari e nucleari e relativa preparazione dei campioni

-valutazione di interazioni proteina-proteina e cromatina-proteina mediante co-immunoprecipitazione, Chip-assay, pull-down assay, overlay-assay



Collaborazioni (partner e committenti)

Progetto Europeo Euro-laminopathies, FP6-018690 - partecipazione in convenzione IOR

Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna - convenzione per diagnostica

Laboratorio di Biologia Cellulare, IOR, Bologna

A) Prof P Bonaldo, Università di Padova

Dr L. Merlini, Muscle Unit, Division of Medical Genetics, Department of experimental and diagnostic medicine, Ferrara.

Dr E Bertini, OBG, (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS), Roma.

Dr J Colomer, Hospital Sant Joan de Déu, Barcellona

Dr P Guicheney, INSERM, Parigi

B) Prof. G. Novelli Università Tor Vergata, Roma

Prof. Roland Foisner, Max F. Perutz Laboratories, Medical University of Vienna, Austria.

Prof. M. Wehnert, Università di Greinsfeld, Germania.

Dr. G. Bonne INSERM, Parigi.

Dr. L. Gordon, Progeria Research Foundation, Boston, USA

Prof. David Araujo-Vilar, Universidade de Santiago de Compostela, Spain.

Dr. E. Lucarelli, Banca dell'osso, Istituti Ortopedici Rizzoli, (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS) Bologna

Dr. K. Scotlandi, Laboratorio di Ricerca Oncologica, Istituti Ortopedici Rizzoli, (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS) Bologna

Martelli A.M., Istituto Anatomia Umana Università di Bologna

C) S. Avnet, Laboratorio di Fisiopatologia degli Impianti Ortopedici, Istituti Ortopedici Rizzoli (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS) di Bologna.

D) G. Lisignoli, Lab. di Immunologia e Genetica, Istituti Ortopedici Rizzoli (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, IRCCS) di Bologna.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Sono stati richiesti finanziamenti al MiUR da parte di due ricercatori (Stefano Squarzone, Giovanna Lattanzi) partecipanti a due distinte proposte Prin 2007.

Finalità

Obiettivi

A) Determinazione dei dosaggi corretti per il recupero di difetti strutturali e funzionali, con particolare riferimento alla attività mitocondriale, in colture di mioblasti Ullrich e Bethlem sottoposti a somministrazione di ciclosporina A.

B) Determinazione di interazioni tra pre-lamina A, lamina A/C o emerina ed eterocromatina. Determinazione della diversa processazione della pre-lamina A in cellule umane normali e da pazienti Emery-Dreifuss, in relazione alla mutazione e al fenotipo clinico (relazione genotipo-fenotipo).

C) Determinazione del ruolo della prelamina A nel differenziamento muscolare e osseo.

D) Verifica della produzione di matrice extracellulare da parte di cellule coltivate su biomateriali per la riparazione cartilaginea e ossea. Valutazione di variazioni quantitative di elementi chiave del sistema di trasduzione del segnale inositide-dipendente in cellule da pazienti con patologie osteo-articolari.

Risultati attesi nell'anno

Per quanto riguarda le miopatie di Bethlem e Ullrich legate a difetti di collagene VI, si prevede di ottenere dati sul recupero dell'attività mitocondriale in pazienti trattati con ciclosporina A.

Per quanto riguarda lo studio delle laminopatie muscolari, si prevede di definire una relazione funzionale tra processazione della prelamina A, localizzazione intranucleare del precursore stesso e interazioni con proteine nucleari. In particolare si prevede di definire il ruolo delle interazioni proteiche tra prelamina A e HP1 o LAP2alpha nella regolazione dell'assetto dell'eterocromatina, alterato nelle laminopatie e nei cambiamenti conformazionali che caratterizzano il differenziamento miogenico.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- identificazione di nuovi farmaci per la distrofia muscolare di Ullrich, in particolare analoghi della ciclosporina A con effetto non immunodepressivo



- identificazione di nuovi farmaci per la distrofia muscolare di Emery-Dreifuss e le altre laminopatie, in particolare di inibitori delle farnesiltrasferasi in grado di agire selettivamente sull'accumulo di pre-lamina A farnesilata che si verifica in diverse laminopatie e di modificatori dell'assetto conformazionale e funzionale della cromatina, in particolare la tricostatina A già da noi sperimentata con successo in cellule di progerie
- perfezionamento di tecniche di indagine diagnostica mediante l'identificazione di marcatori proteici delle diverse laminopatie (pre-lamina A, emerina, fattori di trascrizione delocalizzati quale il fattore adipogenico SREBP1).
- ottimizzazione e produzione di biomateriali da impianto
- per risposte a bisogni individuali e collettivi
- diagnostica delle patologie muscolo-scheletriche associate a difetti del collagene VI o delle lamine
- terapia delle patologie muscolo-scheletriche associate a difetti del collagene VI o delle lamine mediante intervento farmacologico
- terapia delle patologie osteoarticolari mediante l'utilizzo di biomateriali da impianto

Moduli

Modulo: Patogenesi delle malattie degenerative muscolo-scheletriche
Istituto esecutore: Istituto di genetica molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede di Bologna

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
328	0	11	0	339	21	32	26	N.D.	386

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
4	5

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	1	4	6

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



MEDICINA TRASLAZIONALE

Dati generali

Progetto:	Medicina molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIUSEPPE RAINALDI

Elenco dei partecipanti

Aliberti Laura	liv. VIII	Donato Luigi	liv. Dire	Pardini Federico	liv. VIII
Andreassi Mariagrazia	III	Estenoz Mariela	IV	Pisani Francesco	VIII
Antongiovanni Sergio	IV	Evangelista Monica	VII	Pitto Letizia	III
Balzan Silvana	II	Ficelli Fabio	VIII	Prontera Concetta	III
Banti Daniela	VIII	Fiorio Roberto	V	Pugliese Scipione	VIII
Barsotti Marina	VI	Franceschi Chiara	VIII	Quaratesi D'Achiardi	V
Bartalini Federico	VIII	Gadducci Antonella	V	Ginevra	
Bartalini Riccardo	VI	Galli Alvaro	III	Rainaldi Giuseppe	II
Basta Giuseppina	III	Gallo Giuseppe	VIII	Rocca Massimo	VII
Battaglia Debora	VI	Garibaldi Gabriele	VIII	Romboli Daniela	VI
Battaglia Fabio	VIII	Gastaldelli Amalia	III	Rovini Manuela	VI
Beffy Pascale Brigitte	III	Gervasi Pier Giovanni	II	Sabatino Laura	III
Bensi Marco	VII	Ghio Marina	VIII	Scarlattini Maria	IV
Bensi Sandro	VII	Giannessi Daniela	II	Simi Silvana	II
Bigazzi Federico	III	Gioffre' Fabio	VI	Simili Marcella	II
Bonaguidi Francesco	III	Giordano Roberto	IV	Simonelli Sandro	VIII
Bosi Loretta	IV	Kusmic Claudia	III	Sodini Nada	IX
Burchielli Silvia	III	La Polla Salvatore	VIII	Storti Simona	III
Campani Emanuela	VIII	Lazzerini Cristina	V	Susini Carla Luisa	III
Chiesa Maria Rosa	III	Longo Vincenzo	III	Torre Marco	III
Ciardelli Enrico	VIII	Maltinti Maristella	VI	Turchi Stefano	VI
Cinti Caterina	II	Mariani Laura	III	Vaghetti Marco	III
Ciociaro Demetrio	V	Mazzaccaro Arturo	VI	Vaira Riccardo	VI
Citti Lorenzo	II	Mercatanti Alberto	VIII	Vanni Alessandra	VI
Del Carratore Maria Renata	III	Micheletti Fabio	VII	Vassalle Cristina	III
Del Lupo Gustavo	III	Moccia Fabrizio	VIII	Vesentini Nicoletta	III
Del Ry Silvia	III	Moretti Lisa	VII	Vittorini Simona	III
Dello Buono Felice	VIII	Negrini Paola	III	Volpi Samira	VIII
Di Cecco Pietro	VI	Pannia Antonio	VIII	Zanini Alessandro	VIII
Dipaola Lucia	III	Papa Angela	III	Zoppe' Monica Maria	III
				Zucchelli Giancarlo	I

Temi

Tematiche di ricerca

Individuazione di vie cellulari comuni in fisiopatologia cardiovascolare ed oncologica. Valutazione di espressione genica con stress da farmaci 'classici' (già sviluppati o in fase di sviluppo) e farmaci 'genetici' (DNA aptameri, RNA decoys, ribozimi, short interfering RNA e microRNA) somministrati mediante trasfezione non virale e virale alle cellule o come molecole sintetiche o clonate in vettori d'espressione plasmidici. Applicazione dell'analisi proteomica 'high throughoutput' alla medicina molecolare, al target discovery e al marker discovery. Sviluppo computazionale di biomolecole, costruzione di biosensori molecolari diagnostici e di vettori d'espressione terapeutici. Sviluppo di modelli animali di ristrenosi coronarica e di scompenso cardiaco, come pure modelli di tumori specifici per la valutazione in vivo dei meccanismi individuati e di eventuali interventi terapeutici, utilizzando anche tecniche di imaging come la PET e MRI.

Stato dell'arte

Disponibilità di tecnologie postgenomiche per l'individuazione di target molecolari per la caratterizzazione della senescenza, dell'angiogenesi e dell'attivazione di cellule muscolari lisce. Identificazione di circuiti regolatori microRNA/fattori di trascrizione. Somministrazione di acidi nucleici, vettori di espressione per protocolli di terapia genica mediante l'uso di metodi non virali e virali. Metodi innovativi per la selezione in vitro di aptameri. Realizzazione di biorecettori di marker dell'infiammazione; Messa a punto dei metodi di analisi per proteomica. Attivazione di metodi bioinformatici di archiviazione di dati. Cinetiche in vitro di



veicolazione e rilascio di farmaci specifici da matrici. Caratterizzazione in vitro di retinoblastoma e osteosarcoma farmaco resistente. Trattamento con sostanze demetilanti e chemioterapici. Modello di ristenosi nella specie suina da impianto di stent in arteria coronaria; modello di scompenso da pacing nella stessa specie. Modelli ex vivo ed in vivo per lo studio dei meccanismi di controllo del tono vasomotore microcircolatorio coronarico.

Azioni

Attività da svolgere

- Scelta dei promotori per ottimizzare il livello dell'espressione delle proteine virali
- modellazione, animazione, dinamica e rendering
- Esperimenti con modelli animali e cellulari
- Analisi proteomica per la ricerca di marcatori di patologia e di nuovi bersagli terapeutici.
- Realizzazione di aptameri verso proteine d'interesse diagnostico e terapeutico.
- Messa a punto di un sistema integrato per un rilascio controllato di farmaci gene specifici.
- Mappare il processo della senescenza cellulare e dell'angiogenesi mediante tecnologie "omiche".

Punti critici e azioni da svolgere

Esperimenti con modelli animali e cellulari.

Disponibilità di strumentazione per le analisi "omiche" (scanner-laser, luminometro).

Riproducibilità dei metodi di frazionamento dei campioni di plasma per le indagini di proteomica.

Analisi dei dati di proteomica per l'individuazione delle somiglianze e delle differenze fra classi di campioni di soggetti malati rispetto alla popolazione di controllo.

Attuazione di metodi di selezione di aptameri da collezioni combinatorie di sequenze oligonucleotidiche.

Immobilizzazione di biorecettori oligonucleotidici su piattaforme polimeriche o di silicio di biosensori.

Realizzazione di matrici polimeriche che forniscano un rilascio di principi attivi (veicolo + farmaco) sostenuto nel tempo.

Produzione di citocromi P450 ricombinanti umani e di relativi anticorpi; produzione e caratterizzazione di epatociti da suino.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Competenze di genetica, biochimica, biologia molecolare, chimica e tecniche farmaceutiche, biologia e medicina sperimentale, informatica.

Progettazione e validazione di dispositivi biomedicali.

Sperimentazione animale.

Strumentazione

BIOMEK NXP, Laboratory Automation Workstation (Beckman Coulter).

ULTIMATE 3000, micro/nano HPLC (Dionex).

PROBOT (Dionex). Generatore di matrici per analisi di spettrometria di massa MALDI

LAMBDA 11 (Perkin Elmer). Spettrofotometro UV-VIS

ETTAN IPC-phor (Amersham), apparato per "isoelectrofocusing" di proteine

PROTEAN PLUS DODECAcell (Bio Rad), Vasca di elettroforesi multipla

4800 MALDI TOF/TOF analyzer (Applied Biosystems). Spettrometro di massa

COMPUTER dedicati alla proteomica (image analysis) e bioinformatica

3400 DNA Synthesizer (Applied Biosystems), sintetizzatore di oligonucleotidi

Series 200 HPLC (Perkin Elmer), cromatografo liquido

Series 410bio HPLC preparative (Perkin Elmer), cromatografo liquido

TriCarb 2000 (Packard), -counter

FACSCalibur (Becton Dickinson), citofluorimetro

Immunofluorescenza

Microscopia ottica ed elettronica

Tomografia ad emissione di positroni

Risonanza Magnetica

Laboratorio di Chirurgia sperimentale (UCCS-Pi, S.Piero a Grado)

Centro di Biomedicina Sperimentale (Area CNR Pi)



Tecniche di indagine

Tecniche biochimiche, immunologiche e di biologia molecolare

Proteomica: Isolamento e trattamento dei campioni. Immagazzinamento dei dati, interrogazione delle banche di dati, analisi interpretativa dei risultati, bio-statistica.

Biorecettori e farmaci gene-specifici: Progettazione e sintesi chimica automatica di oligonucleotidi. Selezione in vitro di aptameri a partire da collezioni combinatorie di oligonucleotidi sintetici.

Rilascio terapeutico: realizzazione di film di matrici polimeriche bioerodibili per la conservazione ed il rilascio di farmaci gene-specifici. Cinetiche di rilascio 'in vitro' con farmaci radiomarcati. Prove di 'delivery' su cellule in coltura (citofluorimetria a flusso). Prove di efficacia farmacologica su colture di cellule e espiantri di coronaria.

Elaborazioni chimico-fisiche; modellazione

Tecniche di imaging (radiologia, medicina nucleare, risonanza magnetica)

Tecniche istologiche ed immunoistochimiche

Tecniche chirurgiche e sperimentali in modelli animali.

Tecnologie

Colture cellulari, espiantri di organi e tessuti.

Tecniche di delivery di acidi nucleici e proteine.

Interazione proteina-proteina (doppio ibrido).

RNA interference.

Modelli animali di ristenosi coronarica, infarto miocardico, scompenso cardiaco.

Modelli basati su cuore isolato.

Chirurgia fetale.

Modelli animali di tumori specifici.

Tecniche osservazionali su gruppi di pazienti.

Caratterizzazione di sieri in coorti definite.

Collaborazioni (partner e committenti)

ISTI-cnr, Pisa

IPCF-cnr, Pisa

Dip. ingegneria informatica, Univ. di Pisa;

Scuola Normale superiore, Pisa

Scuola S. Anna, Pisa

BigBang Solutions, Pisa

Glaxo, Verona

INVATEC Srl, Brescia

Chiesi Farmaceutici, Parma

Abiogen Pharma, Pisa

Agrisan Srl, Pistoia

CCS Aosta, Aosta

Azienda Muratori, Brescia

Micosan SRL, Torino

Bayerschering Pharma, Italia

Organon, Schering-plough, Italia

Istituto Toscano Tumori, Firenze

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

- Ricerca di sponsor per eventuale brevetto.
- Presentazione di progetti a varie agenzie di finanziamento, italiane, comunitarie ed internazionali.
- Ricerca di convenzioni/collaborazioni con Aziende Agroalimentari, Farmaceutiche e Informatiche.



Finalità

Obiettivi

Produzione di AAV in lievito *Saccharomyces cerevisiae* come sistema genetico per determinare quali funzioni geniche sono necessarie per ottimizzare la replicazione di AAV.
Identificazione di mutazioni geniche BRCA1 e BRCA2 in tumori del seno.
Identificazione dei mutanti di Azzurrina capaci di stabilizzare e/o attivare la p53.
Realizzare di videogames molecolari.
Individuazione di sostanze chimiche naturali per la protezione da malattie cardiovascolari e neurodegenerative.
Studio di metabolismo e tossicità di farmaci specifici.
Valutazione del sistema neuroendocrino nella sclerosi multipla.
Studio su estrogeni circolanti e espressione cardiaca di BNP.
Verificare che la densità recettoriale cardiaca di NPR-A e/o B, determinante l'attività cardiaca di BNP, è influenzata dai livelli circolanti di estrogeni.
Verifica su modelli animali sull'effetto biologico e/o terapeutico di agenti specifici.

Risultati attesi nell'anno

Formazione e assemblaggio dell'AAV.
Espressione di BRCA1 e BRCA2 in lievito.
Determinazione dell'effetto dell'espressione dell'azzurrina in lievito.
Strumenti per l'importazione e l'integrazione di proteine, membrane e molecole varie nella cellula virtuale.
Produzione di citocromi P450 ricombinanti umani e di relativi anticorpi.
Produzione e caratterizzazione di epatociti da suino.
Costruzione di una rete tra i miRNA e gli mRNA dopo stress metabolici.
Raccolta di una prima serie di dati da plasma di pazienti con patologie cardiovascolari.
Prime indicazioni di putativi marcatori di malattia.
Realizzazione di una serie di nuovi aptameri affini all'enzima mieloperossidasi.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Produzione di vettori AAV per terapia genica mediante uso del lievito: ricerca brevettuale.
Aziende Agroalimentari e Farmaceutiche.
Industria biomedicale.
Protocolli di terapia genica.

Applicazione clinica dei risultati ottenuti.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Moduli

Modulo: MEDICINA TRASLAZIONALE
Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
3.088	84	584	0	3.756	51	719	836	N.D.	4.643

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
37	69

*equivalente tempo pieno



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	1	1

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Innovazione-integrazione tecnologica in medicina



CNR Modelling-On-Line

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di analisi dei sistemi ed informatica 'Antonio Ruberti'
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANDREA DE GAETANO

Elenco dei partecipanti

De Gaetano Andrea	liv. I	Panunzi Simona	liv. III	liv.
-------------------	-----------	----------------	-------------	------

Temi

Tematiche di ricerca

Si vuole sviluppare un servizio automatico di modellizzazione, simulazione ed identificazione di sistemi complessi, accessibile dai ricercatori CNR, da ricercatori esterni e da industrie in tempo reale su Internet. Il sistema prevede una interfaccia Web mediante la quale l'utente carica dati, sceglie il tipo di modello interpretativo, lancia l'esecuzione degli algoritmi di simulazione e stima, ed infine ottiene un rapporto con risultati e grafici. Questo progetto persegue più scopi, che vengono raggiunti in momenti successivi: dapprima uno scopo pubblicitario verso l'esterno delle competenze disponibili presso l'Ente; in un secondo momento, un servizio centrale di modellizzazione con prestazioni progressivamente migliori, utilizzabile da tutti i ricercatori CNR, in modo analogo a come ora si usa un accesso centralizzato alla bibliografia; infine, in una fase di ingegnerizzazione completata, la concessione dell'accesso all'Università ed alle Imprese (p.es. nel settore farmaceutico) con funzioni di supporto generale ai loro progetti di ricerca.

Stato dell'arte

L'utilizzo di modelli e simulazioni è essenziale per l'analisi della crescente mole di dati disponibili ai ricercatori biomedici. Ad una diffusa necessità di questi metodi non corrisponde una uniforme competenza nel loro uso, e tanto meno una generale capacità di elaborare strumenti potenti ed affidabili che li implementino. Esiste quindi una reale necessità di soluzioni di agevole utilizzo e garantite da parte di un soggetto istituzionale credibile, quale il CNR.

Azioni

Attività da svolgere

Programmazione della relazione matlab/Java per ulteriori modelli specifici.

Punti critici e azioni da svolgere

Acquisire giovani ricercatori.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze riguardano: OLS, WLS, e modelli gerarchici nell'ambito della statistica; ODE, PDE, SDE e DDE nell'ambito della modellistica matematica.

Strumentazione

Per lo svolgimento delle attività verranno utilizzati personal computer collegati in rete.

Tecniche di indagine

Presso diversi Istituti del CNR esiste una notevole competenza sia nell'uso di tecniche di modellizzazione, simulazione e stima, che nella stesura di software applicativo. E' immaginabile che più gruppi CNR possano essere interessati a partecipare al presente progetto, nell'ambito di una architettura comune, sia per lo sviluppo di componenti individuali che per la soluzione di problemi di integrazione e applicazione.

Tecnologie

Le tecnologie impiegate sono ASP (Active Server Pages), HTML, Math-XML e linguaggio C/C++.



Collaborazioni (partner e committenti)

Le seguenti organizzazioni sono già o saranno presumibilmente diretti fruitori dei prodotti ipotizzati:
European Society for Mathematical and Theoretical Biology; Society for Industrial and Applied Mathematics; Società Italiana di Matematica Applicata e Industriale; Consorzio Interuniversitario per la Matematica Applicata alla Biologia e all'Ambiente; Confindustria; Unione Italiana delle Camere di Commercio, Industria, Artigianato e Agricoltura; Aziende Farmaceutiche etc.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione a ulteriori call FP7 VPH.

Finalità

Obiettivi

Lo scopo finale è quello di trasferire, a bassissimo costo, la capacità di modellizzazione matematica e simulazione numerica presenti all'interno dell'Ente verso i fruitori industriali. Si realizza una notevole economia di scala nel diffondere verso i complessi produttivi del Paese una tecnologia di punta, immediatamente utilizzabile per la previsione ed il controllo dei processi applicativi (manifattura, analisi, logistica, fisiologia).

Risultati attesi nell'anno

Uso della piattaforma come esempio per il progetto GINSENG, nel caso in cui questo venga approvato dalla CE. Implementazione di ulteriori modelli ad-hoc, senza nessuna pretesa di organicità in mancanza di risorse umane.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

L'obiettivo della commessa è la realizzazione di un servizio automatico di modellizzazione, simulazione ed identificazione di sistemi complessi in biomedicina, accessibile dai ricercatori CNR, da ricercatori esterni e da industrie in tempo reale su Internet. Il prodotto ipotizzato costituisce una risorsa centralizzata, garantita dalla competenza dei ricercatori dell'Ente, che può essere distribuita capillarmente a sostegno della ricerca applicativa, ingegnerizzazione di prodotto ed analisi dei processi produttivi direttamente nelle aziende, ad un costo estremamente contenuto.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Lo sviluppo tecnologico si basa, tra l'altro, sull'utilizzo di tecniche computazionali avanzate. La competenza necessaria allo sviluppo ed all'implementazione dei metodi relativi non è diffusa, mentre lo è la necessità del loro utilizzo. Il sistema offrirebbe immediatamente, presso il computer dell'utilizzatore, soluzioni provate e una guida per il loro utilizzo.

Moduli

Modulo: CNR Modelling-On-Line
Istituto esecutore: Istituto di analisi dei sistemi ed informatica 'Antonio Ruberti'
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
21	5	0	0	26	0	5	1	N.D.	27

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
0	0

*equivalente tempo pieno



<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	0	0	1

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Modelli e Metodi Matematici in Fisiopatologia

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di analisi dei sistemi ed informatica 'Antonio Ruberti'
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ALESSANDRO BERTUZZI

Elenco dei partecipanti

Bertuzzi Alessandro	liv. I	Gandolfi Alberto	liv. I	Pozzetto Ubaldo	liv. II
Chiarla Carlo	II	Palumbo Pasquale	III	Salvan Alberto	II
De Gaetano Andrea	I	Panunzi Simona	III	Sinisgalli Carmela	III

Temi

Tematiche di ricerca

Le tematiche di ricerca di questa commessa riguardano problemi di modellistica matematica e di stima nelle seguenti aree:

- sistemi metabolici, con approccio anche stocastico;
- effetto di substrati energetici sulla dinamica cardiovascolare;
- distribuzione di O₂ e CO₂ nei tessuti di pazienti settici;
- rischio di rigetto di trapianti;
- dinamica del tessuto tumorale e sua risposta al trattamento;
- angiogenesi;
- cinetica e azione di agenti potenzialmente tossici (pesticidi) e stima della dose in studi epidemiologici.

Stato dell'arte

Lo sviluppo tecnologico permette l'acquisizione di grandi quantità di dati biomedici. La richiesta di servizi diagnostici e di cura pone domande di complessità crescente. L'esposizione a xenobiotici ambientali pone richieste di valutazione del loro impatto sulla popolazione. Pertanto, le tecniche matematiche di modellistica, simulazione e di analisi di dati stanno acquisendo grande rilevanza per la sostenibilità e lo sviluppo dei servizi di medicina e prevenzione.

Azioni

Attività da svolgere

- Studio di sistemi metabolici rappresentati da equazioni differenziali nonlineari o stocastiche, quali il sistema glucosio-insulina. Effetto dei lipidi sul sistema glucosio-insulina.
- Studio delle variazioni e delle correlazioni di specifici aminoacidi e proteine di fase acuta nel trauma e nella sepsi. Applicazione di un modello matematico originale per la stima degli scambi della CO₂.
 - Analisi di dati clinici ed ematochimici su casistiche ampie per l'ottimizzazione dei risultati in chirurgia.
 - Strategie f.cinetiche e f.dinamiche per la valutazione del rischio di rigetto acuto e di effetti collaterali del mofetilmicofenolato. Marker precoci di risposta immunitaria nel trapianto di rene. Rigetto di protesi d'anca.
 - Modelli di trattamenti antitumorali che includono l'azione del farmaco a livello intracellulare. Prosecuzione dello studio dello sferoide tumorale includendo il metabolismo energetico. Formulazione di un modello dell'epidermide. Studio di un modello epidemiologico che tenga conto della risposta immunitaria individuale.
 - Modelli di esposizione ad agenti xenobiotici. Modelli per agenti chimici (pesticidi, benzene) e fisici (radiazioni non ionizzanti).



Punti critici e azioni da svolgere

L'attività di modellistica prevista richiede l'integrazione di scale diverse, sia spaziali che temporali, e le metodologie disponibili per tale integrazione non sono ancora assestate. Ad esempio, nello studio dei tumori, appare essenziale includere fenomeni subcellulari nel modello dell'evoluzione macroscopica.

Nei modelli per gli agenti xenobiotici appare rilevante incorporare l'effetto di variazioni dei livelli del fondo sulle stime di dose. E' anche importante l'inclusione di ulteriori genotipi da analizzare in relazione al metabolismo del benzene.

Il tema della stima dei parametri a partire da osservazioni disponibili, in particolare nel caso di modelli basati su equazioni differenziali stocastiche, coinvolge una intensa attività di programmazione e di testing.

Per affrontare i problemi indicati, è ancor più necessaria un'adeguata disponibilità di risorse, e in particolare l'acquisizione di nuovo personale. Questo potrebbe consentire un più efficace trasferimento dei risultati della ricerca ai settori applicativi di interesse.

Risultati attesi nell'anno

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze dei partecipanti a questa commessa sono sia di tipo teorico che applicativo e sperimentale. Le prime riguardano in particolare la modellistica matematica, i sistemi dinamici, e la teoria della stima statistica. Le seconde riguardano in particolare la biochimica, la fisiopatologia, l'immunologia e l'epidemiologia.

Strumentazione

La strumentazione disponibile comprende dispositivi e apparecchiature per la ricerca sperimentale e clinica nei campi sopra citati e in particolare per studi sperimentali sul metabolismo e l'immunologia dei trapianti d'organo. Sono anche utilizzati strumenti di calcolo e librerie di software specializzato per la simulazione e l'identificazione dei modelli matematici e l'analisi dei dati sperimentali.

Tecniche di indagine

Le tecniche di indagine abbinano la raccolta e l'analisi di dati sperimentali e clinici con la formulazione e lo studio di modelli matematici per arrivare a una più profonda comprensione dei fenomeni osservati, ottenere parametri di interesse, e disporre di metodi quantitativi di previsione.

Tecnologie

Le tecnologie utilizzate sono principalmente metodologie di modellazione di fenomeni in campo biomedico e tecnologie utilizzate nella sperimentazione in campo biomedico e nella clinica.

Collaborazioni (partner e committenti)

Karl-Franzens University, Graz (Abt. Math); Dep. Mathematics, University of Kobenhavn; Ist. di Biomatematica, Univ.

Urbino; Dip. Matematica 'U. Dini', Univ. Firenze; Dip. Informatica e Sistemistica, Univ. Roma 'La Sapienza'; Dip. Medicina Interna, Univ.

Cattolica Sacro Cuore, Roma; Istituto Europeo di Oncologia, Milano;

Dipartimento di Matematica, Università di Trento; Istituto Superiore di Sanità, Roma; ISIB-CNR; Dip. Statistica, Univ. Venezia; Dip. Statistica, Univ. Padova, Dip. Scienze Mediche, Univ. Piemonte Orientale; Dip. Scienze Sociali Cognitive e Quantitative, Univ. Modena e Reggio Emilia.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Si intende partecipare a una richiesta di finanziamento PRIN 2008.

Finalità

Obiettivi

Gli obiettivi delle ricerche di questa commessa consistono nel caratterizzare in termini quantitativi i meccanismi che governano l'evoluzione di determinate patologie e la loro risposta ai trattamenti, e determinare indicatori quantitativi di uno stato patologico o uno stato di rischio o un livello di esposizione a un agente xenobiotico. Le competenze interne utilizzate per raggiungere questi obiettivi coprono aspetti, sia teorici che applicativi, di modellistica matematica, sistemi dinamici, stima parametrica, statistica, epidemiologia, fisiopatologia, immunologia e biochimica.



Risultati attesi nell'anno

- Stima dei parametri di processi non-Markoviani definiti attraverso equazioni differenziali stocastiche.
- Modellizzazione della beta-cellula del pancreas.
- Valutazione di indici immunologici in grado di diagnosticare il rigetto di trapianti d'organo al fine di ottimizzare la terapia immunosoppressiva.
- Valutazione fisiopatologica di proteine di fase acuta (in particolare ceruloplasmina) nella risposta al trauma e alla sepsi in relazione al metabolismo aminoacidico. Valore prognostico di parametri metabolici dopo interventi di chirurgia maggiore e nella sepsi.
- Ruolo del glucosio e dell'ossigeno nella crescita dello sferoide tumorale in vitro. Un primo modello dell'epidermide. Un modello 2D della dinamica virus-sistema immunitario.
- Espansione di variazioni genotipiche analizzate in relazione al metabolismo del benzene. Analisi epidemiologica dell'esposizione a campi magnetici a 50 Hz in concomitanza con altre esposizioni (benzene).

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Stima del rischio associato all'esposizione lavorativa a pesticidi.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Uso di metodi quantitativi per la pianificazione della terapia in diabetologia e oncologia. Valutazione quantitativa del rischio di rigetto di trapianti e di parametri fisiologici nello shock. Standard di rischio per esposizioni lavorative.

Moduli

Modulo: Modelli e Metodi Matematici in Fisiopatologia
Istituto esecutore: Istituto di analisi dei sistemi ed informatica 'Antonio Ruberti'
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
487	29	15	0	531	27	71	31	N.D.	589

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
6	6

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
2	3	0	5

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Imaging Morfo-funzionale Integrato delle Patologie del Distretto Toraco-addominale e Sviluppo di Sistemi Integrati di Gestione e Trasmissione di Dati

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biostrutture e bioimmagini
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MARCO SALVATORE

Elenco dei partecipanti

Alfano Bruno	liv. I	Imparato Carmela	liv. VII	Mancini Marcello	liv. I
Angrisano Gennaro	VIII	Liuzzi Raffaele	III	Romano Maurizio	III
Cioce Salvatore	VII	Magliulo Mario	III	Sirignano Cesare	III
De Rosa Alberto	II	Mainenti Pier Paolo	III	Soscia Ernesto	III
De Rosa Giuseppina	VII				

Temi

Tematiche di ricerca

Utilizzazione integrata di TC-multistrato e PET-FDG per la caratterizzazione delle neoplasie polmonari; utilizzazione dell'esame PET- FDG per il monitoraggio di neoplasie polmonari trattate con termoablazione; caratterizzazione integrata delle neoplasie del pancreas e del fegato; studio morfo-funzionale integrato della patologia neoplastica surrenalica benigna e maligna e delle neoplasie MEN con Risonanza Magnetica e con tecniche medico-nucleare; caratterizzazione metabolica e strutturale.

Integrazione di sistemi di acquisizione e gestione delle immagini multivendor per la realizzazione di un ambiente diagnostico integrato.

Stato dell'arte

Lo sviluppo della ricerca in diagnostica per immagini comporta la creazione di un numero crescente e sempre più complesso di dati e informazioni da gestire in modo integrato. Lo sviluppo di nuove tecniche e di nuovi approcci metodologici permette una più completa caratterizzazione delle patologie del distretto toracico e addominale (apparato respiratorio, endocrino, gastroenterico e urogenitale) che rientrano nell'ambito di questa macrolinea di ricerca.

Dal punto di vista dei sistemi integrati per la gestione delle immagini, solo da pochi anni grazie alla creazione degli standard e ai sempre più frequenti progetti interdisciplinari informatici e medicali, le possibilità di diagnostica assistita dal computer cominciano ad affermarsi in maniera sempre crescente. Nell'ambito di questa commessa sono state integrate tutte le tipologie di modalità utilizzate nella diagnostica per immagini.

Azioni

Attività da svolgere

Nei prossimi anni si dovrà aumentare in termini prestazionali la capacità dell'intero sistema di gestione delle immagini, sia in funzione dell'aumento esponenziale dei dati da gestire che in termini di sicurezza della rete e dei dati.

Per quanto riguarda la ricerca clinica si dovrà:

- Valutare il ruolo della colangiopancreatografia con RM ad alto campo (3.0 Tesla) in pazienti con patologia del sistema bilio-pancreatico: confronto con RM a 1.5 Tesla e con le altre tecniche per immagini per la definizione dei protocolli diagnostici specifici per patologia.

