

Piano annuale 2007

Medicina

Consiglio Nazionale delle Ricerche





Consiglio Nazionale delle Ricerche

PIANO ANNUALE 2007

Preliminare

Medicina

Elenco dei Progetti:

Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari

Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze

Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia

Applicazione delle nuove conoscenze in immunologia e infettivologia

Verso una tassonomia Clinica Molecolare

Innovazione-integrazione tecnologica in medicina

Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari



**Nuovi protocolli per malattie
cardiopulmonari**



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

Dati generali

Progetto:	Nuovi protocolli per 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. III	Mancini Marcello	liv. I
Angrisano Gennaro	VIII	Imparato Carmela	VII	Storto Giovanni	III
Cioce Salvatore	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

In un gruppo di pazienti con diabete mellito senza storia di cardiopatia ischemica, sarà valutata la riserva di flusso coronarico con metodica tomografica. Pertanto, un gruppo di pazienti con diabete mellito di tipo 2 senza storia di cardiopatia ischemica ed un gruppo di soggetti di controllo saranno sottoposti a SPECT miocardica dopo stress farmacologico con dipiridamolo ed a riposo. In un altro gruppo di pazienti sottoposti ad un test farmacologico dopo infarto del miocardio, sarà confrontata la riproducibilità interpretativa intra ed inter-osservatore dell'ecocardiografia con dobutamina con la tomografia ad emissione di fotone singolo.

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

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 2007

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
147	32	170	0	349	8	210	79	N.D.	436

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	3	0	3

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Cardiopulmonare

Dati generali

Progetto:	Nuovi protocolli per 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

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

Temi

Tematiche di ricerca

La commessa si sviluppa in 4 tematiche principali. 1) Validazione in soggetti sani, sedentari ed allenati, di metodi innovativi per lo studio non invasivo della gettata cardiaca (impedenziometria transtoracica) e dello stato di ossigenazione tissutale (spettroscopia nel vicino-infrarosso) durante lavoro effettuato con le gambe e/o con le braccia. 2) Identificazione di nuovi protocolli diagnostici e riabilitativi per valutare l'impegno metabolico ed il ruolo del sistema cardiopolmonare e della muscolatura scheletrica nel limitare la capacità di compiere lavoro aerobico prolungato in condizioni fisiologiche e patologiche, caratterizzate da ipossia cronica e/o stress ossidativo (ad es. pazienti con scompenso cardiaco, insufficienza respiratoria, mitocondriopatie, sindrome metabolica, ecc). 3) Studio degli adattamenti cardiocircolatori, metabolici e muscolari all'esercizio in individui esposti all'ipossia acuta e cronica ipobarica. 4) Studio del ruolo delle isoforme della mioglobina cardiaca quale riserva o trasportatore di ossigeno e sue capacità di scavenger dell'ossido nitrico e dei radicali liberi.

Stato dell'arte

L'esposizione prolungata all'ipossia provoca nei muscoli scheletrici di nativi del piano alterazioni morfofunzionali con riduzione della capacità ossidativa, non riscontrate nei Tibatani nativi dell'alta quota. Questi hanno significative modificazioni molecolari, in parte trasmissibili geneticamente, favorenti il metabolismo cellulare (Gelfi e Coll., FASEB J, 2004), come l'aumento della glutatione S transferasi, con forte azione antiossidante, e di mioglobina, che, legandosi all'ossido nitrico, può favorire l'attività della citocromo c ossidasi. Queste modificazioni potrebbero avere un ruolo nel più rapido e completo recupero della massima potenza aerobica di tibetani nati a bassa quota e portati a 5050 m (Marconi e Coll., J. Physiol. London, 2004) e nel minor costo della locomozione nei tibetani rispetto a nativi del piano (Marconi e Coll., J. Physiol. London, 2005). Al contrario pazienti ipossiemici a livello del mare (broncopneumopatici cronici) presentano segni di danno ossidativo, con diminuito rendimento metabolico dell'esercizio muscolare. Al momento non è noto se anche i pazienti con scompenso cardiaco vanno incontro a simili alterazioni funzionali della muscolatura.

Azioni

Attività da svolgere

Proseguirà l'attività di ricerca nelle quattro tematiche già identificate. In particolare nel corso del 2007 si dovrà definire il ruolo di fattori centrali (cardiopulmonari) nel limitare la capacità lavorativa di individui sani o cardiopatici scompensati. Proseguiranno gli studi molecolari sulla funzione dei siti attivi delle diverse isoforme di mioglobina umana e valutarne la capacità di scavenger di ossido nitrico e radicali liberi.

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I partecipanti alla commessa hanno esperienze consolidate nel campo degli adeguamenti cardiorespiratori e metabolici all'esercizio in 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. La disponibilità di un laboratorio di proteomica e le



competenze di risonanza magnetica vengono applicate allo studio della funzione della mioglobina, costituendo la base molecolare per l'interpretazione dei risultati ottenuti nell'uomo.

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, in parte già usati in precedenti pubblicazioni. In particolare lo studio combinato di consumo di ossigeno e gettata cardiaca, nota la concentrazione emoglobinica e la saturazione arteriosa, consentirà di valutare separatamente il 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. Queste indagini saranno eseguite in condizioni ambientali ed in soggetti diversi, allo scopo di correlare la funzione muscolare alle variazioni di ipossia. Gli studi biochimici sulle caratteristiche di legame della mioglobina aiuteranno a comprendere il ruolo metabolico delle diverse isoforme umane della stessa.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

1) IBFM: Laboratorio di proteomica (Prof.ssa Gelfi);

2) Dip. Di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università Statale Milano (Prof. Cerretelli, Prof. Grassi, Dr.ssa Gussoni); Università Vita e Salute, Milano (Prof. Maseri); Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma (Prof. Zeppilli); Fondazione Don C. Gnocchi (Dr. Ferratini); Istituto Nazionale della Montagna; Comitato Ev-K2-CNR; Royal Nepali Academy of Science and Technologies; Aziende partner: SensorMedics, Italia; Remco, Italia, Eppendorf, Italia; ISMAC: Laboratorio di Risonanza Magnetica.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

Determinare: a) la capacità di compiere lavoro in ipossia cronica normobarica e ipobarica; b) le risposte cardiovascolari, respiratorie e metaboliche all'esercizio sottomassimale a carico costante effettuato con le gambe e/o le braccia; c) la prestazione cardiaca e muscolare 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. L'ipossia ipobarica (alta quota) può essere considerata un valido modello per la comprensione di fenomeni caratterizzati a livello del mare da ipossia (ipossica, ischemica, anemica) e da conseguente stress ossidativo. Da questo punto di vista, anche l'invecchiamento fisiologico può presentare delle analogie. In prospettiva, l'analisi funzionale mediante PET potrebbe essere utilizzata per la comprensione dei meccanismi molecolari sottostanti le alterazioni metaboliche identificate. Verificare l'ipotesi che la mioglobina umana, per le sue caratteristiche di scavenger di NO e radicali liberi, possa migliorare il rendimento della fosforilazione ossidativa e quindi il rendimento dell'esercizio aerobico

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La valutazione del dispendio energetico e particolarmente dell'impegno metabolico cardiaco, nonché della funzione muscolare, sono alla base dei programmi di riabilitazione volti a migliorare la capacità lavorativa di pazienti affetti da ipossia tissutale (cardiopatici, pneumopatici).

L'identificazione dell'efficienza metabolica durante un test sottomassimale standardizzato potrebbe rappresentare un nuovo metodo di valutazione pre- e post-programmi di riabilitazione, facile da eseguire



senza eccessivi rischi cardiovascolari. Inoltre, esso potrebbe rivelarsi utile nel monitoraggio di trattamenti terapeutici farmacologici o antiossidanti.

Moduli

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

Risorse commessa 2007

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	46	0	0	220	0	46	31	N.D.	251

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	1	0	0	0	4	0	0	3	8

<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



Attività clinica di istituto

Dati generali

Progetto:	Nuovi protocolli per 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:	ANDREA BIAGINI

Elenco dei partecipanti



Piano annuale 2007
Progetto 1 - Commesse

Amoretti Francesca	liv. III	Ferdeghini Ezio Maria	liv. II	Pasanisi Emilio Maria	liv. III
Andreassi Mariagrazia	III	Ferrarini Matteo	III	Giovanni	
Antonelli Lucia	VI	Ferri Daniele	VI	Passera Mirko	VIII
Antongiovanni Sergio	IV	Ficelli Fabio	VIII	Paterni Marco	V
Aquaro Giovanni Donato	III	Fiori Cristina	VI	Pelosi Gualtiero	III
Attisani Barbara	IX	Formichi Bruno	III	Petersen Christina	III
Baldacci Silvia	III	Fornai Edo	IV	Petri Chiara	VIII
Banti Daniela	VIII	Fornai Elia	VIII	Petroni Debora	III
Barberini Elena	VIII	Franceschi Chiara	VIII	Picano Eugenio	I
Barilla' Pietro	IX	Gabutti Alessandra	III	Pierini Anna	III
Barsotti Graziano	VIII	Gadducci Antonella	V	Pingitore Alessandro	III
Bartalini Federico	VIII	Gallo Giuseppe	VIII	Pisani Francesco	VIII
Bartalini Riccardo	VI	Garibaldi Gabriele	VIII	Pisani Luca	VIII
Battaglia Debora	VI	Gemignani Vincenzo	III	Pisani Paolo	IV
Battaglia Fabio	VIII	Genova Alberto	III	Pisani Patrizia	II
Bauleo Carolina	III	Ghione Sergio	I	Poli Michela	III
Begliomini Enrico	IV	Gianetti Jacopo	III	Pollastrì Alberto	V
Benassi Antonio	I	Giannessi Daniela	II	Porciello Cecilia	VI
Bensi Marco	VII	Gioffre' Fabio	VI	Positano Vincenzo	III
Bensi Sandro	VII	Grazzini Laura	IX	Pratali Lorenza	III
Bettini Brunello	VIII	Grossi Daniela	V	Prediletto Renato	II
Biagini Andrea	I	Iervasi Giorgio	II	Prontera Concetta	III
Bonaguidi Francesco	III	Keilberg Petra	VI	Puccianti Daniela	VIII
Bonaguidi Franco	IV	Kusch Annette	VI	Pugliese Scipione	VIII
Bonora Danilo	VIII	La Polla Salvatore	VIII	Puntoni Roberto	IV
Bosi Loretta	IV	Landi Patrizia	VIII	Quaratesi D'Achiardi	V
Bottoni Antonio	III	Lazzerini Cristina	V	Ginevra	
Bramanti Francesca	VI	Lenzi Silvia	II	Quinones Galvan Alfredo	III
Brandi Irene	IX	Lombardo Francesco	III	Raciti Mauro	V
Brizzi Sara	VIII	Macri Marilena	VI	Ravani Marcello	III
Buchignani Vanessa	VIII	Magnozzi Doretta	VIII	Ricci Ivana	VIII
Burchielli Silvia	III	Maltinti Maristella	VI	Rizza Antonio	III
Campani Emanuela	VIII	Mammini Chiara	III	Rocca Massimo	VII
Carli Cristina	VIII	Manca Lidia	IV	Roggero Sabrina	VIII
Carpeggiani Clara	II	Manfredi Maurizio	VIII	Romboli Daniela	VI
Catalano Sonia	VIII	Mangione Maurizio	III	Rovai Daniele	I
Catapano Giosue' Angelo	III	Marcheschi Paolo	III	Rovini Manuela	VI
Ceccarelli Franca Maria	VI	Marchetti Sabrina	VIII	Sabatino Laura	III
Cecchi Antonella	VIII	Marinaro Irene	VIII	Salvadori Piero	II
Cheli Michele	VI	Marraccini Paolo	II	Santarelli Maria Filomena	II
Chiacchio Serena	III	Marzullo Paolo	II	Sbrana Silverio	III
Ciardelli Enrico	VIII	Mazza Laura	VIII	Scarlattini Maria	IV
Ciardetti Marco	III	Mazzarisi Alessandro	V	Schlueter Mathis Christian	III
Ciregia Alessio	VIII	Mazzei Maria Giovanna	III	Serani Sabrina	VI
Citti Ilaria	VIII	Menichetti Luca	III	Serasini Luca	VIII
Colombo Maria Giovanna	III	Mercuri Antonella	III	Sicari Rosa	III
Conte Raffaele	III	Mezzasalma Lorena	V	Simonelli Sandro	VIII
D'Aragona Tagliavia Irene	VI	Micheletti Fabio	VII	Sorace Oreste	V
D'Auria Lucio	VI	Moccia Fabrizio	VIII	Startari Umberto	III
Dalmiani Stefano	III	Monti Simonetta	III	Storti Simona	III
De Nes Damiano Maurizio	VI	Morales Maria Aurora	III	Taddei Maria Chiara	VIII
Deiana Mariolina	VI	Moretti Lisa	VII	Torre Marco	III
Del Lupo Gustavo	III	Nassi Guido	V	Traina Vincenza	VIII
Del Seppia Cristina	III	Negrini Paola	III	Trivella Maria Giovanna	II
Dello Buono Felice	VIII	Niccolini Antonella	VIII	Turchi Stefano	VI
Di Cecco Pietro	VI	Panchetti Luca	III	Vaghetti Marco	III
Di Ricco Giorgio	III	Pannia Antonio	VIII	Vaira Riccardo	VI
Djukic Goran	VI	Papa Angela	III	Veneri Lucia	III
Donato Luigi	DIRE	Pardini Federico	VIII	Volpi Samira	VIII
Donnini Elisabetta	VI	Pardini Silvia	VIII	Zanini Alessandro	VIII
Eufrate Gianna Lisa	VIII			Zirilli Ottavio	II
				Zucchelli Giancarlo	I

Tem

Tematiche di ricerca

Le tematiche della presente ricerca sono rivolte specialmente nello sviluppare e applicare protocolli integrati di prevenzione, diagnosi, trattamento, prognosi e follow-up delle principali malattie dell'apparato



cardiopulmonare (malattia aterosclerotica ischemica, scompenso cardiaco, cardiomiopatia primitiva e secondaria, cardiopatie congenite, ipertensione arteriosa sistemica e polmonare, broncopneumopatie ostruttive). I protocolli diagnostici impiegati includono la diagnostica fisiologica invasiva e non, la medicina di laboratorio, dalla biochimica alla genomica, e le tecniche di immagine multimodale. I protocolli terapeutici includono, oltre alla terapia farmacologica, le tecnologie interventistiche percutanee e la cardiochirurgia del bambino e dell'adulto, le terapie fisiche e l'utilizzo di dispositivi impiantabili di assistenza cardiaca.

Stato dell'arte

La diagnostica e la terapia delle malattie cardiopulmonari è un settore in continua evoluzione. Nel settore delle cardiopatie congenite da notare: il progressivo incremento delle tecniche di correzione per interventistica percutanea, la cardiochirurgia delle cardiopatie congenite nell'adulto, la riduzione della mortalità in cardiochirurgia perinatale. Nella patologia cardiaca dell'adulto: il progressivo incremento di casi con scompenso cardiaco, l'incremento della terapia interventistica percutanea, l'incremento della cardiochirurgia delle valvulopatie con interessanti prospettive nelle tecniche meno invasive, le numerose innovazioni nel trattamento dello scompenso, dalle nuove terapie farmacologiche alle tecniche interventistiche e chirurgiche, dalla risincronizzazione ventricolare ai dispositivi impiantabili di assistenza meccanica (cosiddetto cuore artificiale). Nella patologia polmonare tra le più significative linee di tendenza principali sono da segnalare: le nuove prospettive della chirurgia tracheobronchiale pediatrica, i nuovi approcci al trattamento dell'ipertensione polmonare, le prospettive dell'ossigenoterapia domiciliare nelle broncopneumopatie croniche.