- Valutare il ruolo della Risonanza Magnetica (RM) ad alto campo (3.0 Tesla) nella caratterizzazione delle lesioni espansive a sede toraco-addomino-pelvica: impiego dei mezzi di contrasto extra-cellulari, epato-specifici e intra-vascolari, e delle sequenze angiografiche 'dedicate' per le lesioni vascolari.



Punti critici e azioni da svolgere

Elementi critici del programma di lavoro sono costituiti dalla disponibilità di attrezzature avanzate, dal funzionamento dei sistemi informatici di supporto e dal reclutamento dei pazienti.

In particolare, per quanto riguarda la disponibilità di attrezzature (grazie anche alla stretta collaborazione con l'Università Federico II e la Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II) i ricercatori del nostro gruppo possono utilizzare apparecchiature all'avanguardia.

Sarebbe peraltro utile disporre di fondi ad hoc per acquistare nuove attrezzature dedicate all'attività di ricerca e per assicurare la manutenzione

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Esperienza scientifica pluriennale di tipo clinico-metodologico nella definizione di progetti di ricerca riguardo le innovazioni tecniche della diagnostica per immagini nella patologia del distretto toraco-addominale.

La forte multidisciplinarietà dell'Istituto ha consentito il conseguimento di specifiche competenze scientifiche nel campo dell'integrazione e della gestione delle immagini diagnostiche.

Strumentazione

Tomografia Computerizzata multistrato (4 e 64 strati)

Risonanza Magnetica - tomografo 1.5 Tesla

Risonanza Magnetica - tomografo 3 Tesla

Apparecchio PET-TC

Ecografi ad alta risoluzione

Workstations

PACS

Laboratorio di Radiochimica

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

creazione di una rete integrata di gestione e trasmissione di immagini diagnostiche nell'ambito della struttura ospedaliera universitaria convenzionata con IIBB, in collegamento con altri grandi strutture ospedaliere della regione Campania.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Si prevede la partecipazione a progetti regionali nell'ambito delle misure POR.

Finalità

Obiettivi

Obiettivi generali della macrolinea includono lo sviluppo di : metodiche e protocolli diagnostici morfofunzionali integrati nelle patologie neoplastiche del distretto toracoaddominale sviluppo di sistemi di gestione, archiviazione e trasmissione delle immagini diagnostiche.

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Telemedicina, Software, mezzi di contrasto, radiofarmaci

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Messa a punto di protocolli e revisione di percorsi diagnostici per migliorare l'efficacia diagnostica nel singolo paziente e razionalizzare l'utilizzazione delle risorse strumentali del SSN.

Moduli

Modulo:	Imaging Morfo-funzionale Integrato delle Patologie del Distretto Toraco-addominale e Sviluppo di Sistemi Integrati di Gestione e Trasmissione di Dati
Istituto esecutore:	Istituto di biostrutture e bioimmagini
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
280	133	50	0	463	81	264	110	N.D.	654

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
5	6

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	6	0	6

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Messa a punto di Metodiche Diagnostiche innovative di Imaging Quantitativo, Controlli di Qualità e Sicurezza, Ottimizzazione di Piani di Trattamento

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biostrutture e bioimmagini
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	BRUNO ALFANO

Elenco dei partecipanti

Alfano Bruno	liv. I	De Rosa Giuseppina	liv. VII	Magliulo Mario	liv. III
Angrisano Gennaro	VIII	Imparato Carmela	VII	Prinster Anna	III
Cella Laura	III	Larobina Michele	III	Punzo Giorgio	III
Cioce Salvatore	VII	Liuzzi Raffaele	III	Quarantelli Mario	III
De Rosa Alberto	II				

Temi

Tematiche di ricerca

Nell'ambito del progresso della tecnologia della Diagnostica per immagini e Radioterapia la ricerca è principalmente rivolta allo sviluppo di metodi di analisi quantitativa e di sintesi di immagini provenienti da varie modalità diagnostiche. In particolare le principali tematiche di ricerca sono:

- la segmentazione delle immagini di Risonanza Magnetica per estrarne informazioni volumetriche quantitative e per migliorarne l'efficienza diagnostica;
- la correzione per il volume parziale dovuto alla scarsa risoluzione spaziale delle tecniche funzionali;
- la rilassometria RM in vivo;
- le applicazioni delle tecnologie sviluppate alla fisio-patologia.
- le applicazioni diagnostiche e terapeutiche della fusion imaging.

Stato dell'arte

La Diagnostica per immagini è strumento fondamentale della attuale medicina, sia per la sua ricaduta nella comprensione dei processi fisiologici e patologici, sia perché il continuo incremento di sensibilità delle sue metodiche consente diagnosi sempre più precoci ed accurate. Strettamente connessa ad essa è la Radioterapia oncologica che utilizza gli strumenti della diagnostica per individuare con la massima accuratezza la massa tumorale da trattare risparmiando i tessuti sani. Le tecniche di estrazione di informazioni quantitative dagli studi di diagnostica per immagini sono attualmente in rapida evoluzione beneficiando del progresso ICT e costituiscono un tema strategico della ricerca in diagnostica medica.

Sui temi della segmentazione RM e della correzione del volume parziale le attività di ricerca di questa commessa si collocano al livello più avanzato della competizione internazionale.

Azioni

Attività da svolgere

Si proseguirà nello sviluppo e messa a punto dell'algoritmo di segmentazione di immagini RM basato sulla combinazione delle informazioni rilassometriche con quelle a priori. Si estenderanno tali metodiche ai distretti del ginocchio e del polso nell'ambito del progetto connesso al laboratorio pubblico-privato finanziato dal MUR. Si inizierà una sperimentazione per applicare l'algoritmo di segmentazione a sequenze di acquisizione RM più rapide e a maggior risoluzione spaziale.

Si proseguirà nelle applicazioni delle tecnologie sviluppate alla Sclerosi Multipla. Sarà applicata la Voxel Based Morphometry agli studi segmentati con le nostre metodiche per valutare la correlazione della perdita regionale di GM e WM con parametri di disabilità clinica e test cognitivi.

Sarà effettuato uno studio per l'ottimizzazione della distribuzione di dose nella radioterapia del ca. della prostata, utilizzando la tecnica ad archi dinamici (IMAT). Si svilupperà un metodo di segmentazione automatica di lesioni tumorali in PET/CT per lo studio del valore prognostico della diagnostica PET. Si caratterizzerà di uno scanner PET/CT per piccoli animali di laboratorio.



Punti critici e azioni da svolgere

La sperimentazione dell'algoritmo di correzione per il volume parziale di tutti i tessuti cerebrali segmentabili dovrà essere posposta alla conclusione positiva dei test sulla segmentazione cerebrale ad alto numero di strutture.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Tra i partecipanti alla commessa sono presenti competenze di base multidisciplinari: fisiche, ingegneristiche e mediche. Le competenze specifiche riguardano l'elaborazione di immagini diagnostiche con pluriennale esperienza nello sviluppo e messa a punto di metodi innovativi per l'estrazione di informazioni quantitative e il riconoscimento dei tessuti cerebrali.

Strumentazione

Le attività di ricerca fanno uso di strumentazione di diagnostica per immagini, principalmente Risonanza Magnetica (1.5 e 3 Tesla), PET/CT e SPET, oltre ai corrispettivi per lo studio dei modelli animali (micro-PET/CT e micro-SPET) e di strumenti informatici hardware e software quali la rete di computer a sistemi operativi eterogenei presente in Istituto e svariati ambienti di sviluppo e applicativi specifici.

Tecniche di indagine

n.a.

Tecnologie

Tecnologie informatiche.

Collaborazioni (partner e committenti)

Copenhagen University Hospital, Denmark; Psichiatria Section, Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institute, UK; U 320 - Physiopathologie et Pharmacologie du Système Nerveux Central et Tomographie, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Caen, France; PetCentre - Medical and Health Science Center, University of Debrecen, Hungary; Istituti CNR; Università Federico II; Esaote S.p.A.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

Obiettivo generale della commessa è quello di produrre avanzamenti nell'ambito della tecnologia della Diagnostica per immagini e Radioterapia fornendo nuovi strumenti alla ricerca in medicina e alla clinica. In particolare: - lo sviluppo di metodi di analisi quantitativa e di sintesi di immagini provenienti da varie modalità diagnostiche (RM, TC, PET, ecc..) da utilizzare sia per incrementare le conoscenze in Fisiopatologia, sia per la caratterizzazione ed il monitoraggio delle malattie.

Obiettivi specifici del triennio 2005-2007 sono: - diffusione nell'ambito della comunità scientifica delle metodologie, del software e dei fantocci sviluppati nell'ambito del progetto UE 'PVEOut' (gli strumenti per il raggiungimento dell'obiettivo saranno pronti entro la fine 2005); - estensione della correzione per il volume parziale alla nuova tecnologia PET-CT (l'obiettivo dovrà essere raggiunto entro il 2007); - Sviluppo di nuovi algoritmi di segmentazione delle immagini di Risonanza Magnetica per aumentare accuratezza e precisione di quelli già sviluppati e allargarne il campo di applicazione.

Risultati attesi nell'anno

Ci si aspetta un ulteriore miglioramento dell'algoritmo di segmentazione in termini di accuratezza e precisione per il distretto cerebrale, e i primi risultati sulla segmentazione di altri distretti e sulla migrazione verso altre sequenze di acquisizione. Messa a punto del metodo di segmentazione di lesioni captanti in PET/CT.

Saranno pubblicati i lavori scientifici preparati o in fase di preparazione nel 2007.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Software per elaborazione di immagini, fantocci, piani di trattamento

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Potenziamento delle informazioni ottenibili con le tecniche di diagnostica per immagini; integrazione di dati morfologici e funzionali e aumento dell'efficacia di trattamenti di radioterapia.



Moduli

Modulo: Messa a punto di Metodiche Diagnostiche innovative di Imaging Quantitativo, Controlli di Qualità e Sicurezza, Ottimizzazione di Piani di Trattamento

Istituto esecutore: Istituto di biostrutture e bioimmagini

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
328	0	652	0	980	0	652	94	N.D.	1.074

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
6	7

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	4	0	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Tecniche terapeutiche innovative

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	FERRUCCIO FAZIO

Elenco dei partecipanti

Aquino Luisa	liv. VII	Castoldi Clara	liv. VII	Neutro Felice	liv. V
Bonaldi Lorena	VI	Chiumiento Luciano	VII	Petta Pasquale	VII
Carenzi Maurizio	VI	Gelfi Cecilia	II	Rizzo Giovanna	II
Castiglioni Isabella	III	Lafortuna Claudio	III		

Temi

Tematiche di ricerca

- 1) Messa a punto di un protocollo PET/TC per definizione volumi di trattamento e monitoraggio terapia.
- 2) Sviluppo di tecniche per il miglioramento della qualità di immagini mirato alla lesion detectability.
- 3) Implementazione di metodi per la definizione del volume bersaglio biologico.
- 4) Valutazione dei movimenti d'organo e tecniche gating (4D).
- 5) Valutazione delle prestazioni di Tomoterapia.
- 6) Valutazione efficacia/tossicità dei trattamenti radioterapici.
- 7) Identificazione dei meccanismi molecolari coinvolti nella risposta/resistenza al trattamento radioterapico.

Stato dell'arte

La terapia dei tumori macroscopicamente rilevabili (non preventiva) ha permesso di migliorare la prognosi di malattia in molti pazienti, grazie sia alla diagnosi più precoce che alla messa a punto di schemi chemioradioterapici più efficaci. La possibilità del nostro Istituto (incluse le collaborazioni esterne) di combinare informazioni anatomiche e biologiche dei tumori (PET/TC) con un trattamento radioterapico altamente conformazionale (Tomoterapia) è unica in Europa.

Azioni

Attività da svolgere

Proseguimento nello sviluppo e ottimizzazione delle tecniche 4D PET/CT. Saranno ulteriormente sviluppati il metodo di monitoraggio/condizionamento dei pazienti al fine di ottenere la massima regolarità e riproducibilità del ciclo respiratorio in fase diagnostica e di trattamento radioterapico.

In fase di trattamento verranno concluse e/o proseguite le attuali linee di ricerca di trattamenti ipofrazionati in sede toracica, epatica e pancreatica.

Verrà inoltre condotto uno studio su linee cellulari neoplastiche per valutare la diversa risposta ai frazionamenti radioterapici, in termini di morte cellulare e/o variazioni immunofenotipiche.

Punti critici e azioni da svolgere

Da un punto di vista gestionale, il punto critico nella realizzazione della ricerca è rappresentato dal limitato numero di ricercatori di cui l'Istituto oggi dispone e dalla possibilità di acquisire nuovo personale.

Da un punto di vista scientifico, il punto critico è rappresentato dalla necessità di sviluppo di un nuovo sistema hardware e software per il monitoraggio ed il condizionamento del respiro dei pazienti in studi 4D PET/CT.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze possedute coprono sia gli aspetti tecnologici e metodologici che gli aspetti clinici.

Strumentazione

- Advantage Workstation - AW 4.3 GE Medical Systems, Milwaukee, USA
- Eclipse Workstation - Varian Oncology System, Palo Alto, USA
- PET/CT - DSTE GE Medical Systems, Milwaukee, USA
- TomoTherapy Hi Art System - TomoTherapy Incorporated, Madison, USA
- RPM - Real Time Position Management - Varian Oncology System, Palo Alto, USA



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	1	0	1

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Imaging molecolare: b+ traccianti

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MARIO MATARRESE

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bonaldi Lorena	VI	Castoldi Clara	VII	Manfredi Giacomo	VII
Carenzi Maurizio	VI	Chiumiento Luciano	VII	Matarrese Mario	II
Carpinelli Assunta	III	Descalzi Fiorella	II	Petta Pasquale	VII

Temi

Tematiche di ricerca

Radiosintesi di: [18F]VC701 (Benzodiazepine periferiche), [11C]PIB, (marcatore delle placche neurali in pazienti affetti da Morbo di Alzheimer), [18F]Faza (studio dell'ipossia), [11C]Idrossitetraabenazina (studio delle isole pancreatiche), [11C]Imatinib, (studio dei tumori gastro-intestinali). Implementazione elettromeccanica per incrementare le rese radiochimiche di [11C]CH4 (metodo 'Gas-phase'). Progettazione di un modulo di produzione [18F]F2 per l'effettuazione di fluorurazioni elettrofile mediante trasmutazione nucleofila/elettrofila ([18F]F-/ [18F]F2. Ottimizzazione delle procedure di elettrodeposizione di 110Cd (produzione di 110In), 64Ni e 60Ni per la produzione di 64Cu e 60Cu - Ottimizzazione della produzione di Cu-60, Cu-64 - Radiosintesi di [64Cu]ATSM (Studio dell'ipossia). Radiosintesi di [64Cu]Octreotato, [177Lu]Octreotato (diagnosi tumori neuroendocrini e radioimmunoterapia) - Produzione preliminare di 110In e radiosintesi di 110-In-Octreotato (tumori neuroendocrini) - Radiosintesi di [18F]NCR-peptide (angiogenesi) - Valutazione biologica in animali da laboratorio di F-167 (recettori per i sigma-2).- Validazione pre-clinica dei radiotraccianti sintetizzati.

Stato dell'arte

Gli studi di ricerca sono orientati allo sviluppo di radiofarmaci per l'imaging PET utilizzabili per la diagnosi di patologie neurologiche, cardiache, oncologiche e radioterapia. I radioisotopi selezionati rispondono a caratteristiche chimiche e radiochimiche ideali per gli obiettivi della ricerca: i traccianti marcati con F-18 ($t_{1/2} = 108,9$ min) risultano interessanti per gli studi PET in dinamica della durata di almeno 100 minuti mentre quelli marcati con C-11 ($t_{1/2} = 20,4$ min) hanno una maggiore versatilità di radiosintesi, nelle tempistiche di sviluppo e nella 'specificità' molecolare mostrata durante gli studi farmacologici. Questi traccianti essendo del tutto identici a molecole con attività biologica nota (molecole endogene, farmaci) mostrano una cinetica di assorbimento, distribuzione ed meccanismo d'azione attesi, facilitandone gli studi. I futuri sviluppi prevedono la sintesi con C-11 di radiofarmaci per lo studio dei sistemi di neurotrasmissione, la marcatura con F-18 di peptidi e piccole molecole, la sintesi di radiofarmaci marcati con isotopi 'non-convenzionali' emettitori di positroni (In-110, Cu-64, Cu-60), per lo studio dei tumori neuroendocrini e dell'ipossia.

Azioni

Attività da svolgere

Radiosintesi di: [18F]VC701 (Benzodiazepine periferiche), [11C]PIB, (marcatore delle placche neurali in pazienti affetti da Morbo di Alzheimer), [18F]Faza (studio dell'ipossia), [11C]Idrossitetraabenazina (studio delle isole pancreatiche), [11C]Imatinib, (studio dei tumori gastro-intestinali). Implementazione elettromeccanica per incrementare le rese radiochimiche di [11C]CH4 (metodo 'Gas-phase'). Progettazione di un modulo di produzione [18F]F2 per l'effettuazione di fluorurazioni elettrofile mediante trasmutazione nucleofila/elettrofila ([18F]F-/ [18F]F2. Ottimizzazione delle procedure di elettrodeposizione di 110Cd (produzione di 110In), 64Ni e 60Ni per la produzione di 64Cu e 60Cu - Ottimizzazione della produzione di Cu-60, Cu-64 - Radiosintesi di [64Cu]ATSM (Studio dell'ipossia). Radiosintesi di [64Cu]Octreotato, [177Lu]Octreotato (diagnosi tumori neuroendocrini e radioimmunoterapia) - Produzione preliminare di 110In e radiosintesi di 110-In-Octreotato (tumori neuroendocrini) - Radiosintesi di [18F]NCR-peptide (angiogenesi) - Valutazione biologica in animali da laboratorio di F-167 (recettori per i sigma-2).- Validazione pre-clinica dei radiotraccianti sintetizzati.



Punti critici e azioni da svolgere

La scelta di nuove molecole biologicamente attive, la loro sintesi, la purificazione degli standard e dei precursori marcati con gli emettitori di positroni e la messa a punto di condizioni di marcatura, rappresentano i punti critici fondamentali dei diversi progetti di ricerca. Nel corso dell'esecuzione di ciascun progetto verranno individuate, per ciascuna molecola e radiofarmaco, le procedure ottimali che consentano di ottenere i risultati prefissati. Un aspetto non di minore rilevanza sarà l'adeguamento di un modulo utilizzato per ^{18}F -fluorurazioni nucleofile allo scopo di utilizzarlo anche per la produzione di ^{18}F attraverso l'installazione di un reattore aggiuntivo e delle relative utilities (valvole, connessioni meccaniche, software) e l'implementazione dei moduli di sintesi dei radiometalli (^{64}Cu , ^{60}Cu) e del ^{11}C , allo scopo di ottimizzare le sintesi dei radiofarmaci da essi marcati. Il ^{11}C sarà utilizzato come precursore primario per la sintesi del ^{11}C CH₃I, applicato nella sintesi dei radiofarmaci, con apporto di miglioramento delle procedure di sintesi ed un aumento dell'attività specifica finale.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

La sintesi di nuovi radiofarmaci è condizionata dalla disponibilità di moduli automatici, che richiedono un continuo aggiornamento attraverso una costante implementazione in relazione alla sintesi adottata. Il gruppo di Radiochimica/Radiofarmacia ha acquisito nel corso della sua attività una rilevante esperienza nel campo della progettazione e realizzazione di sistemi automatici di sintesi che sarà utilizzata per implementare i moduli di sintesi commerciali. Per il conseguimento dei risultati della ricerca con i radioisotopi C11 e F18 sarà pertanto necessario procedere all'adattamento dei moduli in dotazione, per la sintesi di radiofarmaci il cui ottenimento richiede diversi passaggi sintetici (aggiunta di valvole, implementazione del software di gestione dei moduli, nuovi reattori). Per quanto riguarda i radiometalli occorrerà sviluppare nuove metodologie di produzione e di purificazione degli stessi sia ottimizzando l'elettrodeposizione di metalli di partenza ad elevato arricchimento isotopico sia di purificazione mediante cromatografia ionica. Verranno inoltre introdotte nuovi processi di sintesi di ^{11}C CH₃I, ottenuto da ^{11}C CH₄, per la sintesi di radiofarmaci marcati con C11.

Strumentazione

Per lo svolgimento degli obiettivi di ricerca della Commessa verranno utilizzati moduli di sintesi, celle schermate, laboratori di radiochimica, di controllo di qualità (completi di strumentazione analitica HPLC) e ciclotroni da 12 e 18MeV (CTI Eclipse ed IBA Cyclone 18/9) installati presso il Reparto di Medicina Nucleare dell'Istituto Scientifico H San Raffaele di Milano, con cui l'Istituto ha stabilito da tempo un rapporto di Convenzione.

Tecniche di indagine

Lo sviluppo di un radiofarmaco richiede l'integrazione di diverse metodologie, a loro volta afferenti a diverse discipline: chimica organica, inorganica, biologia, fisica, farmacologia. Tutte queste discipline, presenti nell'ambito delle collaborazioni della Commessa, costituiscono la parte rilevante nella produzione dei radioisotopi, sintesi dei radiofarmaci e nella valutazione biologica degli stessi.

Tecnologie

Per l'espletamento degli obiettivi di ricerca della Commessa verranno implementati e/o progettati ex-novo dei moduli di sintesi automatici e messe a punto nuove metodologie di indagine per la valutazione pre-clinica dei radiofarmaci.

Collaborazioni (partner e committenti)

- Istituto Scientifico H San Raffaele, Milano.
- Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Sezione di Tecnologie Biomediche, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano.
- Dipartimento di Medicina Sperimentale, Ambientale e Biotecnologie Mediche (DIMESAB), Università degli Studi di Milano-Bicocca, Monza (MI).
- Dipartimento Farmaco-Chimico, Università degli Studi di Siena.
- Dipartimento Farmaco-Chimico, Università degli Studi di Bari.
- Dipartimento di Chimica Farmaceutica dell'Università di Pavia.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

La ricerca riguarderà sia lo sviluppo di radiofarmaci per lo studio dei sistemi di neurotrasmissione (cardiologia e neurologia) che per la ricerca in ambito oncologico e radioimmunoterapia. In ambito neurologico si prevede di marcare molecole (C-11 e F-18) per lo studio delle patologie neurodegenerative (Benzodiazepine periferiche, Marcatori di placche neurali). Per quanto riguarda i traccianti oncologici



verranno marcate con F-18 molecole per lo studio dell'ipossia, dell'angiogenesi e delle isole pancreatiche, e radiofarmaci per radioimmunoterapia marcati con Lu-177. La ricerca di radiochimica prevede l'implementazione del modulo di sintesi di ^{11}C -metano allo scopo di incrementare le rese radiochimiche di ^{11}C CH₄ ("Gas-phase"), la progettazione e realizzazione di un modulo di produzione ^{18}F -gassoso (F2) per le radiosintesi mediante approccio elettrofilo. Nel settore dei radiometalli si prevede di incrementare la produzione dei radioisotopi $^{60}/^{64}\text{Cu}$ e la sintesi di radiofarmaci ipossia e dei tumori neuroendocrini (ATSM, Octreotato). Validazione pre-clinica dei radiotraccianti sintetizzati.

Risultati attesi nell'anno

Nuovi radiotraccianti potenzialmente utilizzabili nello studio dei sistemi di neurotrasmissione coinvolti nelle patologie neurodegenerative, nelle patologie psichiatriche, nella diagnosi oncologica e nel monitoraggio della terapia genica. Pubblicazioni scientifiche, metodologie di marcatura, protocolli, che possono essere utilizzati nell'ambito di altri progetti di ricerca biomedica dell'Istituto.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Messa a punto di metodologie di sintesi di nuovi radiofarmaci e produzione di radionuclidi attraverso l'utilizzo di ciclotroni per uso medico.

Ottimizzazione di sintesi attualmente utilizzate, grazie all'apporto di modifiche ai metodi di purificazione, di estrazione, di analisi qualitativa e quantitativa e di formulazione radiofarmaceutica. Studio di nuove strategie sintetiche per la funzionalizzazione di molecole di natura peptidica, tali da poter essere marcate con Fluoro-18, attraverso l'uso di adeguati gruppi prostetici. Produzione di ^{18}F F2 (in fase gassosa) mediante trasmutazione nucleofila/elettrofila (^{18}F F⁻/ ^{18}F F₂) mediante conversione del ^{18}F fluoruro, ottenuto in fase liquida, in ^{18}F F₂, attraverso l'implementazione di un modulo di sintesi per sostituzioni nucleofile attualmente utilizzato. La nuova metodologia comporterà un salto qualitativo nella sintesi dei radiofarmaci, potendo effettuare marcature con F18 anche di molecole difficilmente marcabili mediante il processo di sostituzione nucleofila (^{18}F F⁻) di un sistema dedicato.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Introduzione di nuovi radiofarmaci specifici nella routine clinica in campo oncologico, neurologico e cardiaco. I radiofarmaci saranno potenzialmente utilizzabili per l'identificazione di marker specifici espressi in diverse patologie o ad esse correlabili e visualizzabili attraverso tecniche di imaging molecolare come la PET. Per quanto riguarda i radiofarmaci per l'imaging dell'ipossia, lo scopo sarà utilizzarli al fine di pianificare i trattamenti di radioterapia mediante la tecnica innovativa di Tomoterapia.

Moduli

Modulo: Imaging molecolare: b+ traccianti
Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
174	15	200	0	389	33	248	30	N.D.	452

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
2	3

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
2	0	0	1	0	2	0	0	10	15



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	1	0	1

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Sviluppi metodologici in citometria e applicazioni alla sperimentazione biomedica; in vitro imaging

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIOVANNI BOTTIROLI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bagarotti Cristina	VII	Gallo Balma Maria Fede	V	Montana Villamizar Cecilia	IX
Bianchi Anna Agata	VIII	Lombardi Gloria	V	Prosperi Ennio	II
Bottirolì Giovanni	I	Lussignoli Stefano	III	Spairani Mario	VII
Capella Paolo	VII	Mazzini Giuliano	II	Tavarne Daniela	VII
Croce Anna Clea	III				

Temì

Tematiche di ricerca

- Studio della correlazione tra proprietà di autofluorescenza e caratteristiche istologiche/biochimiche di organi e tessuti; individuazione di parametri di autofluorescenza indicativi dello stato funzionale, normale e patologico, e definizione di algoritmi per un loro impiego diagnostico; sviluppo di strumentazione e metodologie per analisi spettroscopica e imaging multispettrale per applicazione clinica (Biopsia Ottica).
- Sviluppo di nuovi sistemi di eccitazione per microscopia a fluorescenza e citometria; realizzazione di metodologia citometrica a flusso per lo studio di proliferazione/apoptosi; nuovi metodi di separazione cellulare.
- Studio dei meccanismi di reclutamento/rimozione di proteine della replicazione/riparazione del DNA ed interazione con proteine dei checkpoints, mediante espressione di proteine autofluorescenti (GFP, RFP).

Stato dell'arte

- Sviluppo di tecniche di spettroscopia e imaging multispettrale di autofluorescenza come approccio non invasivo, real-time per il monitoraggio di caratteristiche morfo-funzionali di organi e tessuti, suscettibile di applicazione nella diagnosi oncologica, nel trapianto d'organi, nelle alterazioni metaboliche ormonali/nutrizionali (biopsia ottica).
- Necessità di migliorare le condizioni di eccitazione per l'utilizzo di nuovi marcatori fluorescenti; risoluzione di problematiche metodologiche inerenti lo studio della proliferazione e morte cellulare e della separazione di sottopopolazioni cellulari.
- I 'checkpoints' del ciclo cellulare svolgono un ruolo importante nel mantenimento dell'integrità genomica. Lo studio del coinvolgimento di alcune proteine dei checkpoints in altri pathways di difesa cellulare in risposta a condizioni di stress genotossico, quali i sistemi di riparazione del DNA, costituiscono un argomento principale di ricerca in questo settore. Tuttavia, le interazioni tra proteine dei checkpoints e della riparazione del DNA sono ancora poco chiare, ed il loro ruolo a livello cellulare, è ancora in gran parte da definire.



Azioni

Attività da svolgere

Attività da svolgere

a) Ampliamento dei modelli per una esatta definizione del significato biologico dei parametri di autofluorescenza; standardizzazione delle procedure nella sperimentazione su animali, sia per gli aspetti funzionali che per l'accumulo di lipidi (trapianto di fegato); ampliamento della casistica relativa alla sperimentazione clinica (grado di steatosi epatica) attraverso l'intensificazione delle collaborazioni con le cliniche.

b) Gli sviluppi strumentali della microscopia a fluorescenza riguardano lo studio di un nuovo dispositivo di eccitazione combinata 'epilluminazione+trasmessa' per l'ottimizzazione dell'intensità di illuminazione anche con obiettivi a basso ingrandimento. Saranno inoltre continuate le ricerche di citometria a flusso volte a confermare la fattibilità di diagnosticare processi neurodegenerativi dall'analisi dell'apoptosi indotta su cellule periferiche.

c) Le attività future da svolgere comprendono lo studio di: 1) ruolo di p21 nell'interazione con la proteina poli(ADP-ribosio) polimerasi 1 (PARP-1), durante la riparazione del DNA mediante escissione di base. 2) del turn-over cellulare di p21 in seguito a vari tipi di danno al DNA.

Punti critici e azioni da svolgere

a) Modelli biologici utilizzabili per una esatta definizione del significato biologico dei parametri di autofluorescenza; standardizzazione delle procedure nella sperimentazione su animali, principalmente per la parte relativa al trapianto di fegato; ampliamento della casistica relativa alla sperimentazione clinica sull'uomo (definizione del grado di steatosi epatica) attraverso l'intensificazione delle collaborazioni con le cliniche.

b) Problematiche relative alla scarsa efficienza degli obiettivi a basso ingrandimento utilizzati in microscopia a fluorescenza convenzionale (epilluminazione). Valutazione della efficacia di stress ossidativi indotti e valutati in modelli costituiti da linfociti separati da sangue periferico.

c) Sono a disposizione in laboratorio alcuni costrutti per l'espressione di PARP-1 fusi a GST. La co-espressione a livello cellulare di questi costrutti con p21-GFP e RFP-PCNA, potrà chiarire alcuni aspetti dinamici dell'interazione tra queste proteine. A tal fine è richiesta una marcatura immunofluorescente per GST che dovrà essere visualizzata mediante fluorocromi che emettono fluorescenza blu (dotati di scarsa efficienza quantica).

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

a) Esperienze riconosciute a livello internazionale nel campo dell'analisi microspettrofluorimetrica e fluorimetrica di substrati biologici, per quanto riguarda acquisizione, elaborazione e interpretazione dei dati, con particolare riferimento al loro significato diagnostico.

b) Esperienza consolidata e riconosciuta a livello internazionale nello sviluppo di metodologia in fluorescenza per citometria in generale e in particolare in citometria a flusso.

c) La ricerca sui checkpoints del ciclo cellulare si avvale di competenze di biologia cellulare e molecolare, di citochimica e biochimica. Le metodologie utilizzate comprenderanno: colture cellulari, espressione di proteine autofluorescenti (GFP, RFP), espressione proteine ricombinanti, immunocitochimica, citometria a flusso, microscopia confocale, frazionamento cellulare, immunoprecipitazione, western blot.

Strumentazione

a) Apparecchiature per analisi spettrofluorimetrica e microspettro-fluorimetrica convenzionale e a fibre ottiche; apparecchiatura per imaging di fluorescenza.

b) Apparecchiature per analisi di fluorescenza per citometria in generale e in particolare in citometria a flusso. Sistemi per separazione cellulare basate su metodi immunomagnetici. Disponibilità di specifici algoritmi di calcolo (software dedicati) per la modellistica della proliferazione cellulare e per il calcolo automatizzato della frazione di cellule nelle varie fasi del ciclo cellulare.

c) Strumentazione per svolgimento di tecniche di biologia cellulare e molecolare, di citochimica ed immunofluorescenza.



Tecniche di indagine

- a) Spettroscopia di fluorescenza (naturale e indotta) associata all'ottica microscopica - per studi su campioni di tessuto e/o cellule - e a sistemi a fibre ottiche - per indagine diretta su modelli animali e/o a livello clinico. Tecniche di analisi spettrale per la definizione qualitativa e quantitativa dei contributi dei singoli fluorofori endogeni, per la messa a punto di algoritmi di significato diagnostico. Imaging di fluorescenza (naturale e indotta).
- b) Metodologie di impiego di marcatori fluorescenti per indagini sia quantitative sia per ottenere informazioni a carattere morfo-funzionale in vari modelli cellulari. Tecniche di separazione cellulare basate su metodi immunomagneti.
- c) Tecniche di biologia cellulare e molecolare, di citochimica ed immunofluorescenza.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

- a) Collaborazioni con istituti in grado di fornire il necessario supporto tecnologico-strumentale (Dip. Elettronica per l'Automazione, UniBS; Dip. Fisica Sanitaria, Ist. Tumori Milano; Ditta FIBERLAN, Milano) e biomedico (Dip. Medicina Interna Sez. Farmacologia, Università di Pavia; Divisione di Neurochirurgia, Ospedale Maggiore, Parma; Chirurgia Generale, Università di Padova).
- b) Laboratorio citometria Ist. Mario Negri, Milano; Centro Citometria Univ. Urbino; Ditta FRAEN (MI).
- c) Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Università di Berlino (Dr. M.C. Cardoso). LBCMCP, Université P. Sabatier, Toulouse, Francia (Prof. B. Ducommun). Istituto Superiore di Sanità, Roma.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

- a) È stato ottenuto un cofinanziamento MIUR (PRIN in collaborazione il Dip. Chirurgia Generale dell'Università di Padova e il Dip. Medicina Interna, Sez. Farmacologia dell'Università di Pavia) di j 25.000 ca. per il biennio 2007-08. Avviati rapporti con ditte interessate ad aspetti particolari delle ricerche in corso. Prevista la partecipazione al bando PRIN 2008.
- b) È stata presentata richiesta di co-finanziamento (PRIN bando 2007) per il prossimo biennio ("Studio della proteina prionica PRNP....e sue interazioni nei processi di proliferazione/apoptosi in cellule astrocitoidi").
- c) Per il 2008 è ancora a disposizione il finanziamento PRIN del bando 2006, per cui non è stato possibile partecipare al bando PRIN 2007. Sono in attesa i risultati del bando AIRC 2006-2007, non ancora disponibili.