Azioni

Attività da svolgere

Continuazione delle azioni previste nel piano generale; in particolare: 1. ottimizzazione della diagnostica per immagini e funzionale con valorizzazione delle tecniche non ionizzanti, 2. terapia medica personalizzata nello scompenso cardiaco considerando anche il quadro neuroendocrino, il sistema muscolare periferico, il quadro psicologico del singolo paziente, 3. terapia interventistica e chirurgica dello scompenso, dalla risincronizzazione ventricolare all'uso di VAD esterni o interni, 4. terapia interventistica della sindrome coronarica acuta, della patologia aneurismatica dell'aorta, riduzione della restenosi precoce nella PTCA, 5. utilizzo di tecniche mininvasive nella riparazione di patologie valvolari e nel by-pass aorto-coronarico, 6. terapia interventistica per patologie congenite dell'età adulta (GUCH), 7. correzione chirurgica della patologia tracheo bronchiale pediatrica, 8. nuovi sistemi per l'erogazione controllata e personalizzata anche a domicilio di broncodilatatori (NO) e di O₂ terapia in pazienti con BPCO.

Punti critici e azioni da svolgere

L'attività clinica dell'Istituto è destinata ad essere trasferita alla Fondazione Toscana Gabriele Monasterio per la ricerca medica e di sanità pubblica, fondazione partecipata tra il CNR e la Regione Toscana che risulteranno essere i soci fondatori. La costituzione di tale Fondazione deve essere perfezionata in alcuni suoi punti tecnici non di particolare rilevanza, essendo lo statuto ormai passato al vaglio con esito positivo sia del CNR che della Regione Toscana, che degli organi vigilanti (Ministero della Ricerca, Ministero del Tesoro, che delle O.O.S.S. di categoria). Si prevede tale trasferimento possa sicuramente avvenire entro il primo semestre del 2007.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I partecipanti alla presente commessa possiedono competenze in campi specifici e tra loro complementari. Quali ad esempio competenze, sia in ambito neonatale, pediatrico che adulto, nel campo della diagnostica e trattamento medico delle patologie descritte; competenze nella correzione percutanea di patologie congenite ed acquisite con tecniche di cardiologia interventistica; competenze nella correzione cardiochirurgica di patologie congenite ed acquisite; nel trattamento anestesilogico ed intensivista nelle fasi pre- e post-cardiochirurgiche. Particolare importanza è data proprio dalla multidisciplinarietà delle competenze che ciascun partecipante possiede, dalle tecniche di ingegneria molecolare a quelle più propriamente cliniche in ambiti diversi e complementari.

Strumentazione

Sono a disposizione della commessa strumentazioni avanzate nel campo della diagnostica per immagini (Pet/Tac, MRI, sale angiografiche); nel campo della terapia intensiva cardiochirurgica (sale operatorie completamente attrezzate per cardiochirurgia, terapia intensiva pediatrica ed adulta) oltre alla normale strumentazione per la diagnostica in culla (ecografi, spirometri, gamma camere, sale per test da stress, laboratori per analisi chimico-cliniche ed immunometriche).



Tecniche di indagine

La presenza della strumentazione sommariamente descritta unita alle diverse competenze presenti, oltre a quelle di più stretto carattere medico, quali la presenza di ingegneri, fisici, matematici ed informatici, ha permesso di sviluppare tecniche di immagine particolarmente avanzate nel campo delle indagini morfo-funzionali ottenute con PET/TAC e con MRI, permettendo di sviluppare protocolli specifici per singole patologie.

Tecnologie

L'utilizzo di tecniche particolari di ricostruzioni tridimensionali di particolari strutture ed apparati (ad esempio laorta) ha permesso tramite modelli matematici di individuare le tecniche di intervento più appropriato per singole patologie.

Collaborazioni (partner e committenti)

Servizio Sanitario Nazionale, Aziende Ospedaliere e Sanitarie della Regione Toscana, Industrie Farmaceutiche e biomediche, Università di Pisa e Scuola Superiore Sant'Anna

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

L'incremento dell'attività clinica comporterà un lieve aumento delle entrate, ma queste andranno a confluire nella Fondazione Gabriele Monasterio. Si prevede di poter incrementare le entrate per la ricerca medica attingendo da fondi preordinati ad hoc da parte del Servizio Sanitario Regionale e Nazionale, anche se al momento non è possibile fornirne una quantizzazione.

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo generale è quello di produrre protocolli efficaci per la diagnosi, il trattamento e la prognosi delle patologie cardiopolmonari sia nella fase acuta che cronica.

Risultati attesi nell'anno

I risultati derivanti dalla attività clinica, come abbiamo precedentemente precisato, saranno conferiti alla costituenda Fondazione Gabriele Monasterio. Dovrà essere scorporata la parte riguardante la ricerca che allo stato attuale non è facilmente quantizzabile in termini di risultati.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Industrie farmaceutiche e biomediche in generale

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Miglioramento della sopravvivenza di fronte all'insorgenza dell'evento acuto e riduzione delle complicanze e comorbidità. Miglioramento della qualità di vita con minore impiego di risorse pubbliche ad esso destinate.

Moduli

Modulo: Attività clinica di istituto
Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
2.210	769	9.819	0	12.798	0	10.588	2.216	N.D.	15.014

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
21	48

*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



Ricerca Cardiopolmonare

Dati generali

Progetto:	Nuovi protocolli per 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

Amoretti Francesca	liv. III	Eufrate Gianna Lisa	liv. VIII	Morales Maria Aurora	liv. III
Antonelli Lucia	VI	Ferrari Gianfranco	II	Moretti Lisa	VII
Attisani Barbara	IX	Ferrarini Matteo	III	Nassi Guido	V
Barilla' Pietro	IX	Ferri Daniele	VI	Negrini Paola	III
Bartalini Federico	VIII	Ficelli Fabio	VIII	Panchetti Luca	III
Bartalini Riccardo	VI	Fiori Cristina	VI	Pannia Antonio	VIII
Battaglia Fabio	VIII	Formichi Bruno	III	Pardini Federico	VIII
Bauleo Carolina	III	Fornai Edo	IV	Parodi Oberdan	I
Begliomini Enrico	IV	Fornai Elia	VIII	Parolini Marina	VIII
Bensi Marco	VII	Franceschi Chiara	VIII	Petri Chiara	VIII
Bensi Sandro	VII	Gabutti Alessandra	III	Pisani Francesco	VIII
Bettini Brunello	VIII	Gadducci Antonella	V	Pitino Annalisa	III
Biagini Andrea	I	Garibaldi Gabriele	VIII	Pollastra Alberto	V
Bonaguidi Francesco	III	Genova Alberto	III	Porciello Cecilia	VI
Bonaguidi Franco	IV	Ghio Marina	VIII	Prediletto Renato	II
Bosi Loretta	IV	Ghione Sergio	I	Pugliese Scipione	VIII
Bottoni Antonio	III	Gianetti Jacopo	III	Quaratesi D'Achiardi	V
Bramanti Francesca	VI	Gianicolo Emilio Antonio	III	Ginevra	
Brandi Irene	IX	Luca		Ravani Marcello	III
Brizzi Sara	VIII	Gioffre' Fabio	VI	Recchia Virginia	III
Carli Cristina	VIII	Gori Mercedes	III	Ricci Ivana	VIII
Carpeggiani Clara	II	Grazzini Laura	IX	Rizza Antonio	III
Casciaro Ernesto	III	Iervasi Giorgio	II	Rocca Massimo	VII
Casciaro Sergio	III	Kusch Annette	VI	Romboli Daniela	VI
Catapano Giosue' Angelo	III	La Polla Salvatore	VIII	Rovai Daniele	I
Cheli Michele	VI	Lazzerini Cristina	V	Rovini Manuela	VI
Chiacchio Serena	III	Lenzi Silvia	II	Sabina Saverio	III
Ciardelli Enrico	VIII	Leo Carlo Giacomo	III	Sbenaglia Enzo Antonio	V
Ciardetti Marco	III	Lombardo Francesco	III	Sbrana Silverio	III
Citti Ilaria	VIII	Macri' Marilena	VI	Schlueter Mathis Christian	III
D'Aragona Tagliavia Irene	VI	Mammìni Chiara	III	Serani Sabrina	VI
D'Auria Lucio	VI	Manca Lidia	IV	Simonelli Sandro	VIII
De Lazzari Claudio	III	Manfredi Maurizio	VIII	Solombrino Dario	VII
Deiana Mariolina	VI	Marraccini Paolo	II	Spagnolo Elisabetta	VIII
Del Lupo Gustavo	III	Marzullo Paolo	II	Startari Umberto	III
Del Seppia Cristina	III	Massaro Marika	III	Torre Marco	III
Dello Buono Felice	VIII	Mazza Laura	VIII	Vaghetti Marco	III
Di Ricco Giorgio	III	Mazzei Maria Giovanna	III	Vaira Riccardo	VI
Dipaola Lucia	III	Mezzasalma Lorena	V	Volpi Samira	VIII
Donato Luigi	DIRE	Micheletti Fabio	VII	Zanini Alessandro	VIII
Donnini Elisabetta	VI	Moccia Fabrizio	VIII	Zirilli Ottavio	II
		Monti Simonetta	III	Zizza Antonella	III

Temi

Tematiche di ricerca

Tematiche di ricerca della Commessa sono: Malattie Cardiovascolari, Malattie Polmonari e Malattie Metaboliche di interesse cardiovascolare. Per ciascuna, la ricerca ripercorre lo schema seguente: definizione di uno specifico problema clinico, incluse le sue caratteristiche epidemiologiche, studio delle necessità di innovazione in campo fisiopatologico e/o diagnostico e/o terapeutico e/o preventivo. Sul piano della fisiopatologia, utilizzando sia modelli clinici che sperimentali, i meccanismi di malattia vengono studiati nelle loro componenti molecolari, anatomiche e funzionali. Sul piano diagnostico la ricerca si estende all'identificazione di nuovi marker di malattia e alla messa a punto di nuove metodologie che sfruttino le



nuove conoscenze fisiopatologiche e/o l'impiego di nuove tecnologie. Infine, la ricerca di nuovi indici prognostici si sviluppa attingendo alla forte struttura organizzativa di IFC in termini di 'basi di dati' relative ai pazienti afferenti alle strutture assistenziali dell'Istituto e al loro follow-up sistematico. Il processo si completa nella dimensione epidemiologica e nella valutazione costo/beneficio della soluzione proposta.

Stato dell'arte

Le malattie cardiopolmonari rappresentano la patologia più frequente dei paesi avanzati. La ricerca degli ultimi decenni ha chiaramente individuato per queste malattie 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 specifiche conoscenze 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 prima totalmente precluse. D'altra parte, anche la medicina clinica, dopo un percorso di frammentazione in aree sempre più specialistiche, è oggi forzata alla ricomposizione dalla necessità di ricondurre alla clinica quei processi di controllo e d'integrazione scaturiti dalla ricerca di base.

Azioni

Attività da svolgere

Microcircolo: Studio europeo a direzione IFC sulla prevalenza relativa di malattia del micro e macrocircolo coronarico in soggetti a rischio intermedio con TAC-PET. Scopenso: Valore prognostico del dosaggio dei peptidi natiuretici in varie patologie. Criteri previsionali di refrattarietà alla terapia risincronizzante. Fattori di rischio: Ruolo del grasso ectopico nello sviluppo di malattie cardiovascolari. Gamma GT e infiammazione; significato clinico delle isoforme dell'enzima, identificate con metodo originale, ed effetto della terapia farmacologica sulle varie frazioni. Lipoproteina(a) come indicatore di rischio cardiovascolare. Risposta immune agli incrementi di colesterolo in modelli ex-vivo. Marker genetici e proteomici di cardiopatia ischemica (Progetto FIRB-GENOCOR). Malattie Polmonari: Prosecuzione degli studi in corso. Malattie Metaboliche: Controllo glicemico nel paziente con eventi cardiovascolari acuti (progetto ITACAS). Coltivazione di adipociti umani per lo studio della sensibilità alla stimolazione 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

L'analisi delle attività per il 2006 della Commessa ha comportato la revisione critica dei singoli progetti e dei criteri di afferenza alla Commessa. Si è riconosciuto come criterio generale di afferenza quello di 'ricerca clinica finalizzata allo studio dei grandi sistemi di controllo dell'omeostasi cardiorespiratoria', nell'ambito di patologie di grande impatto sociale e con un approccio eminentemente meccanicistico che tuttavia non trascuri la valenza applicativa dell'obiettivo ultimo. Sulla base di questo criterio sono stati enucleati dalla Commessa alcuni progetti centrati su metodologie o tematiche ultra specialistiche o che investono problematiche più settoriali. Il riordino interessa progetti relativi alla diagnostica Ecografica (nuova Commessa Echolab) e di Risonanza Magnetica (nuova Commessa cardioMRI) e alla Medicina Sperimentale su medi e grandi animali (nuova Commessa UCCSper). E' ritenuta critica e inderogabile l'immissione nei progetti di giovani 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 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 molto diverse. Oltre a quelle mediche sono infatti disponibili in IFC competenze biologiche, informatiche, ingegneristiche, chimiche, fisiche, matematiche. La lunga e collaudata collaborazione tra ricercatori di diversa estrazione garantisce alla ricerca clinica l'originalità dell'approccio e la possibilità di muoversi agevolmente in ambito sperimentale e biologico così come in quello modellistico e tecnologico.

Strumentazione

La strumentazione a disposizione dei progetti che fanno capo alla Commessa è copiosa e differenziata. 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, MDT, PET-TAC). A questa strumentazione va aggiunta quella propria dei laboratori di chimica clinica e di biologia, inclusi i laboratori di genetica e quello, ultimo nato, di proteomica, e i laboratori



sperimentali. Va infine ricordata la strumentazione di tipo informatico, da un lato essenziale per l'analisi e l'elaborazione di segnali ed immagini, dall'altro preziosa nella 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 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 di pertinenza (Attività clinica di Istituto). Lo stesso dicasi per quelle che fanno capo alla ricerca di base (Tassonomia clinica molecolare) e quelle informatiche (Tecnologie biomediche).

Collaborazioni (partner e committenti)

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

Dipartimento dell'area critica, Università di Firenze

Ospedale S. Maria Nuova, Firenze

Università Cattolica, Roma.

Istituto per Ricerche di Dinamica dei Sistemi e di Bioingegneria, C N R, Padova.

Istituto di Anatomia, Università di Ancona.

Istituto Auxologico Italiano

Fondazione Monzino, Milano

Ospedale Polichirurgico- UO Scompenso, Piacenza

Libera Università 'Vita Salute S.Raffaele' MILANO

DiaSorin SpA, Saluggia (VC), Italy

CNR Istituto Tecnologie Biomediche

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 PRIN e FIRB. Partecipazione al bando FP/7 della Comunità Europea - Health 2007 -Cardiovascular disease- first call.

Finalità

Obiettivi

Ricerca di nuovi approcci alla diagnosi, al trattamento e alla prevenzione delle malattie cardiopolmonari, principalmente 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 clinico e preventivo. In particolare l'attenzione si concentra sulla fisiopatologia della microcircolazione e dei grandi sistemi di controllo dell'omeostasi corporea (neuro-endocrino, dell'infiammazione, immunitario, metabolico) e sul loro ruolo nella genesi e nella progressione di malattia. Tra gli obiettivi che sottendono l'intera commessa c'è quello di delucidare i meccanismi cellulari e subcellulari che legano i fattori di rischio ambientali e biologici alla malattia sub-clinica e clinica e auspicabilmente di individuare nuovi biomarker di rischio e/o di malattia. In questo ambito, particolare enfasi viene data agli studi sulle 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.

Risultati attesi nell'anno

Si prevede che i singoli progetti raggiungano nel 2007 gli obiettivi secondo le specifiche indicate sopra. 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 europeo 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 il sistema infiammatorio e immunitario come via al danno vascolare. Originali sono i contributi dello studio del ruolo degli ormoni tiroidei nella patologia cardiovascolare, mediato dagli effetti di questi sul sistema centrale ed autonomico.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

I risultati del progetto sono di interesse sia dell'industria farmaceutica che di quella biomedica. La prima è particolarmente interessata nei meccanismi di malattia, nei risultati a breve e a lungo termine del trattamento medico e chirurgico, nelle dimensioni epidemiologiche e nell'evoluzione dei processi morbosi oggetto della ricerca afferente alla Commessa. La seconda trova in IFC l'ambiente idoneo alla messa a punto e alla verifica nel campo di nuove tecnologie di indagine. I lunghi e proficui rapporti intrattenuti da IFC con l'industria nazionale e internazionale sottolineano la vocazione applicativa della ricerca promossa da IFC.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La natura delle patologie di interesse dei progetti di ricerca che afferiscono alla Commessa e l'ampio impatto sociale delle stesse rappresentano di per sé il presupposto per una risposta operativa alla domanda di salute che proviene dal singolo e dalla collettività.

Moduli

Modulo: Ricerca Cardiopolmonare
Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
1.842	0	38	0	1.880	0	38	410	N.D.	2.290

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
24	39

*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



Biologia e Fisiopatologia Neuromuscolare

Dati generali

Progetto:	Nuovi protocolli per 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

Generazione di topi con knockout inducibile di Akt/PKB nel muscolo scheletrico o cardiaco.

Analisi molecolare dei topi con knockout del gene Pitx2 nel miocardio, identificazione di geni target; studi di suscettibilità nei topi eterozigoti alle malattie cardiache.

Utilizzazione di cellule staminali mesenchimali umane da liquido amniotico e midollo osseo in modelli di lesione da ischemia/riperfusion e occlusione permanente in ratti immunocompetenti ed immunodeficienti per valutarne la tolleranza immunitaria e la capacità di transdifferenziazione verso i lignaggi cellulari di tipo cardiovascolare.

Protocolli terapeutici di riabilitazione e farmacologici in pazienti con paralisi spastica e con scompenso cardiaco.

Messa a punto di metodiche di frazionamento subcellulare e di microscopia di tessuti cerebrali. Analisi di linkage cumulativa di famiglie con epilessia temporale.

Selezione di inibitori del proteasoma per trattamento distrofie muscolari.

Induzione di Grp94 mediante trattamenti farmacologici e studio delle interazioni tra Grp94 e SERCA.

Punti critici e azioni da svolgere

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)

Iniziative 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

Modificazione del fenotipo distrofico indotta da Akt/PKB nel muscolo scheletrico.

Dimostrazione del ruolo del gene Pitx2 nella morfogenesi cardiaca.

Verifica della risposta immunitaria a cellule staminali mesenchimali umane da liquido amniotico e midollo osseo trapiantate dopo danno ischemico al cuore.

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

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

Risultati di uno studio di 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 interazioni tra Grp94 e SERCA.

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 2007

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
492	40	60	0	592	77	177	73	N.D.	742

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
6	4	3	1	0	0	0	0	1	15

<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



DIAGNOSTICA FUNZIONALE E TRATTAMENTO DI ALTERAZIONI CARDIORESPIRATORIE RILEVABILI IN VEGLIA E DURANTE IL SONNO

Dati generali

Progetto:	Nuovi protocolli per 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

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

Temi

Tematiche di ricerca

Rapporti tra effetti dell'esercizio fisico, dell'ipossiemia cronica e dell'ipossiemia intermittente notturna con l'insorgenza di processi infiammatori nelle vie aeree e con meccanismi di adattamento dell'attività del midollo osseo: diversi aspetti relativi a queste tematiche saranno esaminati su soggetti normali (atleti, soggetti sani ad elevata altitudine), su pazienti con malattie respiratorie che comportino ipossiemia cronica (broncopneumopatia cronica ostruttiva) o intermittente (sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno), ed in modelli animali (ratto).

Conseguenze cardiovascolari e metaboliche a lungo termine di una patologia (sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno) che comporta ipossiemia intermittente notturna; studio dell'efficacia della terapia ventilatoria (ventilazione a pressione positiva continua, CPAP) applicata con diverse modalità.

Stato dell'arte

Negli atleti sani, l'esercizio aumenta il rilascio di progenitori emopoietici ed endoteliali e riduce la suscettibilità a sviluppare infiammazione delle vie aeree. In questo contesto, l'ipossia potrebbe intervenire nella modulazione dell'infiammazione e delle risposte del muscolo e del midollo osseo. Mancano studi sugli aspetti biologici dell'esercizio e dell'allenamento in pazienti con malattie respiratorie, ma dati sperimentali indicano che l'allenamento esercita effetti benefici anche in presenza di malattie respiratorie.

La sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS) ha una prevalenza del 2-4% negli adulti, peggiora la qualità di vita, è spesso associata alla sindrome metabolica, causa alterazioni di tipo infiammatorio ed ormonale, ed aumenta la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Se non trattata, aumenta i costi socio-sanitari per l'alta frequenza di incidenti sul lavoro e sulla strada e l'aumentata richiesta di prestazioni mediche. La terapia ventilatoria con CPAP è efficace, ma vengono proposte sempre nuove modalità per la sua applicazione la cui efficacia non è ben nota. Mancano ampie casistiche europee sugli effetti a lungo termine dell'OSAS trattata e non.

Azioni

Attività da svolgere

Veleglia. Si completerà l'analisi dei progenitori circolanti dopo sforzo di endurance e massimale in maratonef amatoriali. Si analizzeranno i preparati istologici di polmone e vie aeree ottenuti in ratti allenati secondo due differenti modalità (potenza ed endurance). Sarà iniziato lo studio della proteomica dei surnatanti di espettorato indotto ottenuti in atleti. La composizione cellulare dell'espettorato indotto ed i markers sistemici e locali di infiammazione saranno studiati in pazienti con BPCO prima e dopo riabilitazione. Si completerà la raccolta dei dati per il progetto Piramide 2006, con gli esperimenti programmati a livello del mare.

Sonno. Si concluderanno gli studi nell'OSAS sui reticolociti e sulle equazioni predittive del livello terapeutico di pressione positiva continua (CPAP). Si inizierà uno studio per la verifica dei benefici a medio termine della CPAP a livello fisso e a livello variabile sullo stato di attivazione simpatica e sulla pressione arteriosa in pazienti con OSAS. Si parteciperà alla raccolta di dati epidemiologici nell'ambito della rete Europea 'COST B26', per lo studio dei rapporti tra disturbi respiratori nel sonno e patologie cardiovascolari.



Punti critici e azioni da svolgere

Lo studio delle cellule delle vie aeree in rapporto all'esercizio e allenamento sarà esteso a pazienti con BPCO da sottoporre a riabilitazione, mentre risultati innovativi potranno scaturire dalla proteomica dell'espettorato indotto. L'Istituto ha una posizione di leadership in questa ricerca, e trarrà beneficio dal trasferimento del laboratorio di ergospirometria presso l'Ospedale Cervello che risolve problemi logistici e di sicurezza.

E' stata progettata una ricerca per valutare, in pazienti con BPCO, il profilo di sicurezza della somministrazione di fattori di crescita per la mobilitazione dei progenitori e per lo studio di eventuali associate variazioni della performance muscolare. Tuttavia, un tale studio richiede fondi al momento insufficienti, motivo per cui si stanno avviando contatti con una ditta farmaceutica che possa finanziarlo.

Per quanto riguarda la ricerca sull'OSAS, la partecipazione attiva dell'Istituto alla rete COST B26 è essenziale sia per la produzione di risultati epidemiologici significativi, sia per la partecipazione al Framework Program 7 a livello Europeo al fine di reperire i fondi necessari per l'esecuzione della ricerca.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Il gruppo di lavoro si avvale di competenze multidisciplinari in ambito di fisiopatologia respiratoria, medicina dello sport e fisiologia, neurologia, ed attività clinico-laboratoristica. La commessa è infatti svolta in collaborazione da diversi laboratori (immunopatologia polmonare, laboratorio del sonno, ergospirometria, biochimica, ematologia). Per quanto riguarda la ricerca sulle cellule delle vie aeree ed i progenitori circolanti in rapporto all'esercizio fisico ed all'allenamento, il gruppo di lavoro è tra i pochi nel mondo che si occupano di quest'ambito di ricerca. La disponibilità di un laboratorio di proteomica nell'Istituto apre la prospettiva di aprire un nuovo campo di indagine riguardante la biologia delle cellule dell'espettorato indotto, estendendo la ricerca dai soggetti sani e atleti ai pazienti con malattie respiratorie.

Strumentazione

Attrezzatura per ergospirometria.

Congelatori, bilance analitiche, centrifughe, lettore ELISA, microscopio ottico e analizzatore di immagini.

Sistemi computerizzati per registrazioni polisinnografiche.

Holter pressorio.

Ventilatori per pressione positiva continua (CPAP) a regolazione manuale ed automatica.

Tecniche di indagine

Test da sforzo

Test ELISA

Tecniche di immunoistochimica

Citofluorimetria

Proteomica

Esami polisinnografici

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

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

Dipartimento di Medicina Sperimentale (DIMES), Università di Palermo.

Laboratorio di Oncologia Medica (Direttore: Prof. Ugo Testa), Dipartimento di Ematologia, Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Dipartimento di Medicina Clinica, Università La Sapienza, Roma (Prof. Paolo Palange).

Rete Europea COST B26, Cardiovascular risk in the obstructive sleep apnoea syndrome

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

- Contatti con case farmaceutiche per finanziamenti riguardanti i progetti di ricerca che coinvolgono pazienti con BPCO (riabilitazione, progenitori circolanti)

- Utilizzazione del network COST B26 come piattaforma per lo sviluppo di un progetto di ricerca su scala Europea da presentare per ottenere finanziamento dal 7 programma-quadro dell'UE



Finalità

Obiettivi

Valutazione di effetti dell'esercizio fisico sullo sviluppo di processi infiammatori a carico delle vie aeree e sull'attività del midollo osseo.

Valutazione di effetti dell'ipossia cronica o intermittente sull'attività del midollo osseo.

Valutazione del rischio cardiovascolare conseguente alla sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno e di effetti di diverse modalità di applicazione della terapia ventilatoria.

Risultati attesi nell'anno

- Preparazione manoscritti su: a) cellule dell'epettorato indotto in maratone amatoriali in differenti condizioni ambientali; b) progenitori emopoietici ed endoteliali circolanti in maratone alla fine di una maratona e dopo sforzo massimale, con caratterizzazione del rilascio di fattori di crescita/citochine indotto dai diversi tipi di esercizio; c) effetti dell'allenamento sulla broncoreattività in bambini con asma lieve; d) rapporto tra ipossia notturna indotta da apnee ostruttive e maturità dei reticolociti circolanti; e) applicabilità di equazioni predittive per il trattamento ventilatorio delle apnee ostruttive nel sonno.

- Inizio raccolta dati in pazienti con BPCO prima e dopo programma di riabilitazione.

- Completamento raccolta e analisi dati in veglia, post-esercizio e sonno, progetto Piramide 2006.

- Analisi delle cellule delle vie aeree in preparati istologici in ratti dopo allenamento di potenza e di endurance.

- Analisi preliminare di surnatanti di epettorato indotto in atleti per la caratterizzazione delle proteine.

- Inizio raccolta dati su rapporti tra modalità di trattamento ventilatorio delle apnee ostruttive, attivazione simpatica e pressione arterio

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La caratterizzazione della risposta biologica delle cellule delle vie aeree e dei progenitori circolanti emopoietici e midollari all'esercizio fisico e all'allenamento potrà aumentare la nostra comprensione degli effetti della riabilitazione nei pazienti con malattie respiratorie, e potenzialmente suggerire approcci terapeutici innovativi. La sedentarietà della popolazione è attualmente poco efficacemente contrastata, mentre i suoi effetti nocivi aumentano la spesa sanitaria. La migliore conoscenza degli effetti positivi dell'esercizio fisico potrà aiutare a promuovere la cultura della riabilitazione in ambito sanitario, ed in generale la necessità di uno stile di vita attivo nella popolazione generale.

Grazie all'osservazione longitudinale di pazienti con sindrome dell'apnea ostruttiva nel sonno (OSAS) di diversa gravità si potranno approfondire le conoscenze per una migliore selezione dei soggetti da sottoporre a terapia. Con gli studi sulla terapia ventilatoria dell'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 RILEVABILI IN VEGLIA E DURANTE IL SONNO

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

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
321	55	15	85	476	4	74	53	N.D.	533

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
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	1	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



Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze



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

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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	Del Vecchio Walter	liv. III	Prinster Anna	liv. III
Angrisano Gennaro	VIII	Imparato Carmela	VII	Quarantelli Mario	III
Cioce Salvatore	VII	Pappata' Sabina	III	Varrone Andrea	III
De Rosa Alberto	III				

Temi

Tematiche di ricerca

Per il 2007, si prevede il completamento dell'analisi del follow up di uno studio multicentrico su oltre 500 pazienti affetti da sclerosi multipla; l'avvio di un ulteriore studio multicentrico per la valutazione dell'efficacia di un protocollo terapeutico con statine nella terapia della Sclerosi Multipla, nonché il completamento dei programmi di ricerca relativi alla SLA, in particolare per quanto concerne l'analisi dei dati.

Si prevede l'avvio di uno studio di analisi spettroscopica e l'avvio 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 Sclerosi Multipla

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 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

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



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, Neurodiologia 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 2007

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
205	13	95	0	313	25	133	83	N.D.	421

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
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
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	4	1	5

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Basi molecolari malattie di Parkinson

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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:	EMILIO MATTOCCIA

Temi

Tematiche di ricerca

Produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica di nuovi ceppi mutanti costitutivi e condizionali, tessuto- e tempo-specifici, modelli del Parkinsonismo e di altre malattie neurodegenerative ed applicabili in campo farmaceutico e diagnostico. 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 nel contesto delle più avanzate ricerche nazionali internazionali per la produzione e caratterizzazione di nuovi modelli mutanti, applicabili in campo farmaceutico e diagnostico, del Parkinsonismo e di altre malattie neurodegenerative, 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 e multifattoriali umane, senza modificazioni irreversibili del genoma.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Competenze d'eccellenza per:

- produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica di nuovi ceppi mutanti costitutivi e condizionali, tessuto- e tempo-specifici, modelli del Parkinsonismo e di altre malattie neurodegenerative ed applicabili in campo farmaceutico e diagnostico.
- 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

Strumentazione specialistica per:

- produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica di nuovi ceppi mutanti costitutivi e condizionali, tessuto- e tempo-specifici, modelli del Parkinsonismo e di altre malattie neurodegenerative ed applicabili in campo farmaceutico e diagnostico.
- 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.