Finalità

Obiettivi

- a) Definizione delle proprietà fotofisiche di tessuti biologici in condizioni normali e patologiche; Individuazione di parametri significativi dello stato funzionale e sviluppo di algoritmi per ottimizzazione della diagnosi; sviluppo di strumentazione per diagnosi in tempo reale non invasiva.
- b) Realizzazione di strumentazione innovativa per analisi in fluorescenza, per separazioni e conteggio di sottopopolazioni cellulari di particolare significato clinico (eventi rari).
- c) Definire le modalità d'interazione di p21 e PCNA durante il processo di riparazione del DNA. Caratterizzare gli aspetti funzionali dell'interazione tra p21 e PCNA sull'attività e composizione dei complessi di riparazione del DNA, in seguito a danno genotossico. Caratterizzare le modificazioni strutturali e funzionali dei complessi di replicazione del DNA indotte da blocco della sintesi del DNA, o da agenti genotossici.

Risultati attesi nell'anno

- a) Definizione degli algoritmi per la valutazione diretta degli equilibri redox dei fluorofori endogeni significativi del metabolismo energetico in relazione a: condizioni ottimali di conservazione di organi per trapianto; alterazioni ormonali (ormoni tiroidei). Caratterizzazione dei parametri di autofluorescenza (forme spettrali e cinetiche di photofading) significativi dell'accumulo di grasso nel tessuto epatico in alterazioni nutrizionali e patologiche (steatosi).
- b) È previsto il trasferimento di nuovi sistemi di eccitazione per fluorescenza basati su sorgenti LED ad un sistema di microscopia a fluorescenza innovativo con doppio sistema ottico di eccitazione. Conferma dei dati ottenuti dallo studio dell'apoptosi indotta su cellule del sangue periferico per acquisizioni diagnostiche
- c) Sarà definita la regione di PARP-1 responsabile dell'interazione con p21, mediante esperimenti di pull-down da estratti cellulari dopo co-espressione di costrutti tronchi (regione N o C terminale) di PARP-1, e di costrutti wt e mutanti di p21. Sarà inoltre caratterizzata la dipendenza del turn-over cellulare di p21 in funzione del tipo di danno genotossico e del sistema di riparazione coinvolto



Potenziale impiego

- per processi produttivi

a) Base per lo sviluppo di strumentazione per diagnostica clinica non invasiva e in tempo reale (biopsia ottica).

b) Possibili ricadute industriali per la produzione di nuovi sistemi per microscopia a fluorescenza e dispositivi per la separazione cellulare immunomagnetica.

c) Lo sviluppo di vettori plasmidici per l'espressione genica di fattori dei checkpoints e della riparazione del DNA, sottoforma di proteine fuse alla 'green fluorescent protein' (GFP) in cellule di mammifero, potrà fornire mezzi utili nello studio della localizzazione in vivo e della loro interazione, in risposta a danno al DNA.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

a) Tecniche diagnostiche per il monitoraggio non invasivo e in tempo reale dello stato funzionale, normale/patologico, di organi e tessuti, utili a ridurre tempi e costi della diagnosi.

b) Attuali limiti delle sorgenti di eccitazione convenzionali (lampade a mercurio e xenon) e miglioramento delle capacità di eccitazione (nella regione spettrale del giallo-rosso) per nuove molecole fluorescenti.

c) Lo sviluppo di un vettore per l'espressione genica della proteina p21 fusa alla 'green fluorescent protein' (GFP) in cellule di mammifero, ha permesso la produzione del vettore che viene già utilizzato in altri laboratori stranieri.

Moduli

Modulo: Sviluppi metodologici in citometria e applicazioni alla sperimentazione biomedica; in vitro imaging

Istituto esecutore: Istituto di genetica molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
364	0	0	0	364	0	0	42	N.D.	406

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
4	5

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	2	0	2

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Tecniche innovative di imaging neuronale in vivo ed in vitro

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIAN MICHELE RATTO

Temi

Tematiche di ricerca

La tematica di ricerca è riassumibile in due linee:

- 1) sviluppo di nuove tecniche e strumenti per l'imaging ottico
- 2) applicazione dello imaging ottico funzionale nell'ambito di diversi esperimenti di biologia cellulare e neurobiologia;

1.a) Completamento dello sviluppo del microscopio 2-fotoni con moduli per la misura della fluorescenza da campioni spessi (corteccia cerebrale e nervi sensoriali e motori in vivo, miocardio fetale).

1.b) Sviluppo di software per la ricostruzione e misura tridimensionale

2.a) Studi di imaging cellulare in vivo applicati a modelli di sviluppo e patologie retiniche

2.b) Studio del metabolismo dei sfingolipidi e loro azione sull'omeostasi intracellulare del calcio in modelli neuronali.

2.c) Studio della dinamica molecolare e trasduzione della via di ERK1/2 mediante sonde fluorescenti e misure di recupero dal fotospegnimento.

2.d) Studio della fisiologia ed anatomia della retina affetta da degenerazione ereditaria dei fotorecettori tramite sonde fluorescenti inserite mediante gene gun

2.e) Studio della plasticità strutturale della corteccia cerebrale mediante microscopia a 2 fotoni in vivo ed in fettine.

Stato dell'arte

In Italia la ricerca ed applicazione di tecniche per la microscopia avanzata è piuttosto arretrata. Per esempio, vi sono solo 4 microscopi confocali 2-fotoni operanti in Italia. Al contrario, all'estero il settore è in rapida espansione ed il numero di pubblicazioni che utilizzano microscopi 2-fotoni è in crescita esponenziale. In questo progetto svilupperemo dispositivi per la microscopia avanzata ad elevato contenuto tecnologico che non sono disponibili in ambito biomedicale nel nostro paese.

La commessa servirà come centro di aggregazione per numerosi progetti di ricerca avanzata attivi nell'Istituto. Vanno menzionati gli studi sulla fisiologia e anatomia della retina in condizioni normale e patologica; studi sulla azione fisiologica degli sfingolipidi nei neuroni, studi di trasduzione del segnale mediante sonde fluorescenti; analisi della plasticità morfologica della corteccia cerebrale in vivo.

Azioni

Attività da svolgere

Le attività di ricerca ancora in corso nel 2008 confluiranno nella commessa Plasticità, modulo 'Patologie e invecchiamento del SNC'.

Punti critici e azioni da svolgere

Le attività di ricerca ancora in corso nel 2008 confluiranno nella commessa Plasticità, modulo 'Patologie e invecchiamento del SNC'.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine



Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Possono avvenire a due livelli. Inizialmente le collaborazioni sono possibili, ed in parte già in atto, tra diversi gruppi dell'Istituto di Neuroscienze su temi affini a queste ricerche. E'auspicabile che la linea coinvolga altri Istituti afferenti al Dipartimento: effettivamente, in passato ci sono state già fruttuose collaborazioni con l'Istituto di Fisiologia Clinica. L'istituzione del Dipartimento dovrebbe ulteriormente favorire lo scambio di tecniche e idee tra diversi laboratori.

Inoltre vi sono collaborazioni scientifiche in atto con molti laboratori italiani e stranieri:
Università Scienza e Vita, San Raffele, Milano.
Center for Brain Repair, Cambridge, UK.
Dulbecco Telethon Institute.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

Costruzione di un polo per le microscopie avanzate nell'ambito dell'area di ricerca di Pisa.

Sviluppo e disseminazione di tecniche innovative per le neuroscienze e la biologia cellulare in vitro ed in vivo.

Risultati attesi nell'anno

Le attività di ricerca ancora in corso nel 2008 confluiranno nella commessa Plasticità, modulo 'Patologie e invecchiamento del SNC'.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Ricerca di base. Previsti avanzamenti per la comprensione dei meccanismi molecolari di segnalazione responsabili per differenziamento, proliferazione ed apoptosi.

Meccanismi della degenerazione retinica.

Disponibilità per la comunità scientifica di strumenti avanzati per l'imaging

Moduli

Modulo: Tecniche innovative di imaging neuronale in vivo ed in vitro
Istituto esecutore: Istituto di neuroscienze
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
0	0	0	0	0	106	106	0	N.D.	106

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
0	0

*equivalente tempo pieno



<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Studio dell'interazione tra campi elettromagnetici e cellule eucariotiche

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	SETTIMIO GRIMALDI

Elenco dei partecipanti

Fabiani Mauro	liv. VIII	Lucertini Luciana	liv. IV	Santolamazza Carlo	liv. IV
Gioffe Letizia	III	Marinelli Fiorenzo	III	Signori Emanuela	III
Grimaldi Settimio	II	Papa Pamela	VII	Trapella Gabriella	V
Lisi Antonella	III	Ramundo Orlando Alfonsina	III		

Temi

Tematiche di ricerca

Breve riassunto della ricerca L'Unità INMM-CNR Roma intende analizzare gli effetti dei campi elettromagnetici a bassa frequenza (ELF) sui processi di differenziamento e proliferazione neuronale, con particolare attenzione al ruolo svolto in questi fenomeni dai canali del Ca^{2+} voltaggio-dipendenti. Il flusso di Ca^{2+} attraverso la membrana cellulare, e le conseguenti modificazioni della concentrazione intracellulare di questo ione, svolgono infatti un ruolo chiave nella regolazione di numerose funzioni.

Con il professore Aldo Giacomello si continuerà nello studio di protocolli di esposizione a campi elettromagnetici nel differenziamento di cellule staminali cardiache umane.

Con la dr.ssa A.M Patti si continuerà nell'utilizzo di campi elettromagnetici per stimolare il differenziamento di cellule staminali mesenchimali umane.

Stato dell'arte

Contesto nazionale ed internazionale della ricerca A partire dall'introduzione della corrente elettrica nella nostra vita, poco più di un secolo fa, campi elettromagnetici (CEM) artificiali di varie frequenze ed intensità si sono aggiunti al campo magnetico terrestre, sotto le cui onde si erano evoluti tutti gli esseri viventi del pianeta. Negli ultimi anni si è posto il problema dei possibili effetti nocivi o positivi dei CEM sulla salute umana e sono stati pubblicati molti studi epidemiologici.



Azioni

Attività da svolgere

I principali obiettivi di questa ricerca sono:

- I) Studiare l'influenza dei campi elettromagnetici alle frequenze di risonanza sul differenziamento di cellule staminali umane e murine
- II) Investigare i meccanismi biofisici di interazione tra frequenze di risonanza di ciclotrone e cellule del SNC.
- III) Messa a punto di protocolli innovativi in terapia anti blastica utilizzando campi elettrici e campi elettromagnetici alle frequenze di risonanza di ciclotrone.

Questi obiettivi verranno realizzati secondo le seguenti fasi:

Fase 1

Progettazione e costruzione di idonei sistemi di esposizione per produrre CEM ELF in condizioni controllate.

Fase 2

Caratterizzazione degli effetti di CEM a ELF su:

- A) differenziamento cellule staminali umane e murine , modulazione del calcio intracellulare in colture primarie di neuroni, attivazione di fattori di crescita e trascrizione.
- B) Protocolli terapeutici utilizzando campi elettrici ed elettromagnetici alle frequenze di risonanza di ciclotrone di ioni o molecole.

Punti critici e azioni da svolgere

1. Progettare e sviluppare specifici sistemi di esposizione a campi elettromagnetici per i partner biologici.

2 Elaborazione di modelli teorici riguardanti i meccanismi di interazione tra i CEM e le cellule eucariotiche normali, patologiche, staminali umane e murine sia a livello cellulare e molecolare.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

La nostra commessa si avvale delle competenze fisiche e biofisiche per la messa a punto di protocolli di esposizione a campi elettromagnetici.

Inoltre tali studi sono resi possibili dal fatto che il nostro istituto è in possesso di una camera amagnetica unica nel suo genere per la produzione di protocolli di campi elettromagnetici e magnetici controllati e alle frequenze di risonanza di ciclotrone di ioni e piccole molecole.

Il professore Giacomello possiede le conoscenze per il prelievo e la messa in coltura delle cellule staminali cardiache umane.

La dr.ssa Lisi è in possesso delle tecniche per il prelievo e la messa in coltura di granuli crebellari dal cervelletto del ratto neonato

Strumentazione

- 1- camera amagnetica
- 2- analisi di immagine
- 3- PCR real Time
- 4 Microscopia

Tecniche di indagine

Conoscenze di elettrodinamica quantistica.

Conoscenze di biofisica e analisi della immagine

Esperienza in Patch clamp

Tecnologie

Capacità di progettazione di circuiti elettrici integrati.

Sviluppo di software



Collaborazioni (partner e committenti)

Ricercatori CNR facenti parte della commessa

- 1- dr. Settimio Grimaldi INMM responsabile commessa e modulo
- 2- dr. ssa Antonella Lisi INMM responsabile di modulo
- 3- dr. Fiorenzo Marinelli (IGM-CNR), Sezione di Bologna c/o IOR responsabile di modulo
- 4- dr. Claudio Esposito INMM collaboratore di modulo
- 5- dr. Mario Ledda dottorando INMM collaboratore modulo
- 6- dr. ssa Flavia de Carlo borsista CNR INMM
- 7- dr. ssa Emanuela Signori ricercatore art.23 INMM

Collaboratori extramurali

- 1- Prof. Alessandro Giacomello UNI La Sapienza
- 2- Prof. ssa Deleana Pozzi UNI La Sapienza
- 3- Dr. ssa Elisa Messina UNI La Sapienza
- 4- Prf. ssa Anna Maria Patti UNI La Sapienza
- 5- Prof. Mikhail Zhadin Biophyzica Inst Pushino Rus
- 6- Dr. ssa Natasha Bobkova Biophyzica Inst Pushino Rus
- 7- Dr. Livio Giuliani Direttore ISPEL Venezia Partner
- 8- CTER Enrico D'Emilia ISPEL DIPIA Roma Partner

La proposta si avvalorerà del contributo tecnico scientifico di personale ISPEL-DIPIA- Roma ISPEL-Venezia Università La Sapienza Dipartimento Igiene Università La Sapienza Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia Istituto di Struttura della Materia CNR Roma 2 Istituto di Fisiologia Clinica - Siena Istituto Trapianti Organi e Immunologia Bologna Istituto Neurobiologia e Medicina Molecolare

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione al bando ASSOBIOTEC per finanziamento di ricerche di particolare interesse biotecnologico.

Partecipazione ai piani di ricerca triennali ISPEL

Finalità

Obiettivi

Messa a punto di protocolli per il differenziamento di cellule staminali autologhe per l'utilizzo in medicina rigenerativa (ortopedia e cardiologia).

Definizione protocolli diagnostici e terapeutici. Trasferimento tecnologico e patenting. Pubblicazioni scientifiche.

Risultati attesi nell'anno

Obiettivo 1

Studio della risposta di colture primarie di neuroni all'esposizione a CEM alle frequenze di risonanza con riferimento all'assemblaggio di proteine strutturali, all'espressione e all'assemblaggio di canali ionici voltaggio-dipendenti, alla regolazione dell'espressione genica, al rilascio di glutammato e all'apoptosi.

Obiettivo 2

Studio in vitro ed in vivo della proliferazione e differenziamento di cellule staminali umane e murine che verranno esposte ai campi elettromagnetici alle risonanze di ciclotrone .

Obiettivo 3- Messa a punto delle condizioni espositive sperimentali per la ottimizzazione di protocolli di trasferimento di molecole terapeutiche

Obiettivo 4- meccanismi di interazione con membrane biologiche

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Messa a punto di protocolli terapeutici in Medicina Rigenerativa.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

protocolli innovativi per il differenziamento di cellule staminali umane e eucariotiche



Moduli

Modulo: Studio dell'interazione tra campi elettromagnetici e cellule eucariotiche

Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Protocolli di combinazioni di campi elettrici, magnetici ed elettromagnetici pulsati per il trasferimento di molecole ad attività farmacologica in vitro ed in vivo

Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Interazione tra frequenze di risonanza di ciclotrone di ioni e biosistemi

Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: EFFETTI DELLE RADIAZIONI DI RISONANZA DI CICLOTRONE DI IONI SULLA PROLIFERAZIONE DI CELLULE STAMINALI EMATOPOIETICHE

Istituto esecutore: Istituto di genetica molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede di Bologna

Modulo: Studio dell'interazione dei campi elettromagnetici con modelli di membrana cellulare

Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
348	0	100	0	448	56	156	28	N.D.	532

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
4	6

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	2	1	2	0	1	0	0	2	3

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
4	6	3	13

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Modellazione di Sistemi Complessi Incerti

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di ingegneria biomedica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	LORENZO FINESSO

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bertocchi Giovanni	VI	Chemello Gaetano	III	Pagotto Franca	IV
Bison Paolo	III	Finesso Lorenzo	III	Secchi Stefano	III
Bortolan Giovanni	II	Gombani Andrea	II	Sossai Claudio	III
Braggiotti Alberto	III	Grandori Ferdinando	I	Thomaseth Karl	I
Brazzale Alessandra	III	Grassi Angela	III	Tonin Francesca	VI
Rosalba		Masiero Susanna	VI	Zoletto Silvia	III
Cavaggion Claudio	IV				

Temi

Tematiche di ricerca

Sviluppo metodologie innovative per modellazione matematica di fenomeni dinamici, naturali o artificiali, complessi e incerti. Oggetto della ricerca: tecniche matematiche di rappresentazione e ragionamento in condizioni di incertezza e metodiche di costruzione e validazione dei modelli che ne derivano. Gli strumenti matematici cui si attingerà sono quelli della Teoria dei Sistemi (fattorizzazione spettrale e parametrizzazione), Logica Matematica (metodi categoriali), Teoria della Probabilità (metodi per Hidden Markov Models), Statistica (inferenza bayesiana e analisi di cluster), e Calcolo Numerico (metodi agli elementi finiti). L'analisi di dati reali da alcuni casi di studio, servirà a valutare l'effettiva applicabilità delle metodologie sviluppate. I casi di studio riflettono le competenze specifiche dei partecipanti e si inseriscono in filoni di ricerca attivi, o in fase di attivazione, nei settori della genomica (metodi statistici per lo studio di dati di chip DNA), telecomunicazioni (progett. filtri Surface Acoustic Waves), ingegneria biomedica e meccanica computazionale.

Nell'ambito delle tematiche affrontate, lo sviluppo delle competenze nel settore gioca un ruolo notevole.

Stato dell'arte

L'enorme sviluppo della potenza di calcolo ha rivoluzionato i metodi di modellazione della realtà rendendo possibile la costruzione di modelli di sistemi complessi e incerti. Le soluzioni ad-hoc in questo contesto sono dispendiose e non riutilizzabili, ma l'aspetto più interessante della modellazione moderna è l'ampio spettro di applicazioni che una stessa costruzione teorica può avere. Due esempi interni alla commessa illustreranno questo punto. La teoria della fattorizzazione positiva di matrici è impiegata sia per costruire modelli di tipo Hidden Markov per il problema del protein folding che per l'analisi di immagini termografiche nei test non distruttivi di materiali. La teoria delle parametrizzazioni dei sistemi lineari è impiegata sia per produrre una tecnica di progetto dei filtri SAW per la telefonia mobile che per modellare e calibrare la struttura a termine dei tassi di interesse dei mercati. Ad un livello più fondazionale pur rimanendo vero che nel trattamento dell'incertezza la probabilità e la statistica hanno un ruolo preminente, molte altre tecniche sono state sviluppate, dalla teoria delle possibilità e metodi fuzzy alle belief functions e alle probab. imprecise.

Azioni

Attività da svolgere

Organizzazione della 'European Conference on Symbolic and Quantitative Approaches to reasoning with uncertainty ECSQARU-2009'

Organizzazione del workshop internazionale 'DYNSTOCH-2008 (Statistics of Stochastic Processes)', Padova, maggio 2008.



Punti critici e azioni da svolgere

Realizzazione di un sistema di acquisizione ed elaborazione di segnali per la diagnosi di disfunzioni del sistema nervoso autonomo.

Per il simulatore del ginocchio umano sarà necessario estendere il numero di muscoli esaminati, rendere più robusta l'elaborazione dei segnali elettromiografici, tenendo soprattutto conto della loro naturale variabilità, e migliorare il modello bio-meccanico. L'elaborazione dovrà essere effettuata in tempo reale, per essere utilizzabile da un esoscheletro.

E' possibile dimostrare che le formule vere nel modello categoriale sono invarianti per trasformazioni temporali e cambiamenti informativi. Un'ipotesi che verrà valutata è se questo aspetto del ragionamento dia indicazioni sull'affidabilità del ragionamento stesso.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze specifiche dei partecipanti, nel loro insieme, sono ampie e consolidate in anni di ricerca sulle metodologie della modellistica matematica dei sistemi incerti. Lo spettro delle discipline teoriche su cui i ricercatori partecipanti hanno dato contributi originali di livello internazionale copre la Teoria della Probabilità, la Teoria dei Sistemi, la Logica Matematica, la Statistica, la Finanza Matematica, l'Intelligenza Artificiale, la Meccanica Computazionale e la Robotica. Alcuni dei partecipanti sono coinvolti da molti anni in attività di alta formazione (titolari di insegnamenti universitari fondamentali, specialistici, e di dottorato, relatori di tesi universitarie, tutori di post-doc stranieri nel quadro di progetti UE etc.)

Strumentazione

Piattaforme di calcolo ad alte prestazioni; applicazioni SW per il calcolo numerico nell'ambito della Teoria della Probabilità, Teoria dei Sistemi, Logica Matematica, Statistica, Finanza Matematica, Intelligenza Artificiale, Meccanica Computazionale. Robot programmabili per impieghi in ingegneria della riabilitazione (Rehabilitation Engineering).

Tecniche di indagine

Tecniche matematiche di rappresentazione e ragionamento in condizioni di incertezza e metodiche di costruzione e validazione dei modelli che ne derivano. L'analisi, a partire da dati reali, di alcuni casi di studio servirà a valutare l'effettiva applicabilità delle metodologie sviluppate. I casi di studio riflettono le competenze specifiche dei partecipanti e si inseriscono in filoni di ricerca attivi, o in fase di attivazione, nei settori della genomica (metodi statistici per lo studio di dati di chip DNA), delle telecomunicazioni (progettazione di filtri Surface Acoustic Waves), dell'ingegneria biomedica (elaborazione di segnali e misure biologiche) e della meccanica computazionale (modellazione di materiali compositi).

Tecnologie

Gli strumenti matematici cui si attingerà per lo sviluppo della ricerca sono quelli specifici della Teoria dei Sistemi (metodi di fattorizzazione spettrale e parametrizzazione), della Logica Matematica (metodi categoriali), della Teoria della Probabilità (metodi statistici per Hidden Markov Models), della Statistica (inferenza bayesiana ed analisi di cluster), e del Calcolo Numerico (metodi agli elementi finiti).

Collaborazioni (partner e committenti)

Collaborazioni strette con i più qualificati gruppi UE ed extra-UE. Negli ultimi dodici anni sono stati attivi progetti (UE - FP4, FP5, FP6) di Training and Mobility of Researchers nell'ambito della identificazione dei sistemi (ERNSI) e della statistica per i processi stocastici (DYNSTOCH) con costanti scambi di visite tra i ricercatori coinvolti che hanno creato stabili legami con vari gruppi stranieri. In questo periodo numerosi post-doc stranieri hanno trascorso lunghi periodi (da 4 a 18 mesi) di formazione presso l'ISIB. Di particolare rilievo sono le seguenti collaborazioni: Università di Padova, INRIA (F), MTA-SZTAKI (H), Ben Gurion University (IL), University of Amsterdam (NL), Vienna Technical University (A).

Le principali collaborazioni internazionali sono ulteriormente specificate nel sito dell'ISIB alla pagina : http://www.isib.cnr.it/ISIB_projects.php.

I principali contratti di ricerca con enti nazionali ed aziende sono dettagliati alla pagina : http://www.isib.cnr.it/ISIB_contracts.php

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione a progetti di cofinanziamento su bandi PRIN.

Finalità

Obiettivi

Studio di modelli e metodi statistici per analisi dati di microarray. Sviluppo di soluzioni originali ed algoritmi computazionali per trattare il caso $p \gg n$ (modelli con migliaia di parametri e poche decine di osservazioni). Sviluppo di tecniche di fattorizzazione positiva di matrici per la costruzione di mod. hidden Markov (HMM);



modelli HMM e tecniche frequenziali sono utilizzati congiuntamente nel trattamento del segnale vocale. Studio del problema della sintesi ottimale dei filtri SAW, usati nei cellulari. Sviluppo di un algoritmo di progetto basato sulle tecniche di parametrizzazione dei sistemi e di fattorizzazione spettrale. Studio di tecniche tipo Monte Carlo Markov Chains (MCMC) e metodi agli elementi finiti. Per il ragionamento in condizioni di incertezza l'obiettivo è la descrizione di logiche valide e complete per le semantiche della probabilità, possibilità, teoria dell'evidenza e delle probabilità imprecise. La teoria dei topoi di pre-fasci verrà utilizzata per costruire un ambiente matematico generale dove tutte le semantiche indicate sopra sono casi particolari.

Risultati attesi nell'anno

Completamento del modello gerarchico Bayesiano per includere la dinamica della rete genica e sviluppo del software statistico relativo, con applicazione a dati reali.

Continuazione delle attività di ricerca in interpolazione, parametrizzazione di filtri e fattorizzazione nonnegativa.

Sviluppo di un prototipo di macchina riabilitativa di tipo esoscheletrico che permetta ad un paziente che abbia subito un trauma al ginocchio o che sia affetto da una neuropatologia di recuperare l'uso dell'arto. Il dispositivo sarà progettato per svolgere con precisione gli esercizi di base per la riabilitazione del ginocchio.

Il modello categoriale per la rappresentazione dell'incertezza verrà utilizzato per dimostrare che l'interpretazione stocastica degli spazi coerenti (lambda calcolo e logica lineare) sviluppato nella ricerca spontanea a tema libero 'Logica matematica e ragionamento in condizioni di incertezza' determina formule vere nel modello categoriale.

Proseguimento dell'attività di ricerca sui metodi numerici nella propagazione della frattura idraulica coesiva in mezzi porosi multifase. Modellazione numerica di materiali compositi ad elevate prestazioni.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Filtri Surface Acoustic Waves (SAW) per la telefonia mobile, analisi non distruttiva di difetti nei materiali, studio di materiali compositi innovativi. Strategie e robot per la riabilitazione motoria (arto superiore ed inferiore).

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Software per l'acquisizione e l'analisi di segnali biologici per la diagnosi di patologie del sistema nervoso e cardiovascolare.

Sviluppo di dispositivi biomedici per soddisfare i bisogni di persone affette da lesioni parziali permanenti al midollo spinale ed al cervello, o da altre lesioni eventualmente temporanee, che ostacolano la mobilità (esoscheletri robotici per la riabilitazione motoria).

Moduli

Modulo: Modellazione di Sistemi Complessi Incerti

Istituto esecutore: Istituto di ingegneria biomedica

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
593	75	1.165	0	1.833	981	2.221	135	N.D.	2.949

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
9	12

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	3	0	0	0	4	0	7



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
2	2	5	9

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Strumentazione per diagnostica avanzata e applicazioni cliniche

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di ingegneria biomedica
Sede principale svolgimento:	Roma
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ALESSANDRO SOLURI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Campisi Costantino	II	Clemente Fabrizio	II	Soluri Alessandro	III
Cardaci Vito	IV	Russo Anna Antonia	I	Trinti Biagino	V
Cavaiola Stefania	III				

Temi

Tematiche di ricerca

Le tematiche di ricerca riguardano lo studio ed il miglioramento dei rivelatori di scintillazione, con l'introduzione di alcuni importanti elementi innovativi, capaci di apportare significativi miglioramenti a tutta l'attuale tecnologia. L'applicazione del metodo di collimazione variabile, così come alcuni ulteriori miglioramenti per ottenere il dimezzamento della risoluzione, saranno i principali temi delle ricerche. I risultati che si otterranno faranno parte delle metodologie per l'imaging diagnostico e per la progettazione di macchine dedicate a patologie diffuse (imaging cardiologico, mammella, prostata).

Altro tema di grande interesse riguarderà la strumentazione per diagnostica avanzata basata su tecniche di misura a spettroscopia di impedenza e metodiche innovative di analisi dei segnali biomedici.

Tale argomento di ricerca amplia le tematiche che saranno affrontate, fornendo ulteriori sviluppi relativi a competenze specifiche, mirate al settore diagnostico-strumentale.

Stato dell'arte

Le attività di ricerca sono di assoluta avanguardia, specie nel settore di competenza dell'imaging scintigrafico, anche in virtù delle collaborazioni con strutture Universitarie (Univ. 'La Sapienza' e 'Tor Vergata' di Roma) per la sperimentazione clinica su paziente, con l'Istituto Demokritos (Grecia) per la sperimentazione su piccoli animali di nuovi radiofarmaci e con strutture industriali (Univ. di Tor Vergata, Li-tech srl, Sintesi srl, Biomedica, ecc.).

E' da sottolineare come le attività di ricerca sviluppate finora hanno già prodotto sinergie significative in attività di produzione industriale, mettendo a punto apparecchiature di grande complessità, utili in settori importanti come la diagnostica ed il Molecular Imaging. Il dispositivo Imaging Probe della Li-tech, società di spin-off partecipata dal CNR e il dispositivo SATIS (Small Animal Tomographic Imaging System) prodotto da una joint-venture Li-tech - Sintesi, costituiscono l'esempio concreto di dispositivi nati da ricerche di base condotte in Istituto, creando appunto un legame col mondo industriale e produttivo.

Azioni

Attività da svolgere

L'attività prevista a partire dal 2008 è orientata al supporto industriale della commessa alla Società Li-tech, nell'ambito di un finanziamento FIT da parte del Ministero Attività Produttive. Il finanziamento dovrebbe apportare quelle risorse economiche di personale necessarie a svolgere le attività di progettazione di un sistema scintigrafico basato su principi descritti in brevetti nati dai laboratori ISIB, attualmente concessi a Li-tech per lo sfruttamento industriale. In particolare è previsto lo studio e la messa a punto di una macchina scintigrafica di area maggiore a quella finora sviluppata, necessaria alla diagnosi di organi di dimensioni 15 cm x 15 cm. Inoltre studi preliminari già condotti potranno essere messi a punto per il miglioramento della risoluzione spaziale nominale di una apparecchiatura scintigrafica, mediante una nuova metodologia hardware e software. La recente concessione (settembre 2007) in USA del nuovo brevetto relativo all'uso di un collimatore variabile potrà vedere lo sviluppo di un prototipo da utilizzare al più presto nelle applicazioni cliniche.

Punti critici e azioni da svolgere

I punti critici riguardano la scarsa disponibilità di risorse economiche per la pianificazione dei progetti in corso. In particolare occorre migliorare la dotazione del laboratorio con strumentazione meccanica di precisione, attrezzatura di taglio e lavorazione di materiali scintillanti sotto cappa. L'originalità delle soluzioni



ipotizzate potrebbe avere grande ripercussione in termini di risultati sull'imaging scintigrafico, con un miglioramento del contrasto sull'immagine acquisita, considerando inoltre la notevole importanza in termini di ricaduta industriale. Il CNR detiene i brevetti relativi e avrebbe da questi miglioramenti utili determinati da royalties già concordate (3% del fatturato). La ricerca troverebbe maggiore impulso dalla disponibilità di una workstation di calcolo in grado di supportare la bontà delle previsioni di simulazione con le prove di laboratorio. Altro aspetto critico riguarda la scarsa presenza di personale giovane, in grado di dare un contributo significativo alle attività di laboratorio. La parte sperimentale si deve avvalere di tecnologie sempre in continua evoluzione e dai costi elevati (fototubi, cristalli di scintillazione, elettronica).

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Studio e progettazione di rivelatori a fototubi sensibili alla posizione, studio cristalli di scintillazione, test di laboratorio. Metodi di simulazione con tecnica MonteCarlo per lo studio di analisi dei risultati sperimentali. Progettazione di nuovi dispositivi avanzati per imaging scintigrafici, stesura di nuovi brevetti ed assistenza alla progettazione di prototipi sperimentali.

Studio dell'imaging scintigrafico su piccoli animali, sviluppo di nuove tecniche di miglioramento per l'analisi dei segnali, sviluppo di nuove metodiche in applicazioni mediche. Sperimentazione dei prototipi su paziente ed analisi dei risultati sperimentali. Assistenza allo svolgimento di Tesi di laurea specialistica in Ingegneria Biomedica. Strumentazione biomedica, analisi segnali biomedici, misure di spettroscopia di impedenza in ambito biomedico.

Strumentazione

Fototubi, alimentatori, ADC, preamplificatori, computer, sistemi di movimentazione ed elettronica dedicata.

Tecniche di indagine

Studi su paziente e phantom di laboratorio. Progettazione di particolari fantocci di taratura e messa a punto delle risposte ottenute con metodi di simulazione MonteCarlo.

Tecnologie

Tecniche di simulazione MonteCarlo per lo studio revisionale dei dispositivi progettati e degli esperimenti programmati. Metodi di taratura della strumentazione e verifica dei segnali elettronici. Sviluppo di modelli teorici per la valutazione delle prestazioni delle apparecchiature. Modelli matematici di simulazione della risposta di nuovi fototubi, modelli di previsione della risposta e progettazione di elettronica idonea. Modelli per progettazione di spettroscopia ad impedenza.

Collaborazioni (partner e committenti)

Li-tech srl (Udine) (società di spin-off MIUR con quote del CNR e di altri investitori);

Sintesi srl (Bari);

Biomedica (Atene-Grecia);

Università 'La Sapienza';

Univ. 'Tor Vergata' (Roma);

ENEA-Casaccia (Roma);

Power Electronic Research, (Napoli);

CERN, Ginevra (CH).