Tecniche di indagine

Tecniche d'indagine specialistiche per:

- produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica di nuovi ceppi mutanti costitutivi e condizionali, tessuto- e tempo-specifici, modelli del Parkinsonismo e di altre malattie neurodegenerative ed applicabili in campo farmaceutico e diagnostico.
- 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:

-produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica di nuovi ceppi mutanti costitutivi e condizionali, tessuto- e tempo-specifici, modelli del Parkinsonismo e di altre malattie neurodegenerative ed applicabili in campo farmaceutico e diagnostico.

-sviluppo ed applicazione di tecnologie originali (Archaeoexpress) 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)

Collab. con Istituzioni internazionali partecipanti ai Networks of Excellence del 5o e 6o Programma Quadro UE in corso di svolgimento 'EUMORPHIA' e 'MUGEN', tra cui: EMBL, MRC, CNRS, IGBMC-Univ. Strasburgo, Univ. Colonia, Ist. Pasteur-Atene, etc.

Collab. con Istituzioni internazionali partecipanti a nuovi Networks of Excellence del 6o Programma Quadro UE in corso di negoziazione (avviati nel 2006) 'EUCOMM' e 'EURASNET', tra cui: GSF, EMBL, MRC, IGBMC-Univ. Strasburgo, Univ. Edimburgo, Max Planck Gesellschaft, Univ. Cambridge, ICGB, etc.

La Commissione Europea e' la committente di contratti di ricerca dei suddetti Networks of Excellence del 5o e 6o Programma Quadro UE.

Collab. con Istituzioni partecipanti a vari Progetti Negoziati FIRB e FIRB-Internazionalizzazione, tra cui il progetto negoz. 'MousePHD', ed il progetto Internaz.-G. Armenise Harvard Found. 2005 'Approcci integrati di 'gene-targeting', coordinati da questo Istituto.

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

Produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica di nuovi ceppi mutanti modelli del Parkinsonismo e di altre malattie neurodegenerative ed applicabili in studi in vitro ed in vivo in campo farmaceutico e diagnostico. 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. Sviluppo e applicazione delle competenze d'eccellenza nei campi della produzione e analisi genotipica e fenotipica di nuovi ceppi mutanti e dell'isolamento e caratterizzazione strutturale e funzionale di endoribonucleasi in grado di produrre specificamente il processamento in vitro ed in vivo di RNA di geni bersaglio.

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

I nuovi ceppi mutanti modelli del Parkinsonismo e di altre malattie neurodegenerative potranno essere applicati nello sviluppo di nuovi farmaci anti-Parkinsonismo, nuove sonde diagnostiche e nuovi farmaci neuroprotettori. Le nuove tecnologie 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 vitro ed in vivo di trascritti genici, coinvolti in patologie genetiche e multifattoriali umane, senza modificazioni irreversibili del genoma.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica di nuovi modelli murini mutanti potranno avere un impatto cruciale per lo sviluppo di nuovi agenti diagnostici e terapeutici per patologie di grande rilevanza socio-economica, quali il Parkinsonismo ed altre malattie neurodegenerative. Lo sviluppo ed applicazione di tecnologie innovative 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: Basi molecolari malattie di Parkinson
Istituto esecutore: Istituto di biologia cellulare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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



Imaging molecolare e neuropatologia

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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	III	Zonari Renzo	V

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 in vitro delle mutazioni della proteina mielinica zero in cellule di Schwann. Estensione casistica del protocollo light di immunosoppressione in casi gravi di SM. Studio della coordinazione inter-articolare e apprendimento motorio durante movimenti di "raggiungimento" in paz distonici. Correlazione clinico-neuropsicologica. Studio (intervista semistrutturata, ipnogramma, saturimetria) in ictus ischemici dei disturbi del sonno (OSAS). Studio relazioni tra microstruttura del sonno e attività sistema autonomico in pz con disturbi respiratori e mioclonie. Modelli matematici della struttura del sonno e narcolessia. Alcolimetria, sonnolenza e rischio di incidenti stradali. Segnali elettrofisiologici intracerebrali in epilettici farmaco-resistenti candidati a intervento chirurgico. Esperimenti di registrazione multitraccia in modelli animali di dolore cronico.

Valutazione del sistema degli oppioidi nell'obesità. Valutazione della presenza di cluster di attivazione microgliale in soggetti affetti da malattie degenerative utilizzando [C-11]PK11195; validazione di nuovi traccianti per lo studio in vivo dell'attivazione microgliale in modelli preclinici di neurodegenerazione.



Punti critici e azioni da svolgere

Studio delle cellule di Schwann transfettate, provenienti da topi knock-out +/- per la MPZ. In pazienti distonici valutazione basale e dopo trattamento con tossina botulinica e correlazione clinico-neuropsicologica. Nel protocollo di immunosoppressione in casi di SM studio di almeno 10 casi. Messa a punto del protocollo di studio sonno e ictus. Perfezionamento delle procedure di pre-elaborazione dei dati raccolti per lo studio delle relazioni tra vigilanza e rischio di incidenti. Per l'analisi di registrazioni elettrofisiologiche intracerebrali messa a punto strumenti di analisi di neuroimmagini per un'efficace integrazione con gli strumenti di analisi dei segnali poligrafici.

Localizzazione cerebrale funzioni di attenzione e linguistiche.

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

Progetti di ateneo, presentazione di progetti a Telethon. Trials clinici. I finanziamenti ottenuti (FISM 2005) sono sufficienti per portare a termine lo studio del protocollo di immunosoppressione in casi di SM. 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.

Presentazione di progetti vari.

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

Acquisire informazioni sui meccanismi patogenetici delle mutazioni MPZ come causa di disfunzione delle cellule di Schwann e conseguente difetto di mielinizzazione. Nel protocollo di immunosoppressione in casi di SM inclusione di altri 5 casi con valutazione (RMN e clinica; studio sulla ricostituzione immunologia dopo terapia). Dimostrazione della compromissione esecutiva (frontale) nei pz distonici e del ruolo fisiopatologico dei deficit propriocettivi. Chiarire le relazioni tra livello di arousal rilevabile all'EEG e attivazione del sistema



autonomico in alcune condizioni patologiche (disturbi respiratori e movimenti periodici arti). Individuare variazioni dei parametri caratterizzanti il sonno dei narcolettici. Individuazione di elementi critici per la prevenzione del rischio di incidenti.

Continuazione e conferma dati studi teoria informazione nel dolore.

Correlazione tra valori di legame in vivo del [C-11]Carfentanil, indici di massa corporea e metaboliti plasmatici. Immagini BP di cluster di attivazione microgliale in pz con malattie neurodegenerative. 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 attenta nell'uomo
Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
340	38	0	0	378	2	40	61	N.D.	441

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	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
7	0	5	0	0	1	0	1	5	19

<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 di Neurodegenerazione e Neuroprotezione

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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

Bonsignore Giovanni	liv. DIRE	Passantino Rosa	liv. III	Scatassa Valentina	liv. VII
Cascio Caterina	III	Riccobono Daniela	VII	Spera Donatella	VII
Cavoli Francesca	VIII	Russo Domenica	III	Tarantino Provvidenza	VII
Guarneri Patrizia	III	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 pathways apoptotici (mitocondriale, TNF-recettore, unfolded protein response/UPR) in aree cerebrali, retine e midolli spinali di topi mnd.
- (4) Studio epidemiologico 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 ceroidi 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

Nell'ambito dell'osservazione che definisce un ruolo neuroprotettivo degli estrogeni nella neurodegenerazione retinica è necessario definire la natura dell'implicazione dei recettori estrogenici analizzando la loro localizzazione nei vari tipi cellulari retinici, il tipo di recettore, ER alfa o ER beta, e i meccanismi associati. La dimostrazione del controllo dell'espressione BDNF nelle retine in condizioni di ridotta sintesi di estradiolo è un'osservazione originale che rivela per la prima volta una capacità retinica di autoregolare l'espressione di ormoni e neurotrofine con ruoli precisi nel neurotrofismo e nella neuroprotezione; pertanto la caratterizzazione più puntuale dei recettori si presenta quale step necessario alla definizione di nuovi processi della fisiopatologia retinica.

Riguardo lo studio della forma CLN8 di NCL, si valuteranno in vivo le interazioni identificate mediante two hybrid della proteina CLN8 con le proteine coinvolte nel trasporto vescicolare. Nel topo mnd si analizzerà l'implicazione dell'UPR in relazione all'infiammazione, apoptosi e autofagocitosi nelle varie strutture neuronali.

Acquisizione e analisi finale dei dati sullo studio Alzheimer.



Punti critici e azioni da svolgere

Un punto critico sarà la verifica in vivo delle interazioni proteina-proteina per la caratterizzazione funzionale della CLN8 che prevede l'analisi di tre più probabili interattori e la messa a punto di sistemi di purificazione dell'anticorpo CLN8 prodotto.

Inoltre, gli obiettivi preposti dalla commessa sono orientati verso l'ampliamento nonché l'utilizzo ex-novo di approcci sperimentali e tecnologie altamente innovative per lo studio delle patologie retiniche e neurodegenerative, in particolare nei settori della proteomica, delle bio-immagini e delle cellule staminali. Ciò potrà essere attuato inevitabilmente con appropriate strumentazioni e adeguate risorse finanziarie e di personale.

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) 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).

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)

Ist. Neuropsichiatria e Dip. di Biopat. e Metod. Biomediche, Fac. Med. Chir., Univ. Palermo; Ist. Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano; The Psychiatric Institute, Univ. Illinois, Chicago; Dip. Endocrinologia, Univ. Milano; Dip. Scienze Chimiche, Alimentari, Farm e Farmacologiche, Fac. Farmacia, Univ. Piemonte Orientale 'A. Avogadro'; Dip. Fis. Umana e Far. 'V. Erspamer', Fac. Med. Chir., Univ. Roma 'La Sapienza'; Sez. Territoriale di Catania, Ist. Scienze Neurologiche, C.N.R.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Nell'ambito di progetti interdipartimentali del C.N.R., il Laboratorio di Neuroscienze ha avviato una collaborazione con l'Istituto di Scienze Neurologiche del C.N.R. di Catania per una proposta di strategia regionale 2007-2013 per lo sviluppo delle biotecnologie nel settore 'Neuroscienze' con particolare riferimento alla cura e prevenzione delle patologie neurodegenerative.

Nell'ambito del progetto interdipartimentale 'Ambiente-Salute' ha partecipato con un progetto di ricerca triennale dal titolo 'Effetti dei distruttori endocrini nello sviluppo del sistema nervoso centrale' per il quale è previsto anche la collaborazione con la Sez. di Chimica e Biochimica Medica-Dip. Biotec. Mediche e Medicina Legale, Univ. Palermo; Endocrinologie Moléculaire de la Reproduction, UPRES-A CNRS 6026, Université de Rennes I, 35042 Rennes Cedex, France; Dep. of Physiology and Biophysics, and Dept. Cell Biology, Georgetown University, Washington D. C. USA

Finalità

Obiettivi

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



Risultati attesi nell'anno

- 1) Tipizzazione dei recettori estrogenici nei vari tipi cellulari retinici;
- 2) caratterizzazione delle cellule implicate nella regolazione del BDNF da estradiolo e individuazione del meccanismo d'azione;
- 3) evidenze di un possibile cross-talk tra recettori estrogenici e androgenici (questi ultimi da noi identificati nel tessuto retinico);
- 4) conferma delle interazioni della CLN3 con le proteine identificate dal two-hybrid per avviare le indagini funzionali;
- 5) acquisizione dei dati sui meccanismi patogenetici del topo *mdm* per individuare possibili targets per la neuroprotezione;
- 6) completamento dello studio Alzheimer.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Identificazione di targets utili alla diagnosi e terapia delle retinopatie e di alcune patologie neurodegenerative, in particolare delle lipofuscinosi ceroidi neuronali comuni 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 2007

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	43	18	68	345	26	87	41	N.D.	412

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	2	3

Richiesta nuove unità di personale			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	2	2	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Neurobiologia e Neuropatologia

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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

Bindoli Alberto	liv. I	Menabo' Roberta	liv. V	Tonello Fiorella	liv. III
Carmignoto Piergiorgio	II	Petronilli Valeria	III	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 neurogenerative (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: Verifica del ruolo degli astrociti in modelli transgenici. Emicrania emiplegica familiare (FMH1): Ruolo degli astrociti. Conseguenze funzionali di mutazioni associate ad FHM1 in topi knockin, sui nocicettori trigeminali, sulla trasmissione sinaptica tra neuroni e sull'eccitabilità corticale. Neurotossine: Meccanismo delle neurotossine PLA2 e della rigenerazione della giunzione neuromuscolare bloccata da tossine botuliniche e di serpente. Modulazione della concentrazione di cAMP da parte di tossine batteriche e conseguenze sulla funzionalità cellulare. Meccanismo di uptake di tossine batteriche. Mitocondri: Composizione del PTP e suo ruolo fisiopatologico. Interazioni di Bax con il canale mitocondriale Kv1.3. Redox: Relazione tra formazione mitocondriale di radicali (ROS) e ossidazione di proteine contrattili. Effetti di composti di Au(I) e Au(III) con potenziale attività antitumorale. Precursori del resveratrolo e verifica della loro biodisponibilità. Prioni: Omeostasi del Ca²⁺ in colture cellulari primarie da topi WT e KO per PrP. Chinasi: Ottimizzazione di inibitori di CK2 e di altre chinasi. Analisi della specificità di isoforme di CK1.

Punti critici e azioni da svolgere

Epilessia: Sviluppo di modelli transgenici di epilessia. Ottimizzazione del modello di cervello isolato e perfuso di cavia. Emicrania: Studio della mutazione S218L di CaV2.1, nonostante la suscettibilità dei topi knock-in allo stress. Neurotossine: Messa a punto di protocolli di imaging per lo studio del legame di tossine chimeriche fluorescenti alla giunzione neuromuscolare e di sonde fluorescenti per cAMP per lo studio di



tossine che ne alterano spazialmente e temporalmente i livelli. Mitocondri: Identificazione di inibitori del PTP, indipendenti da Cyp D, utilizzabili in cellule intatte e atossici. Realizzazione di linee cellulari stabili prive di Cyp D. Caratterizzazione elettrofisiologica degli effetti di Bax sull'attività di Kv1.3. Redox: Ruolo della monoamminoossidasi (MAO) nella generazione di ROS: approcci farmacologici e di biologia molecolare. Impiego di siRNA per il 'knockdown' della tioredossina reductasi mitocondriale. Sviluppo di protocolli d'analisi di metaboliti di polifenoli nel sangue. Prioni: Vettori lentivirali per l'espressione di equorine in colture primarie. Chinasi: Ottenimento di inibitori capaci di discriminare tra CK2, DYRK1a, PIM1 e HIPK2.

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 of 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);

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Grant proposals a Telethon, AIRC, FP7. Partecipazione a progetti di spin off e di finanziamenti da parte di enti privati, MUIR, progetti di ricerca d'Ateneo dell'Università di Padova. E' ipotizzabile lo sfruttamento di brevetti di inibitori di chinasi con potenziale farmacologico che potrebbero essere posti in essere con copertura delle spese da parte del CNR.

Finalità

Obiettivi

Oltre all'obiettivo ovvio di aumentare le conoscenze di base dei processi biologici, tutti i filoni di ricerca intendo contribuire allo sviluppo della medicina molecolare, con ricadute nella pratica medica o nella diagnostica. Così, il chiarimento del contributo degli astrociti a malattie nervose da ipereccitabilità e degenerazione, e degli effetti di mutazioni puntiformi di canali sul funzionamento complessivo di distretti del SNC offrono la possibilità di interventi farmacologici selettivi. I progetti che riguardano la segnalazione cellulare aprono la prospettiva di interventi della cosiddetta "signal transduction therapy". La comprensione dei meccanismi apoptotici e dello stress ossidoriduttivo è una delle vie più promettenti verso il controllo di cancro, neurodegenerazione e invecchiamento. La piena soluzione del multiforme enigma della transizione di permeabilità mitocondriale aiuterà lo sviluppo di strategie volte a contenere i danni causati da ischemie e



traumi, e fornirà un'arma nella lotta contro i tumori. Le possibilità offerte da un uso controllato di tossine si comprendono facilmente pensando agli esempi del curaro e, caso del tutto pertinente, del "Botox".

Risultati attesi nell'anno

Evidenze del ruolo degli astrociti nell'induzione di 'seizures' e nella 'spreading depression'. Caratterizzazione delle correnti di calcio in neuroni del ganglio trigeminale, della trasmissione sinaptica tra cellule piramidali e interneuroni fast-spiking, e di un eventuale sbilanciamento tra input eccitatori e inibitori in topi knockin R192Q (CaV2.1). Delucidazione del legame alla giunzione neuromuscolare delle neurotossine botuliniche e di serpente e della rigenerazione della giunzione intossicata. Chiarimento della funzione delle due tossine di B. pertussis che 'upregolano' cAMP. Approfondimento sui tempi e modi di traslocazione delle tossine dell'antrace. Comprensione del ruolo di Cyp D nella modulazione del PTP e nell'omeostasi del calcio. Identificazione di un nuovo meccanismo d'azione di Bax. Ruolo della MAO-A nel danno ischemico e nello scompenso cardiaco. Definizione del meccanismo con cui l'inibizione di TR porta ad apoptosi. Nuovi precursori di polifenoli. Coinvolgimento di PrP nell'omeostasi del calcio in cellule eccitabili primarie. Informazioni sui ruoli delle chinasi PRPK e CK2. Sviluppo di substrati specifici per isoforme di CK1.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

farmaci contro epilessia e neurodegenerazione; nuovi approcci chemioterapici; applicazioni terapeutiche di tossine botuliniche; diagnosi precoce della malattia di Creutzfeldt-Jacob.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

ampliamento dell'arsenale farmacologico; comprensione dell'eziogenesi di alcune malattie a notevole impatto sociale; miglioramento della qualità della vita dell'anziano.

Moduli

Modulo: Neurobiologia e Neuropatologia

Istituto esecutore: Istituto di neuroscienze

Luogo di svolgimento attività: Sede di Padova

Risorse commessa 2007

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
485	32	15	0	532	65	112	72	N.D.	669

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
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	1	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Plasticità e invecchiamento del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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	Della Santa Maria Elena	VI	Orsucci Elena	VIII
Bozzi Yuri	III	Di Carlo Antonio Salvatore	III	Palla Claudio	IV
Caleo Matteo	III	Galli Lucia	II	Ratto Gian Michele	II
Cappagli Giulio Cesare	IV	Lenzi Maria	IV	Roncolini Barbara	VII
Cenni Maria Cristina	III	Medini Paolo	III	Stretto Enrica	II
Colombaioni Laura	III	Moriconi Danila	VIII	Trimarchi Carmela	V
Costa Mario	III	Orsini Carlo	IV		

Temi

Tematiche di ricerca

La commessa si articola su temi strettamente correlati, sia per argomenti che per i modelli sperimentali impiegati:

- 1) Meccanismi molecolari, cellulari e integrati della plasticità del Sistema Nervoso Centrale (SNC): Plasticità corticale in vivo ed in vitro; effetti dell'esperienza visiva, 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 dei mammiferi: effetti di manipolazione genetica e di manipolazione micro e macro ambientale.
- 3) Neurobiologia di patologie degenerative correlate allo sviluppo postnatale del SN visivo (retinite pigmentosa, ambliopia). Prospettive terapeutiche associate a trattamenti farmacologici e/o a protocolli di arricchimento ambientale.
- 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

Stato dell'arte

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

Studi recenti dimostrano che la plasticità nervosa normalmente associata allo sviluppo fisiologico può essere ripristinata mediante manipolazione sperimentale dell'ambiente esterno e/o del microambiente neuronale. Inoltre, varie patologie del SNC, e particolarmente quelle associate al suo sviluppo, sono caratterizzate da fasi plastiche che precedono o accompagnano quelle più propriamente degenerative; tale plasticità (o rimodellamento) si manifesta attraverso eventi simili a quelli del differenziamento e dello sviluppo del SNC e, tipicamente, può essere modulata da fattori neurotrofici. Pertanto, la conoscenza dei meccanismi molecolari, cellulari ed integrati della plasticità neuronale è fondamentale per sviluppare strategie neuroprotettive che prevenano e potenzialmente annullino gli effetti di lesioni del SNC o le conseguenze di patologie neurodegenerative e anche dell'invecchiamento.



Azioni

Attività da svolgere

- 1) Studio del ruolo svolto da IGF-1 negli effetti dell'arricchimento (AA) sullo sviluppo della retina. Impiego dell'AA per promuovere il recupero dall'ambliopia causata da deprivazione monoculare nell'adulto.
- 2) Dimostrazione del ruolo delle connessioni interemisferiche nella plasticità susseguente modificazioni dell'esperienza visiva nel periodo critico
- 3) Uso di condroitinasi e di sostanze che aumentano l'acetilazione degli istoni per recuperare le capacità motorie in un modello di ictus focale corticale
- 4) Analisi intracellulare dei meccanismi che mediano l'azione della Ceramide sul differenziamento neuronale; regolazione dell'omeostasi del calcio nel reticolo endoplasmatico
- 5) Studio delle alterazioni delle cellule gangliari e identificazione di molecole anti apoptotiche per prevenire la neurodegenerazione nella Retinite Pigmentosa
- 6) Caratterizzazione molecolare del declino cognitivo in un modello murino di Alzheimer (AD); AA e somministrazione intranasale di neurotrofine per prevenire o recuperare i deficit cognitivi ed attenuare la neurodegenerazione
- 7) Studio di modalità multimodali nella percezione del movimento; meccanismi neuronali di percezione dello spazio esterno (uomo)

Punti critici e azioni da svolgere

Nonostante le ricerche afferenti a questa commessa siano di ottimo livello, la crescente difficoltà nel reperimento dei fondi e la mancanza di assunzioni di nuovo personale rendono particolarmente gravoso il compito dei ricercatori e delle poche unità di personale di supporto rimaste in organico.

La commessa si avvale della collaborazione di brillanti allievi che, per mancanza di prospettive, abbandonano l'Ente una volta conseguite maturità e competenza. E' critica pertanto la possibilità di aggiungere nuovi ricercatori all'organico, laddove si siano già investite risorse umane e tecnologiche per formarlo scientificamente.

Parimenti, è critico il reinserimento di personale tecnico e amministrativo che sostituisca quello pensionato. E' impossibile prospettare un'assistenza alla ricerca fornita solo da agenzie di servizi esterne. Queste a) non garantiscono la continuità, dedizione e competenza caratteristiche del personale di questo Istituto, formatosi nell'Ente a fianco dei ricercatori; b) gravano economicamente sui finanziamenti da terzi, già messi a dura prova da altri costi. Tutto ciò costringe i ricercatori a svolgere anche attività di supporto tecnico alla loro stessa ricerca

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. Tipicamente, la produzione scientifica consiste in studi che associano almeno due discipline complementari; frequenti combinazioni sono costituite da:

- a) biologia cellulare/biochimica;
- b) biologia molecolare/cellulare;
- c) morfologia/elettrofisiologia;
- d) elettrofisiologia/comportamento;
- e) elettrofisiologia/risonanza magnetica funzionale FRM (studi sull'uomo).

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



Strumentazione

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

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

Morfologia: criostato, vibratomo, ultramicrotomo, microscopi da dissezione, microscopi 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 (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.

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

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

Gregory Hageman, Depy. of Ophthalmology, Center for macular degeneration, University of Iowa, USA

Committenti:

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

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Domande di finanziamento (anche relative a più progetti) già inoltrate o in fase di presentazione alle seguenti Istituzioni:

Comunità Europea; Institute for Paraplegia; British Retinitis Pigmentosa Society; Telethon Fondazione onlus; CURE; PACE.

Avvio o consolidamento di collaborazioni con Università locali e nazionali per l'inserimento in Istituto di allievi delle scuole di Dottorato con borse finanziate dagli atenei.

Continuazione del rapporto pluriennale di collaborazione con la Scuola Normale Superiore e l'Università di Firenze con la conseguente condivisione e ottimizzazione di risorse anche umane (allievi con borse di studio).



Finalità

Obiettivi

- 1) Comprensione dei meccanismi che regolano plasticità, lo sviluppo e il differenziamento del SNC. Queste ricerche comprendono sia studi di biologia cellulare del differenziamento, in vitro, che linee d'indagine di sviluppo del SNC, svolte su modelli animali.
- 2) Approfondimento degli aspetti biologici di condizioni patologiche del SNC, 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 condizioni patologiche (studi traslazionali), con particolare attenzione alle fasi plastiche (e quindi influenzabili dall'esterno) che accompagnano i fenomeni degenerativi associati a tali patologie.
- 4) Studio multidisciplinare dell'organizzazione e dello sviluppo del sistema visivo dei mammiferi e dell'uomo.

Vari ricercatori della commessa utilizzano il sistema nervoso visivo come modello generale di SNC, normale e patologico; pertanto, gli studi di sviluppo, organizzazione e funzione visiva, nell'animale e nell'uomo normali, costituiscono un substrato culturale indispensabile anche alle altre ricerche.

Risultati attesi nell'anno

- 1) Verificare se la somministrazione di IGF-1 è necessaria e sufficiente a produrre gli effetti di AA sull'accelerazione dello sviluppo del sistema visivo. Valutare se l'AA promuove il recupero dell'ambliopia nell'adulto e potenzia forme di plasticità corticale (LTP e LTD)
- 2) Dimostrare il ruolo delle connessioni interemisferiche nei processi plastici susseguenti a modificazione dell'esperienza visiva durante il periodo critico.
- 4) Condurre un'analisi intracellulare dei meccanismi d'azione della ceramide con riferimento al suo ruolo nell'omeostasi del calcio nel reticolo endoplasmatico
- 5) Identificare il ruolo pro-apoptotico dei metaboliti degli sfingolipidi nella Retinite Pigmentosa; sviluppare strategie anti apoptotiche per prevenire la morte dei fotorecettori. Valutare le alterazioni delle cellule gangliari nella RP.
- 6) Uso di AA e somministrazione intranasale di neurotrofine per prevenire o recuperare i deficit cognitivi ed attenuare la neurodegenerazione nell'Alzheimer
- 7) Studi FRMI dei meccanismi neuronali di percezione dello spazio esterno. Riorganizzazione della MT in pazienti con lesioni cerebrali perinatali. Studio di meccanismi multimodali nella percezione del movimento.

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 attive in patologie degenerative della retina e in generale delle cellule nervose.

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

6) 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

Risorse commessa 2007

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
321	131	91	0	543	62	284	171	N.D.	776

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
4	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
4	7	2	5	2	0	0	1	6	27

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	7	2	10

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Farmacologia Cellulare e Molecolare delle Cellule Nervose

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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

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

Temi

Tematiche di ricerca

Le ricerche 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

Determinazione della stechiometria delle subunità del recettore nicotinic presente in aree diverse dell'SNC. Studio del ruolo di eEF2 nel controllo della sintesi locale dendritica durante i fenomeni di plasticità sinaptica e del ruolo delle due proteine della densità postsinaptica, GKAP e Shank3 nell'organizzazione funzionale delle sinapsi glutamatergiche.

Studio del ruolo dei microdomini di membrana e di lipidi nel traffico di proteine alla presinapsi e del ruolo del colesterolo e sfingolipidi nell'organizzazione e attività presinaptica.

Identificazione dei meccanismi molecolari alla base del ritardo mentale non sindromico X linked associato ad oligophrenin-1 ed a TM4FS2.

Studio del significato cellulare e funzionale dell'interazione tra il recettore AMPA e la miosina 5A.

Studio del ruolo di SNAP-25 nella eccitabilità neuronale.

Identificazione dei meccanismi di rilascio non convenzionali da cellule gliali.

Caratterizzazione molecolare delle interazioni tra dominio transmembrana di proteine modello con lipidi e proteine 'chaperon'.

Determinazione del ruolo della proteina scaffold LIN7 nella polarità epiteliale.



Punti critici e azioni da svolgere

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

- 1) Mancanza di sufficienti risorse finanziarie dal CNR dovute, sia al ridotto finanziamento che all'aumento fisiologico del costo della ricerca. Questo non permette 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 borse di studio per dottorati e nuove assunzioni sia a livello di ricercatori che di personale tecnico di supporto

La nostra commessa si avvale dell'impiego di 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 agitati termostatati, 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 IPGphor 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

Diverse domande di finanziamento già inoltrate o in fase di presentazione a diverse istituzioni nazionali e internazionali.

Siamo inoltre in attesa di conoscere l'esito di diverse richieste di finanziamento, al momento in attesa di valutazione.

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

Verificare se la diversa stechiometria dei recettori nicotinici ha un ruolo nel determinarne la funzionalità dei recettori.

Identificare i meccanismi attraverso cui la nicotina e farmaci nicotinici determinano neuroprotezione.

Verificare se la variazione dei livelli di colesterolo nei neuroni ha un ruolo nell'attività pre-sinaptica e 'cycling' delle vescicole sinaptiche.

Validare le interazioni individuate associate ad oligophrenin-1 ed a TM4FS2 mediante two-hybrid screening.

Valutare se il traffico del recettore per il glutammato in membrana è regolato dalla miosina 5A.

Identificare le molecole che possano determinare il 'targeting' e lo smistamento di proteine di membrana dipendenti da caratteristiche del dominio transmembrana.

Definire i meccanismi tramite cui SNAP-25 regola l'eccitabilità neuronale.

Definire i meccanismi molecolari alla base della formazione e rilascio di vescicole di membrana nello spazio extracellulare.

Identificare i partners di LIN7 alle 'tight junctions' e i meccanismi molecolari attraverso cui LIN7 contribuisce alla generazione e mantenimento di superfici cellulari polarizzate.

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 2007

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
558	51	96	0	705	103	250	115	N.D.	923

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
9	0	0	6	0	0	0	0	0	15

<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:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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	Maggi Stefania	liv. II	Minicuci Nadia	liv. III
-------------------	-------------	----------------	------------	----------------	-------------

Temi

Tematiche di ricerca

Le attività attualmente in corso sono: registro delle demenze (raccolta dati fase longitudinale) e creazione della banca biologica presso IISS; valutazione a livello nazionale della farmacogenetica dell'Alzheimer tramite uno disegno di studio caso-controllo; valutazioni del DALY (disability adjusted life years) relativo alle patologie cardiache, all'ictus, ed alla BPCO tramite l'utilizzo di dati amministrativi ed epidemiologici; valutazioni della gravità della disabilità nei soggetti con BPCO tramite la somministrazione del Saint George's respiratory Questionnaire; realizzazione del progetto sulla valutazione del dolore nel paziente demente tramite registrazione dei potenziali evocati corticali; del progetto epidemiologico sui fattori di rischio cardiovascolari nell'anziano su un campione di 400 anziani scelti casualmente dalle liste anagrafiche. Sono in corso valutazione dei dati raccolti nel progetto multicentrico nazionale EOLO sulla copresenza di osteoporosi e BPCO in soggetti anziani; analisi statistiche di dati relativi a vari progetti concernenti studi sulla densità ossea, sulla esofagite e sulla fibrillazione atriale.