I principali contratti di ricerca con enti nazionali ed aziende sono dettagliati alla pagina 'Contracts': http://www.isib.cnr.it/ISIB_contracts.php

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

- Miglioramento del laboratorio per attività di misura e progettazione di prototipi;
- Ottimizzazione di metodi di elaborazione e simulazione di codici MonteCarlo;
- Deposito di nuovi brevetti e relativi contratti di collaborazione con l'Istituto;
- Messa a punto di tecniche di miglioramento per la caratterizzazione di nuovi tipi di strutture cristalli-collimatore;
- Partecipazione a nuovi Progetti e Bandi di Ricerca.



Finalità

Obiettivi

Studio e realizzazione di prototipi di ricerca utilizzabili in medicina e nello studio su piccoli animali per la sperimentazione di nuovi radiofarmaci innovativi nella cura e diagnosi di tumori.

Aumentare le competenze nell'imaging scintigrafico, in modo da costituire un riferimento per le imprese industriali di settore, in grado di accrescere il proprio ruolo nello sviluppo di dispositivi innovativi. Aumentare la qualità ed il numero dei brevetti da trasferire all'industria, in modo da attrarre risorse nella ricerca e costituire un riferimento nella progettazione di strumentazione scintigrafica nella diagnostica oncologica.

Mettere a punto metodi di valutazione per arrivare a stimare preventivamente prove e risultati ottenibili, minimizzando i costi, mediante modelli fisici perfezionati in grado di ricostruire processi di interazione di particelle, processi ottici e processi di valutazione della risposta di segnali elettrici. Sviluppare un settore di simulazione dei processi ed aumentare la produttività scientifica. Aumentare le esperienze di specializzandi e laureandi che frequentano il laboratorio, in grado di essere assorbiti successivamente nell'industria di settore.

Risultati attesi nell'anno

La partenza del Progetto FIT potrebbe in parte compensare la carenza di risorse, pertanto è auspicabile prevedere entro l'anno il conseguimento di un nuovo prototipo di area 15 cm x 15 cm in grado di essere applicato in specifiche patologie (cuore, mammella, ecc). Le caratteristiche, innovative, prevedono la presenza di alcuni dispositivi che potranno aumentare la precisione di localizzazione delle patologie, la durata degli esami e la bontà di un contrasto superiore rispetto alle comuni gamma camere. Sono previsti da tali contributi di ricerca 3-4 nuovi brevetti in grado di essere appetibili dal mercato e su cui si baseranno ulteriori commesse di ricerca future. I lavori scientifici (pubblicazioni) dovrebbero vedere un notevole aumento della produttività come conseguenza dei lavori già in corso dell'anno 2007. È auspicabile un aumento di interesse per le attività di ricerca del laboratorio in quanto portatrici di innovazioni tecnologiche con applicazioni industriali immediate.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Probe per scintigrafia - radiofarmaci; Sistemi di misura per prelievo ed analisi di segnali biomedici.

Verrà effettuato lo studio su Fototubi di nuova generazione in grado di garantire prestazioni migliori rispetto a quelli tradizionali. Tale studio prevede un utilizzo immediato nei processi produttivi di Industrie con cui si è in collaborazione. Anche la messa a punto di nuove tecniche di assemblaggio cristalli di scintillazione-strutture metalliche di allineamento, costituiscono una potenziale ricaduta in ambito produttivo. Tale studio porterà nuovi brevetti che l'industria potrà utilizzare nell'ambito di processi produttivi, in grado di apportare significativi vantaggi tecnologici.

Inizierà lo studio per realizzare un meccanismo di collimazione variabile, in grado di essere utilizzato su tutti i dispositivi scintigrafici attuali.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Strumentazione medica per diagnostica clinica. Sistemi meccanici di allineamento, di movimentazione e rotazione per studi di imaging ad alta precisione. Sviluppo di dispositivi dedicati per lo studio di imaging ad alta risoluzione di prostata e mammella. Studi avanzati per la realizzazione di nuovi apparati per diagnostica con importante impatto sulla prevenzione e sulla diagnosi precoce di tumori.

Moduli

Modulo: Strumentazione per diagnostica avanzata e applicazioni cliniche
Istituto esecutore: Istituto di ingegneria biomedica
Luogo di svolgimento attività: Roma

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
399	10	0	0	409	66	76	37	N.D.	512

valori in migliaia di euro



<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
5	7

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	2	0	1	0	3

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	4	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Metodi e modelli matematici per la ricerca clinica sul metabolismo, il diabete e sue complicanze

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di ingegneria biomedica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIOVANNI PACINI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bertocchi Giovanni	VI	Grandori Ferdinando	I	Thomaseth Karl	I
Bison Paolo	III	Mari Andrea	II	Tonin Francesca	VI
Bortolan Giovanni	II	Masiero Susanna	VI	Tura Andrea	III
Braggiotti Alberto	III	Pacini Giovanni	I	Zoletto Silvia	III
Cavaggion Claudio	IV	Pagotto Franca	IV		

Temi

Tematiche di ricerca

Sviluppo e applicazioni di test basati su modelli matematici per la valutazione della funzionalità metabolica e cardiaca, in particolare nello studio del diabete, obesità e patologie cardiovascolari nonché nella valutazione dell'efficacia di farmaci. Sviluppo di metodologie matematico-statistiche, di elaborazione di segnali e software per le applicazioni. Parte dell'attività si svolge nell'ambito di progetti europei e di collaborazioni con le industrie farmaceutiche e biomediche.

Nell'ambito delle tematiche affrontate, lo sviluppo delle competenze nel settore gioca un ruolo notevole.

Stato dell'arte

I gruppi di ricerca afferenti a questa commessa hanno un ruolo di leadership riconosciuto a livello internazionale nei settori oggetto delle attività, in particolare nel settore del metabolismo e del diabete. Le competenze acquisite nel settore della modellistica applicata a test clinici di uso routinario saranno utilizzate per l'ulteriore sviluppo di tecnologie e metodologie da usarsi in medicina, tra cui ad esempio lo sviluppo di sensori per la misura non invasiva della glicemia.

Azioni

Attività da svolgere

Dato il successo dell'attività scientifica in corso e le potenzialità della ricerca in diabetologia e complicanze e patologie derivate (malattie cardiovascolari, nefropatie), si conta di continuare a lavorare nei filoni di ricerca ormai consolidati e per i quali IISIB rappresenta un punto di riferimento a livello sopranazionale (lo dimostrano le collaborazioni in atto, le pubblicazioni ed i contratti con le varie case farmaceutiche). A questo proposito, lo sviluppo di nuovi agenti farmacologici porterà ad utilizzare le metodologie sviluppate all'interno di questa commessa per studi di carattere fisiologico.

Punti critici e azioni da svolgere

Con fondi esterni – se possibile – si cercherà di acquisire borsisti e/o assegnisti.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Tecnologie e metodologie per la diagnostica clinica ed il monitoraggio di disordini metabolici; Metodologie per la valutazione della cinetica e dinamica di farmaci; Tecnologie per lo sviluppo di un sensore non invasivo di glicemia; Metodologie per lo studio della fase di ripolarizzazione cardiaca; Applicazione delle tecnologie e metodologie per la diagnosi di neuropatie e nefropatie diabetiche.

Strumentazione

Personal computers e mainframe. Piattaforme di calcolo ad alte prestazioni; applicazioni SW per il calcolo numerico e modellizzazione di: cinetica e dinamica di farmaci, neuropatie e nefropatie diabetiche, e ripolarizzazione cardiaca. Strumenti e accessori per spettroscopia di impedenza.



Tecniche di indagine

Tecnologie e metodologie per la diagnostica clinica ed il monitoraggio di disordini metabolici; Metodologie per la valutazione della cinetica e dinamica di farmaci.

Tecnologie

Modelli e procedure informatizzate per malattie metaboliche, farmacocinetica, farmacodinamica e studi dell'efficacia di farmaci; sistemi dinamici deterministici stocastici.

Collaborazioni (partner e committenti)

Sono in corso collaborazioni strette con alcuni dei più qualificati gruppi italiani, europei ed americani. Sono inoltre attive alcune fruttuose collaborazioni con aziende biomediche e farmaceutiche nei settori di cui alla presente commessa. Il gruppo è coinvolto quale partner nel progetto Europeo RISC, per il quale coordina l'analisi di dati sperimentali. Con le seguenti istituzioni vengono progettati esperimenti, analizzati dati, progettati dispositivi e pubblicati articoli in comune:

- Per studi di metabolismo sull'uomo: Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa e IFC-CNR, Pisa; Dipartimento di Medicina, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Padova; Division of Diabetes, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, USA; Division of Endocrinology, Diabetes, & Metabolism, University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine, FL, USA; Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Austria; Endocrinology, St. James's Hospital and Trinity College, Dublin, Ireland.
- Per studi sul sistema cardiovascolare (ECG): Department of Electrical & Computer Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada; Center of Biomedical Engineering, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria; St. George's University of London, London, UK.
- Per studi di fisiologia su animali: College of Veterinary Medicine, University of Georgia, Athens, GA, USA; Department of medicine, Lund University, Lund, Svezia.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione a progetti europei e nazionali. Contratti con case farmaceutiche per collaborazioni su sviluppo di farmaci.

Finalità

Obiettivi

Applicazione dei metodi già sviluppati a studi clinici in collaborazione con centri di ricerca di eccellenza nazionali ed internazionali e con l'industria farmaceutica; sviluppo di nuove metodologie, soprattutto per la valutazione di funzionalità fisiologiche; arricchimento delle tecniche matematico-statistiche di analisi di dati e del software. Competenze: modelli matematici in fisiologia; elaborazione di segnali; statistica e epidemiologia; sviluppo software per workstation e di rete.

Risultati attesi nell'anno

Sviluppo, implementazione e validazione di metodi con caratteristiche di semplicità per possibili applicazioni routinarie in ambiente clinico per la misura e monitoraggio di parametri di interesse fisiopatologico in ambito metabolico e cardiovascolare. Realizzazione di una misura non invasiva di glucosio in vitro quale fase preliminare per lo sviluppo di un metodo di misura in vivo.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Ricerca e sviluppo di sistemi per diagnosi di disordini metabolici e cardiovascolari – realizzazione di sensori non invasivi di glicemia. Metodiche per la valutazione dell'efficacia di farmaci antidiabetici.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La International Diabetes Federation stima che almeno 177 milioni di persone nel mondo abbiano il diabete. Anche in Italia (secondo stime della Società Italiana di Diabetologia, con la quale IISIB è in stretto contatto) la prevalenza del diabete è molto elevata ed anche le patologie cardiovascolari, indipendenti dal diabete o ad esso correlate coinvolgono un elevatissimo numero di soggetti. La possibilità di avere metodi quantitativi efficienti, affidabili, non troppo invasivi e poco costosi per una precoce diagnosi risulta quindi di fondamentale importanza.

Moduli

Modulo:	Metodi e modelli matematici per la ricerca clinica sul metabolismo, il diabete e sue complicanze
Istituto esecutore:	Istituto di ingegneria biomedica
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
494	75	1.150	0	1.719	690	1.915	129	N.D.	2.538

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
5	8

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	3	0	0	0	4	0	7

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
2	2	10	14

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Imaging funzionale delle malattie ereditarie del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di scienze neurologiche
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	LUCA PASSAMONTI

Elenco dei partecipanti

Bruno Benedetto	liv. V	Lanza Pier Luigi	liv. I	Passamonti Luca	liv. III
Gallo Olivier	VI				

Temi

Tematiche di ricerca

Esplorazione con RM funzionale della risposta cerebrale relativa a specifiche funzioni cognitive e valutazione delle differenze nell'attività corticale dovute a polimorfismi genetici (BDNF, COMT, MAO-A), sia in soggetti sani che in pazienti con malattie neurologiche quali, Parkinson, Sclerosi multipla, Epilessia. Screening neuropsicologico e successivo completamento delle acquisizioni funzionali con acquisizioni volumetriche di RM per lo studio di parametri quantitativi. Valutazione con Risonanza magnetica di diffusione di aree cerebrali coinvolte nel processo degenerativo della malattia di Parkinson e di parkinsonismi, al fine di valutare in vivo l'eventuale atrofia delle stesse.

Stato dell'arte

L'Istituto di Scienze Neurologiche è dotato di una apparecchiatura RM ad 1.5 Tesla che consente di poter effettuare uno screening radiologico e funzionale in soggetti affetti da malattie neurodegenerative. Tali patologie presentano una elevata frequenza nel sud Italia e in particolare nella nostra regione, rendendo quindi possibile non solo un corretto inquadramento diagnostico ma anche la possibilità di effettuare trattamenti terapeutici mirati.

Azioni

Attività da svolgere

RM funzionale: 1) Implementazione di approcci di imaging multimodale (risonanza funzionale + morfometria regionale+ RM di diffusione) per lo studio dei correlati neuroanatomici e funzionali della malattia di Parkinson. 2) quantificazione dei cambiamenti morfologici associati a specifici fenotipi clinici in pazienti con epilessia e disordini del movimento. 3) Correlazioni tra funzioni corticali (sensitivo-motorie, memoria), misure di RM quantitativa e polimorfismo del gene BDNF in pazienti con sclerosi multipla, uno studio di follow-up di 3 anni. 4) La quantificazione dell'effetto combinato funzione-morfologia su specifiche aree cerebrali da parte di variazioni polimorfiche di geni come il BDNF, COMT e il MAO-A.

In ambito clinico, l'attività da svolgere riguarda lo sviluppo di metodiche di imaging combinato (volumetria regionale & diffusione) con l'obiettivo di estendere lo studio anche ad altre patologie che soprattutto nelle fasi iniziali possono presentarsi con quadri clinici simili a quelli delle sindromi parkinsoniane, come ad esempio il Tremore essenziale sulla cui natura neurodegenerativa la letteratura è ancora incerta.

Punti critici e azioni da svolgere

Allo stato attuale l'Istituto dispone dei mezzi e delle unità di personale necessarie per condurre studi di imaging funzionale e strutturale. La prosecuzione degli studi stessi richiederà un potenziamento delle risorse tecnologiche con l'acquisizione di apparecchiature RM al altissimo campo (3.0 Tesla), che garantisce un enorme miglioramento dell'efficienza di acquisizione a vantaggio dell'inquadramento clinico dei pazienti.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Nel laboratorio di neuroimmagine sono inquadrate figure professionali con elevata esperienza nel campo dell'imaging funzionale e strutturale. In più il laboratorio fornisce valutazioni neuropsicologiche comprendenti tutti i domini cognitivi.

Strumentazione

Risonanza Magnetica ad alto campo. Software e hardware per lo studio delle attività funzionali. Programmi per le analisi volumetriche globali e regionali. Programmi di valutazione del coefficiente di diffusione.



Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Il laboratorio di Neuroimmagini collabora attivamente con il 'Clinical Brain Disorders Branch', il 'Laboratory of Functional and Molecular Imaging' del NIH, Bethesda e con il 'MRC Cognition and Brain Sciences Unit' di Cambridge per supporto scientifico, scambio ed analisi incrociata di dati. Gli studi di Diffusion sono stati effettuati in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata 'D. Campanacci', Dipartimento dell'Area Radiologica, Policlinico S.Orsola, Bologna. Le tecniche di Volumetria regionale (VBM) sono state acquisite in collaborazione con la Fondazione Santa Lucia, IRCCS di Roma.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Sono in corso protocolli per la messa a punto di nuovi markers diagnostici nelle malattie extrapiramidali. Tali protocolli saranno oggetto di progetti di ricerca intesi ad ottenere finanziamenti da Enti pubblici e privati. In particolare, lo studio sulle misure di piccole aree cerebrali per la diagnosi differenziale delle malattie extrapiramidali sarà presentato alla regione Calabria e alla Fondazione bancaria CARICAL.

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo del progetto è di ampliare la gamma dei metodi correnti allo scopo di incrementare le conoscenze attuali delle funzioni e della struttura cerebrale. In particolare, basandoci sull'implementazione di tecnologie moderne, miriamo all'innovazione, sviluppo e ottimizzazione di nuove metodologie di neuroimmagini. Attraverso l'utilizzo della risonanza magnetica funzionale andremo a valutare la modulazione di specifici polimorfismi genetici sulla risposta neuronale associata a specifiche funzioni cognitive. Questa indagine sarà applicata sia su soggetti sani sia su soggetti con patologie neurologiche specifiche: Sclerosi Multipla, Parkinson ed Epilessia.

Inoltre, proponiamo di perfezionare le metodologie per la quantificazione delle alterazioni strutturali cerebrali (Diffusione, Volumetria, Spettroscopia a protoni) legate alle sopra elencate patologie, con lo scopo di determinare il grado di atrofia e quindi l'avanzamento della malattia. In particolare, il differente grado di alterazione di specifiche aree cerebrali nelle diverse patologie, potrebbe consentire di porre una diagnosi su base individuale in una fase precoce della patologia.

Risultati attesi nell'anno

Le tecniche avanzate di RM possono indirizzare la diagnosi nei casi dubbi ed inquadrare le patologie del sistema nervoso nelle fasi precoci tramite studi morfologici e di Diffusione che definiscano specifici markers di malattia (relativi alla materia grigia o alla materia bianca). Le tecniche di imaging funzionale consentono lo sviluppo di nuove competenze e la possibilità di brevettare nuovi paradigmi sperimentali.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Implementazione di software per lo studio dei correlati neurofunzionali e morfologici. Utilizzo e valutazione di nuove metodiche in RM ed impiego di softwares di analisi dei dati di diffusione.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Screening genetico e caratterizzazione dell'attività neuronale associata a specifiche varianti polimorfiche. Valutazione e quantificazione del danno tissutale cerebrale di aree cerebrali caratteristiche di patologie neurodegenerative.

Moduli

Modulo:	Imaging funzionale delle malattie ereditarie del sistema nervoso
Istituto esecutore:	Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
185	26	394	120	725	189	609	150	N.D.	1.064

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
2	4

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	2	0	0	0	4	0	6

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	3	2	5

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Bioceramici e compositi bio-ibridi intelligenti per la rigenerazione e l'ingegneria dei tessuti

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di scienza e tecnologia dei materiali ceramici
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANNA TAMPIERI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Babini Gian Nicola	I	Guicciardi O Guizzardi	II	Sandri Monica	III
Buldini Pier Luigi	II	Stefano		Sprio Simone	III
Celotti Giancarlo	II	Landi Elena	III	Tampieri Anna	II
Grementieri Giovanna	VIII	Melandri Cesare	VI	Urso Maria Luisa	IV
		Montaleone Francesco	VII		

Tem

Tematiche di ricerca

Sintesi di apatiti nanostrutturate chimicamente sostituite con incrementata bioattività. Realizzazione di apatiti rinforzate mediante addizione di altra fase biocompatibile e/o tecnologie di sinterizzazione innovative. Studio e messa a punto di nuove metodologie per la realizzazione di ceramici o compositi con porosità ingegnerizzata, per favorire i processi di vascolarizzazione e penetrazione ossea e/o accresciute proprietà meccaniche (soaking, foaming, rapid prototyping, template directed morphosynthesis..).

Realizzazione di sostituti ossei a base di compositi bioibridi reticolati. Bioprotesi articolari realizzate mediante compositi bioibridi cresciuti su polimeri insemiati di cellule differenzianti. Uso di processi di trasformazione chimica con controllo nanometrico della morfologia finale per la trasformazione di sistemi naturali come cellulose, chitine in materiali bioattivi replicanti la struttura gerarchica dell'osso. Realizzazione di sistemi per l'ancoraggio, il trasporto e rilascio controllato di sostanze biologicamente attive.

Test pre e clinici di impianto dei materiali su animale e uomo e valutazioni cliniche, istologiche ed istochimiche dell'efficienza dell'impianto.

Stato dell'arte

Lo sviluppo di materiali per la rigenerazione e la sostituzione dei tessuti, particolarmente quelli osteo-cartilaginei ,trova la sua motivazione nella crescente domanda da parte del comparto medico chirurgico in relazione a nuove esigenze legate al progressivo invecchiamento della popolazione ed all'aumentata richiesta di innalzamento della qualità della vita. Le attività della macrolinea sono potenziate da un forte network di collaborazioni internazionali che in parte sono concretizzate nei progetti europei AUTOBONE e TEMPLANT e nel progetto nazionale FIRB " BIOPROTESI" di cui ISTEC è coordinatore. Le attività della macrolinea si collegano inoltre al comparto industriale del settore dei dispositivi biomedicali per il trasferimento di know how e d'altra parte sono in stretto contatto con le esigenze delle cliniche specialistiche degli ospedali italiani ed europei.



Azioni

Attività da svolgere

Sintesi/caratterizzazione di compositi bioibridi a gradiente di mineralizzazione, templati su polimeri naturali mediante reazioni di 'self assembling' in condizioni fisiologiche. Realizzazione di membrane collagene come supporto di cellule cardiache, per il trattamento di infarti del miocardio.

Sviluppo di iniettabili funzionalizzati per lesioni contenute. Sviluppo di bioprotesi osteocondrali strutturali per lesioni profonde.

Tecniche di trasformazione di sostanze lignee con morfologia organizzata in ceramici bioattivi e biorassorbibili

Sintesi-caratterizzazione di apatiti biomimetiche sostituite e/o rinforzate. Realizzazione di bioceramici porosi con apatiti biomimetiche e/o rinforzate per l'ottenimento di sostituti ossei bioattivi e biorassorbibili e/o con migliorate proprietà meccaniche

Sviluppo di nuove tecnologie per la produzione di bioceramici e compositi ad elevata porosità multidimensionale interconnessa isotropa e/o anisotropa con migliorate proprietà meccaniche

Sviluppo di cementi ossei

Studio di cinetiche di rilascio ionico e farmacologico e delle interazioni farmaco-dispensatore, per i diversi sistemi sviluppati.

Realizzazione di materiali con proprietà magnetiche

Punti critici e azioni da svolgere

Un punto chiave è la necessità di creare un laboratorio interdisciplinare che consenta la convergenza di competenze chimico-fisiche ingegneristiche con quelle medico- biologico

Incremento delle risorse in termini di attrezzature : è indispensabile potenziare le apparecchiature prevedendo l'acquisto di diffrattometro Rx, liofilizzatore, microscopio elettronico ambientale ad alta risoluzione (ESEM), un' autoclave, e l'implementazione della spettroscopia infrarossa, allo scopo di mantenere la capacità di attrazione e di autofinanziamento.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

- Competenze: Tecniche di sintesi chimiche e processi ceramici tradizionali e innovativi (sintesi a umido e termica, processi di mineralizzazione e nucleazione su templanti naturali, self assembling e formatura, tecniche di infiltrazione in fase gassosa e liquida, processi di deposizione elettroforetica.)

Strumentazione

Strumentazione per tecniche quali: analisi chimica, analisi porosimetrica, analisi termiche e chimico-fisiche (dilatometria, calorimetria, termiche differenziali, ecc.), meccaniche (microdurezza, modulo di Young, resistenza meccanica, resistenza allo strappo, ecc.), spettrometriche (diffrattometriche a R.X., FT-IR, SEM-EDX).

Tecniche di indagine

Tecniche analitiche: analisi chimica (spettroscopia al plasma induttivamente accoppiato, cromatografia ionica), analisi porosimetrica, spettroscopia elettroacustica, analisi termiche e chimico-fisiche (dilatometria, calorimetria, termiche differenziali, ecc.), meccaniche (microdurezza, modulo di Young, resistenza meccanica, resistenza allo strappo, ecc.), spettrometriche (diffrattometriche a R.X., FT-IR, SEM-ESEM-EDX). Tecniche di trattamento in vitro (esami delle trasformazioni di superficie a contatto con liquidi fisiologici simulanti). Tecniche di indagine superficiale quali FT-IR a caldo con sonda di gas, TEM. Per le competenze di analisi biologiche con colture cellulari in vitro o su impiantazioni sperimentali in vivo si ricorre a collaborazioni esterne

Tecnologie

Tecnologie di formatura e sinterizzazione per la realizzazione di sistemi a nano-ultramicro porosità controllata, gerarchicamente organizzata, isotropa e/o anisotropa (impregnazione spugne, colaggio, uso matrici/porizzanti sacrificali e non, tecnologie di trasformazione chimico-fisica). Tecnologie di sinterizzazione rapida. Tecnologie di granulazione. Tecnologie di essiccamento e liofilizzazione.

Collaborazioni (partner e committenti)

Con centri di ricerca e università nazionali ed internazionali tanto nel campo chimico fisico ingegneristico (competenza sul materiale e caratterizzazioni dello stesso) quanto in quello medico-applicativo. Stretta collaborazione con il settore industriale biomedicale dal quale provengono le principali indicazioni circa la necessità/ricieste del mercato.

Università di Torino: Dip. Chimica, Università di Bologna: Fac. Chimica; Fac. Chimica Ind.le, Clinica Odontoiatrica; Università di Ferrara: Fac. Ingegneria, Clinica Odontoiatrica; Fin-Ceramica Faenza Spa, Univ. Cattolica Sacro Cuore: Clinica Ortopedica Policlinico Gemelli, Univ. La Sapienza Roma: -Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, -Dip. Chimica; Istituti Ortopedici Rizzoli Bologna; LEMI, Laboratoire d'



Evaluation des Matériels Implantables, Technopole Montesquieu, Bordeaux-Francia; INPT-CNRS Institute National Polytechnique de Toulouse, Francia. Politecnico di Torino: DISPEA; Clinica Ortopedica Ospedale Odense di Copenhagen, DK, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germania. University of Seville: Gruppo dei materiali biomimetici e biofunzionali; Università di Parma: Dip. Medicina Sperimentale, Università di Genova: Centro di Biotecnologia Avanzata; Parco Scientifico Biomedico S. Raffaele Roma: Laboratorio Cardiologia Molecolare; Hospital of Special Surgery of New York: Research Division.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Progetto Europeo FP7 (large scale integrated project) 'MAGISTER' (Magnetic Scaffolds for in vivo Tissue Engineering) ha superato lo Stage 2 di valutazione, si prevede sarà finanziato 2008.

Si prevede la stesura di un nuovo progetto europeo nell'ambito del FP7 (call - marzo 2008).

Partecipanti come Unità operative a n.2 progetti nell'ambito del PRIN 2007, (in corso di valutazione)

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo generale è quello di rafforzare la posizione dell'istituto come interfaccia del comparto medico-chirurgico capace di soddisfare le esigenze e richieste di innovazione nel settore dei dispositivi biomedicali quali sostituti ossei bioattivi e biorassorbibili, protesi articolari biologiche bioattive e sistemi per il rilascio di sostanze biologicamente attive e carrier virali per la terapia genica. Le competenze da utilizzare sono chimiche, fisiche, ingegneristiche, scienza dei materiali e biochimiche, chirurgiche ortopediche e traumatologiche.

Risultati attesi nell'anno

1) nuove apatiti bioattive sostituite e/o rinforzate, 2) Sviluppo di nuovi compositi bioibridi ad elevata bioattività e biorassorbibilità, con elevata capacità di vascolarizzazione 3) Messa a punto di nuovi scaffold porosi per l'ingegneria dei tessuti e il rilascio di farmaci, 4) Bioprotesi realizzate mediante compositi bioibridi cresciuti a gradiente di mineralizzazione e morfologico su polimeri e capaci di indurre differenziazione cellulare, 5) processi nanotecnologici per la trasformazione di sistemi naturali cellulose in impianti per le sostituzioni ossee ed osteocartilaginee, 6) Sviluppo di iniettabili funzionalizzati per lesioni contenute. 7) realizzazione di scaffold bioceramici o compositi a porosità multidimensionale interconnessa isotropa e/o anisotropa con accresciute proprietà meccaniche e funzionali. 8) Primi risultati di bioprotesi osteocondrale strutturale e rigenerativa 9) primi risultati inerenti lo sviluppo di cementi ossei

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Processi biologicamente ispirati di self assembling ; Processi di trasformazione biomimetica con conservazione di organizzazione strutturale/ tessitura ; Processi di mineralizzazione semplice e a gradiente ; Processi di reticolazione chimici e fisici ; Processi di pirrolisi ed infiltrazione ; Processi di formatura; Processi di trattamento termico e sinterizzazione; Processi di ancoraggio e trasporto e rilascio controllato di sostanze biologicamente attive

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Apatiti biomimetiche bioattive e biorassorbibili -Impianti porosi per le sostituzioni ossee ad elevata bioattività e biorassorbibilità e/o accresciute proprietà meccaniche -Bio-protesi articolare. -Impianti bioibridi a gradiente morfologico e di mineralizzazione per l'ingegneria dei tessuti. Sistemi per il trasporto ed il rilascio controllato di sostanze biologicamente e/o farmacologicamente attive. Sistemi per il trasporto di virus come agenti modificanti nella terapia virale

Moduli

Modulo: Compositi bio-ibridi intelligenti per la rigenerazione e l'ingegneria dei tessuti

Istituto esecutore: Istituto di scienza e tecnologia dei materiali ceramici

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Apatiti biomimetiche per la realizzazione di sostituti ossei biointegrabili

Istituto esecutore: Istituto di scienza e tecnologia dei materiali ceramici

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
289	0	307	0	596	0	307	18	N.D.	614

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
5	5

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
2	0	0	1	0	0	0	0	0	3

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
3	3	1	7

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Sviluppo di metodologie alternative al trapianto di fegato utilizzando cellule staminali non embrionarie.

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GUIDO CARLONI

Elenco dei partecipanti

Carloni Guido	liv. II	Fabiani Mauro	liv. VIII	Papa Pamela	liv. VII
Del Grosso Nicoletta	II	Giobbe Letizia	III	Trapella Gabriella	V
Esposito Claudio	III	Mossa Giuseppe	II	Trotta Edoardo	III

Temi

Tematiche di ricerca

- 1) Individuazione delle condizioni di cultura per ottenere il 'commitment' dei progenitori epatici a partire da cellule monocitarie del cordone ombelicale umano
- 2) Individuazione dei markers differenziativi epatici ed analisi dei targets molecolari coinvolti nel processo differenziativo.
- 3) Analisi mediante tecniche biologico-molecolari e di bioinformatica dei trascritti specifici e della loro sequenza ed individuazione dei markers proteici epatodifferenziativi.

Stato dell'arte

La scoperta che durante l'organogenesi epatica le cellule staminali (SC) migrano dal midollo osseo nel fegato per differenziarsi in epatociti, pone il quesito se esse possano essere indotte a rigenerare o se giochino un ruolo nella ripopolazione degli epatociti.

Questa potenzialità delle SC dell'adulto, che sono di uso corrente nel trapianto di midollo osseo e di cute, rende non necessario il ricorso alle SC embrionali, dotate di maggiore plasticità e capacità autoriproduttiva, ma il cui impiego terapeutico è soggetto a severe limitazioni etico-scientifiche. Per questo motivo, l'utilizzo di cellule staminali adulte, suscita grande interesse ed aspettative terapeutiche.

Tra queste, particolare attenzione è stata riposta nell'utilizzo di tali cellule in alternativa al trapianto di fegato in soggetti affetti da gravi patologie epatiche (fibrosi, cirrosi e sclerosi).

Azioni

Attività da svolgere

Abbiamo intrapreso un programma di ricerca per lo sviluppo di un modello di terapia cellulare per la rigenerazione epatica basato sull'impiego di cellule staminali progenitrici isolate da sangue di cordone. I dati finora ottenuti hanno dimostrato che tali cellule possono essere indotte in vitro a differenziare verso la linea epatica (vedi brevetto CNR e manoscritto sull'argomento). Tale sistema opportunamente validato in vivo da studi su modelli animali potrebbe risultare idoneo per trials clinici di trapianto cellule staminali in soggetti con gravi insufficienze epatiche di diversa origine. A tale fine, è nostra intenzione saggiare ex-vivo la capacità dei progenitori epatici ottenuti di ripopolare (engraftment) fegati di topi epatolesionati chimicamente e/o portatori di cirrosi indotta. In quest'ultimo caso, verrebbe saggiata anche l'eventuale attività anti-cirrotica e/o antitumorale delle cellule staminali epatiche, sottoposte o meno a modificazione genetica.



Punti critici e azioni da svolgere

Punti critici

- 1) Ottenimento di popolazioni cellulari sufficientemente purificate da cordoni e criopreservabili.
- 2) Determinazione del pattern di espressione dei markers staminali e differenziativi dei progenitori epatici ed attività funzionale.
- 3) Individuazione dei fattori del microambiente culturale che influiscono sulla crescita e sul commitment differenziativo dei precursori.

Azioni da svolgere:

- 1) Espansione e crescita in vitro a lungo termine dei precursori.
- 2) Induzione in vitro di un loro commitment specifico.
- 2) Determinazione del grado di engraftment in vivo in fegati murini trapiantati.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Dr. Annalisa Crema (associato), INMM-CNR, Roma;
Dr. Nicoletta del Grosso (primo ricercatore) INMM-CNR, Roma;
Dr. Antonella Lisi (ricercatore), INMM-CNR, Roma;
Dr. Giuseppe Mossa (I ricercatore), INMM-CNR, Roma;
Dr. Claudio Esposito (Ricercatore), INMM-CNR, Roma;
Dr. Mario Ledda (Specializzando), INMM-CNR, Roma;
Prof. Antonio Ponzetto (Prof. Associato), Università di Torino, Osp. Molinette;
Prof. Lucia Pacifico (ricercatore universitario) Dip. Pediatria, Un. Sapienza
Dr. Cristina Hass, (aiuto) Reparto Neonatologia, Ospedale San Pietro, Roma;
Dr. Mariabeatrice Valli, Istituto Zooprofilattico Sperimentale Umbria-Marche, Macerata.
Dr. Massimo Sanchez, (primo ricercatore), ISS, Roma).

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Il responsabile della commessa è coinvolto in prima persona nella creazione di network per la ricerca di partners in progetti di ricerca nazionali ed europei (sono state presentate: una richiesta di 150.000 EURO per il Prin 2007; e una di 415.000 EURO per IFP7 europeo).