Stato dell'arte

Nell'ambito della macrolinea sono in corso progetti clinici ed epidemiologici, multicentrici, in collaborazione con diverse Università ed Aziende ospedaliere nazionali, Aziende Sanitarie Locali, centri di ricerca internazionali nei seguenti settori:

- fisiopatologia della demenza e di altre patologie degenerative dell'invecchiamento
- valutazione di marcatori biologici di malattia.
- valutazioni di farmacogenetica
- indicatori dello stato di salute.

Tutti i progetti sono finanziati da contratti con la Commissione Europea, il Ministero della Salute, la Regione Veneto, il settore privato.

Azioni

Attività da svolgere

Le attività attualmente in corso e che continueranno nel prossimo anno includono: analisi dei dati del registro delle demenze e dei disturbi cognitivi lievi e del progetto sulla valutazione del dolore nel paziente demente e sua possibile estensione ai comi vegetativi; identificazione dei controlli del progetto di farmacogenetica dell'Alzheimer ed analisi dei poliformismi; analisi dei dati del progetto sui fattori di rischio cardiovascolare nell'anziano, in particolare con l'organizzazione di un convegno nazionale sulla prevenzione cardiovascolare nell'anziano (settembre 2007); identificazione dei criteri diagnostici di BPCO in collaborazione con l'Università di Sofia ed un centro ospedaliero in Bulgaria. Nel corso dell'anno 2007 è prevista la diffusione dei risultati di tale progetto coordinato dal CNR-Istituto di neuroscienze-Invecchiamento tramite un seminario organizzato presso la ASL 15.

Inoltre, è programmata la diffusione dei risultati (convegni e articoli) dello studio multicentrico nazionale EOLO, condotto nel 2006 e coordinato dal CNR-Sezione Invecchiamento), sull'associazione osteoporosi-BPCO.



Punti critici e azioni da svolgere

I progetti e le attività di ricerca di questa commessa 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, strumenti di rilevazione) sia di natura osservazionale che sperimentale, 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, biostatistiche, cliniche e amministrativo-gestionali.

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, studio sulla disabilità nei soggetti con BPCO, EOLO) e su coorti cliniche (farmacogenetica dell'Alzheimer, valutazione del dolore nel paziente con demenza, calcolo del DALY in soggetti con patologie cardiache, ictus e BPCO). Queste attività sono possibili grazie alle competenze multidisciplinari del gruppo di ricerca (epidemiologi, biostatistici, medici e psicologi)

Tecnologie

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, preparazione di rapporti ed articoli scientifici.

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 INIH e il CDC negli Stati Uniti, con IOMS- 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

La commessa conta sulle seguenti entrate attualmente in fase di valutazioni: progetto NUPRECA (EU Commission, Bruxelles) - progetto su sarcopenia, osteoporosi e diabete (ABIOTEN) - progetto sulla riabilitazione neuromotoria in paziente con ictus (IRCSS Riabilitazione Neurologica-Venezia-Ministero Salute) - progetto BPCO (Regione Veneto).

Ulteriori entrate verranno ricercate attraverso la presentazione di progetti di ricerca al VII programma quadro della Comunità Europea, al Ministero della Salute ed alla Regione Veneto.

Finalità

Obiettivi

Gli obiettivi della commessa sono quelli di fornire informazioni per interventi diagnostico 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

La ricerca condotta fornirà dati sulla fisiopatologia e sulla frequenza dei disturbi cognitivi in fase iniziale e la loro evoluzione in demenza conclamata, sulla associazione tra poliformismi e malattia di Alzheimir, sulla comorbidità cardiovascolare ed endocrinologica che spesso accompagna il declino cognitivo in età avanzata, sulla valutazione dell'impatto della disabilità delle patologie cardiache, dell'ictus e della BPCO. Inoltre, la banca biologica permetterà l'identificazione di eventuali nuovi marker di malattia in nested case-control studies.

L'analisi dei dati sulla comorbidità nell'anziano (e.g. osteoporosi e BPCO) fornirà un esempio di come valutare, con modelli matematico-statistici, il burden della co-presenza di condizioni croniche nella autonomia del paziente anziano. Questi risultati sono di fondamentale importanza per lo sviluppo di nuovi interventi preventivi e terapeutici.

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 dell'anziano (e.g. interventi di educazione sanitaria, effettuazione di screening, uso di terapie farmacologiche e non, ecc.).

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 2007

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
123	7	68	0	203	31	106	67	N.D.	301

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
5	2	0	0	0	0	0	0	0	7

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
3	6	1	10

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Neurobiologia delle dipendenze

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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	III	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

La presente Commessa è focalizzata principalmente 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 attività 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 nell'abuso di alcol in un modello sperimentale di stress cronico;
- Studio degli effetti di sostanze d'abuso sulla trasmissione dopaminergica (DAergica) nel nucleus accumbens (NAc) shell e core in ratti selezionati geneticamente per la loro vulnerabilità alle droghe;
- Studio dell'interazione tra farmaci d'abuso (oppiacei e cannabinoidi) e funzioni erettile e sessuale;
- Valutazione delle conseguenze dell'abuso di derivati della Cannabis in un modello animale 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. I meccanismi neurobiologici sottostanti l'abuso e la dipendenza da farmaci 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 endocannabinoide nella dipendenza da nicotina
- Approfondire le conoscenze sui meccanismi delle recidive all'abuso di eroina
- Studiare il ruolo delle diverse subunità del recettore nicotinico nell'abuso e nella dipendenza da nicotina
- Studiare le conseguenze dell'abuso di Cannabis in modelli animali di schizofrenia;
- Proseguire gli studi sulle conseguenze dell'esposizione a sostanze d'abuso in adolescenza ed età adulta
- Caratterizzare i meccanismi dell'effetto inibitorio dei farmaci oppiacei e cannabinoidi sulla funzione erettile e sessuale
- Usare animali transgenici (knock-out recettore GABAB1; knock-out recettore Y1Rfb -/-) per studiare il ruolo degli steroidi neuroattivi nella dipendenza da alcol
- Usare un modello sperimentale di stress cronico (isolamento sociale) per identificare il ruolo di specifiche subunità del recettore GABAA nella dipendenza da alcol e valutare la funzione di diversi sottotipi recettoriali regolati in seguito al trattamento ed astinenza da alcol
- Valutare l'influenza della caffeina sui gangli della base misurando l'mRNA per la GAD 67 e i recettori A2A
- Studiare gli effetti di droghe in ratti Fischer344 e Lewis

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.

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);
- Criostat;
- 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 dopaminergici mesencefalici e GABAergici 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;
- 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);
- 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 i cui risultati saranno confrontati con quelli ottenuti mediante tecniche elettrofisiologiche in vivo presso il Laboratorio di Neurofisiologia del Dipartimento di Neuroscienze.

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. V. Di Marzo);
- 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);
- Behavioral Research Branch, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health (NIH), Baltimore, USA (Prof. 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.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Si prevede l'apporto di finanziamenti per circa 100000,00 Euro provenienti da Enti pubblici o Imprese private.



Finalità

Obiettivi

- Valutazione del ruolo del sistema endocannabinoide nella dipendenza da nicotina e da alcol;
- Studio delle interazioni funzionali tra vari sistemi di neurotrasmissione (es. endocannabinoide-oppioide, endocannabinoide-colinergico, GABAergico-neurosteroidi, GABAergico-NPYergico) 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 elettrica e sulla trasmissione sinaptica in specifiche aree cerebrali;
- Studio degli effetti neurofisiologici indotti dall'assunzione in adolescenza di alcol e derivati della Cannabis in un modello sperimentale di alcolismo;
- 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 caffeina sull'attività neuronale dei gangli della base e correlazione con i comportamenti motori indotti dal farmaco;
- 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 nicotiniche, delle aree cerebrali e dei sistemi neurotrasmettitoriali determinanti nella modulazione delle proprietà gratificanti della nicotina;
- Dimostrazione che l'esposizione cronica all'alcol negli animali socialmente isolati modifica l'espressione delle subunità del recettore GABA_A, la sua funzione e i livelli cerebrali di steroidi neuroattivi;
- Dimostrazione che il recettore NPY1 è importante nel controllare l'espressione e la funzione del recettore GABA_A;
- Caratterizzazione delle azioni inibitorie degli oppiacei e dei cannabinoidi sulla funzione erettile e sessuale;
- Approfondimento delle conoscenze sugli effetti dell'esposizione in adolescenza ed età adulta ad alcol e derivati della Cannabis sull'attività neuronale e sulla trasmissione sinaptica in specifiche aree cerebrali;
- Verifica delle conseguenze dell'uso cronico di Cannabis in modelli animali di schizofrenia;
- Verifica dell'influenza della caffeina sull'attività neuronale dei gangli della base;
- Approfondimento delle evidenze che la maggiore vulnerabilità alle droghe è legata all'entità della stimolazione della trasmissione DAergica nel NAc shell.

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 endocannabinoide 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 2007

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
357	17	0	0	374	30	47	22	N.D.	426

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
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:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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

	liv.		liv.		liv.
Allegrìa Leda	IV	Dominici Roberto	V	Procida Paola	VII
Aloe Luigi	I	Farioli Vecchioli Stefano	III	Quaresima Stefania	V
Battaglia Massimo	II	Farsetti Antonella	II	Ridolfi Alessandro	IV
Bernardini Aurelio	VII	Febbraro Cardello Vincenzo	VIII	Riviello Maria Cristina	III
Bracci Laudiero Luisa	III	Fiorani Anna Rita	VIII	Ruberti Francesca	III
Campioni Nadia	V	Galli Cinzia	III	Salvatore Anna Maria	III
Capozzoni Antonella	III	Maresci Americo	IV	Severini Cinzia	III
Casalbore Patrizia	III	Mattei Elisabetta	III	Starace Giuseppe	II
Ciotti Maria Teresa	V	Mercanti Delio	I	Subania Bruno	VII
Colasuonno Marisa	VII	Mirabelli Angela Maria	V	Vaccaro Domenico	VII
D'Ambrosio Ettore	II	Nunzi Biagio	IX	Vaccaro Romeo Aldo	VII
De Cresci Patrizia	VII	Papa Pamela	VII	Volonte' Cinzia	II
Di Luzio Anna	IV	Perretta Gemma	III		

Temì

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 nel sistema 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

Da alcuni anni il nostro gruppo di lavoro ha ipotizzato e chiaramente dimostrato una stretta correlazione tra apoptosi neuronale e eventi molecolari causalmente riferibili al mAlzheimer. Ci si appresta a sviluppare ulteriormente queste ricerche impiegando le ricerche acquisite per la ricerca di sostanze o farmaci da impiegare per la prevenzione o la cura del Morbo di Alzheimer.

Altre ricerche saranno condotte valutando gli aspetti biochimici, immunologici, farmacologici e genetici associati all'uso di fattori neurotrofici (Neurotrofine) e neuropeptidi naturali.

Ricerca di nuovi modelli sperimentali in vitro con la preparazione di colture primarie derivate da aree specializzate del SNC.

Sviluppo di metodologie e miglioramento di quelle usate per l'isolamento e il differenziamento delle cellule staminali neurali.

Ruolo dei recettori purinergici P2 per i nucleotidi extracellulari come marcatori di sviluppo/neurodegenerazione in modelli cellulari ed animali del SNC.

Punti critici e azioni da svolgere

La gran parte delle ricerche è portata avanti da personale scientifico specializzato e con contratti a termine (in genere annuali) a carico di finanziamenti esterni. Il punto critico di questa situazione è rappresentato quindi dalla impossibilità di programmare lo sviluppo a medio termine delle ricerche tramite la rinnovabilità degli incarichi.

Le azioni che vengono prese a sostegno di questo punto riguardano la presentazione continua di proposte di cofinanziamento ad enti o istituzioni esterne al CNR. Se le dotazioni ordinarie degli istituti continuano a calare risulta sempre più difficile ottenere cofinanziamenti di una certa entità.

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 espunti di tessuto nervoso;
- colture cellulari (linee cellulari e clonali).

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

- criopreservazione (colture cellulari, espunti);
- tecniche di indagine elettroforetiche, mono e bidimensionali, in condizioni denaturanti e non (analisi delle proteine);
- 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

Proposte di finanziamento di progetti di ricerca rivolte ad enti sia pubblici che privati o ad altre istituzioni nazionali e internazionali.

E' in corso un programma triennale, iniziato nel 2005, cofinanziato dalla Regione Lazio tramite FILAS quasi in fase di scadenza. Questo finanziamento ha permesso di erogare borse di studio e contratti di ricerca per l'inserimento di giovani ricercatori nelle linee di ricerca dell'Istituto e per la pianificazione del richiamo di giovani ricercatori italiani operanti all'estero.

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

Messa a punto (ed eventuale brevettazione) di sistemi di colture neuronali per la valutazione di farmaci antiamiloidogenici impiegabili nelle terapie del morbo di Alzheimer.

Aumento delle conoscenze di base delle caratteristiche funzionali e strutturali del Sistema nervoso e dei suoi componenti cellulari.

Informazioni sulle interazioni tra neuropeptidi naturali, neurotrofine e neuroni e i meccanismi apoptotici operanti in queste cellule.

Informazioni approfondite sui meccanismi cellulari e molecolari neuronali attivati dalle proteine BetaAmiloide e Tau legate alla patologia del morbo di Alzheimer.

Messa a punto di protocolli sperimentali e di tecniche di indagine biologica, biochimica e biologico-molecolare.

Altri risultati sperimentali derivanti dalle operazioni di trapianto di cellule staminali neurali in modelli animali effettuati con lo scopo di acquisire informazioni sul ruolo e sul comportamento di queste cellule nei meccanismi di riparo di tessuti danneggiati in maniera traumatica o genetica.

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

Risorse commessa 2007

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
839	682	333	0	1.854	137	1.152	143	N.D.	2.134

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
9	16

*equivalente tempo pieno

Unità di personale non di ruolo									
associato	dottorando	borsista	assegnista	specializzando	incaricato di ricerca	professore visitatore	collaboratore professionale	altro	Totale
0	5	3	1	0	0	2	3	9	23



<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
6	8	3	17

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Markers molecolari nelle malattie ereditarie e tumori del Sistema Nervoso

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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:	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			Cristina	

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 il potenziale "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 2006: 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. Preparazione di colture primarie da tumori cerebrali umani. 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 da dedicare alle singole attività e di spazi ufficialmente assegnati al CNR presso Dipartimenti universitari. Mancanza di personale tecnico. Dislocazione in spazi separati del personale dedicato alla ricerca e amministrativo. La presenza dei ricercatori CNR presso l'Università consente lo svolgimento proficuo delle attività scientifiche e la partecipazione alle attività didattiche e di formazione, in qualità di docenti esterni, dei Dottorati di ricerca (Neurobiologia e Scienze Biomediche applicate) e della Scuola di Specializzazione in Biochimica Clinica dell'Università di Catania; inoltre permette l'utilizzo dello stabulario, che è fondamentale per la tipologia delle attività svolte. D'altra parte, si rende necessario un ampliamento degli spazi fruibili dai ricercatori CNR ai fini di un adeguato sviluppo della commessa in termini di acquisizione di personale e di grandi 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

Nel 2006 è stato sottoscritto e finanziato un progetto di ricerca dell'Università Italo-Francese in collaborazione con il gruppo della Dott.ssa Bardoni (INSERM, Università di Nizza).

È stato prorogato il contratto di collaborazione con IRCSS-Oasi Maria SS Troina che prevede un aumentato contributo di 40.000 Euro.