Finalità

Obiettivi

- 1) In primo luogo individuare i fattori regolatori cellulari e del microambiente (ormoni, fattori di crescita, substrati) implicati nel differenziamento epatocitario, normalmente presenti nel fegato embrionale e adulto rigenerante.
- 2) Intendiamo realizzare modelli in vitro di culture di SC isolate da sangue placentare umano, dirigerne e controllarne il differenziamento epatico, determinando in risposta a stimoli specifici indotti nel mezzo di coltura i markers specifici di differenziamento e attività epatocitaria.
- 3) Intendiamo saggiare l'effetto di geni regolativi cellulari e virali sulla proliferazione ed il differenziamento in cellule SC trasformate geneticamente.
- 4) Saggiare le cellule progenitrici, modificate o meno geneticamente, ottenute in vitro in fegati di appositi modelli murini, per la loro azione rigenerante e/o differenziativa.

Risultati attesi nell'anno

- Aumento dell'engraftment di cellule progenitrici epatiche in modelli murini
- Ripopolamento epatico e recupero dell'attività funzionale epatica in modelli murini epatolesici
- Attività antiocirrotica dei precursori epatici, immo modificati e/o geneticamente modificati, trapiantati in ratti con cirrosi indotta.



Potenziale impiego

- per processi produttivi

Sviluppo e Trasferimento di Brevetti

Sviluppo di bioreattori

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Sulla base di tali premesse, il nostro approccio può pertanto condurre:

a) alla comprensione dei meccanismi di base dei processi di differenziamento e rigenerazione epatocitaria;

b) all'espansione clonale mirata in vitro di SC epatiche umane isolate per fini terapeutici;

c) all'approfondimento dei rapporti tra proliferazione e differenziamento epatocitario ed espressione di determinate proteine e/o trascritti con funzioni regolatrici, di particolare interesse per il controllo delle malattie da infezione virale e/o genetiche del fegato.

Moduli

Modulo: Sviluppo di metodologie alternative al trapianto di fegato utilizzando cellule staminali non embrionarie.

Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
311	0	0	0	311	18	18	19	N.D.	348

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
5	6

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
1	0	0	0	0	0	0	0	0	1

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Drug design, drug delivery e valutazione preclinica di nuove entità chimiche.

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche
Sede principale svolgimento:	Sede di Cagliari
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	LUCA PANI

Elenco dei partecipanti

Pani Luca	liv. 1	liv.	liv.
-----------	-----------	------	------

Temi

Tematiche di ricerca

L'utilizzo di farmaci cannabinoidergici ed oppioidergici costituisce uno degli approcci di prima scelta nella terapia del dolore e può trovare applicazione nei disturbi alimentari, nel glaucoma e nelle patologie gastro-intestinali. Inoltre, i farmaci cannabinoidergici sono stati proposti per il trattamento sintomatico della sclerosi multipla e delle malattie neurodegenerative. Sebbene le proprietà terapeutiche di questi farmaci siano note, ulteriori studi sono necessari per individuare nuovi composti che possiedano una minore propensione ad indurre effetti collaterali e/o fenomeni di tolleranza.

La ricerca di nuovi farmaci antipsicotici ha l'obiettivo di trovare un compromesso tra il controllo della sintomatologia schizofrenica ed il miglioramento della qualità della vita del paziente. Questi farmaci costituiscono il principale strumento terapeutico per il controllo dei sintomi psicotici, tuttavia è necessario sviluppare nuove molecole che siano ancora più efficaci. La messa a punto di nuovi modelli animali, cellulari e piattaforme di screening che siano maggiormente informative degli effetti farmacologici nell'uomo potrà contribuire allo sviluppo di queste classi di farmaci.

Stato dell'arte

Negli ultimi anni si è reso necessario un maggiore livello di innovazione nelle strategie di sviluppo dei nuovi farmaci. A questo scopo è apparso determinante poter usufruire di piattaforme tecnologiche che si basano sull'integrazione delle competenze (dalla sintesi chimica ai modelli animali più informativi). In particolare nell'area del Sistema Nervoso, la complessità dei meccanismi fisiologici implica la raccolta e l'integrazione di un vasto numero di conoscenze al fine di migliorare le possibilità di successo nello sviluppo di un nuovo farmaco.

Recentemente, le evidenze sperimentali concordano nel ritenere che i farmaci cannabinoidergici ed oppioidergici possano trovare molteplici campi applicativi nel trattamento di diverse patologie, rimarcando la necessità di disporre di una maggior numero di molecole ad attività terapeutica che appartengano a questa classe di farmaci.

La clinica psichiatrica è alla continua ricerca di nuovi farmaci antipsicotici capaci di controllare i sintomi della schizofrenia e di migliorare la qualità della vita del paziente.

Azioni

Attività da svolgere

Nel corso della attività di ricerca si intende proseguire lo sviluppo di nuovi farmaci e completare la caratterizzazione delle proprietà biochimiche e farmacologiche dei lead compounds già individuati. Attraverso saggi in vitro ed in vivo, si intende ottenere una valutazione pre-clinica delle potenzialità terapeutiche di composti dotati di attività cannabinoidergica, oppioidergica o antipsicotica. Si intende inoltre ottenere delle informazioni su possibili variazioni degli effetti farmacologici osservabili dopo la somministrazione cronica delle molecole in esame e/o di farmaci noti.

Inoltre, saranno messi a punto nuovi saggi biologici, modelli animali e piattaforme di screening che consentano di ottenere dei dati maggiormente informativi sulle proprietà terapeutiche di molecole di nuova sintesi. Infine, saranno analizzati gli effetti terapeutici di nuove strategie farmacologiche nel trattamento delle malattie neurodegenerative.

Punti critici e azioni da svolgere

La comparsa di effetti tossici e/o il rapido sviluppo di fenomeni di tolleranza farmacologica spesso vanifica gli sforzi volti all'individuazione di molecole efficaci dal punto di vista terapeutico. Questi fenomeni sono generalmente poco prevedibili dall'analisi degli effetti farmacologici indotti dalla somministrazione acuta del



farmaco. Per ottenere una corretta valutazione degli effetti terapeutici e collaterali indotti dai farmaci si intende associare, agli studi attualmente in corso, una fase di ricerca dove vengono analizzati gli effetti prodotti dalla somministrazione cronica dei farmaci. Inoltre, allo scopo di aumentare le possibilità di successo dell'attività di ricerca, sarà necessario sviluppare nuovi saggi biologici, modelli animali e piattaforme di screening che siano maggiormente informativi sugli effetti farmacologici indotti da queste sostanze nell'uomo. Questa attività sperimentale sarà accompagnata da un costante aggiornamento su eventuali nuovi bersagli molecolari specifici per le diverse patologie.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze necessarie per lo sviluppo di nuove molecole ad attività terapeutica e di nuovi metodi di indagine pre-clinica derivano da anni di ricerche in questo campo. Attualmente sono disponibili nel nostro Istituto diverse tecnologie di indagine che permettono lo sviluppo di piattaforme di screening complesse volte all'individuazione di nuovi farmaci ad attività cannabinoidergica e oppioidergica. Sono inoltre disponibili le competenze necessarie allo sviluppo di nuovi antipsicotici e di sistemi innovativi di drug delivery.

Strumentazione

Attualmente sono disponibili diverse strumentazioni per l'analisi biochimica, morfologica e molecolare del Sistema nervoso centrale e periferico. Inoltre sono disponibili numerose apparecchiature per lo studio del comportamento dell'animale da laboratorio.

Tecniche di indagine

Attualmente sono disponibili numerose tecniche di indagine che permettono di valutare le alterazioni biochimiche, morfologiche e molecolari che avvengono nel sistema nervoso centrale e periferico in seguito alla somministrazione di farmaci nell'animale da laboratorio. Inoltre sono disponibili delle tecniche di coltura cellulare che consentono di valutare la tossicità dei composti o eventuali alterazioni dei processi cellulari. Infine, sono disponibili diverse tecniche di indagine che permettono di valutare l'effetto dei farmaci sul comportamento dell'animale da laboratorio in relazione alle proprietà farmacocinetiche.

Tecnologie

Attualmente sono disponibili diverse tecnologie per la modellazione di patologie psichiatriche e neurodegenerative umane nell'animale da laboratorio. Questi sistemi di modellazione includono la possibilità di alterare il normale neurosviluppo dell'animale da laboratorio in modo da rispecchiare quanto recentemente osservato in alcune patologie psichiatriche e neurologiche umane.

Collaborazioni (partner e committenti)

Tutte le collaborazioni come già è avvenuto in passato saranno cercate preferenzialmente all'interno di Istituti CNR, sia tra quelli afferenti al Dipartimento di Medicina che al Dipartimento di Progettazione Molecolare. Saranno rafforzate le attuali collaborazioni con i chimici di sintesi e quelli analitici dell'Università degli Studi. Inoltre, attraverso delle reti di collaborazioni (Progetti CHEM-PROFARMA-NET e SVIVASTA) saranno intensificati i rapporti di collaborazione con i Centri di Ricerca pubblici/privati e con le Industrie Farmaceutiche nazionali ed internazionali. Infine saranno mantenuti e rafforzati i rapporti di collaborazione con le Aziende e con il Consorzio di Gestione del Parco Scientifico e Tecnologico della Sardegna (Sardegna Ricerche).

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Lo sviluppo di nuove molecole ad attività terapeutica e di nuovi metodi di indagine pre-clinica continuano a suscitare interesse nel settore farmaceutico pubblico e privato. Tenendo conto di tali interessi, saranno proposti dei progetti di ricerca a livello regionale, nazionale ed internazionale.

Finalità

Obiettivi

Dall'analisi dei dati relativi alle prove farmacologiche sulle nuove molecole di sintesi, ci si propone di ottenere delle relazioni struttura-attività che possano incrementare la nostra capacità di modellazione e di selezione dei composti derivati da quelli lead. Non riteniamo che questo implichi, necessariamente, solo una robotica avanzata quanto piuttosto una maggiore integrazione delle conoscenze. A questo proposito sarà opportuno sviluppare delle piattaforme di screening che permettano di ottenere rapidamente le informazioni necessarie per indirizzare la ricerca. Infine, ci si ripropone di migliorare le probabilità di successo nello sviluppo di un nuovo farmaco, attraverso l'individuazione di sistemi innovativi di drug delivery, lo sviluppo di modelli animali più informativi e mediante l'analisi dei meccanismi implicati nella insorgenza dei disturbi dell'umore e dei processi neurodegenerativi.



Risultati attesi nell'anno

I principali risultati attesi nell'anno riguarderanno:

- 1) la raccolta dei dati sulle proprietà biochimiche di circa 20 nuove molecole di nuova sintesi ad attività cannabinoidegerica, oppioidegerica e/o di molecole ad azione antipsicotica.
- 2) la valutazione pre-clinica delle proprietà terapeutiche di molecole dotate di attività analgesica o antipsicotica, attraverso l'analisi degli effetti indotti somministrazione acuta e cronica
- 3) lo studio e la messa a punto di modelli animali che permettano una valutazione pre-clinica delle proprietà farmacologiche di un composto.
- 4) Lo sviluppo di nuovi sistemi di drug delivery.
- 5) La valutazione di nuove possibili strategie farmacologiche nella terapia delle malattie neurodegenerative
- 6) La raccolta dei dati preliminari necessari per lo sviluppo di nuove piattaforme di screening

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Lo sviluppo di nuove molecole ad attività terapeutica ha un forte impatto nei processi produttivi. Tali processi sono molto costosi e richiedono un elevato numero di informazioni pre-cliniche per ridurre i rischi legati ad un fallimento dei test clinici. La possibilità di disporre di nuove molecole dotate di potenziale attività terapeutica porta di riflesso ad un'accelerazione nello sviluppo di nuovi farmaci e nel raggiungimento di nuovi brevetti. Tali condizioni sono necessarie per dare impulso all'industria farmaceutica.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La pratica clinica richiede con sempre maggiore insistenza la possibilità di avvalersi di farmaci personalizzati. A questo riguardo risulta indispensabile aumentare e diversificare il numero delle molecole ad attività terapeutica disponibili per le diverse patologie. In particolare nella terapia del dolore, nelle malattie neurodegenerative e nel trattamento farmacologico della schizofrenia, la diversa risposta individuale dei pazienti rende particolarmente urgente lo sviluppo di nuovi farmaci più efficaci e tollerabili rispetto a quelli attualmente disponibili in clinica. Questi nuovi composti potrebbero determinare un maggiore benessere per il paziente ed una conseguente riduzione dei costi sociali.

Moduli

Modulo: Drug design, drug delivery e valutazione preclinica di nuove entità chimiche.

Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche

Luogo di svolgimento attività: Sede di Cagliari

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
73	4	675	0	752	319	998	27	N.D.	1.098

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
1	1

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	3	12	15



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
2	4	5	11

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Neuroingegneria e disordini della comunicazione

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di ingegneria biomedica
Sede principale svolgimento:	Milano
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	PAOLO GIUSEPPE RAVAZZANI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Grandori Ferdinando	I	Ravazzani Paolo Giuseppe	II	Sibella Federica	III
Parazzini Marta	III	Scagnetti Sharon	VI	Tognola Gabriella	II
Pirovano Carlo Antonio	VII				

Temi

Tematiche di ricerca

Sviluppo, valutazione e trasferimento di tecnologie innovative per la conservazione dello stato di salute e miglioramento della prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, in base alle peculiari competenze possedute in alcuni settori della biomedicina, tra cui audiologia, bioacustica, otorinolaringoiatria, neurofisiologia clinica, e della ingegneria.

Tematiche di ricerca: bioingegneria nei disordini della comunicazione quali metodi e dispositivi per screening uditivo e protocolli sanitari per screening universale con riferimento al neonato (sordità pre-verbale) e all'anziano; funzionalità dell'orecchio interno su uomo e animale per diagnosi, monitoraggio e trattamento di patologie cocleari e retrococleari; modelli e tecnologie per utilizzo di campi EM in medicina e neuroingegneria, quali quelli impiegati per le neuroprotesi (impianti cocleari e del tronco encefalico, e neurostimolatori impiantabili per terapie) e per le misure non-invasive di parametri fisiologici (es. glicemia); modelli e effetti sull'uomo e animale dell'esposizione a campi EM.

Nell'ambito delle tematiche affrontate, lo sviluppo delle competenze nel settore gioca un ruolo notevole.

Stato dell'arte

I gruppi di ricerca afferenti a questa commessa hanno un ruolo di leadership riconosciuto a livello internazionale nei settori oggetto delle attività, in particolare nella diagnosi precoce e terapia della sordità e dei disturbi del sistema nervoso centrale. Le competenze acquisite nel settore delle interazioni tra campi elettromagnetici e tessuti biologici saranno utilizzate per lo sviluppo di tecnologie e metodologie nell'impiego dei campi elettromagnetici in medicina, con particolare riferimento alle neuroprotesi per sordi profondi e neurostimolatori impiantabili per terapie nei disturbi del sistema nervoso centrale.

Azioni

Attività da svolgere

Sviluppo, valutazione e trasferimento di tecnologie innovative finalizzate alla conservazione dello stato di salute ed al miglioramento della prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione, in base alle peculiari competenze possedute in alcuni settori della biomedicina, tra cui audiologia, bioacustica, otorinolaringoiatria, neurofisiologia clinica e della ingegneria.

Obiettivi di ricerca:

- i) bioingegneria nei disordini della comunicazione quali metodi e dispositivi per screening uditivo e protocolli sanitari per screening universale con riferimento al neonato (sordità pre-verbale) e all'anziano;
- ii) funzionalità dell'orecchio interno su uomo e animale per diagnosi, monitoraggio e trattamento di patologie cocleari e retrococleari;
- iii) modelli e tecnologie per utilizzo di campi elettromagnetici in medicina e neuroingegneria, quali quelli impiegati per le neuroprotesi (impianti cocleari e del tronco encefalico, e neurostimolatori impiantabili per terapie, applicazioni della stimolazione magnetica nelle neuroscienze) e per le misure non-invasive di parametri fisiologici (es. glicemia);
- iv) modelli e effetti sull'uomo e animale dell'esposizione a campi elettromagnetici.

Punti critici e azioni da svolgere

La qualità e quantità di interazioni e risultati che si vanno via via ottenendo sono stati possibili solo grazie all'assunzione di un numero elevato di ricercatori e tecnici a tempo determinato, di borsisti e di dottorandi su



contratti esterni di cui la commessa dispone. Un posto di ricercatore a tempo determinato ed una borsa di dottorato sono attualmente pagati su fondi esterni (dal 01.02.07 per il posto di ric. a tempo det. e dal 01.01.06 per la borsa di dottorato). E' altresì auspicabile che vengano messe a concorso posizioni di ricercatore a tempo indeterminato e determinato in questo settore di attività dell'Istituto il cui sviluppo, in termini di personale, è bloccato da parecchi anni.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Tecnologie e metodologie per la disabilità; Neuroingegneria e neurofisiologia clinica; Scienze dell'udito ed acustica; Bioelettromagnetismo; Modellizzazione e simulazione di sistemi fisiologici; Progettazione di trial in medicina.

Strumentazione

Piattaforme di calcolo e di grafica tridimensionale ad alte prestazioni; applicazioni SW per il calcolo numerico e modellizzazione di campi elettromagnetici in sistemi biologici.

Laboratori per misure sperimentali di campi elettromagnetici in biomedicina (es. per la misurazione non invasiva della glicemia).

Tecniche di indagine

Tecniche di stima numerica di campi elettromagnetici in applicazioni biomedicali; modellizzazione elettromagnetica e geometrica di sistemi biologici e di sorgenti di campi elettromagnetici, quali generatori di corrente per la stimolazione neurale; modellizzazione di problematiche di interferenza elettromagnetica prodotta da telefonia cellulare; dosimetria numerica di campi elettromagnetici; tecniche avanzate di signal processing per i disordini della comunicazione; tecniche di analisi statistica biomedica per applicazione nei disordini della comunicazione.

Tecnologie

Simulazione di campi elettromagnetici tramite 'Finite Element Methods', 'Finite Integration Technique', 'Boundary Element Method', e 'Finite Difference Time Domain Method'; analisi di segnali tramite tecniche tempo-frequenza (tra cui Wavelet Transform, Wigner Ville transform); Principal Component Analysis; tecniche di segmentazione di immagini.

Collaborazioni (partner e committenti)

Collaborazioni strette con i più qualificati gruppi UE ed italiani. Scienziati e clinici di paesi UE ed extra-UE passano soggiorni di studio presso l'ISIB.

Ricercatori del gruppo prestano consulenza per importanti agenzie governative e di ricerca negli USA (CDC-National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities) e INIH (National Institutes on Health) e per autorità sanitarie francesi, inglesi, tedesche, polacche, paesi baltici.

Di particolare rilievo sono le seguenti collaborazioni:

- Coord. centrale di Prog. EU quali: 'EMF-NET Effects of the Exposure to Electromagnetic Fields: from Science to Public Health and Safer Workplace' (6PQ, 40 partners); 'EMFnEAR Exposure at UMTS electromagnetic fields: study on potential adverse effects' (DG SANCO) (10 partners);

- collaborazioni con Università italiane, quali il Politecnico di Milano (Dip. Elettronica e Informazione, Dip. Chimica, Dip. Elettrotecnica), l'Università di Roma La Sapienza (Dipartimento di Ingegneria Elettronica), il Centro Interuniversitario per lo studio delle interazioni tra campi elettromagnetici e biosistemi (Genova). Sono inoltre attive alcune fruttuose collaborazioni con aziende biomediche, dei settori di cui alla presente commessa, quali MED-EL (Austria), GNResound (Danimarca), e aziende Ospedaliere e Fondazioni, quali U.O. Otorinolaringoiatria Osp. 'Guglielmo da Saliceto' (Piacenza), Fondazione Ascolta e Vivi Onlus (Milano), Fondazione Audiologica di Varese Onlus, Studio Medico Pedretti (Lecco).

Le principali collaborazioni internazionali sono ulteriormente specificate nel sito dell'ISIB alla pagina : http://www.isib.cnr.it/ISIB_projects.php. I principali contratti di ricerca con enti nazionali ed aziende sono dettagliati alla pagina : http://www.isib.cnr.it/ISIB_contracts.php

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Si prevedono ulteriori azioni di coordinamento scientifico e di ricerca nell'ambito dei progetti finanziati dalla Commissione Europea, anche grazie alla Coordination Action 'AHEAD III-Assessment of Hearing in the Elderly: Aging and Degeneration - Integration through Immediate Intervention' (EU FP7) (attualmente in fase di negoziazione) e di cui l'ISIB svolgerà il ruolo di coordinamento centrale. Si prevede inoltre il rafforzamento di ulteriori collaborazioni con industrie del settore biomedico e Associazioni e Fondazioni interessate alle ricadute applicative delle ricerche svolte.

Finalità

Obiettivi

Metodi ed apparecchiature per diagnosi, prevenzione, terapie e ausilii tecnologici per le patologie sopra ricordate. Impiego di campi elettromagnetici in medicina e determinazione di eventuali rischi sul corpo



umano. Per le competenze non presenti all'interno, si collaborerà con i più qualificati gruppi a livello internazionale e nazionale.

Risultati attesi nell'anno

Si citano i principali: neuroprotesi (impianti cocleari ed impianti al tronco encefalico); impiego di campi elettromagnetici in medicina; effetti sull'uomo e l'animale da esposizione a campi elettromagnetici (telefoni cellulari); identificazione di parametri dosimetrici in stimolazione magnetica nelle neuroscienze, metodi e dispositivi per lo screening neonatale uditivo e protocolli sanitari per screening universale; metodi e protocolli sanitari per lo screening uditivo nell'anziano; funzionalità dell'orecchio interno sull'animale e sull'uomo per diagnosi, monitoraggio e trattamento di patologie cocleari e retrococleari. Verranno perseguiti anche i risultati relativi ai seguenti Progetti, di cui i ricercatori dell'ISIB svolgono il coord. centrale: EMF-NET (EU FP6); EMFnEAR (DG Sanco, concluso nel Giugno 2007)

Potenziale impiego

- per processi produttivi

R&D sistemi per diagnosi e terapia sordità -ottimizzazione protesi uditive- ottimizzazione neurostimolatori impiantabili per terapie. Misure non-invasive di parametri fisiologici (es. glicemia).

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La definizione di protocolli sanitari per terapia della sordità ha un notevole impatto sociale (circa 10% della popolazione). Lo studio degli effetti sull'uomo da esposizione a campi elettromagnetici è di grande rilievo nelle politiche di protezione ambientale e per la salute. I risultati conseguiti nell'ambito delle neuroprotesi e dei neurostimolatori sono di grande impatto sanitario sociale, data la rilevanza delle patologie coinvolte (sordità neonatale, disordini neurologici tra cui morbo di Parkinson).

Moduli

Modulo: Neuroingegneria e disordini della comunicazione
Istituto esecutore: Istituto di ingegneria biomedica
Luogo di svolgimento attività: Milano

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
342	1	0	0	343	75	76	34	N.D.	452

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
5	7

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	1	0	0	0	0	0	1	0	2

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
2	2	10	14

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Proteogenomica e bioimaging molecolare in medicina

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	FERRUCCIO FAZIO

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Carenzi Maurizio	VI	Gelfi Cecilia	II	Neutro Felice	V
Carpinelli Assunta	III	Matarrese Mario	II	Ripamonti Marilena	V
Castiglioni Isabella	III				

Temi

Tematiche di ricerca

- Sintesi, produzione e distribuzione di radiofarmaci di interesse per studi in patologia oncologica in accordo con le linee-guida Europee di Good Manufacturing Practice (GMP).
- Identificazione di marcatori e/o di metodi di imaging molecolare per la verifica dell'efficacia del trattamento mediante realizzazione di a) un lab. per studi pre-clinici, b) lab. di proteogenomica, c) lab. per studi combinati di proteogenomica e di imaging funzionale.
- Modelli di diagnostica molecolare integrata per la diagnosi, stadiazione e follow-up di patologie oncologiche: 1) studio e applicazione di protocolli clinici di imaging molecolare e proteogenomica; 2) studio di modelli d'interazione fra protocolli clinici di imaging molecolare e di proteogenomica.
- Tecnologie innovative per il trattamento radioterapico guidato da immagini molecolari: 1) studio frazionamento dosi con nuove tecnologie radioterapiche; 2) studio radiosensibilità di tessuti neoplastici e sani basato su dati biologici nuovi; 3) applicazione di procedure d'integrazione di immagini biomediche multi-modali nel piano di trattamento radiante; 4) studio dei sistemi di termoablazione con ultrasuoni focalizzati a guida di immagine.

Stato dell'arte

Negli ultimi anni si è assistito ad un importante cambiamento nell'approccio diagnostico e terapeutico ai tumori. Si cerca oggi di diagnosticare il tumore in fase molto precoce, di valutarne il grado di aggressività in vivo e la probabilità di risposta alla terapia, di attuare dei trattamenti mirati, con riduzione degli effetti collaterali e controllo sia locale che sistemico della malattia. Due metodologie di studio sono particolarmente promettenti: quella ex vivo della diagnostica molecolare con proteogenomica e quella in vivo della diagnostica molecolare con tecniche di immagine. Entrambe queste tecnologie stanno fornendo risultati molto interessanti, ma, al momento attuale, non sono state integrate. L'interazione fra proteogenomica e bioimmagini permette uno scambio di informazioni che portano ad una più corretta impostazione diagnostica e possono semplificare il processo necessario alla comprensione della multifattorialità del tumore. Tale processo di interazione, permettendo di caratterizzare alcune delle complesse interazioni fra assetto genetico e aspetti fenotipici della malattia neoplastica porta infine a protocolli di terapia personalizzata.

Azioni

Attività da svolgere

Nel 2008 si prevede il proseguimento delle attività iniziate nel 2007 per:

- la realizzazione dei progetti esecutivi dei laboratori di radiochimica, i laboratori di valutazione pre-clinica dei radiofarmaci per la diagnosi oncologica e i laboratori di proteogenomica
- la acquisizione e installazione della strumentazione acquisita nel contesto dei progetti approvati dal MUR.

Punti critici e azioni da svolgere

Da un punto di vista gestionale, il punto critico nella realizzazione della ricerca è rappresentato dal limitato numero di ricercatori di cui l'Istituto oggi dispone e dalla possibilità di acquisire nuovo personale. Per le attività di Cefalù è prevista l'assunzione di ricercatori e tecnici con contratto a tempo determinato nell'ambito dei progetti di ricerca finanziati dal MUR.



Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze possedute dall'IBFM, in collaborazione con l'Istituto H San Raffaele e l'Università di Milano Bicocca, coprono sia gli aspetti tecnologici e metodologici che gli aspetti clinici del progetto: chimica e radiochimica, fisica, bioingegneria, farmacologia, diagnostica per immagini e radioterapia, oncologia.

Strumentazione

Apparecchiature/impianti di seguito descritti dovranno essere acquisiti/realizzati nel corso del progetto:

- Ciclotrone
- Laboratori di radiochimica
- PET/CT
- Tomoterapia
- Laboratorio di imaging pre-clinico
- Laboratorio di proteo-genomica
- Laboratorio di informatica biomedica
- Rete informatica di trasferimento dati e immagini

Tecniche di indagine

Tecniche radiochimiche

Tecniche di imaging biomedico (PET/CT, SPECT/CT, CT, MRI)

Tecniche di proteogenomica

Tecniche di informatica biomedica (data base, elaborazione segnali e immagini)

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

- U.O. di Medicina Nucleare e U.O. di Radioterapia, Istituto H San Raffaele, Milano
- Centro di Bioimmagini Molecolari, Università di Milano Bicocca
- Fondazione Istituto San Raffaele G.Giglio di Cefalù

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Altri progetti secondo le Procedure FAR DPR 297/99.

Finalità

Obiettivi

Obiettivo generale del progetto è lo sviluppo di un laboratorio dotato di tecnologie avanzate per la diagnosi precoce, il follow-up ed il trattamento delle patologie neoplastiche e neurologiche. Elemento innovativo sarà lo sviluppo di nuovi schemi diagnostico-terapeutici basati sulle informazioni della diagnostica molecolare di base, diagnostica mediante imaging e terapia mirata. Obiettivi specifici del progetto sono: 1) Studio di lay-out e realizzazione di laboratori di ricerca per la sintesi di nuovi radiofarmaci per la diagnosi oncologica 2) Studio di un processo e di sistemi di produzione di nuovi radiofarmaci per la caratterizzazione dei tumori 3) Studio e realizzazione di laboratori multi funzionali di imaging - proteo-genomica per terapia oncologica personalizzata 4) Studio e realizzazione Tecnologie innovative per il trattamento radioterapico guidato da immagini molecolari.

Risultati attesi nell'anno

I principali risultati attesi nel 2008 sono:

- progetti esecutivi dei laboratori di radiochimica, i laboratori di valutazione pre-clinica dei radiofarmaci per la diagnosi oncologica e i laboratori di proteogenomica
- installazione delle apparecchiature acquisite nel contesto dei progetti approvati dal MUR e avvio delle attività di ricerca.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Nuovi schemi diagnostici e terapeutici basati sulle informazioni della diagnostica molecolare di base, diagnostica mediante imaging e terapia mirata.



Moduli

Modulo: Proteogenomica e bioimaging molecolare in medicina
Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
36	0	0	0	36	0	0	2	N.D.	38

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
1	1

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
5	0	0	0	0	0	0	0	1	6

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
4	4	0	8

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Bioinformatica e teledidattica

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ALBERTO ALBERTINI

Elenco dei partecipanti

Albertini Alberto	liv. Dire	Di Carlo Michela	liv. VI	Riggio Giuseppina	liv. VII
Boschetti Giuseppe	V	Gambirasio Francesco	VII	Scrollini Eva	III
Carmarino Silvana	VI	Milanesi Luciano	III	Torti Mariagiovanna	VI
De Giovanni Umberto	V	Orlando Maria Grazia	VI		

Temi

Tematiche di ricerca

I recenti risultati dei progetti di sequenziamento di genomi di diverse specie, hanno posto le basi per lo studio delle moderne applicazioni industriali derivate dalla genomica e dalla proteomica. Inoltre i sistemi informatici – quali GRID e High Performance Computing – sono sempre più necessari per il trattamento dei dati nell'ambito della biologia molecolare e della medicina.

In questo contesto, il progetto proposto sarà di supporto alla ricerca, alla sanità pubblica, alle Università ed Enti Pubblici di Ricerca e alle industrie per lo sviluppo di nuove strategie d'analisi dei dati genomici e proteomici in ambito biomedico e biotecnologico e consentirà di svolgere in modo coordinato attività di ricerca e trasferimento tecnologico in tutte le fasi dello sviluppo della ricerca (ricerca di base 'mission-oriented' (in questo caso, Bioinformatica), ricerca industriale, sviluppo precompetitivo e innovazione).

Stato dell'arte

Il presente progetto propone di sviluppare ricerche nel campo della biomedicina e della System Biology, basandosi sui dati prodotti dalla Genomica e Proteomica e dalle analisi cliniche e biomediche.

Tradizionalmente, l'Informatica Medica si è collocata nell'intersezione fra l'Informatica e la Medicina, mentre la Bioinformatica ha principalmente contribuito all'integrazione fra l'informatica e la ricerca biologica. I risultati del progetto genoma e i progetti ad esso correlati hanno recentemente attratto l'interesse di molti ricercatori provenienti da entrambi i settori, e hanno introdotto nuove sfide che trasformeranno la ricerca biomedica e la sanità.

Sulla base della competenza acquisita lavorando a contatto con le unità afferenti a questo progetto, verranno incentivati proposte di collaborazione su progetti sia in ambito nazionale che internazionale, che rafforzino la competenza e la qualificazione della Bioinformatica in Italia.

Azioni

Attività da svolgere

Il progetto di ITALBIONET prevede di partecipare all'organizzazione di un congresso a carattere internazionale sull'applicazione della Bioinformatics allo studio dei sistemi complessi in Biologia. Inoltre saranno favorite la coorganizzazione dalle attività di ricerca delle a diversi congressi internazionali nelle tematiche di interesse della Bioinformatica. Nel corso del 2008 sarà organizzato una summer school BIOMEDGRID a carattere internazionale sulle applicazioni di GRID computing nell'ambito della Bioinformatica e della System Biology. Partecipazione a gruppi internazionali nell'ambito delle ricerche in neuroinformatica.

Punti critici e azioni da svolgere

Incontro di lavoro più frequenti fra i partners del progetto.



Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Questo progetto si propone di coordinare vari tipi di ricerche biomediche ed in particolare:

- di stabilire un'effettiva cooperazione pubblico-privato fra la comunità di ricercatori in ambito nazionale ed internazionale,
- di consentire un costante aggiornamento delle conoscenze in un settore altamente innovativo come quello della System Biology applicata all'analisi dei dati generati dalla Genomica e Proteomica di vari organismi,
- di offrire una base strategica per agevolare la formazione interdisciplinare di nuovi profili, bioinformatici, biotecnologici e biomedici,
- di stimolare l'interazione e l'integrazione delle iniziative già finanziate con i laboratori pubblico-privati finanziati dal FIRB, FAR e dalle infrastrutture finanziate ad hoc per la Bioinformatica,
- di integrare le infrastrutture di calcolo adeguate alle esigenze che si stanno profilando nel campo della Biologia, delle Biotecnologie, della Genetica e della Medicina.

Strumentazione

Per quanto riguarda i sistemi di calcolo, questo progetto si avvarrà delle risorse già disponibili presso i vari centri Bioinformatici italiani e si baserà sulle infrastrutture di calcolo avanzato disponibili presso le sedi di ricerca afferenti al progetto.

Questi laboratori sono perfettamente attrezzati per eseguire esperimenti di biologia molecolare e cellulare, e per lo sviluppo di strumenti bioinformatici ed algoritmi computazionali.

Tecniche di indagine

Sviluppo sistemi informativi. In questa attività verranno utilizzati ed adattati metodi ed approcci sviluppati nell'ambito dei sistemi informativi sanitari per tener conto delle esigenze specifiche delle applicazioni che trattano dati genetici, genomici e di proteomica. Applicazione di tecniche di modellistica biomedica e di apprendimento automatico nella systems biology. In particolare verranno impiegate varie metodologie innovative per la generazione di ipotesi su reti di regolazione genica e per lo studio e la simulazione di particolari processi cellulari. Verranno inoltre studiati nuovi metodi basati su modelli qualitativi e metodi probabilistici.

Tecnologie

Le attività prevedono la gestione delle informazioni cliniche orientate all'integrazione di dati clinici con dati genetici, di genomica funzionale e di proteomica. Inoltre verranno studiati in particolare gli aspetti legati al progetto di sistemi informativi per la conduzione di studi di caratterizzazione genetico-clinica di particolari sottopopolazioni. Verranno utilizzati sistemi formali di workflow per l'esecuzione di applicazioni di supporto al lavoro collaborativo in bioinformatica. Verranno sviluppate sistemi HPC per il trattamento di dati genomici e di sistemi biologici complessi.

Collaborazioni (partner e committenti)

La collaborazione di questo progetto si estende ai principali progetti di Bioinformatica italiani. Le recenti azioni intraprese dal MIUR per la creazione di laboratori Pubblico-Privati e potenziamento d'infrastrutture (FIRB, FAR e PON), recentemente finanziati o in valutazione da parte del MIUR, possono essere adeguatamente rinforzate da una azione di coordinamento finalizzata alla definizione e realizzazione di una agenda strategica di ricerca di Bioinformatica nel medio-lungo periodo a supporto dei centri pubblico-privati, per rispondere in modo efficace il confronto internazionale, attraverso l'introduzione di un coordinamento per lo sviluppo armonico di questa branca scientifica strategica emergente in Italia.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione a progetti Europei, nazionali e Regionali

Finalità

Obiettivi

Questo progetto consentirà di agevolare la formazione interdisciplinare dei nuovi profili lavorativi emergenti in bioinformatici, biotecnologia e medicina. Inoltre la messa a regime dei sistemi informatici – quali GRID e High Performance Computing – consentiranno di coordinare meglio le attività di analisi dei dati nell'ambito della biologia molecolare e della medicina.

Risultati attesi nell'anno

Organizzazione della Summer school BIOMEDGRID - Varenna.

Coorganizzazione del congresso internazionale NETTAB 2008 'Bioinformatics Methods for Biomedical Complex System Applications' - Milano

Primi risultati delle unità di ricerca, organizzati in un apposito workshop di progetto.



*Potenziale impiego
- per processi produttivi*

L'enorme flusso di dati di sequenze derivante dai progetti di sequenziamento d'interi genomi di diversi organismi a vari livelli evolutivi, ha posto il problema di analizzare le strutture e le funzioni dei geni. L'introduzione d'avanzate apparecchiature utilizzate nel sequenziamento del DNA ad altissima prestazione complementati dalla produzione di studi d'espressione genica e di proteomica, ha reso evidente la necessità di un sistema adeguato per la gestione e analisi dei dati rivolti a sistemi complessi e loro modelli nell'ambito della System Biology.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Il progetto proposto sarà di supporto alla ricerca, alla sanità pubblica, alle Università ed Enti Pubblici di Ricerca e alle industrie per lo sviluppo di nuove strategie d'analisi dei dati genomici e proteomici in ambito biomedico e biotecnologico e consentirà di svolgere in modo coordinato attività di ricerca e trasferimento tecnologico ad aziende private, secondo il modello di interazione pubblico-privato in tutte le fasi dello sviluppo della ricerca in Bioinformatica, ricerca industriale, sviluppo precompetitivo e innovazione, come previsto dal PNR e dal provvedimento sulla competitività.

Moduli

Modulo: Bioinformatica in Biomedicina
Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
421	88	1.491	240	2.240	1.144	2.723	43	N.D.	3.427

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
1	8

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	1	1

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



TECNOLOGIE BIOMEDICHE

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANTONIO BENASSI

Elenco dei partecipanti

Augiero Giuseppe	liv. VI	Donato Luigi	liv. Dire	Pardini Silvia	liv. VIII
Balocchi Rita	II	Favilla Riccardo	III	Passera Mirko	VIII
Banti Daniela	VIII	Ferdeghini Ezio Maria	II	Paterni Marco	V
Barilla' Pietro	IX	Ferrari Gianfranco	II	Petroni Debora	III
Bartalini Federico	VIII	Ficelli Fabio	VIII	Piccini Giacomo	VIII
Bartalini Riccardo	VI	Fornai Elia	VIII	Pisani Francesco	VIII
Battaglia Fabio	VIII	Gadducci Antonella	V	Pisani Luca	VIII
Bedini Remo	II	Garibaldi Gabriele	VIII	Pisani Patrizia	II
Benassi Antonio	I	Gemignani Vincenzo	III	Poli Michela	III
Bensi Marco	VII	Ghio Marina	VIII	Positano Vincenzo	III
Bensi Sandro	VII	Giannoni Massimo	VIII	Pugliese Scipione	VIII
Bettini Brunello	VIII	Gioffre' Fabio	VI	Quaratesi D'Achiardi	V
Boccardi Claudia	III	Grossi Daniela	V	Ginevra	
Bonora Danilo	VIII	La Polla Salvatore	VIII	Raciti Mauro	V
Bosi Loretta	IV	Landi Patrizia	VIII	Ripoli Andrea	III
Casciaro Ernesto	III	Lazzerini Cristina	V	Rovini Manuela	VI
Casciaro Sergio	III	Macri Marilena	VI	Sabina Saverio	III
Casula Rosalba	V	Mancini Antonio	IV	Salvadori Piero	II
Cecchi Antonella	VIII	Marcheschi Paolo	III	Salvatori Cristina	III
Chiarelli Piero	III	Marinara Irene	VIII	Santarelli Maria Filomena	II
Ciardelli Enrico	VIII	Mazzarisi Alessandro	V	Sbenaglia Enzo Antonio	V
Cini Davide	VII	Menichetti Luca	III	Serasini Luca	VIII
Ciregia Alessio	VIII	Micalizzi Mauro	III	Simonelli Sandro	VIII
Conforti Fabrizio	III	Micheletti Fabio	VII	Soldani Giorgio	II
Conte Raffaele	III	Moccia Fabrizio	VIII	Solombrino Dario	VII
Coppini Giuseppe	II	Muscio Crocifisso	III	Sorace Oreste	V
Cori Liliana	III	Navari Alessandro	VI	Taddei Alessandro	II
Dalmiani Stefano	III	Negrini Paola	III	Tedeschi Lorena	III
De Lazzari Claudio	III	Nicoletti Caterina Gabriella	VII	Tosti Giancarlo	IV
Distante Graziella	V	Pannia Antonio	VIII	Varanini Maurizio	II
Djukic Goran	VI	Pardini Federico	VIII	Zanini Alessandro	VIII
Domenici Claudio	I			Zirilli Ottavio	II

Temi

Tematiche di ricerca

Imaging funzionale e medicina nucleare, imaging funzionale e molecolare in risonanza magnetica, integrazione ed elaborazione dati per imaging multimodale, nuove tecnologie ultrasoniche, imaging parametrico in MSCT cardiaca. Sviluppo di sistemi Computer Aided Diagnosis in diagnostica per immagini. Sviluppo di strumentazione dedicata e telemedicina: telemedicina intra/extraospedaliera, strumentazione per diagnostica avanzata e terapia, Technology Assessment. Sviluppo e valutazione sperimentale di materiali e tecnologie terapeutiche innovative: nuove tecnologie per interventistica cardiovascolare e cardiocirurgia, nuovi biomateriali per applicazioni cardiovascolari, Tecnologie biomediche avanzate: sensori e biosensori, materiali e dispositivi per ingegneria tissutale. ICT in sanità e per la gestione integrata ospedaliera: infrastrutture di rete, integrazione e verticalizzazione dei flussi di dati clinici. Intelligenza artificiale e calcolo distribuito per la modellistica ed il data mining. Fisica cardiovascolare: studi sulla variabilità di parametri biologici e serie derivate, modelli e metodi per studi di elettrofisiologia, metodi e tecniche predittive di eventi fisiopatologici.

Stato dell'arte

L'evoluzione delle metodologie di imaging sta consentendo il nascere di un vero e proprio "imaging molecolare". Le prospettive, e in alcuni casi già le applicazioni di questo approccio sono potenzialmente



rilevanti nella diagnostica quantitativa e prognostica e nell'aprire nuove strade allo sviluppo di farmaci (Human Microdosing). La modellistica ad agenti e la statistica Bayesiana stanno assumendo un ruolo decisivo nell'analisi integrale delle 'omiche'. Assenza e/o incompletezza di sistemi informatizzati per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Assenza di criteri standardizzati per la valutazione delle condizioni psichiche di professionisti, atleti, turisti nelle attività subacquee. I sistemi informativi sanitari sono inadeguati quanto a normative sulla sicurezza e privacy dei dati e difficilmente consentono interoperabilità per la loro integrazione nei contesti nazionali ed internazionali. Nell'ambito della ricerca sulla fisiopatologia del sistema cardiovascolare la crescente disponibilità di segnali biologici spesso non invasivi consente un'analisi sempre più dettagliata dei fenomeni e della loro dinamica.

Azioni

Attività da svolgere

Messa a punto di un Laboratorio di Modellistica tra IFC e il Centro Internazionale di Biocibernetica dell'Accademia delle Scienze Polacca. Imaging funzionale e medicina nucleare, imaging funzionale e molecolare in risonanza magnetica, integrazione ed elaborazione dati per imaging multimodale, nuove tecnologie ultrasoniche, imaging parametrico in MSCT cardiaca. Sistemi Computer Aided Diagnosis in diagnostica per immagini. Strumentazione dedicata e telemedicina: telemedicina intra/extraospedaliera, strumentazione per diagnostica avanzata e terapia, Technology Assessment. Materiali e tecnologie terapeutiche innovative: nuove tecnologie per interventistica cardiovascolare e cardiocirurgia, biomateriali per applicazioni cardiovascolari, Sensori e biosensori, materiali e dispositivi per ingegneria tessutale. ICT in sanità e per la gestione integrata ospedaliera: infrastrutture di rete, integrazione e flussi di dati. Intelligenza artificiale e calcolo distribuito per la modellistica ed il data mining. Fisica cardiovascolare: studi sulla variabilità di parametri biologici e serie derivate, modelli e metodi per studi di elettrofisiologia, tecniche predittive di eventi fisiopatologici.

Punti critici e azioni da svolgere

Stabilizzazione del personale di ricerca precario per evitare turnover. Necessità di integrazione dei vari settori di ricerca previsti nella commessa per ottenere massa critica sufficiente e stabilire linee innovative di collaborazione.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Elettronica, elettromagnetismo, informatica, bioingegneria, matematica, fisica, fisiologia, chimica. Esperienza pluriennale nello sviluppo di sensori per applicazioni biomediche e nel settore dei materiali speciali e biomateriali Progettazione di dispositivi RM compatibili per studi funzionali sul cervello. Spettroscopia nel Vicino Infrarosso. Interazione tra i campi magnetici RM e i tessuti biologici. Metodi statistici. Metodi per la risoluzione del problema Elettromagnetico inverso, strumenti per l'analisi di segnali elettroencefalografici. Ingegneria Clinica. Protesi vascolari di piccolo diametro (4-5mm). Metodologie per l'isolamento e semina di cellule autologhe su 'scaffolds' polimerici nano-strutturati. Intelligenza Artificiale e Biologia dei Sistemi.

Image e signal processing, reti neurali, RM functional imaging,

Progettazione e sviluppo di apparecchiature DSP. Fisica cardiovascolare.

Collaborazione con Centro Int. Biocibernetica e Ingegneria Biomedica di Varsavia, su simulazione numerica.

Modelli del sistema Cardiovascolare, vedi libro pubblicato nel 2007 dal CNR 'Modelling Cardiovascular System - Mechanical Circulatory Support' edito da Claudio De Lazzari, 2007.

Strumentazione

Strumentazione di Laboratorio di elettrofisiologia, laboratorio di Sperimentazione Animale, strumentazione di acquisizione segnali ed immagini, software di elaborazione segnali ed immagini, sistemi di calcolo, laboratorio di elettronica, laboratori di chimica, ciclotrone, infrastruttura di rete e servizi, laboratorio materiali e sensori.

Spray-machine per la realizzazione di devices per applicazioni biomedicali; camera bianca (Classe 50); apparati per la sintesi ed il trattamento di biomateriali sintetici

Sistemi micromeccanici. Dispositivi ottici (spettrofotometro. Microscopi, ecc.) ed optoelettronici.

Strumentazione per coltura cellulare.

Laboratori MN, RM (1.5T e 3T), PET, RX, CT-PET

Software per la progettazione elettronica/meccanica (CAD/CAE).

Elettroencefalografo. Sistemi di archiviazione dati, segnali ed immagini.

Tecniche di indagine

Modelli e metodi di trattamento dei segnali, simulazioni, sperimentazione sull'uomo e sull'animale.

Competenze di biofisica, bioingegneria, informatica, matematica, statistica, fisiopatologia.

Metodi di analisi, fusione e interpretazione dati.



Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

1) Ministeri

- Ministero della Salute
- Ministero Attività Produttive

2) Regioni

- Regione Toscana
- Regione Puglia
- Regione Sardegna

3) Università e centri di ricerca

- Istituto Superiore di Sanità
- Università di Pisa
- Università di Parma
- Harvard-MIT, Laboratory Computational Physiology, (USA)
- Scuola Superiore S. Anna Pisa
- Università di Firenze
- Università di Siena
- Johns Hopkins University di Baltimora (USA)
- Centro Interdipartimentale di Ricerca 'E. Piaggio', Pisa.
- Politecnico di Milano
- Università di Dublino
- CEA/LETI francese
- Centre Suisse d'Electronique et de Microtechnique di Neuchatel
- Institute of Computer Science, FORTH, Greece
- Istituto Mario Negri di Bergamo,
- Università di Liverpool (UK)
- Roslin Cells (UK),
- Simula Research Laboratory (NO),
- Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma

4) Industrie

- Aurelia Microelettronica (gruppo CAEN S.P.A; Viareggio)
- ESAOTE sede di Firenze e di Genova
- Bracco Imaging
- General Electric
- Formula Medicine, Viareggio
- CAEN S.p.a. Viareggio
- SIAD Bergamo
- Remco Italia
- Free Style Sharm
- Dive System Follonica
- Kedrion S.p.A,
- Tecnobiomedica S.p.a. Pomezia, Roma.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione a bandi regionali, nazionali ed internazionali.

Collaborazioni con industrie del settore.

Stabilizzazione del personale precario di ricerca.



Finalità

Obiettivi

Valutazione dell'accumulo di Fe cardiaco nelle talassemie e delle funzioni cerebrali superiori con RM. Fusione di immagini multimodali. Studio della perfusione miocardica in MSCT. Sistemi di ausilio alla diagnostica in pneumologia. Miglioramento della erogazione di gas terapeutici per via inalatoria. Sviluppo di strumentazione per il monitoraggio fisiologico in medicina subacquea. Dispositivi per valutazione della funzione endoteliale in sede clinica. Valutazione di nuove tecnologie interventistiche e di protesizzazione cardiovascolare. Carta del rischio cardiovascolare per la popolazione della Regione Toscana. Linee guida per la medicina subacquea. Migliorare la gestione, diagnosi e cura del paziente in ambiente intra ed extraospedaliero.

Fornire supporto alla ricerca clinica per la classificazione e caratterizzazione delle patologie e per l'identificazione dei protocolli diagnostico-terapeutici.

Offrire una infrastruttura di reti e servizi informatici a garanzia della sicurezza e privacy dei dati.

Approfondire le conoscenze nel campo della fisiopatologia dei sistemi cardiopolmonare ed endocrinometabolico.

Diffondere soluzioni open-source per la sanità e la ricerca

Risultati attesi nell'anno

Brevetti.

Pubblicazioni scientifiche.

Strumentazione biomedica dedicata.

Nuovi prodotti radiofarmaceutici per diagnostica.

Sistemi informatici per la gestione e standardizzazione dati sanitari.

Simulazione numerica degli apparati cardiovascolare e respiratorio in condizioni fisiologiche (anche in condizioni estreme), fisiopatologiche, farmacologiche e con applicazioni di dispositivi biomedici.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per processi produttivi

Software per sanità elettronica, strumentazione medica.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Miglioramento dei processi di prevenzione, diagnosi e cura.

Realizzazione di carte per il rischio cardiovascolare piu' attinenti alla popolazione toscana.

Creazione di un archivio di dati per la medicina subacquee per ricerche epidemiologiche

Miglioramento delle conoscenze mediche.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Le tecnologie biomediche hanno un vasto impatto sociale nel trattamento e cura delle malattie cardiopolmonari sia per l'individuazione di nuove metodologie di indagine e personalizzazione delle cure del paziente.

Moduli

Modulo: TECNOLOGIE BIOMEDICHE

Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
3.221	325	1.889	0	5.435	51	2.265	844	N.D.	6.330

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
36	72

*equivalente tempo pieno



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari



Epidemiologia Clinica del Rischio Cardiovascolare nelle nefropatie croniche

Dati generali

Progetto:	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e immunologia molecolare "Alberto Monroy"
Sede principale svolgimento:	Sede di Reggio Calabria
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	CARMINE ZOCCALI

Elenco dei partecipanti

Arico Paolo	liv. VII	Pagnotta Giuliana	liv. III	Testa Alessandra	liv. III
Curatola Adalgisa	III	Parlongo Rosa Maria	VI	Tripepi Giovanni Luigi	VI
Cutrupi Sebastiano	V	Teresa		Tripepi Rocco	VI
Leonardis Daniela	III	Pizzini Patrizia	VI	Vilasi Antonio Demetrio	VI
Marino Carmela	VI	Salnitro Filippa	III		
		Spoto Belinda Gilda	III		

Temi

Tematiche di ricerca

La commessa si propone una serie di tematiche di ricerca: 1) rapporti tra fattori di rischio emergenti e progressione delle nefropatie e del rischio CV ad esse associato; 2) intervento multiplo sui fattori di rischio cardio-renali (studio MAURO); 3) valutazione sistematica del profilo di rischio CV dei pazienti con insufficienza renale; 4) protocollo di studio in pazienti uremici che prevede valutazioni clinico-funzionali, strumentali e della terapia medica in preparazione al trapianto renale; 5) Organizzazione di rilevazioni epidemiologiche associate a banche di campioni biologici (raccolta sistematica di sieri, di DNA e campioni tissutali vascolari, renali e di tessuto adiposo).

Stato dell'arte

Di particolare importanza sono gli studi finora condotti che hanno dimostrato che bassi livelli di FT3 predicono la mortalità nei dializzati e che lurotensina, un polipeptide di 11 aminoacidi, è inversamente correlata a fattori pro-aterogeni in questi pazienti. Altri studi hanno confermato 1) il ruolo dell'infiammazione e dell'ADMA nell'alto rischio CV dell'uremia cronica, nella progressione del danno renale e nella patogenesi della disfunzione endoteliale negli ipertesi essenziali; 2) il valore prognostico della variante GLU298Asp dell'ossido nitrico sintetasi nell'incidenza della mortalità CV nei dializzati; 3) il valore prognostico del rapporto notte/giorno della pressione arteriosa per la mortalità CV, dell'iperomocisteinemia per la trombosi della fistola e dell'uso combinato di alcuni biomarcatori nella predizione del rischio CV. E' stato inoltre avviato un protocollo di studio nei pazienti uremici che prevede valutazioni clinico-funzionali, strumentali e della terapia medica in preparazione al trapianto renale.

Azioni

Attività da svolgere

L'attività da svolgere consiste principalmente nel proseguire i protocolli di ricerca di seguito indicati, sia ampliandone la casistica che effettuando le relative valutazioni biochimiche e strumentali, e di scrivere una serie di manoscritti, a cura dei ricercatori dell'UO, sui dati attualmente disponibili da inviare a riviste internazionali.

- 1)Rapporti tra fattori di rischio emergenti e progressione delle nefropatie e del rischio CV ad esse associato. Particolare attenzione sarà focalizzata sui rapporti tra la sleep apnea e il profilo di rischio cardio-renale.
 - 2)Intervento multiplo sui fattori di rischio cardiorenali-studio MAURO
 - 3)Valutazione sistematica del profilo di rischio CV dei pazienti IRC.
 - 4)Protocollo di studio sui fattori di rischio in pazienti trapiantati.
 - 5)Raccolta sistematica di sieri, di DNA e campioni tissutali vascolari, renali e di tessuto adiposo.
 - 5)Studio sui fattori genetici responsabili dell'ipertensione.
- Sono state inoltre avviate le prime analisi sui dati disponibili e si sta procedendo alla scrittura dei relativi lavori scientifici.
- 6) Sarà rivisitato il database CREED e saranno avviate nuove analisi sul rischio CV nei pazienti in dialisi .



Punti critici e azioni da svolgere

Non si prevedono al momento punti critici degni di nota. Le azioni da svolgere consisteranno oltre che sulla prosecuzione dei protocolli di ricerca in atto anche sul rafforzamento delle collaborazioni esistenti e sulla ricerca di nuove sinergie con istituzioni nazionali ed internazionali.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

1) Istituto Mario Negri di Bergamo; 2) Istituto di Medicina Interna dell'Università di Catania; 3) la Divisione di Cardiologia dell'Ospedale Morelli di Reggio Calabria; 4) il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica dell'Università di Catanzaro; 5) la Divisione di Nefrologia e Dialisi dell'Azienda Ospedaliera di Cremona; 6) Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University School of Medicine, USA; 7) Clinical Pharmacology Unit, Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; 8) Institut für Klinische Pharmakologie, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Germany; 9) Inst. Med. Sci., Tokai University, Isehara. 10) Clin. Centre for Clin. Pharmacol., University College London; 11) Div. Renal Med., Karolinska Institutet, Huddinge; 12) Faculty of Pharmacy, University of Picardie, Amiens; 13) Inst. Human Genetics, Monaco.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Le iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate consisteranno principalmente nell'organizzazione e nella gestione di corsi di formazione/aggiornamento sul tema della biostatistica e dell'epidemiologia clinica del rischio cardio-renale.

Finalità

Obiettivi

La commessa si propone una serie di obiettivi generali: 1) indagare i rapporti tra fattori di rischio emergenti e la progressione delle nefropatie e del rischio CV ad esse associato; 2) effettuare un trial randomizzato per testare l'efficacia di un intervento multiplo sui fattori di rischio cardio-renali (studio MAURO); 3) realizzare una valutazione sistematica del profilo di rischio CV dei pazienti con insufficienza renale; 4) avviare un protocollo di studio in pazienti uremici che prevede valutazioni clinico-funzionali, strumentali e della terapia medica in preparazione al trapianto renale.

Risultati attesi nell'anno

Nel corso dell'anno prevediamo di incrementare sensibilmente il numero dei pazienti arruolati nei vari protocolli di ricerca in atto nella commessa, di completare i dosaggi biochimici, di genetica molecolare e strumentali e di produrre i primi lavori scientifici da sottoporre alle riviste scientifiche di settore.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Le ricerche condotte dalla Sezione di RC sui fattori di rischio cardio-renale e sulla fisiopatologia e il trattamento del rischio cardiovascolare nei dializzati, nei pazienti da inserire in lista d'attesa per trapianto di rene e in quelli già portatori di trapianto renale nonché nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa, possono avere ricadute positive sulle terapie mediche e sul follow-up dell'insufficienza renale e dell'ipertensione arteriosa e contribuire a ridurre gli alti costi sociali ed economici che gravano sulla comunità e che sono connessi a queste patologie.

Moduli

Modulo:

Epidemiologia Clinica del Rischio Cardiovascolare nelle nefropatie croniche

Istituto esecutore:

Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'

Luogo di svolgimento attività:

Sede di Reggio Calabria



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
617	28	150	0	795	152	330	59	N.D.	1.006

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
6	14

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Epidemiologia delle Broncopneumopatie

Dati generali

Progetto:	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e immunologia molecolare "Alberto Monroy"
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	FABIO CIBELLA

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Cavoli Francesca	VII	Melis Mario Raphael	III	Scatassa Valentina	VII
Cibella Fabio	II	Parisi Pietrina	V	Spera Donatella	VII
Cuttitta Giuseppina	II	Riccobono Daniela	VII	Tarantino Provvidenza	VII
Geraci Domenico	I	Sanzone Sabrina	VII	Turatto Rosa	VII

Temi

Tematiche di ricerca

Identificazione in età adolescenziale di patologia respiratoria e allergica.

Identificazione di fattori di rischio familiari o da esposizione ad inquinamento ambientale indoor e outdoor.

Identificazione di abitudini di vita (fattori dietetici, attività fisica) in grado di elevare il rischio di comparsa di disturbi respiratori.

Identificazione dei rapporti fra inquinamento indoor e outdoor, misurato direttamente nelle abitazioni dei soggetti studiati, e patologia respiratoria

Stato dell'arte

L'asma bronchiale ha una prevalenza di circa il 12% nella fascia di età della scuola dell'obbligo, e cioè la rende la prima malattia cronica per assenze scolastiche. Allergie, fumo passivo, inquinamento indoor e outdoor, e stile di vita (alimentazione, attività fisica, ecc.) possono interferire con la malattia. La corretta definizione dell'interazione fra tali fattori con asma e allergie appare importante in una città con disomogenea distribuzione urbana delle caratteristiche sociali e culturali quale è Palermo.

Azioni

Attività da svolgere

Completamento della georeferenziazione di 2200 soggetti e realizzazione delle mappe tematiche per patologia respiratoria.

Esecuzione della valutazione "invernale" (gennaio-febbraio 2008) dei 150 soggetti già valutati nella primavera 2007 del primo gruppo di 150 ragazzi del progetto 2007-2009.

Esecuzione della valutazione "primaverile" (aprile-maggio 2008) e di quella "invernale" (gennaio-febbraio 2009) del secondo gruppo di 150 ragazzi del progetto 2007-2009.

Punti critici e azioni da svolgere

Aggregazione dei dati relativi ai flussi di traffico cittadino con i dati della georeferenziazione delle abitazioni dei ragazzi

Correlazione dei dati ambientali con i dati di salute respiratoria

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze disponibili nel gruppo di lavoro riguardano la conoscenza di meccanismi dell'iperreattività delle vie aeree e dell'interazione fra questa e fattori genetici (allergia) e ambientali (esposizione a fattori di rischio, abitudini e stili di vita) nel determinismo delle malattie allergiche dell'apparato respiratorio.

Per lo studio delle interazioni fra salute ed esposizione ad inquinanti ambientali verrà utilizzata la tecnologia GIS (Geographic Information System) basata sulla georeferenziazione delle abitazioni di ciascun soggetto studiato.

Strumentazione

Spirometri portatili

Analizzatori per la determinazione dell'ossido nitrico (eNO) nel gas esalato, mediante il metodo della chemoluminescenza per la strumentazione da laboratorio e quello chimico per gli strumenti portatili

Localizzatore GPS per la georeferenziazione delle abitazioni dei soggetti studiati



Tecniche di indagine

Lo studio è basato su una prima indagine epidemiologica condotta su 2200 alunni di 16 Scuole Medie Statali cittadine, mediante questionario, test allergici cutanei, test di funzione respiratoria (spirometria) e valutazione di markers non invasivi di flogosi delle vie aeree (eNO).

Quindi sulla rivalutazione di un sottocampione di 300 ragazzi, selezionati sulla base della patologia respiratoria e della distribuzione sul territorio cittadino, per i quali viene eseguito la misura dei livelli di inquinamento indoor e outdoor per NO₂ e idrocarburi volatili.

Tecnologie

Costruzione delle aree di influenza attorno alle strade: attorno ad alcune strade della zona di indagine, opportunamente selezionate, verranno individuate le aree di influenza del traffico che si svolge sulle strade stesse. Per questo scopo si eseguirà una analisi spaziale della zona di studio a partire dalle informazioni relative alla quantità di traffico e ai dati rilevati dalle stazioni di monitoraggio per ottenere una selezione delle strade di interesse per il progetto.

Classificazione del territorio di studio: ogni porzione del territorio, così come individuata dalle aree di influenza ottenute col passo precedente, verrà classificata rispetto al presunto valore di inquinamento da traffico, ottenendo una tassellazione dell'intera area sotto indagine.

Classificazione dei soggetti: in base alla classificazione del territorio gli studenti verranno suddivisi in classi di diversa esposizione all'inquinamento prodotto dal traffico; il modello utilizzato per la classificazione prenderà in considerazione sia l'ubicazione dell'abitazione di ogni singolo scolaro che quella della scuola di appartenenza.

Collaborazioni (partner e committenti)

Agenzia Regionale per la Protezione Ambientale (ARPA Sicilia).

Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Pisa

Istituto di Scienza e Tecnologia dell'Informazione (ISTI) 'Alessandro Faedo' - CNR, Area della Ricerca di Pisa.

Azienda Municipalizzata Igiene Ambientale (AMIA) - Palermo.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione a un bando per progetti scientifici pubblicato dall'Assessorato Regionale alla Sanità nell'ambito del Programma per lo sviluppo del Servizio Sanitario regionale

Partecipazione al bando PRIN 2007 del Ministero dell'Università e della ricerca

Finalità

Obiettivi

Identificazione di fattori familiari, indoor, outdoor, e abitudini/stili di vita per rischio di patologia respiratoria; identificazione di misure di prevenzione primaria e secondaria per le malattie respiratorie.

Esecuzione di misure di funzione respiratoria non invasive tali da potere essere eseguite su una vasta popolazione di ragazzi in età scolare.

Costruzione di una infrastruttura di dati spaziali GIS attorno alle strade per la classificazione del territorio.

Risultati attesi nell'anno

Disponibilità delle mappe di rischio per salute respiratoria per la Città di Palermo per i 2200 ragazzi valutati nell'anno scolastico 2005-2006

Disponibilità di dati epidemiologici per allergopatie respiratorie per la Città di Palermo

Produzione di dati normativi di funzione respiratoria per soggetti normali della fascia di età in studio

Completamento della valutazione del primo gruppo di 150 ragazzi dello studio 2007-2009

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Intervento di carattere sanitario sui soggetti identificati come affetti da patologia respiratoria.

Intervento ambientale di prevenzione nelle zone ad alta prevalenza di patologia respiratoria.

Moduli

Modulo: Epidemiologia delle Broncopneumopatie

Istituto esecutore: Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
220	39	116	71	446	1	156	35	N.D.	482

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	4

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Epidemiologia e Ricerca sui Servizi Sanitari

Dati generali

Progetto:	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	FABIO MARIANI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bodini Antonella	III	Pasquali Sara	III	Pievatolo Antonio	III
Brambilla Carla	II	Paterna Luciana	V	Ruggeri Fabrizio	I
Del Viscio Tommaso	VI				

Temi

Tematiche di ricerca

Epidemiologia clinica e registri di patologia: Cardiopatia Ischemica, malattie congenite e rare, mm.respiratorie, insulinoresistenza, registri di procedure avanzate in oncologia. Epidemiologia sociale: dipendenze e sostanze di abuso, disagio giovanile, prevenzione universale e specifica. Epidemiologia ambientale: xenobiotici, rifiuti tossici e bonifiche, impianti a rischio e salute, campi magnetici ambientali, OGM. Ricerca sui Servizi Sanitari: gestione integrata intra/extraospedaliera, controlli di qualità, valutazione dei servizi, software e sistemi informativi gestionali. Metodi epidemiologici, biostatistici e informatici: messa a punto di indicatori per il nuovo sistema informativo sanitario NSIS, data mining per la sanità, analisi bayesiana applicata ai sistemi di indicatori epidemiologici di prevalenza ed incidenza, all'analisi dei 'cluster' e al 'disease mapping'.

Stato dell'arte

Il moltiplicarsi di nuove procedure diagnostiche e opzioni terapeutiche rende criticamente importante lo sviluppo e la gestione di basi di dati clinici che consentano di valutare mediante studi adeguati la effettiva rilevanza dell'innovazione. Parallelamente, la crescente rilevanza dei fattori biologici individuali ed ambientali, sociali e materiali, come determinanti di salute, disagio sociale, disadattamento e vere e proprie patologie, rende indispensabile che l'attività normativa sanitaria e di sostegno sociale delle autorità regionali e nazionali sia supportata da evidenze epidemiologiche adeguate. La crescente complessità ed i costi del servizio sanitario rendono necessaria una gestione razionale delle procedure che richiede anzitutto un migliore raccordo tra medicina territoriale e medicina ospedaliera e l'attivazione di metodi di valutazione di qualità dei processi e prodotti in causa. La quantità di dati da validare e trasformare in informazioni di semplice ed immediata lettura per le azioni di governo necessita dello sviluppo di adeguati strumenti di analisi statistico-epidemiologica da rendere disponibile ai responsabili delle decisioni operative.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Competenze: gestionali di progetti di ricerca, gestionali di strutture sanitarie, biologiche, mediche, epidemiologiche, statistiche, psicologiche, sociologiche, demografiche, antropologiche, matematiche, fisiche, chimiche, informatiche, di economia sanitaria, amministrative e giuridiche.

Strumentazione

Strumentazione: ambulatori e strutture di ricovero e cura, dispositivi e impianti diagnostici strumentali complessi, reti protette di sistemi informatici di comunicazione, archiviazione e consultazione, logistica di supporto (mezzi e attrezzature) alle strutture tecniche operative nell'area di ricerca e sul territorio (per la conduzione delle indagini, la formazione, la comunicazione verso l'estero, ecc.).



Tecniche di indagine

Tecniche d'indagine: registri di casi, studi clinici controllati, studi sulla popolazione generale e su popolazioni specifiche, monitoraggio e sorveglianza epidemiologica, ricercazione di prevenzione su casi specifici e su popolazioni, tecniche OLAP (On Line Analytic Processing), DM (Data Mining) DW (Data Warehousing) e ASR (Analytic Standard Report) sui 'repository'.