Inoltre, sono state avanzate le seguenti richieste di finanziamento: 1) Ricerca Finalizzata, bando MIUR 2006 (coordinamento IRCSS-OASI Maria SS Troina); 2) due progetti Telethon bando 2007 di cui uno in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità. Il progetto 'Generazione di una piattaforma tecnologica finalizzata allo studio degli effetti dei farmaci antineoplastici e alla determinazione della loro potenziale efficacia come agenti neuroprotettivi in cui il CNR è consulente della Wyeth Lederle S.p.A. è stato approvato. Il progetto 'Nuove strategie di ricerca e sviluppo per ottenere farmaci efficaci nella cura dei tumori cerebrali e del pancreas'. (partner dell'IRCSS - Neuromed. Bando MIUR Decreto Direttoriale 18 luglio 2005 prot. n. 1621/Ric/2005) è in corso di valutazione.

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, che regolano la sopravvivenza e la suscettibilità ad insulti tossici dei motoneuroni spinali. Definizione del ruolo di fattori di crescita di origine gliale nei fenomeni di sopravvivenza,



collateralizzazione (sprouting) e differenziamento neuronale. Analisi di pathways biochimici attivati dalle proteine recettoriali Notch-1, -4 coinvolti nella proliferazione e crescita dei 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

Risorse commessa 2007

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
181	35	52	22	290	45	132	128	N.D.	463

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	1	1	0	1	0	0	0	0	3

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
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:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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	Conforti Francesca Luisa	III	Magariello Angela	III
Annesi Ferdinanda	VI	Crescibene Lucia	III	Manna Ida	VI
Annesi Grazia	III	De Marco Elvira Valeria	III	Mazzei Rosalucia	III
Arabia Gennarina	III	Di Palma Gemma	V	Muglia Maria	III
Bagala' Angelo	V	Distefano Angela	III	Parano Enrico	III
Bastone Loredana	V	Duca Ivan	VI	Piro Anna	III
Bozzo Giovanni	VIII	Gabriele Anna Lia	III	Romeo Nelide	III
Caracciolo Manuela	III	Lagonia Paolo	III	Ruggieri Martino	III
Cittadella Rita	III	Liguori Maria	III	Spadafora Patrizia	III
Civitelli Donatella	III	Lombardi Simona	VII	Tagarelli Antonio	III

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

L'attività della commessa sarà basata sullo studio delle malattie neurologiche ereditarie. Principalmente saranno svolti studi molecolari su geni le cui mutazioni hanno un effetto patogeno e studi per l'identificazione di nuovi loci e/o geni-malattia. In parallelo saranno fatti studi di associazione genetica in malattie neurologiche multifattoriali mediante analisi di aplotipi o di singoli alleli polimorfici e studi di farmacogenetica mirati all'identificazione di fattori di rischio genetici importanti per prevenire effetti dannosi da farmaco. Saranno, inoltre, effettuati studi di neurochimica clinica per l'identificazione di marcatori diagnostici nelle malattie neurologiche complesse. Un settore di ricerca sarà dedicato allo sviluppo di nuove metodologie diagnostiche nelle malattie neurodegenerative del sistema extrapiramidale mediante l'uso di tecnologie sofisticate come la SPECT-TC e nuove tecnologie biomediche.

Punti critici e azioni da svolgere

L'indagine genetica per l'identificazione di nuovi geni patogeni o loci cromosomici, e l'analisi molecolare di geni patogeni noti, richiedono non solo un notevole impegno di risorse economiche, ma anche la disponibilità di figure professionali competenti e di attrezzature d'avanguardia sempre più adeguate. Inoltre la corretta selezione dei casi da sottoporre ad indagini mirate, necessita della presenza di attrezzature e



competenze per la corretta identificazione dei fenotipi patologici. LISN dispone di figure professionali e di attrezzature adeguate per portare avanti le linee di ricerca prefissate, ma i continui progressi nel campo della biologia molecolare e della diagnostica per immagini necessitano di continui aggiornamenti delle attrezzature già esistenti e della continua acquisizione di nuove attrezzature avanzate e di personale esperto in settori critici delle scienze biomediche. L'eventuale disponibilità di SPECT-TC consentirebbe un miglioramento nell'identificazione dei fenotipi patologici di interesse e l'acquisizione di ulteriori risorse economiche (convenzione CNR-Regione Calabria) finalizzate all'acquisto di nuove tecnologie.

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, epidemiologi 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

LISN 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 LISN è dotato di Risonanza Magnetica per lo studio dei fenotipi patologici attraverso immagini.

Tecniche di indagine

Le tecniche d'indagine utilizzate presso LISN 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.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

L'acquisizione di una SPECT-TC consentirebbe di attivare il settore della medicina nucleare del sistema nervoso che potrebbe garantire l'entrata di ulteriori e consistenti risorse economiche. Lo sviluppo di nuovi e interessanti progetti multicentrici anche alla luce delle moderne tecnologie ed esperienze presenti nell'ISN potrebbe consentire l'acquisizione di nuove risorse economiche da parte di Enti e Fondazioni coinvolte nella ricerca in neuroscienze. È prevedibile in questo ambito l'ottenimento di finanziamenti da parte di Telethon, Ministero della Salute, Regione, Fondazioni bancarie ed Enti internazionali.

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

L'aspettativa di questa commessa è quella di identificare: nuove famiglie, geneticamente informative, affette da malattie neurologiche ereditarie; nuove mutazioni in geni patogeni già descritti; identificazione di nuovi loci e restringimento di regioni cromosomiche note; identificazione di geni candidati; identificazione di marcatori biochimici utili nella diagnosi di patologie neurologiche ereditarie complesse. Di notevole interesse saranno poi i possibili risultati previsti nello studio di nuovi geni di suscettibilità nelle malattie multifattoriali nelle popolazioni dell'Italia meridionale e l'individuazione di nuovi fattori di rischio genetici associati ad effetti indesiderati legati all'uso dei farmaci. In particolare la farmacogenetica potrebbe portare alla programmazione di strategie terapeutiche innovative.

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 gnomici 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 2007

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
1.305	130	1.404	717	3.556	858	2.392	371	N.D.	4.785

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
21	28

*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	6	0	7	0	0	0	12	0	25

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
7	11	5	23

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Proteomica delle malattie ereditarie del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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

Belvedere Ariangela	liv. VII	Patitucci Alessandra Maria	liv. VI	Qualtieri Antonio	liv. III
Cavalcanti Francesca	III	Francesca			

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 finora ottenuti ci inducono ad approfondire lo studio dei patterns differenziali individuati nel nervo surale e nel liquor allo scopo di definire dei candidati profili proteici da utilizzare come marcatori per le patologie prese in considerazione. Bisognerà ovviamente caratterizzare i peptidi e/o le proteine coinvolti nei patterns, e ricercarli eventualmente in tessuti di più facile accesso come il sangue periferico. Bisognerà aumentare il numero di campioni da analizzare per categoria di patologia (diabetici, CMT1A, sclerosi multipla, malattia da prioni), in modo da applicare le risorse bioinformatiche disponibili su un numero significativo di dati. Bisognerà inoltre collezionare linfociti circolanti provenienti da pazienti con Sclerosi Multipla opportunamente selezionati per terapia e fase della malattia.



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 con trappola ionica 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 in questo ambito anche all'estero e/o la partecipazione a corsi di aggiornamento specialistici. 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 attività 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

Presentazione progetti di ricerca alla Regione Calabria, alla Fondazione CARICAL e alla Fondazione Telethon.

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

In base ai risultati già ottenuti si prevede di ottenere un aumento del 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 singole proteine o profili proteici in qualche misura legati alle neuropatie periferiche (diabete e CMT1A), alla sclerosi multipla, alla malattia da prioni capaci di fornire sia indicazioni diagnostiche che sui probabili meccanismi patogenetici coinvolti. Si prevede di determinare i livelli di parte o tutti i peptidi e/o proteine coinvolti nei vari patterns nel plasma utilizzando eventualmente sistemi di analisi basati sulla specificità anticorpale come il dosaggio mediante immunoprecipitazione e spettrometria di massa, western blotting e sistemi ELISA. Infine si prevede di ottenere un profilo di riferimento MALDI-TOF di linfociti B e T frazionati nelle componenti idrosolubili, nucleare e microsomale.

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 2007

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
162	34	384	100	680	211	629	55	N.D.	946

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
0	0	0	2	0	0	0	0	0	2

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

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Farmacologia delle malattie ereditarie del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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

L'attività da svolgere consiste nella ulteriore caratterizzazione e studio dei modelli animali di malattie cerebrali effettuata nel corso della precedente attività e nella prosecuzione dell'esame di nuove molecole utili e rese disponibili grazie alle collaborazioni instaurate, allo scopo di consolidare i rapporti collaborativi e di tendere all'esame di un numero di molecole di potenziale interesse farmacologico ancora più elevato, aumentando così la possibilità di mettere in evidenza gli effetti positivi delle stesse. Sarà inoltre approfondito, per alcune delle molecole già selezionate, anche l'aspetto tossicologico, per avviare lo studio - per ogni singola molecola - alla possibile predisposizione di una richiesta di brevetto sia della molecola in se sia della eventuale nuova progettazione di metodiche di veicolazione di carattere innovativo.

Punti critici e azioni da svolgere

Vanno ancora - nel corso della prosecuzione della commessa - esaminata in maniera approfondita un grande numero di molecole che, per numero e caratteristiche, non è stato possibile avviare alla valutazione farmacologica nell'anno precedente. Vanno inoltre approfonditi ed ulteriormente studiati, nuovi modelli animali per lo studio di malattie neurologiche di derivazione genetica, così da ampliare le possibilità di valutazione di molecole di nuova concezione con caratteristiche diverse tra di loro.

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

Presentazione di progetti mirati in collaborazione con case farmaceutiche e ricerca di ulteriori finanziamenti risultanti dalla presentazione di progetti tramite bandi europei o regionali.

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

Ulteriore sviluppo e caratterizzazione dell'effetto di nuove molecole farmacologicamente attive nella cura di varie patologie genetiche del SNC. Ulteriore sviluppo e caratterizzazione di nuove metodiche tecnologiche utili per la veicolazione di farmaci all'interno della barriera ematoencefalica. Produzione di informazioni utili per l'esplorazione dei processi alla base di varie patologie genetiche.

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 termine 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 2007

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
382	23	0	0	405	20	43	103	N.D.	528

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
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
0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

<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:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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:	CRISTINA BURANI

Elenco dei partecipanti

Belinzaghi Locatelli	liv. VI	Leoni Albano	liv. IX	Salmaso Dario	liv. II
Cambiaghi Giulia		Pagani Marco	II	Salustri Carlo	III
Burani Cristina	II	Rocchetti Gastone	III	Tecchio Franca Matilde	III
Caselli Maria Cristina	II	Saguto Francesca	VII	Valenti Maria Adelaide	IX
Jacopini Anna Gioia	II				

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 Malattia di Huntington. Storia della malattia in 60 malati e carriers della mutazione. Aggiornamento 50 soggetti con visite di controllo. Raccolta di albero familiare su 3 generazioni e links tra soggetti imparentati. Raccolta e invio a Centro Collettore europeo (Milano) di campioni biologici per studi sui biomarkers 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/o degenerative, per migliorare i sistemi diagnostici
- Estrazione di attività cerebrale (ICA-FSS) per descrivere le alterazioni dell'organizzazione delle regioni di controllo della mano in pazienti con distonia dell'arto superiore, i fenomeni di sincronizzazione in pazienti con sclerosi multipla e l'equilibrio tra gruppi neuronali inibitori ed eccitatori in pazienti con depressione.
- Analisi dei 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 nelle forme di dislessia evolutiva e acquisita a seguito di danno cerebrale

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 online 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



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

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 2007

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
440	63	0	17	520	0	63	34	N.D.	554

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
7	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	3	0	2	0	1	0	2	5	13

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	2	1	4

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Basi molecolari della neurodegenerazione.

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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
Cervellin Daniele	IV	Rocco Giampaolo	V	Zatta Paolo	II
Gobbo Silvano	VI				

Temi

Tematiche di ricerca

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

Stato dell'arte

E' sempre più presente nella letteratura scientifica internazionale sulla fisiopatologia delle malattie neurodegenerative il ruolo dei metalloioni nei processi neurodegenerativi 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.

Azioni

Attività da svolgere

Si prevede una continuazione delle attuali linee di ricerca che focalizzano il loro interesse sulle basi molecolari e biologiche dell'invecchiamento e delle patologie neurodegenerative ad esso collegate. In particolare si utilizzeranno modelli cellulari, animali e topi transgenici (modelli per il morbo di Alzheimer) per affrontare in termini modellistici le linee di ricerca sopra accennate.

Punti critici e azioni da svolgere

Il personale precario da decenni rimane senza alcun dubbio uno dei punti critici del sistema ricerca nella nostra sezione. Ma è cosa oramai scontata che si lanciano solo strali al vento! Per non parlare poi dell'assenza del coinvolgimento meritocratico sulle assegnazioni di personale. Come dire: piove sempre sul bagnato.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Questi laboratori hanno competenze specifiche nel campo della biochimica e della fisiopatologia delle metalloproteine da vari decenni e sono punto di riferimento internazionale come si può evincere dalla letteratura.

Strumentazione

La microscopia elettronica, assieme a varie tecniche spettroscopiche (UV, IR, CD, fluorimetria, chemiluminescenza, assorbimento atomico 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, 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, nonché laboratori internazionali come l'Università di Tel Aviv in Israele, New Orleans (USA), Josef Stefan Institute di Lubiana, Slovenia, Mario Negri, Milano, Sanpietroburgo-Russia.

Si sta mettendo a punto una collaborazione con vari partners internazionali per la pubblicazione di un libro intitolato METALLOTHIONEINS IN BIOCHEMISTRY AND PATHOLOGY, con un Publisher internazionale.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Si fa presente che per altri due anni sarà attivo il finanziamento di un progetto FIRB di cui il responsabile della sezione è anche responsabile di unità operativa.

Si sono fatte proposte di finanziamento con altri gruppi per un progetto PRIN.

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. Tali studi coinvolgono il Dipartimento di Scienze Veterinarie Sperimentali dell'Università di Padova e di Uppsala In Svezia.

Risultati attesi nell'anno

Addivenire ad ulteriori preziose informazioni sulla complessità fisiopatologica dell'invecchiamento e di alcune patologie ad esse collegate quali il morbo di Alzheimer. Studi preliminari sulla terapia di chelazione condotti in questo laboratorio in collaborazione con altri laboratori europei sembrano incoraggiare il proseguimento di questo tipo di studi.

Le importanti interazioni con altri laboratori e enti esterni sia in Italia che all'estero saranno determinanti per conseguire i risultati che ci si aspetta dalla programmazione scientifica.

Risulterà di particolare rilievo la determinazione degli effetti dei complessi proteine fibrillogeniche-metallo ioni nell'espressione del genoma umano.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Farmaci per la terapia chelante ed antiossidante.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Moduli

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

Risorse commessa 2007

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
290	24	55	0	369	2	81	33	N.D.	404

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
2	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
2	0	0	2

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Basi molecolari e diagnostica delle neurodegenerazioni

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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 multiproteico 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

Collaborazioni (partner e committenti)

Si prevede di collaborare con la Prof.ssa Amicarelli e con la Dott.ssa Cimini del Dipartimento di Biologia di Base ed Applicata dell'Università di L'Aquila per il dosaggio di enzimi ossidativi e tecniche di luminometria e fluorimetria. Si intende collaborare inoltre con la Prof.ssa M.Melli del Dipartimento di Biologia dell'Università di Bologna per la produzione degli anticorpi e con il Dr. M.Canossa del Dipartimento di Farmacologia dell'Università di Bologna per il dosaggio delle neurotrofine.



Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Si fa presente che per altri due anni sarà attivo il finanziamento di un progetto FIRB di cui il responsabile della sezione è anche responsabile di unità operativa.

Si sono fatte proposte di finanziamento con altri gruppi per un progetto PRIN.

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo del progetto di ricerca è quello di ottenere un significativo avanzamento delle conoscenze sui meccanismi molecolari e genetici alla base dei processi di neurodegenerazione. Caratterizzare molecole differenzialmente espresse e potenzialmente in grado di fornire indicazioni sulle vie coinvolte nei meccanismi di neurodegenerazione e determinare markers biochimici e possibili target farmacologici. Validare tali nuove conoscenze in un modello animale di patologia neurodegenerativa, EPM1 e di descrivere il profilo metabolico di neuropatologie neoplastiche.

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'utilizzazione di tecnologie avanzate per l'analisi microscopica dei processi cellulari e per la manipolazione dell'espressione genica in sistemi cellulari.

Moduli

Modulo: Basi molecolari e diagnostica delle neurodegenerazioni
Istituto esecutore: Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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	22	0	0	22	0	22	0	N.D.	22

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



Aging e neurodegenerazione

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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. Nella patogenesi di questa malattia sono coinvolti diversi processi tra i quali: misfolding/agggregazione anomala di proteine, infiammazione cronica e danno mitocondriale. Poiché nell'invecchiamento si accumula il complesso ferro-neuromelanina, si studierà l'azione del complesso sull'attività del proteasoma, sullo stress ossidativo nei mitocondri, sull'attivazione microgliale e sul danno neuronale.

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/agggregazione proteica e innescando un'infiammazione cronica.

Azioni

Attività da svolgere

Si studierà l'effetto della neuromelanina sull'attivazione della microglia e sulla degenerazione neuronale nella sostanza nera di topo. Si condurranno trias clinici sulla terapia farmacologica di soggetti con malattia di Alzheimer. Questi studi sono descritti in dettaglio nei relativi moduli.

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

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, Matabe, Japan.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Le domande di finanziamento per lo sviluppo di questi studi sono descritte in dettaglio nei relativi moduli.



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

I risultati previsti di questi studi sono descritti in dettaglio nei relativi moduli.

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 2007

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	53	139	0	387	151	343	41	N.D.	579

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
0	2	4	6

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Neuropatologie: dall' approccio molecolare alla epidemiologia delle demenze

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Baldereschi Marzia	III	Della Santa Maria Elena	VI	Orsini Carlo	IV
Bozzi Yuri	III	Di Carlo Antonio Salvatore	III	Palla Claudio	IV
Caleo Matteo	III	Galli Lucia	II	Ratto Gian Michele	II
Cappagli Giulio Cesare	IV	Lenzi Maria	IV	Roncolini Barbara	VII
Cenni Maria Cristina	III	Medini Paolo	III	Stretto Enrica	II
Costa Mario	III	Moriconi Danila	VIII	Trimarchi Carmela	V

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'invecchiamento 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

In sintesi per le principali linee:

EPILESSIA Studi sull'azione anticonvulsivante delle tossine botuliniche.

GLAUCOMA: Studi sui meccanismi molecolari che mediano il danno neuronale indotto da pressione.

MALATTIA DI ALZHEIMER:

1. Verifica degli effetti sulla plasticità sinaptica di peptidi amiloidogenici in forma solubile.
2. Identificazione di possibili recettori di membrana in grado di legare e mediare gli effetti di Abeta.

RICERCHE EPIDEMIOLOGICHE SULLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE: Proseguimento delle 6 ricerche epidemiologiche europee e nazionali in cui l'Istituto è coinvolto: 1) EROS (European Registers Of Stroke); 2) Social and Economic Burden of Stroke Event in Italy; 3) Stroke in Italy and Related Impact on Outcome (SIRIO); 4) Stroke Care; 5) IPREA (epidemiologia della malattia di Alzheimer); 6) Studio ILSA.

Grazie al reperimento di nuovi fondi sono inoltre state attivate ricerche su:

NEURODEGENERAZIONI E INFIAMMAZIONE: Studi riguardanti l'impatto dell'infiammazione sistemica sui processi neurodegenerativi del sistema nervoso centrale.

Studio dei meccanismi di danno neuronale nella MALATTIA DI RETT e nella MALATTIA DI NORRIE.



Punti critici e azioni da svolgere

Tutte le attività soffrono per la difficoltà nel reperimento di fondi e per l'impossibilità di arruolamento professionale del personale che viene formato presso gli Istituti.

Tutte le ricerche richiedono personale altamente qualificato. A tale scopo i ricercatori del team svolgono anche un'intensa attività di alta formazione. Purtroppo, in assenza di prospettive e di speranze di sviluppo professionale con inquadramento nei ruoli dell'Ente, si verifica però il paradosso che il personale migliore (e al miglior grado di addestramento) è costretto ad abbandonare il progetto per procurarsi maggiori opportunità di futuro altrove.

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 target. 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

Applicazione alle Fondazioni: Telethon, CURE, PACE, Mariani, all' American Health Assistance Foundation e all' Alzheimer Association.

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

EPILESSIA Nuovi risultati che supportino un possibile utilizzo terapeutico e diagnostico delle tossine botuliniche nel sistema nervoso centrale.

MALATTIA DI ALZHEIMER: Chiarire i meccanismi che sono alla base dei deficit funzionali che conducono all'interazione tra sostanza amiloide e neuroni.

GLAUCOMA: Individuare mediatori molecolari del danno retinico indotto da elevata pressione intraoculare.

NEURODEGENERAZIONI E INFIAMMAZIONE: Chiarire il contributo dell'infiammazione sistemica nei processi neurodegenerativi.

MALATTIA DI NORRIE: definire se il danno neurale sia di natura ipossica, un' ipotesi che se verificata aprirebbe prospettive terapeutiche.

MALATTIA DI RETT: Individuazione di possibili target molecolari per azioni dirette a soccorrere la mancanza di MeCP2 attivo caratteristico della malattia di Rett.

RICERCHE EPIDEMIOLOGICHE SULLE PATOLOGIE NEURODEGENERATIVE:

- frequenza e storia naturale delle principali malattie neurologiche età associate (ictus, demenza, parkinson, etc.) nella popolazione italiana;

- predittori di disabilità;

- percorsi sanitari e assistenziali dei pazienti con ictus

- stime dei costi della patologia cerebrovascolare in Italia.

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 2007

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
313	71	115	0	499	30	216	95	N.D.	624

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
4	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
3	0	0	3	0	0	0	0	5	11

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	3	4	8

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Neurobiologia dell'alcolismo

Dati generali

Progetto:	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
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 le seguenti:

- studio del ruolo dei recettori GABA(B)ergico e cannabinoide CB1 nella regolazione del consumo di alcol e delle proprietà appetitive e motivazionali dell'alcol nei ratti Sardinian alcohol-preferring (sP);
- caratterizzazione delle proprietà di 'alcol-mimetico' dell'acido gamma-idrossibutirrico (GHB) nei ratti sP;
- studio dell'effetto riducente il consumo di alcol di estratti di piante medicinali (o loro principi attivi) nei ratti sP, con particolare attenzione alla Salvia miltiorrhiza;
- studio dei determinanti e delle conseguenze genetiche, neurochimiche e comportamentali della preferenza per l'alcol e del consumo di alcol nei ratti sP.

Altre attività di ricerca sono le seguenti:

- studio del ruolo del recettore cannabinoide CB1 nel controllo dell'appetito, dell'assunzione di cibo e del peso corporeo nel ratto normopeso e geneticamente obeso;
- studio dei meccanismi recettoriali che mediano alcuni effetti farmacologici del GHB (es: ansiolisi, atassia, sedazione/ipnosi e mortalità), utilizzando i ratti delle linee GHB-sensitive (GHB-S) e GHB-resistant (GHB-R).

Stato dell'arte

I risultati dei nostri più recenti studi hanno permesso di svelare il ruolo dei recettori GABA(B)ergico e cannabinoide CB1 nel controllo del consumo di alcol e delle proprietà appetitive e motivazionali dell'alcol nei ratti sP. Ad esempio, è stato dimostrato che (a) la stimolazione del recettore GABA(B), sia per mezzo di agonisti diretti quali il baclofen che di modulatori allosterici positivi quali il GS39783, e (b) il blocco del recettore cannabinoide CB1, per mezzo di antagonisti quali il rimonabant ed il surinabant, riducono selettivamente il consumo di alcol e l'appetizione per l'alcol nei ratti sP.

Questi risultati hanno contribuito a rafforzare l'ipotesi che farmaci ad azione agonistica sul recettore GABA(B) e antagonistica sul recettore cannabinoide CB1 possano costituire nuove terapie per l'alcolismo. Gli studi clinici finora condotti con il baclofen sembrano confermare quest'ipotesi e costituiscono un fortunato esempio di traslationalità tra la sperimentazione preclinica e quella clinica.

Azioni

Attività da svolgere

Nel corso del 2007, ci si propone di:

- proseguire lo studio sugli effetti 'anti-alcol' (a) degli agonisti del recettore GABA(B)ergico, (b) degli antagonisti del recettore cannabinoide CB1, (c) di estratti di piante medicinali e 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 lo sviluppo della crisi d'astinenza da alcol dopo assunzione volontaria, e non forzata, di alcol nei ratti sP;
- mettere a punto e validare un modello sperimentale di crisi d'astinenza 'acuta' (hangover) nel ratto, da utilizzare al fine di studiare l'effetto della stimolazione del recettore GABA(B) su questo aspetto dell'astinenza da alcol;
- proseguire lo studio del ruolo del recettore cannabinoide CB1 nel controllo delle proprietà motivazionali di cibi dolci e palatabili (es: cioccolato) nel ratto;
- avviare lo studio sulle variazioni genetiche indotte nei ratti sP dall'assunzione volontaria di alcol;
- partecipare 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 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 ed il completamento delle attività di ricerca proposte. Alla commessa partecipano tre ricercatori senior (il Dott. Giancarlo Colombo, dirigente di ricerca del CNR, il Dott. Mauro A.M. Carai e la Dott.ssa Carla Lobina; questi ultimi, pur non essendo di ruolo presso il CNR, collaborano con lo stesso ormai da diversi anni), due ricercatori junior (la Dott.ssa Daniela Pes e la Dott.ssa Paola Maccioni) e due tecnici di laboratorio e stabulario di comprovata esperienza. La commessa si avvale inoltre del contributo del Prof. Gian Luigi Gessa, neuropsicofarmacologo di fama internazionale che svolge la propria opera di supervisor attraverso una Prestazione d'opera intellettuale.

Strumentazione

I ricercatori partecipanti alla commessa dispongono di laboratori adeguatamente attrezzati e di uno stabulario recentemente rinnovato, completamente attrezzato di lavanderia, scaffali, gabbie, grate e bottiglie. Le principali apparecchiature a disposizione sono le seguenti:

- 22 gabbie operanti ("gabbie di Skinner") per lo studio dell'auto-somministrazione di alcol ed altre sostanze d'abuso nel ratto;
- un apparecchio automatizzato per la registrazione dell'attività locomotoria del ratto e del topo;
- un labirinto a croce rialzato (elevated plus maze) automatizzato, per la misurazione dei comportamenti ansia-correlati nel ratto;
- 4 Rota-Rod per la misurazione dell'atassia nel ratto;
- 4 Rota-Rod per la misurazione dell'atassia nel topo;
- un Grip Strength per la misurazione dell'atassia nel ratto e nel topo;
- un Hot Plate per la registrazione degli stimoli nocicettivi nel topo;
- un Tail Flick per la registrazione degli stimoli nocicettivi nel ratto;
- un analizzatore enzimatico per la rilevazione dell'alcolemia.

Tecniche di indagine

La commessa impiega le seguenti metodologie sperimentali:

- "homeage 2-bottle alcohol-vs-water choice" per la determinazione della preferenza per l'alcol e del consumo volontario di alcol nel ratto;
- "operant oral self-administration" in ratti addestrati a premere una leva per ottenere l'alcol (o altri rinforzi quali, ad esempio, una bevanda al cioccolato);
- "elevated plus maze", "social interaction" e "escape latency" per la determinazione dei comportamenti ansia-correlati nel ratto e nel topo;
- "spontaneous locomotor activity" nel ratto e nel topo;
- "sleep time" per la determinazione dell'effetto sedativo/ipnotico di farmaci psicoattivi;
- "cafeteria diet" per la determinazione dell'effetto di un determinato farmaco sul consumo di cibi altamente palatabili e sull'obesità da essi indotta;
- "whole gastrointestinal transit" e "upper gastrointestinal transit" per la misurazione della peristalsi intestinale nel topo.

Tecnologie

Le ricerche previste dalla commessa utilizzano le seguenti linee genetiche di ratti, selezionate nel laboratorio dei proponenti:

- ratti Sardinian alcohol-preferring (sP) e Sardinian alcohol-non preferring (sNP), selezionati per la preferenza o rifiuto per le soluzioni alcoliche; posti in condizione di scegliere tra due bottiglie, una contenente l'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 per la sensibilità, o resistenza, all'effetto sedativo-ipnotico indotto dalla somministrazione intraperitoneale 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, sono in corso collaborazioni con i seguenti istituti o dipartimenti universitari ed enti di ricerca:

- Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica di Roma;
- Laboratoire de Biologie du Comportement, Université Catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgio;
- Department of Pharmacology, Institute of Psychiatry and Neurology, Varsavia, Polonia;
- Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY, USA;
- Laboratory of the Biology of Addictive Diseases, Rockefeller University, New York, NY, USA;
- Division of Pediatric Pharmacology and Critical Care, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, OH, USA;
- Biochemical Genetics and Nutrition Laboratory, Children's Hospital of Pittsburgh, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA;
- Departments of Psychiatry and Pharmacology, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA;
- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Bethesda, MD, USA.

I ricercatori partecipanti alla commessa svolgono inoltre sperimentazioni commissionate dalle seguenti aziende farmaceutiche:

- Sanofi-Aventis S.p.A., Milano;
- Indena S.p.A., Milano;
- Get S.r.l., Sanremo (IM);
- Eurand International S.p.A., Pessano con Bornago (MI).

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Attualmente è in corso di valutazione, da parte del National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA), il progetto di ricerca dal titolo 'Role of the GABA(B) receptor in alcohol consumption', presentato in collaborazione con Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, NY, USA; finanziamento 2007 richiesto per la commessa: USD 35.000.

Entro il mese di gennaio 2007, verrà sottomesso per la valutazione da parte del National Institute on Drug Abuse (NIDA) il progetto di ricerca dal titolo 'GHB sensitivity: a genetic model of abuse predisposition', da svolgere in collaborazione con Division of Pediatric Pharmacology and Critical Care, Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, OH, USA; finanziamento 2007 richiesto per la commessa: USD 100.000.

Entro il mese di giugno 2007, verrà sottomesso per la valutazione da parte del NIDA il progetto di ricerca dal titolo 'Evaluation and therapy of the GHB withdrawal state in genetically susceptible rats', da svolgere in collaborazione con Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, OH, USA; finanziamento 2007 richiesto per la Commessa: USD 50.000.

Finalità

Obiettivi

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

- (a) alla comprensione dei correlati genetici, neurochimici e/o comportamentali di alcuni