Tecnologie

Tecnologie: Diagnostica per immagini, Biomarcatori per il monitoraggio ambientale e umano, Elastosonografia e RVS (Real-time Virtual Sonography), applicazioni informatiche specifiche, sviluppo di interfacce di facile utilizzo per l'acquisizione, la trasmissione protetta, la lettura e l'elaborazione dei dati e delle informazioni.

Collaborazioni (partner e committenti)

Cardiovascular Disease Programme; WHO, Center for Int.Clearinghouse Birth Defects Monitoring WHO, American Thoracic Society US, Cochrane Collaboration UK, EACTS Congenital DB, Eur Ass Cardio Thoracic Surgery EU, European Respiratory Society UE, Commission Swedish Council on Alcohol and Other Drugs EU, Pompidou group EU Council, EMCDDA European Monitoring Centre Drugs and Drug Addiction EU, Presidenza del Consiglio dei Ministri, Industrie biomediche., Dipartimento Innovazione Tecnologica, Ministero del lavoro, Ministero della solidarietà sociale, Ministero della Salute, Ministero dell'Ambiente e tutela del territorio, Amministrazioni delle Aziende Sanitarie di Sondrio, Milano città, Milano2, Milano3, Monza, Massa Carrara, Pisa, Empoli, Firenze e con le Regioni Veneto, Liguria, Abruzzo e Sicilia.CNR-IEIIT Sezione di Milano.Data Power Inc., New Jersey, USA.Istituto Nazionale Neurologico 'Carlo Besta', Milano.Università di Milano Bicocca.Politecnico di Milano.Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione a un bando per progetti scientifici pubblicato dall'Assessorato Regionale alla Sanità nell'ambito del Programma per lo sviluppo del Servizio Sanitario regionale
Partecipazione al bando PRIN 2007 del Ministero dell'Università e della ricerca

Finalità

Obiettivi

Supportare sulla base di studi clinici e di studi su popolazioni specifiche e generali i processi di valutazione dei metodi di diagnosi e cura, dell'intervento pubblico in materia ambientale e socio-sanitaria, e nell'organizzazione dei servizi sanitari.

Contribuire all'innovazione tecnologica e strumentale nei processi di gestione clinica dei soggetti e nella gestione complessiva delle strutture cliniche di diagnosi e cura e di tipo socio-assistenziale. Sviluppare l'attività di monitoraggio epidemiologico e di sorveglianza ai fini della prevenzione di particolari situazioni di rischio sia individuale che collettivo. Sviluppare la metodologia epidemiologica, statistica ed informatica nel settore specifico di applicazione. Sviluppare le competenze attraverso la formazione di nuovi giovani ricercatori ai fini del potenziamento di strutture operative di ricerca.

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

I risultati di studi su popolazioni, l'analisi di dati di sopravvivenza in presenza di fattori concomitanti e in particolare su coorti ben selezione, sono fondamentali per attivare le politiche di settore a livello regionale e nazionale, per indirizzare lo sviluppo di nuovi farmaci e markers diagnostici e per il monitoraggio di prove cliniche, a fini etici ed economici. Nel settore ambientale, tali risultanze sono ovviamente fondamentali per la scelta di siti per insediamenti produttivi. I risultati degli studi metodologici possono portare allo sviluppo di nuovi metodi di diagnosi e monitoraggio dello stato psicofisiologico e alla realizzazione di applicazioni software specifiche nel settore del data mining socio-sanitario.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

I risultati degli studi clinici sono fondamentali per orientare il processo di diagnosi e cura a livello del singolo paziente. I risultati di tali studi contribuiscono alla costituzione di nuove conoscenze diagnostiche, terapeutiche e riabilitative. Gli studi su popolazione e gli studi di monitoraggio e sorveglianza epidemiologica forniscono mappe sempre più precise della distribuzione spazio-temporale dei fenomeni studiati e sull'evoluzione dei soggetti all'interno dei percorsi diagnostici, terapeutici e riabilitativi. Le basi di dati, le informazioni, gli indicatori di tipo statistico epidemiologico le analisi strutturate e i rapporti di sintesi ai vari livelli di definizione territoriale sono diventati strumenti di utilizzo corrente ai fini della definizione delle politiche di intervento.



Moduli

Modulo: Metodi statistici per problemi biomedici
Istituto esecutore: Istituto di matematica applicata e tecnologie informatiche
Luogo di svolgimento attività: Sede di Milano

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
63	9	0	0	72	4	13	10	N.D.	86

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
1	1

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	1	0	1

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Genetica della popolazione italiana e meccanismi di evoluzione

Dati generali

Progetto:	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di genetica molecolare
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANTONELLA LISA

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bagarotti Cristina	VII	Fiorani Ornella	V	Lussignoli Stefano	III
Bianchi Anna Agata	VIII	Gallo Balma Maria Fede	V	Montana Villamizar Cecilia	IX
Capella Paolo	VII	Lisa Antonella	III	Spairani Mario	VII
Damiani Giuseppe	II	Lombardi Gloria	V	Tavarne' Daniela	VII

Temi

Tematiche di ricerca

1. Studio degli isolati genetici sia attraverso la ricostruzione di alberi genealogici sia attraverso l'analisi della frequenza e distribuzione dei cognomi al fine di individuare zone geneticamente omogenee su cui condurre studi di tipo epidemiologico. Analisi statistiche di dati biomedici riguardanti malattie neurologiche.

2. Analisi teorica dell'evoluzione a lungo termine di un carattere quantitativo soggetto a selezione disruptiva, per chiarire se questo regime selettivo può produrre polimorfismo oppure speciazione simpatica.

3. Modelli della rete metabolica in organismi complessi e nell'uomo.

Stato dell'arte

Il tema generale delle ricerche svolte nel nostro gruppo è l'analisi dei meccanismi dell'evoluzione biologica sul piano empirico e su quello teorico.

Le ricerche empiriche finora svolte hanno riguardato lo studio della migrazione genetica attraverso la distribuzione spaziale dei cognomi che, comportandosi come marcatori genetici, hanno permesso di seguire i movimenti degli individui e quindi dei loro geni. Altri studi sull'evoluzione hanno riguardato la consanguineità, l'inbreeding e la deriva genetica della popolazione italiana.

Le ricerche teoriche hanno contribuito all'affermazione di uno sviluppo della teoria matematica dell'evoluzione (Teoria dell'Evoluzione a Lungo Termine) che permette di descrivere esplicitamente il graduale mutamento del fenotipo, nelle direzioni ammesse dalla selezione naturale, provocato dalle mutazioni che invadono successivamente la popolazione.

Utilizzando le informazioni presenti in letteratura e le diverse banche di dati disponibili è stato elaborato un modello generale del metabolismo (iperciclo metabolico) che verrà utilizzato per l'elaborazione di modelli specifici delle patologie complesse e in particolare di quelle autoimmuni.

Azioni

Attività da svolgere

Analisi statistica di dati clinici su un campione di pazienti con ictus ischemico raccolti dall'Istituto Nazionale Neurologico C. Besta di Milano e suddivisi in 5 gruppi di possibili eziopatogenesi. Ricostruzione delle genealogie delle famiglie di Arsita (TE), un comune con alta endogamia, nell'ambito di uno studio dei particolari caratteri biologici e genetici della sua popolazione.

Proseguirà lo studio delle proprietà generali dell'evoluzione a lungo termine, con particolare riguardo alla selezione disruptiva e alle condizioni che assicurano la convergenza agli equilibri monomorfi a lungo termine nel caso di selezione stabilizzante.

Verranno studiate applicazioni della teoria generale dell'evoluzione a lungo termine ad alcuni problemi adattativi complessi che comportano selezione a livello familiare.

Applicazione del modello generale dell'iperciclo metabolico per l'elaborazione di modelli specifici delle patologie complesse e in particolare per l'identificazione degli autoantigeni coinvolti nelle principali malattie autoimmuni.



Punti critici e azioni da svolgere

La ricostruzione di alberi genealogici richiede una ricerca specifica ed approfondita dei dati antichi negli archivi civili ed ecclesiastici. E' inoltre necessaria una informatizzazione corretta e precisa che permetta di risalire alla possibile consanguineita' delle famiglie studiate.

L'elaborazione di modelli delle patologie complesse e l'identificazione degli autoantigeni coinvolti nelle principali malattie autoimmuni richiedono una complessa analisi interdisciplinare.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Genetica generale; Genetica di Popolazioni; Genetica Molecolare; Immunogenetica; Bioinformatica.

Ecologia di Popolazioni; Ecologia Comportamentale; Demografia; Epidemiologia.

Analisi Matematica; Teoria della Probabilità; Statistica.

Linguaggi di programmazione (FORTRAN, C, HTML, cgi)

Principali sistemi operativi (Unix, Linux, MacOS, Windows).

Strumentazione

Calcolatori elettronici (Personal, Workstation, Server)

Tecniche di indagine

Sviluppo di programmi ad hoc per simulazioni e analisi di dati genetici.

Sviluppo e gestione di banche dati genetici e demografici.

Sviluppo di siti web.

Utilizzo di packages statistici (SPSS, SAS, JMP, Excel) e di analisi numerica (MATHEMATICA, Librerie Matematiche e Statistiche IMSL)

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Department of Ecology and Evolutionary Biology. The University of Tennessee, Knoxville, USA

Department of Mathematics, University of Vienna, Austria

Laboratori di Genetica Umana, Genetica di Popolazioni e Immunogenetica, Dipartimento di Genetica e Microbiologia, Università di Pavia.

Sezione di Biologia e Genetica, Dipartimento Materno-Infantile e di Biologia-Genetica, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Verona.

AVIS provinciali italiane.

Unità di Diabetologia, INRCA - Ancona.

Dipartimento di Statistica ed Economia Applicate 'Libero Lenzi', Università di Pavia.

Istituto Nazionale Neurologico C. Besta - Milano.

Department of Genetics, Stanford University School of Medicine - Stanford - USA.

Service d'Anthropologie Biologique - Un. de la Méditerranée - Marseille - France.

Dipartimento di Scienze Ambientali - Un. Parma.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

1. Caratterizzazione della struttura genetica della popolazione italiana.

2. Comprensione dell'evoluzione a lungo termine di un carattere quantitativo soggetto a selezione disruptiva.

3. Sviluppo di modelli delle patologie complesse.



Risultati attesi nell'anno

I risultati dell'analisi statistica multivariata della distribuzione dei dati clinici dei malati di ictus ischemico dovrebbero permettere di suddividere i pazienti in gruppi con caratteristiche patologiche omogenee a cui potrebbero corrispondere importanti differenze genetiche. Costruzione della banca dati delle genealogie degli abitanti dell'isolato genetico di Arsita.

Si ritiene possibile portare a termine un'analisi esauriente dell'evoluzione a lungo termine di: (i) comportamenti sociali altruistici; (ii) imprinting genomico.

Maggiore comprensione sulle relazioni tra meccanismi genetici ed epigenetici alla base delle principali patologie complesse. Nuove possibilità di prevenzione e cura delle principali malattie e in particolare di quelle autoimmuni grazie all'identificazione degli autoantigeni coinvolti in queste patologie.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Moduli

Modulo: Genetica della popolazione italiana e meccanismi di evoluzione
Istituto esecutore: Istituto di genetica molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
216	0	0	0	216	14	14	33	N.D.	263

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
2	4

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
2	0	0	0	0	0	0	0	0	2

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Utilizzo della popolazione sarda, per la sua omogeneità, per lo studio dei tratti fenotipici legati all'invecchiamento, e di malattie complesse

Dati generali

Progetto:	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	MANUELA UDA

Elenco dei partecipanti

Flore Caterina	liv. V	Olla Nazario	liv. V	Uda Manuela	liv. III
Naitza Silvia	III	Sole Gabriella	III		

Temì

Tematiche di ricerca

Lo scopo di questa ricerca consiste nell'identificazione dei geni coinvolti nel processo dell'invecchiamento, ed in altre patologie complesse in Sardegna.

Il progetto Progenia è uno studio longitudinale in cui viene monitorata l'evoluzione nel corso del tempo della salute di ciascuno dei 6162 volontari reclutati e prevede varie fasi principali:

1. Reclutamento dei volontari, raccolta dati, raccolta del materiale biologico ed analisi epidemiologica: in questa fase vengono raccolte e rilevate le informazioni e misurazioni relative ai tratti continui in studio.
2. Analisi genetica del DNA: Prevede studi di associazione e mappaggio fine delle regioni inizialmente identificate, replica in popolazioni indipendenti, per identificare geni e varianti geniche associate ai tratti complessi.
3. Studi paralleli caso controllo per carcinoma della mammella, asma, tireopatie autoimmuni diabete di tipo I e sclerosi multipla.
4. Analisi molecolare e funzionale: Il passo successivo consiste nella caratterizzazione e funzionale dei geni e varianti geniche identificati

Stato dell'arte

Le patologie cardiovascolari, le patologie croniche autoimmuni, l'asma, i tumori, rappresentano le più importanti cause di morte nei paesi occidentali. Il forte impatto sociale di tali patologie e la mortalità ad esse associata giustifica l'enorme interesse della comunità scientifica nella comprensione dei meccanismi molecolari alla base di queste malattie. Ciononostante, la patogenesi di ciascuno di questi fenotipi complessi è per lo più ancora sconosciuta. La popolazione Sarda è ideale per lo studio della genetica dei tratti e delle patologie complesse. L'identificazione dei meccanismi genetici ereditari responsabili della predisposizione ad ammalarsi, ci permetterà di ampliare le nostre conoscenze in tali settori e di poter disporre di nuovi e più efficaci strumenti di prevenzione e terapia.

Azioni

Attività da svolgere

Progetto Progenia:

Nel corso del 2008 ci proponiamo di concludere la seconda e di iniziare la terza visita medica per i 6162 volontari coinvolti nello studio.

I primi risultati del GWAS hanno evidenziato chiaramente loci già noti per essere coinvolti nei livelli di alcuni parametri ematologici (RBC, MCV, Hb, HbA1c, HbA2, HbF, MCH, MCHC), bilirubina e nell'attività della G6PD e ci hanno permesso di identificare loci non ancora mappati associati al BMI, ai livelli di acido urico, all'altezza ai valori lipidici ed alla regolazione dei livelli di emoglobina fetale. Prevediamo di approfondire l'analisi genetica e di condurre analisi funzionali per tali loci: Inoltre ci riproponiamo di concludere l'analisi statistica sui dati derivanti dal mappaggio fine dei 100 loci in esame ed eventualmente condurre analisi funzionali per chiarirne il ruolo. Intendiamo inoltre concludere gli studi caso controllo con la genotipizzazione di 5500 casi per diverse patologie complesse.

Per quanto riguarda l'asma ci proponiamo di concludere l'analisi di loci trovati in linkage mediante studi di associazione e di portare avanti gli studi funzionali relativi al gene IRAK-M.



Punti critici e azioni da svolgere

- 1) Reclutamento dei volontari e delle famiglie da sottoporre ai nostri studi. La disponibilità delle persone a collaborare ai diversi progetti è infatti uno degli aspetti più importanti e decisivi per una buona riuscita dello studio.
- 2) Identificazione tramite studi di associazione di regioni cromosomiche candidate, geni e varianti geniche in associazione con i tratti e le patologie in esame.
- 3) L'analisi statistica dei risultati di genotipizzazione è una delle fasi cruciali in questi studi. L'enorme quantità di dati prodotti rende complicata la gestione degli stessi per la quale è necessario dotarsi di strumentazione e softwares sofisticati.
- 4) Studi funzionali dei geni o varianti geniche associate ad un determinato tratto complesso

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Per lo svolgimento di queste ricerche è necessaria l'interazione di più figure professionali, con diverse competenze tecnico-scientifiche, presenti nel nostro Istituto:

1. competenze medico/cliniche ed infermieristiche per la definizione e lo studio accurato del fenotipo;
2. competenze nel campo della psicologia;
3. competenze informatiche, soprattutto nel settore delle banche dati per la raccolta delle informazioni fenotipiche in appositi supporti elettronici;
4. competenze biologico/molecolari, estrazione del DNA, esecuzione di diverse metodiche di genotipizzazione, analisi mutazionale del DNA, ecc.
5. competenze biostatistiche, soprattutto nel settore dell'analisi genetica dei tratti complessi (studi di linkage e di associazione) per l'identificazione delle regioni cromosomiche e, in ultima analisi, delle varianti geniche coinvolte nella patogenesi dei fenotipi studiati;
6. competenze nel settore della biologia cellulare necessarie per lo studio della funzione dei geni e del loro prodotto proteico.

Strumentazione

Per lo svolgimento dell'attività di ricerca il personale del nostro Istituto utilizza la seguente strumentazione a disposizione nei laboratori dell'INN presso la Cittadella Universitaria di Monserrato e la sezione staccata di Lanusei:

13 amplificatori per la Polymerase Chain Reaction (PCR), 1 sistema GeneChip 7G Affymetrix, 1 microscopio confocale, 2 microscopi a fluorescenza, 3 sistemi di crioconservazione in azoto liquido, 3 freezer meno 80C, 1 ultracentrifuga, 5 centrifughe, 6 incubatori, 3 cappe per colture cellulari ed 1 cappa per PCR, 30 PC.

Inoltre sono presenti un'area attrezzata per le colture cellulari ed una per la genotipizzazione su larga scala tramite la tecnologia SNPs Gene-chip arrays Affymetrix, uno stabulario per la produzione e mantenimento di linee murine Knock-Out e transgeniche.

Da anni il nostro Istituto ha una collaborazione con l'Ospedale Microcitemico di Cagliari, al quale si appoggia per l'utilizzo di strumenti non disponibili presso l'Istituto CNR ma necessari per portare avanti la ricerca, tra cui 2 Sequenziatori di DNA, un apparecchio per la Real-time PCR, un separatore cellulare (Cell sorter), due apparecchi DHPLC.

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Progetto Progenia:

Il principale collaboratore di questo progetto è il National Institute on Aging, NIA del National Institute of Health, NIH (Istituto Superiore di Sanità) degli Stati Uniti che lo finanzia totalmente. Inoltre collaboriamo con l'Università degli Studi di Cagliari e diversi Atenei Italiani.

Genetica dell'Asma allergico:

Collaborazione con l'Università degli Studi di Cagliari e di Sassari, l'Ospedale Binaghi di Cagliari, tutte le principali strutture Ospedaliere Sarde coinvolte nella diagnosi e cura dell'Asma per la raccolta di campioni, e con il Prof. Pier Franco Pignatti dell'Università degli Studi di Verona per gli studi di replica.

Studio delle Tireopatie autoimmuni:

Collaborazione con il Prof. Stefano Mariotti dell'Università degli Studi di Cagliari e con il Prof. David Schlessinger, National Institute on Aging, NIA del National Institute of Health, NIH degli Stati Uniti.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Per quanto riguarda il Progetto Progenia, è stato rinnovato il contratto con il National Institute on Aging, fino all'anno 2011. L'importo previsto per i prossimi quattro anni ammonta a j 8.472.211,00.



Finalità

Obiettivi

Lo studio di ciascun tratto e patologia complessa prevede il raggiungimento di diversi obiettivi quali:

1. indagini epidemiologiche (incidenza, prevalenza, ereditabilità);
2. identificazione delle famiglie e raccolta dei dati fenotipici con creazione di un database;
3. raccolta del materiale biologico e suo processamento;
4. genotipizzazione del DNA;
5. analisi statistica per l'identificazione delle regioni cromosomiche e delle varianti geniche con effetto sul fenotipo di interesse;
6. analisi mutazionale dei geni identificati e conferma del loro coinvolgimento nella patologia
7. analisi funzionale dei prodotti proteici

Risultati attesi nell'anno

Progetto Progenia:

1. Reclutamento di almeno 1500 dei 6162 volontari coinvolti nello studio per la terza serie di visite.
2. Conclusione dell'analisi statistiche sui dati derivanti dalle varie genotipizzazioni.
3. Studi caso controllo.
4. Identificazione e studio funzionale dei geni e varianti geniche trovate in associazione con i tratti e le patologie complesse in esame.
5. Studi funzionali per il gene IRAK-M
6. Studi di associazione per identificare nuovi geni di suscettibilità all'asma allergico.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per processi produttivi
- diagnostica in vitro
- piattaforma tecnologica
- fattori di rischio
- terapie
- brevetti

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

I progetti compresi in questa commessa hanno come obiettivo l'identificazione di geni di suscettibilità e varianti genetiche associate a tratti e malattie multifattoriali comuni nell'uomo, con un notevole impatto economico e sociale per la popolazione mondiale. Una migliore conoscenza degli eventi che attivano e regolano tali geni in risposta a vari stimoli o fattori di rischio potrà portare alla diagnosi precoce e alla prevenzione, nonché allo sviluppo di nuovi obiettivi di trattamento farmacologico.

Moduli

Modulo: Utilizzo della popolazione sarda, per la sua omogeneità, per lo studio dei tratti fenotipici complessi legati all'invecchiamento
Istituto esecutore: Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Utilizzo della popolazione sarda, per la sua omogeneità, per lo studio delle basi genetiche dell'asma allergico
Istituto esecutore: Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Studio delle tireopatie autoimmuni nella popolazione sarda
Istituto esecutore: Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
164	0	3.154	0	3.318	0	3.154	10	N.D.	3.328

valori in migliaia di euro



<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	4

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	3	0	18	0	0	0	6	7	34

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	3	0	3

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Gestione dei dati e conduzione di ricerche epidemiologiche applicate a diverse malattie.

Dati generali

Progetto:	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ALFREDO NICOLOSI

Elenco dei partecipanti

Basilico Fabrizio	liv. III	Correa Leite Maria Lea	liv. III	Ribolla Alberto	liv. VIII
Carulli Biancamaria	V	Nicolosi Alfredo	I		

Temi

Tematiche di ricerca

Sviluppo e approfondimento della metodologia. Studio delle principali malattie invalidanti la salute dell'uomo. Supporto epidemiologico-statistico a ricerche multidisciplinari.

Studio dell'utilizzo, incidenza di effetti avversi, e aspetti economici dei farmaci nella popolazione pediatrica europea.

Studio delle potenzialità dell'utilizzo delle cellule staminali per il trattamento di malattie neurologiche. Creazione di un sito web dedicato. Creazione di un database informatico sulla disponibilità di cellule staminali a livello mondiale.

Studio internazionale della malattie urologiche nell'uomo e nella donna, con speciale attenzione alle malattie invalidanti la riproduzione.

Studio della prevalenza della sindrome metabolica e dei fattori di rischio per le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari e l'obesità. Studi comparativi con altre nazioni.

Stato dell'arte

L'epidemiologia, nata con lo studio delle malattie infettive, si è estesa allo studio di tutte le malattie, alla genetica e a fenomeni come divorzi o incidenti stradali. Un recente sviluppo dell'epidemiologia è il suo indispensabile connubio con le ricerche genetiche e biomolecolari. L'interesse verso l'epidemiologia sia come strumento di ricerca eziologica sia come mezzo di analisi e programmazione degli interventi sanitari è aumentato in parallelo all'approfondimento del dibattito sulla prevenzione delle malattie, sulla tutela dell'ambiente, sulla programmazione e il controllo della spesa sanitaria.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I ricercatori partecipanti alla commessa sono riconosciuti come esperti in epidemiologia e statistica medica a livello internazionale.

Il capo commessa Dr Nicolosi ha un curriculum che comprende diplomi (MS, PhD) ottenuti negli USA da prestigiose istituzioni (Harvard University, Columbia University, Mayo Clinic). Il Dr Nicolosi è Associate Senior Scientist presso la School of Public Health della Columbia University di New York.

Il gruppo di ricercatori che afferisce alla commessa ha organizzato e diretto dal 1996 al 2003, assieme alla Harvard School of Public Health, la 'Mediterranean School of Epidemiology and Statistical Methods in Biomedical Research', una scuola estiva di quattro settimane - finanziata in parte dalla Commissione Europea, dal Ministero degli Esteri, dalla Regione Sicilia e dalla Provincia di Siracusa - che ha attratto centinaia di studenti da tutto il mondo.

I ricercatori della commessa hanno fornito il supporto metodologico in molti importanti studi clinici controllati (clinical trials) promossi dall'industria farmaceutica in collaborazione con clinici universitari e ospedalieri.



Strumentazione

I ricercatori della commessa si avvalgono semplicemente di personal computer di sempre nuova generazione, Macintosh e PC. Sono disponibili anche apparecchiature accessorie quali stampanti, scanner, proiettori, ecc. Grazie alla convenzione con l'Università di Milano si può accedere al "full text" di centinaia di riviste scientifiche.

Tecniche di indagine

Le tecniche di indagine sono quelle classiche dell'epidemiologia (studi longitudinali, studi trasversali, studi caso-controllo), aggiornate allo stato dell'arte (per esempio, applicazioni all'epidemiologia molecolare e genetica).

I ricercatori utilizzano gli usuali software disponibili (Word, Excel, DeltaGraph, ecc.). Essi hanno inoltre una speciale competenza nell'uso di software statistici professionali quali SPSS, SAS, STATA.

Per le riflessioni sull'analisi statistica e le simulazioni viene utilizzato il software HyperStat, sviluppato e registrato (per conto del CNR) dal Dr Alfredo Nicolosi.

Tecnologie

Vengono innanzitutto creati dei database (nel rispetto delle norme imposte dalla Legge sulla confidenzialità dei dati personali).

I database sono oggetto di analisi statistiche o, quando necessario, di applicazione di modelli matematici di simulazione.

Collaborazioni (partner e committenti)

Principali collaborazioni: Sergievsky Center, School of Public Health, Columbia University, New York; Department of Epidemiology,

Erasmus University, Rotterdam; Dipartimento di Pediatria, Università

di Padova; Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Milano; Dipartimento di Scienze dell'Informazione, Università di Milano 2; Istituto Superiore di Sanità; Department of Epidemiology, University of San Diego; Institute of Child Health and Department of Clinical Pharmacology, University College of London; Department of Sociology, University of Chicago; Oswaldo Cruz Foundation, Brazil; Center for Epidemiological Studies on HIV/AIDS of Catalonia, Badalona, Spain.

Principali committenti: European Commission; Istituto Superiore di Sanità; Aziende farmaceutiche (Glaxo SmithKline, Pfizer, Bayer, etc.)

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Per quanto riguarda il Progetto Progenia, è stato rinnovato il contratto con il National Institute on Aging, fino all'anno 2011. L'importo previsto per i prossimi quattro anni ammonta a j 8.472.211,00.

Finalità

Obiettivi

La commessa si articola in diversi sottoprogetti nazionali ed internazionali, aventi come obiettivi la misurazione della frequenza di varie malattie nella popolazione e lo studio dei loro fattori di rischio.

In particolare, i ricercatori svilupperanno studi e metodologie per il disegno e l'analisi di studi sperimentali (clinical trials, validazione strumenti diagnostici, analisi decisionale, studi costi/benefici); disegno e analisi di studi epidemiologici; esempi di applicazione: ricerca dei fattori di rischio di una malattia a partire da casistiche cliniche (anche attraverso l'uso di database informatici), studi sulla storia naturale delle malattie, studi sugli effetti avversi dei farmaci a livello di popolazione.

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

I risultati delle ricerche della commessa sono di potenziale importanza a fini di sanità pubblica per il controllo delle epidemie e per pianificare l'utilizzo delle risorse in sanità; per l'avanzamento delle conoscenze sui fattori di rischio delle malattie e quindi per elaborare strategie di prevenzione; per valutare il rapporto costo/benefici di protocolli diagnostici e terapeutici.



Moduli

Modulo: Gestione dei dati e conduzione di ricerche epidemiologiche applicate a diverse malattie.

Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
249	0	43	0	292	57	100	39	N.D.	388

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	5

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	1	0	0	0	0	3	4

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



ICT e applicazioni biomediche in sanità.

Dati generali

Progetto:	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di tecnologie biomediche
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANGELO ROSSI MORI

Elenco dei partecipanti

Fantini Nicola	liv. II	Ricci Fabrizio	liv. I	Serbanati Luca Dan	liv. I
Orlandi Giuseppe	I	Rossi Mori Angelo	II	Stirparo Giuseppe Giovanni	III

Temi

Tematiche di ricerca

Sistemi informativi sanitari (fascicolo sanitario personale, in particolare su malattie croniche), economia sanitaria, policy dell'innovazione e nuovi modelli organizzativi, change management, metodi per elicitare e diffondere percorsi assistenziali strutturati (Medicina Basata su Evidenza). Studio del ruolo dell'ICT per contribuire a ridurre gli errori medici, per verificare l'appropriatezza dei singoli interventi assistenziali, per aumentare la qualità dell'assistenza e riqualificare la spesa.

Stato dell'arte

Il sistema sanitario è un settore economico con una spesa pubblica e privata superiori a 100 mld euro/anno. Esso merita una ricerca sul ruolo dell'innovazione nell'ottimizzazione delle proprie procedure. Oggi nel mondo si cerca di capire come le nuove scoperte scientifiche, i progressi della medicina (e delle tecnologie correlate) possano essere utilizzati tempestivamente, con efficacia e appropriatezza, nella realtà quotidiana del sistema sanitario. La diffusione bilanciata e coerente dell'ICT, sotto la guida dello Stato e delle Regioni, ha un ruolo essenziale nella modernizzazione del sistema sanitario.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

vedi singoli moduli

Strumentazione

vedi singoli moduli

Tecniche di indagine

vedi singoli moduli

Tecnologie

vedi singoli moduli



Collaborazioni (partner e committenti)

Convenzione con il Dipartimento Innovazione (in preparazione), Convenzione con il Ministero della Salute e la Regione Basilicata.

Convenzione con la ASL RM A.

Steering Committee di 25 Ministeri della Salute europei nel progetto ERA-eHealth.

Progetto PalmHIV (MIUR-FIRB) e C4bioit (Filas - Regione Lazio).

Collaborazione con Federsanità-ANCI (Federazione delle Aziende Sanitarie), Forum PA, Sole 24 ore Sanità, Management della Sanità.

Centri europei PROREC per la promozione della cartella clinica elettronica,

Associazione EHTEL, European Health Telematics Association.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Per quanto riguarda il Progetto Progenia, è stato rinnovato il contratto con il National Institute on Aging, fino all'anno 2011. L'importo previsto per i prossimi quattro anni ammonta a j 8.472.211,00.

Finalità

Obiettivi

Definire le priorità di ricerca nazionale ed europea sull'ehealth.

Sviluppo e test di metodologie sui processi di change management e la definizione di roadmap nazionali e regionali per lo sviluppo equilibrato e accelerato dell'ehealth.

Coordinamento di società scientifiche nazionali e internazionali per definire struttura e contenuto dei documenti clinici (in formato elaborabile).

Metodologie per lo sviluppo di terminologie e codifiche per la sanità.

Modelli organizzativi innovativi supportati dall'ICT.

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

LICT è in grado di migliorare sensibilmente la qualità dell'assistenza erogata (il processo di base del settore sanitario), in particolare nella gestione della continuità delle cure per prevenire le conseguenze delle malattie croniche, e nelle emergenze. Il processo di cura può essere ottimizzato con la condivisione tempestiva ed efficace di informazioni cliniche individuali tra gli operatori sanitari.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La risposta ai bisogni dei malati cronici copre circa l'80% della spesa sanitaria. LICT permette di offrire ai pazienti e ai loro familiari gli strumenti multicanale (web, mobile devices, contact centres, televisione interattiva, ...) in grado di renderlo partecipe e proattivo nella gestione della propria condizione di salute e nel miglioramento dei propri stili di vita.

Moduli

Modulo: Strategie per la sanità elettronica

Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: modelli formali per il telericovero

Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
452	20	504	0	976	666	1.190	62	N.D.	1.704

valori in migliaia di euro



<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
6	6

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	3	0	0	0	0	10	13

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
5	13	6	24

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Ricerca sulla continuità assistenziale del paziente anziano

Dati generali

Progetto:	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Sede principale svolgimento:	Sede di Padova
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GAETANO CREPALDI

Temi

Tematiche di ricerca

La commessa comprende le seguenti linee di attività: 1. EPIDEMIOLOGIA CLINICA: mantenimento del registro delle fratture del femore in alcune ASSL del Veneto e proposta di allargamento ad altre realtà regionali e nazionali, valutazione del profilo di cura intraospedaliero per determinate malattie croniche dell'anziano (malattia di Paget, ictus, scompenso cardiaco, BPCO, malattie gastro-intestinali), Valutazione dello stato nutrizionale in residenti in casa di riposo e dell'efficacia di interventi nutrizionali in anziani fragili, in particolare con integratori prodotti con biotecnologie. 2. RICERCA SUI SERVIZI SANITARI: sviluppo di sistemi di governance clinica, sviluppo e gestione controllo di qualità dei dati clinici, creazione di linkage tra sistemi informativi ospedalieri e territoriali, preparazione di documenti di consenso sul profilo di cura ospedaliero e territoriale per le principali malattie croniche dell'anziano

Stato dell'arte

La dimostrazione, nello studio CNR-ILSA, di diversità nella speranza di vita attiva tra Nord e Sud è di supporto all'ipotesi che fattori esterni, non legati all'invecchiamento di per sé, possono determinare livelli diversi di disabilità e, quindi, di richiesta assistenziale. Dati preliminari del registro delle fratture del femore sottolineano differenze nel profilo di cura tra regioni del Nord e del Sud. Sappiamo che le conseguenze delle fratture del femore sono pesantissime, sia in termini di morbidità che di impatto socio-economico. La mortalità è del 15-25% e la disabilità motoria colpisce più della metà dei pazienti nell'anno successivo all'evento. Fondamentale è la tempestività dell'intervento chirurgico, che dovrebbe avvenire nell'arco dei due giorni successivi all'evento fratturativo. La letteratura concorda, inoltre, nel definire necessario l'intervento nella quasi totalità dei pazienti, indipendentemente dalla loro età, per permettere una buona ripresa funzionale. Non solo l'età e la pluripatologia, quindi, ma la disponibilità, l'accesso e l'utilizzo delle strutture sanitarie devono venire considerati nel determinismo della disabilità e della fragilità dell'anziano

Azioni

Attività da svolgere

Le attività attualmente in corso e che continueranno nel prossimo anno includono:

1. analisi dei dati del registro delle fratture del femore e del profilo di cura ospedaliero e territoriale, con preparazione di un documento di consenso tra ortopedici, Medici di Medicina Generale (MMG) e direttori delle Aziende ASSL sugli standard di cura
2. valutazione del profilo di cura del paziente con ictus e altre patologie croniche in ospedale e in post-accuie (ADI, RSA, riabilitazione) in diverse ASSL del Veneto e confronto con linee guida internazionali
3. studio epidemiologico multicentrico, che coinvolgerà 550 MMG su tutto il territorio nazionale, per valutare la frequenza e il trattamento della patologia gastro-esofagea nell'anziano (campione previsto di circa 15.000 soggetti ultra65enni).
4. valutazione dello stato nutrizionale in un campione di anziani residenti in casa di riposo ed efficacia della somministrazione di Vit D e integratori biotecnologici nella prevenzione della disabilità fisica

Punti critici e azioni da svolgere

I progetti e le attività di ricerca di questa commessa richiedono competenze multidisciplinari (mediche, neuropsicologiche, statistiche ed informatiche). La gestione di questi progetti, per lo più multicentrici, è estremamente laboriosa. La Sezione Invecchiamento conta solo due ricercatori a tempo indeterminato e tutte le attività si basano sul contributo di personale precario, con contratti su fondi esterni. Questo rende estremamente difficile la gestione della ricerca, soprattutto limita il tempo che i ricercatori possono dedicare all'elaborazione e divulgazione dei dati acquisiti, in quanto il loro tempo è dedicato alla continua ricerca di fondi



Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

- Competenze (conoscenze possedute dai partecipanti alla commessa rilevanti ai fini del suo svolgimento)
(Max 1200 caratteri)

Le competenze dei ricercatori afferenti a questa commessa riguardano la pianificazione dei progetti (preparazione di protocolli, strumenti di rilevazione), formazione degli investigatori, monitoraggio e controllo di qualità durante la raccolta dati, informatizzazione ed analisi statistica dei dati, con preparazione di rapporti ed articoli scientifici.

Sono quindi presenti consolidate competenze epidemiologiche, cliniche, biostatistiche e amministrativo-gestionali.

Strumentazione

La Sezione Invecchiamento dell'Istituto di Neuroscienze, con sede presso l'Azienda Ospedaliera-Università di Padova, svolge principalmente attività mirate a studiare la dimensione del fenomeno invecchiamento, da un punto di vista epidemiologico e di impatto sulla richiesta assistenziale, in stretta collaborazione con la Direzione Generale di strutture ospedaliere e territoriali a livello nazionale, centri di ricerca pubblici e privati nazionali ed internazionali. La strumentazione disponibile a livello locale, quindi, riguarda soprattutto stazioni di lavoro per informatici/statistici ed ambulatori medici. In particolare, include studi per medici, biostatistici e psicologi attrezzati per attività di ricerca (collegamenti in rete, software statistici, piattaforme computerizzate per la gestione di progetti multicentrici, ecc.), due ambulatori, attrezzati in particolare per studi sul metabolismo, cardiovascolare e valutazioni cognitive, una sala riunioni. Importante, in particolare, è l'azione di diffusione e divulgazione dei risultati delle ricerche svolta dai ricercatori attraverso l'organizzazione di conferenze, comunicati stampa, rapporti, brochure, ecc.

Tecniche di indagine

- Le metodologie di indagine sul profilo di cura ospedaliero e territoriale e, in ultima analisi, sull'efficienza dei servizi sanitari, è principalmente basata sulla creazione di linkage tra i diversi sistemi informativi disponibili (schede di dimissione ospedaliera, dati del servizio di farmaceutica ospedaliero e territoriale, dati di mortalità e, ove possibile, dati di attività delle strutture territoriali (assistenza domiciliare, RSA, ecc.). Oltre a questi flussi informativi, le ricerche della commessa si basano su dati raccolti ad hoc con studi di validazione dei flussi amministrativi e con ricerche epidemiologiche sulla popolazione generale e su coorti cliniche. Queste attività sono possibili grazie ad una stretta collaborazione con le Direzioni Ospedaliere e i Distretti Socio-sanitari di alcune aree del Veneto, nonché con le strutture Regionali (Servizio di Epidemiologia Regionale, Agenzia Sanitaria Regionale) e con il Ministero della Salute (Dipartimento per la Programmazione)

Tecnologie

Le tecnologie necessarie in progetti di epidemiologia e di ricerca sui servizi sanitari riguardano principalmente gli strumenti informatici per la pianificazione dei progetti (preparazione di protocolli, strumenti di rilevazione), per la formazione degli investigatori, per il monitoraggio e per il controllo di qualità durante la raccolta dati, per la computerizzazione e l'analisi statistica dei dati, nonché per la gestione di sistemi informativi ospedalieri e territoriali complessi

Collaborazioni (partner e committenti)

I progetti in corso e in pianificazione sono in collaborazione con la Commissione Europea, NIH e CDC degli Stati Uniti, OMS di Ginevra, numerose Università Europee, Nord Americane e con organismi nazionali (ISS, Ministero della Salute, Regioni), nonché con numerose società scientifiche: SIGG (Società Italiana di Geriatria), AFAR (American Federation for Aging Research), ESOCAP (European Society for Cardiovascular Prevention), EUGMS (European Union of Geriatric Medicine Society). A livello internazionale, esistono strette collaborazioni con l'OMS, sull'analisi epidemiologica dei fattori determinanti l'invecchiamento di successo e il Burden of Diseases (DALY). Da anni esistono inoltre numerose collaborazioni con l'NIH, in particolare con il National Institute on Aging, sui determinanti la disabilità fisica e cognitiva. La collaborazione più recente è invece quella con il CDC di Atlanta sulla creazione di registri di malattie croniche. Nel settore privato, numerosi progetti sono in collaborazione con l'industria farmaceutica e con Fondazioni Scientifiche (sulla base di donazioni liberali) per progetti sulla valutazione della comorbidità (osteoporosi-BPCO, osteoporosi-diabete), dell'epidemiologia delle malattie muscolo-scheletriche (morbo di Paget, osteoporosi), gastrointestinali e in diversi studi clinici (efficacia della Vit D e/o di integratori alimentari nella disabilità dell'anziano)



Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Richieste di fondi alla Commissione Europea (VII Programma Quadro) per un progetto su Health and Aging (coordinato dal CNR)

Richiesta di fondi alla Regione Veneto e al Ministero della Salute per la ricerca finalizzata 2008

Richiesta di donazioni liberali a Fondazione CARIPARO, ditte farmaceutiche, gruppi di ricerca pubblici e privati

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo principale di questa commessa è di fornire informazioni scientifiche, sulla base di studi di popolazione e di coorti cliniche, su cui fondare/modificare i programmi di prevenzione, diagnosi e cura delle maggiori patologie croniche dell'anziano. L'organizzazione socio-sanitaria non può prescindere da un'attenta valutazione dell'epidemiologia dei servizi, in termini di richiesta, offerta e bisogni insoddisfatti. Nell'ambito delle patologie croniche, in particolare, mira a spostare l'attenzione dalla tipologia di prestazione (logica dell'offerta) alla tipologia di patologia/bisogno (logica della domanda). Ambiti specifici saranno quindi:

- valutazione del profilo di cura ospedaliero e territoriale per patologie specifiche e confronto con linee guida internazionali
- valutazione dello stato nutrizionale dell'anziano in RSA e interventi mirati a migliorarne le carenze (con integratori prodotti con biotecnologie e con Vitamina D)

Risultati attesi nell'anno

1. Preparazione di un documento di consenso, sottoscritto dai Direttori Generali di diverse ASL del Veneto, sul profilo di cura delle maggiori patologie croniche dell'anziano
2. Valutazione dell'impatto di interventi nutrizionali sullo stato fisico e cognitivo dell'anziano fragile
3. Messa a punto di processi biotecnologici per la preparazione di integratori alimentari per l'anziano
4. Mappa dei centri di riferimento in Italia e del profilo diagnostico e terapeutico per le seguenti patologie: morbo di Paget, osteoporosi, patologie gastro-intestinali dell'anziano

Potenziale impiego

- per processi produttivi

I risultati di studi epidemiologici di popolazione sono fondamentali per indirizzare lo sviluppo di nuovi interventi socio-sanitari sia nel settore preventivo che terapeutico. Gli studi clinici, in particolare su patologie cronico-degenerative, sono invece di primaria importanza per lo sviluppo di farmaci, di marker diagnostici e di modelli per l'ottimizzazione del profilo di cura dei pazienti. I registri di patologia nascono per rispondere a quesiti sulla incidenza (tipico il caso dei registri tumori), e quindi con un'attenzione focalizzata sui trends storici e geografici. Nel caso delle patologie cronico-degenerative, dopo un congruo numero di anni di attività i registri consentono di rilevare anche la prevalenza (e quindi il carico di patologia) e la sopravvivenza di medio termine, quindi sono insostituibili mezzi per valutare la richiesta assistenziale, ospedaliera e territoriale e, in ultima analisi, per definire l'allocazione prioritaria delle risorse.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

I risultati degli studi di popolazione sono fondamentali per orientare il processo di diagnosi e cura a livello del singolo paziente. In particolare, il confronto fra dati raccolti in studi di popolazione e in studi clinici controllati permette di valutare, in un contesto di real life, quale è la vera efficacia di interventi terapeutici. Soprattutto per l'anziano, spesso escluso da trial clinici per problemi di comorbidità o disabilità, i dati raccolti in studi di popolazione e in coorti cliniche possono differire largamente da quelli di studi controllati e possono portare ad una conoscenza realistica dell'applicabilità e dell'efficacia di determinati trattamenti farmacologici e non. I registri di malattie croniche, proprio per la caratteristica di registrare gli eventi e studiarne la storia naturale, permettono di valutare l'efficacia del profilo di cura comunemente applicato, di evidenziare eventuali differenze territoriali che ne influenzano gli outcome e, quindi, di migliorare l'offerta di servizi ai singoli individui e alla collettività

Moduli

Modulo:	Ricerca sulla continuità assistenziale del paziente anziano
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Luogo di svolgimento attività:	Sede di Padova



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
0	0	31	0	31	0	31	0	N.D.	31

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
0	0

*equivalente tempo pieno

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
3	3	0	6

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Valutazione di Salute Individuale e di Popolazione e Ricerca sui Servizi Sanitari

Dati generali

Progetto:	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	FABIO MARIANI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Attisani Barbara	IX	Ficelli Fabio	VIII	Pardini Stefanella	VI
Banti Daniela	VIII	Gadducci Antonella	V	Petri Chiara	VIII
Bartalini Federico	VIII	Garibaldi Gabriele	VIII	Pierini Anna	III
Bartalini Riccardo	VI	Genova Alberto	III	Pisani Francesco	VIII
Battaglia Fabio	VIII	Gianicolo Emilio Antonio	III	Pitino Annalisa	III
Bensi Marco	VII	Luca		Potente Roberta	III
Bensi Sandro	VII	Gioffre' Fabio	VI	Protti Maria Angela	VII
Bianchi Fabrizio	I	Gori Mercedes	III	Pugliese Scipione	VIII
Boni Andrea	VI	Karakachoff Matilde	III	Quaratesi D'Achiardi	V
Bosi Loretta	IV	La Polla Salvatore	VIII	Ginevra	
Brandi Irene	IX	Lizzerini Cristina	V	Rial Michela	III
Ciardelli Enrico	VIII	Leo Carlo Giacomo	III	Romanelli Anna Maria	III
Curzio Olivia	VI	Mariani Fabio	I	Rossi Giuseppe	II
Cutilli Arianna	III	Micheletti Fabio	VII	Rovini Manuela	VI
De Nes Michele	VI	Moccia Fabrizio	VIII	Salvadori Stefano	III
Denoth Francesca	VI	Molinaro Sabrina	III	Schizzi Ilaria	III
Donato Luigi	Dire	Nassisi Vincenza	V	Simonelli Sandro	VIII
Doveri Cristina	VI	Negrini Paola	III	Trivellini Gabriele	VI
Ferri Daniele	VI	Pannia Antonio	VIII	Viegi Giovanni	I
		Pardini Federico	VIII	Zanini Alessandro	VIII

Temi

Tematiche di ricerca

Epidemiologia clinica e registri di patologia: Cardiopatia Ischemica, malattie congenite e rare, mm.respiratorie, insulinoresistenza, registri di procedure avanzate in oncologia. Epidemiologia sociale: dipendenze e sostanze di abuso, disagio giovanile, prevenzione universale e specifica. Epidemiologia ambientale: xenobiotici, rifiuti tossici e bonifiche, campi magnetici ambientali, OGM. Ricerca sui Servizi Sanitari: gestione integrata intra/extraospedaliera, controlli di qualità, valutazione dei servizi, software e sistemi informativi gestionali. Metodi epidemiologici, biostatistici e informatici: messa a punto di indicatori per il nuovo sistema informativo sanitario NSIS, data minino per la sanità, analisi bayesiana applicata ai sistemi di indicatori epidemiologici di prevalenza ed incidenza, all'analisi dei cluster e al disease mapping.

Stato dell'arte

Il moltiplicarsi di nuove procedure diagnostiche e opzioni terapeutiche rende criticamente importante lo sviluppo e la gestione di basi di dati clinici che consentano di valutare mediante studi adeguati la effettiva rilevanza dell'innovazione. Parallelamente, la crescente rilevanza dei fattori biologici individuali ed ambientali, sociali e materiali, come determinanti di salute, disagio sociale, disadattamento e vere e proprie patologie, rende indispensabile che l'attività normativa sanitaria e di sostegno sociale delle autorità regionali e nazionali sia supportata da evidenze epidemiologiche adeguate. La crescente complessità ed i costi del servizio sanitario rendono necessaria una gestione razionale delle procedure che richiede anzitutto un migliore raccordo tra medicina territoriale e medicina ospedaliera e l'attivazione di metodi di valutazione di qualità dei processi e prodotti in causa. La quantità di dati da validare e trasformare come informazioni di semplice ed immediata lettura per le azioni di governo necessita dello sviluppo di adeguati strumenti di analisi satistico-epidemiologica da rendere disponibile ai responsabili delle decisioni operative.



Azioni

Attività da svolgere

Saranno sviluppati nell'ambito dell'epidemiologia clinica i registri di casi riferibili alle Cardiopatie, Malformazioni congenite, Malattie respiratorie, valutazione delle attività e outcome in chirurgia, Pet in oncologia, casi in trattamento nelle strutture territoriali specialistiche.

Nel campo dell'epidemiologia ambientale saranno sviluppati studi sui fattori tipici e antropici che agiscono sulla salute delle popolazioni.

Nel campo dell'epidemiologia sociale continuerà sulla situazione di disagio giovanile e lo sviluppo di dipendenza nonché le survey a carattere nazionale sulla diffusione dell'uso delle sostanze psicoattive nella popolazione giovanile e nella popolazione adulta.

Nell'ambito della ricerca sui servizi sanitari continuerà lo sviluppo dei sistemi di gestione di controllo di qualità delle strutture sanitarie complesse. Per quanto riguarda la ricerca sui metodi statistici ed epidemiologici saranno sviluppate nuove metodologie da applicare al campo biomedico e socio-sanitario riferibili al data mining, al warehousing

e metodi bayesiani applicati alla stima di indicatori, all'analisi dei cluster e al disease mapping.

Punti critici e azioni da svolgere

Al momento attuale appare da evidenziare il problema della stabilizzazione del personale precario che sostiene di fatto l'intera attività su contratto che la nostra struttura svolge. In particolare sarà necessario sanare situazioni di precariato di assegnisti di ricerca con anzianità maggiore ai tre anni che non rientra nei commi 519 e 520 art 1 legge 296 del 26/12/2006.

Da considerare che le attività svolte permettono il cospicuo finanziamento delle altre attività dell'Istituto grazie all'overhead effettuato. Si consideri che negli ultimi 5 anni grazie agli accordi di programma realizzati la commessa epidemiologia ha attivato finanziamenti per più di 6 milioni di euro.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

- Competenze: gestionali di progetti di ricerca, gestionali di strutture sanitarie, biologiche, mediche, epidemiologiche, statistiche, psicologiche, sociologiche, demografiche, antropologiche, matematiche, fisiche, chimiche, informatiche, di economia sanitaria, amministrative e giuridiche.

Strumentazione

- Strumentazione: ambulatori e strutture di ricovero e cura, dispositivi e impianti diagnostici strumentali complessi, reti protette di sistemi informatici di comunicazione, archiviazione e consultazione, logistica di supporto (mezzi e attrezzature) alle strutture tecniche operative nell'area di ricerca e sul territorio (per la conduzione delle indagini, la formazione, la comunicazione verso l'estero, ecc.).

Tecniche di indagine

- Tecniche d'indagine: registri di casi, studi clinici controllati, studi sulla popolazione generale e su popolazioni specifiche, monitoraggio e sorveglianza epidemiologica, ricerca di prevenzione su casi specifici e su popolazioni, tecniche OLAP (On Line Analytic Processing), DM (Data Mining) DW (Data Warehousing) e ASR (Analytic Standard Report) sui 'repositories'.

Tecnologie

- Tecnologie: Diagnostica per immagini, Biomarcatori, Elastosonografia e RVS (Real-time Virtual Sonography), applicazioni informatiche specifiche, sviluppo di interfacce di facile utilizzo per l'acquisizione, la trasmissione protetta, la lettura e l'elaborazione dei dati e delle informazioni.

Collaborazioni (partner e committenti)

Cardiovascular Disease Programme; WHO, Center for Int.Clearinghouse Birth Defects Monitoring WHO, American Thoracic Society US, Cochrane Collaboration UK, EACTS Congenital DB, Eur Ass Cardio Thoracic Surgery EU, European Respiratory Society UE, Commission Swedish Council on Alcohol and Other Drugs EU, Pampidou group EU Council, EMCDDA European Monitoring Centre Drugs and Drug Addiction EU, Presidenza del Consiglio, Industrie biomediche., Dipartimento Innovazione Tecnologica, Ministero del lavoro, Ministero della solidarietà sociale, Ministero della Salute, Amministrazioni delle Aziende Sanitarie di Sondrio, Varese, Milano città, Milano2, Milano3, Monza, Massa Carrara, Pisa, Empoli, Firenze e con le Regioni Veneto, Liguria, Lazio, Abruzzo, Campania e Sicilia.



Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Sono in fase di definizione le procedure per la definizione di nuovi accordi di programma di ricerca con l'Osservatorio Nazionale sulle Droghe e Tossicodipendenze del Ministero della Solidarietà Sociale per un importo di circa un milione e ottocentomila euro su due anni;

Regione Abruzzo supporto all'Osservatorio Epidemiologico duecentocinquanta euro per un anno;

Provincia Autonoma di Trento: Progetto strategico sulla poliassunzione di sostanze psicoattive duecentomila euro per due anni;

OMS e ISS: per attività di ricerca di fisiopatologia respiratoria ottocentomila euro per tre anni;

Altre regioni e province autonome per lo sviluppo dell'attività di monitoraggio ambientale cinquecentomila euro per due anni.

Finalità

Obiettivi

Supportare sulla base di studi clinici e di studi su popolazioni specifiche e generali i processi di valutazione dei metodi di diagnosi e cura, dell'intervento pubblico in materia ambientale e socio-sanitaria, e nell'organizzazione dei servizi sanitari.

Contribuire all'innovazione tecnologica e strumentale nei processi di gestione clinica dei soggetti e nella gestione complessiva delle strutture cliniche di diagnosi e cura e di tipo socio-assistenziale. Sviluppare l'attività di monitoraggio epidemiologico e di sorveglianza ai fini della prevenzione di particolari situazioni di rischio sia individuale che collettivo. Sviluppare la metodologia epidemiologica, statistica ed informatica nel settore specifico di applicazione. Sviluppare le competenze attraverso la formazione di nuovi giovani ricercatori ai fini del potenziamento di strutture operative di ricerca.

Risultati attesi nell'anno

Epidemiologia clinica: sviluppo di standard epidemiologici nel campo dei fattori patogenici nelle malattie cardiache e relativi lavori scientifici.

Epidemiologia ambientali: modelli esplicativi della broncopneumopatie croniche ostruttive, mappe di rischio ambientali relative a malattie respiratorie ed inquinamento dell'aria. Ampliamento della collaborazione con IISS e IOMS per gli studi relativi alla valutazione dell'impatto con la salute e alla valutazione di impatto ambientale.

Sviluppo di basi di dati per lo sviluppo spazio-temporale in piccole aree geografiche dell'evoluzione della cardiopatie congenite.

Epidemiologia sociale: rapporti nazionali relativi alle surveys sulla popolazione giovanile e adulta in rapporto all'uso di sostanze psicoattive. Relazione al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze in Italia e sugli stati dello studio multicentrico nazionale sui soggetti in trattamento presso SerT.

Epidemiologia valutativa e descrittiva: definizione degli standard di riferimento per NSIS metodi epidemiologici e biostatistici ed informatici, sperimentazione del data mining sanitario.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Gli studi di popolazione sono fondamentali per indirizzare lo sviluppo di nuovi farmaci e markers diagnostici. Nel settore ambientale, tali risultanze sono fondamentali per la scelta di siti per insediamenti produttivi. I risultati degli studi metodologici portano a sviluppare applicazioni software nel settore del data mining sanitario. I risultati degli studi clinici sono fondamentali per orientare il processo di diagnosi e cura a livello del singolo paziente. Le basi di dati, le informazioni, gli indicatori di tipo statistico epidemiologico le analisi strutturate e i rapporti di sintesi ai vari livelli di definizione territoriale sono diventati strumenti di utilizzo corrente ai fini della definizione delle politiche di intervento.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

I risultati degli studi clinici sono fondamentali per orientare il processo di diagnosi e cura a livello del singolo paziente. I risultati di tali studi contribuiscono alla costituzione di nuove conoscenze diagnostiche, terapeutiche e riabilitative. Gli studi su popolazione e gli studi di monitoraggio e sorveglianza epidemiologica forniscono mappe sempre più precise della distribuzione spazio-temporale dei fenomeni studiati e sull'evoluzione dei soggetti all'interno dei percorsi diagnostici, terapeutici e riabilitativi.

Moduli

Modulo:	Valutazione di Salute Individuale e di Popolazione e Ricerca sui Servizi Sanitari
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto



Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
1.639	84	1.449	36	3.208	51	1.584	747	N.D.	4.006

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
18	38

*equivalente tempo pieno

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Progetto per CDS 504 Dipartimento Medicina



Commessa gestionale per istituti ME

Dati generali

Progetto:	Progetto per CDS 504 Dipartimento Medicina gestionale
Tipologia di ricerca:	gestionale
Istituto esecutore:	Dipartimento Medicina
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIANLUIGI CONDORELLI

Elenco dei partecipanti

Allegria Leda	liv. IV	Falchetti Maria Laura	liv. II	Pujia Gianni	liv. VI
Amadoro Giuseppina	III	Fioravanti Giuseppina	IV	Ridolfi Alessandro	IV
Angelotti Maurizio	V	Innocenzi Anna Maria	VI	Roina Adele	III
Brancone Bruna	IV	Manni Luigi	III	Santangeli Nanda	V
Caruso Carmelo	IV	Martino Bruno Luigi	V	Subania Bruno	VII
Casetti Michele	VIII	Medici Sergio	IV	Totaro Giuseppe	IV
Colluccini Adalinda	VIII	Mirabelli Angela Maria	V	Vaccaro Domenico	VII
D'Alessandri Barbara	VI	Petrosillo Cristina	VI	Vaccaro Romeo Aldo	VII
De Cresci Patrizia	VII	Procida Paola	VII	Vetro Rita	V

Temi

Tematiche di ricerca

Stato dell'arte

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego - per processi produttivi



- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Moduli

Modulo:	modulo gestionale-CdS003-ME
Istituto esecutore:	Istituto di analisi dei sistemi ed informatica 'Antonio Ruberti'
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS004-ME
Istituto esecutore:	Istituto per le applicazioni del calcolo 'Mauro Picone'
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS009-ME
Istituto esecutore:	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS011-ME
Istituto esecutore:	Istituto di biologia cellulare
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS014-ME
Istituto esecutore:	Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS017-ME
Istituto esecutore:	Istituto di biostrutture e bioimmagini
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS027-ME
Istituto esecutore:	Istituto di cristallografia
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS035-ME
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS040-ME
Istituto esecutore:	Istituto di genetica molecolare
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS045-ME
Istituto esecutore:	Istituto di ingegneria biomedica
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS050-ME
Istituto esecutore:	Istituto di matematica applicata e tecnologie informatiche
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS059-ME
Istituto esecutore:	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS060-ME
Istituto esecutore:	Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto
Modulo:	modulo gestionale-CdS061-ME
Istituto esecutore:	Istituto di neuroscienze
Luogo di svolgimento attività:	Sede principale Istituto



Modulo: modulo gestionale-CdS073-ME
Istituto esecutore: Istituto di scienza e tecnologia dei materiali ceramici
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: modulo gestionale-CdS078-ME
Istituto esecutore: Istituto di scienze e tecnologie della cognizione
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: modulo gestionale-CdS081-ME
Istituto esecutore: Istituto di scienze neurologiche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: modulo gestionale-CdS100-ME
Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: modulo gestionale-CdS105-ME
Istituto esecutore: Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
571	2.093	0	1.295	3.959	758	2.851	732	N.D.	5.449

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	13

*equivalente tempo pieno

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	1	0	1

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Programmazione e coordinamento attività del Dipartimento Medicina

Dati generali

Progetto:	Progetto per CDS 504 Dipartimento Medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti relativi a linee tematiche a carattere strategico
Istituto esecutore:	Dipartimento Medicina
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	GIANLUIGI CONDORELLI

Elenco dei partecipanti

Concorelli Gianluigi	liv. Dire	Fortuna Elsa Joelle Elvire	liv. I	Viscione Liliana	liv. IV
D'Agostino Silvana	IV				

Temi

Tematiche di ricerca

La commessa gestisce le attività progettuali, organizzative e di monitoraggio del DM, sulla base dei regolamenti dell'Ente, avvalendosi delle proprie strutture (direttore, consiglio scientifico, responsabili di progetto, direttori d'istituto, staff del Dipartimento stesso). In particolare, oltre alla gestione del fondo di dotazione da risorse interne per l'attività corrente, e quella di rappresentanza internazionale, di diffusione dei risultati e del trasferimento tecnologico, sono presenti attività di progettazione e di coordinamento di azioni legate ad accordi di programma con Ministeri, Regioni ed Enti locali, ed alla costituzione di Unità presso terzi. Le tematiche di ricerca sono attualmente quelle dei progetti del DM e sono finalizzate alla ricerca dei meccanismi alla base delle malattie, alla valorizzazione delle scoperte scientifiche nel settore, incluse le terapie innovative che ne possono derivare, all'applicazione di tecnologie d'avanguardia per la diagnosi e la cura delle malattie, alla definizione epidemiologica delle malattie nel nostro Paese.

Stato dell'arte

Le attività che si stanno espletando sono principalmente legate alla gestione dei 7 progetti del dipartimento previsti nel programma triennale. La struttura dei progetti, ormai consolidata, ha consentito di ottenere risultati rilevanti in settori individuati come strategici nel settore della salute (malattie cardiovascolari e cardiopolmonari, oncologia, patologie neurologiche, tassonomia, epidemiologia, immunologia ed infettivologia). Tutti i progetti hanno conseguito avanzamenti significativi lungo le direttrici progettuali. In particolare da segnalare l'avvio dell'istruttoria MERIT (MEDical Research in ITaly); la conclusione positiva dell'istruttoria con il Ministro per l'Innovazione e le Tecnologie (MIT) per un progetto sul tema ICT in Sanità, che sarà finanziato con il contributo del MIT di 2,5 milioni di Euro e interesserà 3 Istituti del CNR, l'istruttoria congiunta con il DTA per un progetto interdipartimentale su Ambiente e Salute, e con il DMD su nanosfere ceramiche e materiali amagnetici per applicazioni mediche. Da segnalare infine il grande rilievo internazionale di alcuni studi avanzati sulla degenerazione retinica.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze del Dipartimento sono in primo luogo quelle sviluppate negli Istituti afferenti. La competenza distintiva specifica del Dipartimento è la capacità di creare network scientifico-amministrativi sul territorio italiano. Le competenze, la strumentazione e le tecnologie relative a questa commessa, data la sua natura sono quelle tipiche del lavoro di ufficio (office automation) e amministrativo nonché quelle per la predisposizione di programmi, riunioni e convegni, anche internazionali, funzionali alla normale attività istituzionale del DM. Si aggiungono competenze per la gestione di flussi documentali e per la programmazione di attività di valutazione (attività di monitoraggio e controllo delle commesse)

L'Ufficio di supporto tecnico-amministrativo del DM (composto da tecnologi e funzionari di amministrazione) ha il compito di supportare il Direttore per le attività di coordinamento orizzontali, di monitoraggio della rete scientifica e di promozione dell'attività di ricerca delle strutture afferenti allo stesso.



Strumentazione

Il Dipartimento come struttura di coordinamento delle attività degli Istituti afferenti utilizza le relative risorse strumentali.

In particolare necessita di completare la normale dotazione di apparecchiature per lo specifico lavoro di ufficio (computer, stampanti, fax e altri apparati telematici per office automation) visto anche l'incremento di unità di personale, di cui il Dipartimento necessita per svolgere la sua attività.

Tecniche di indagine

Negli istituti afferenti al Dipartimento sono utilizzate competenze e tecniche di indagine ad ampio spettro che spaziano dall'analisi composizionale e strutturale di matrici biologiche in vivo e in vitro alle diverse tecniche di diagnostica, terapia, osservazione e controllo delle applicazioni di protocolli medici-clinici, consolidati e sperimentali.

Tecnologie

Per questo specifico argomento si rimanda al dettaglio dei piani di gestione delle commesse afferenti al Dipartimento.

Collaborazioni (partner e committenti)

Nel corso dell'anno 2006 sono state attivate dal Dipartimento numerose collaborazioni di elevata qualità scientifica; in primo luogo si è cercato di mantenere un contatto 'organico' con i principali partners che collaborano con gli Istituti afferenti. A questi si aggiungono:

- le collaborazioni con Organismi internazionali (INSERM, MRC)
- la funzione di rappresentanza, richiesta sempre più di frequente dai ricercatori coinvolti, con i diversi Organismi dell'Unione Europea, con i Ministeri Nazionali (Salute, MUR, etc.) le Regioni e gli Enti locali con cui si stanno sviluppando diversi accordi di programma, nonché con Università, Policlinici, IRCCS, ISS, etc. per la ricerca accademica e lo sviluppo dell'industria biomedica e farmacologica nazionale;
- la collaborazione avviata di particolare rilevanza per il miglioramento delle metodologie informatiche del Sistema Sanitario Nazionale su indicazioni ed in collaborazione con il Dipartimento per l'Innovazione Tecnologica della Presidenza del Consiglio e con il Ministero della Salute.

Sono in corso accordi per la realizzazione di Unità di ricerca presso Terzi

Tra i principali partner industriali sono da citare, Sorin Cardio, Esaote Biomedica, Dideco, Menarini.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

Gli obiettivi del Dipartimento Medicina sono: 1) Coordinare l'azione degli Istituti coinvolti nella realizzazione del programma della macro area Medicina del CNR e valorizzarne le potenzialità conducendoli a interagire come un 'unicum' principalmente nei riguardi degli indirizzi e della domanda di ricerca espressa da organismi internazionali, Ministeri (MUR, Salute, etc.), Regioni e altri Enti locali, Aziende private; 2) Valorizzare i risultati delle ricerche favorendo il trasferimento ai fruitori istituzionali e privati.

Si sta procedendo poi ad elaborare lo studio di fattibilità di alcuni Progetti Interdipartimentali, fra cui il Progetto Farmaco, Salute e Ambiente, Bioinformatica, Nanotecnologie in Medicina, che presentano ricadute di sicuro interesse per la tutela della salute. Infine, il Dipartimento coordinerà la creazione di alcuni percorsi formativi, nei settori di competenza, sulla base della partecipazione ad azioni di partenariato su fondi competitivi. Tra gli obiettivi del 2007 si segnalano anche:

- la stipula di accordi quadro con Regioni ed Enti locali, alcuni già avviati nel 2006
- l'attivazione di alcune Unità di Ricerca presso Terzi

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Le Ricerche che si svolgono con il coordinamento del Dipartimento hanno importanti ricadute sull'avanzamento della conoscenza e sulle sue implicazioni economiche e sociali in un settore cruciale della società quale quello della salute dei cittadini.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Per la natura intrinseca delle tematiche oggetto degli studi del Dipartimento, le ricadute sugli aspetti sociali singoli e collettivi degli studi affrontati sono di importanza vitale per i benefici che possono apportare alla collettività.



Moduli

Modulo: Unità Organizzativa Centrale del Dipartimento Medicina
Istituto esecutore: Dipartimento Medicina
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Progetti interdipartimentali
Istituto esecutore: Dipartimento Medicina
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: GESTIONE UNITA` DI RICERCA DIPARTIMENTALI PRESSO
TERZI
Istituto esecutore: Dipartimento Medicina
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2008

Pers. tempo ind/det	Funz.+ Invest.	Spese da Fonti Esterne	Spese per Infrastrutt. tecn.-scient a gestione accentrata	Totale	Risorse da esercizi precedenti	Massa Spendibile	Costi figurativi	Spese generali accentrate	Valore Effettivo
1	2	3	4	5=1+2+3+4	6	7=2+3+6	8	9	10=5+6+8+9
356	412	0	0	768	160	572	22	N.D.	950

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
1	4

*equivalente tempo pieno

<i>Unità di personale non di ruolo</i>									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca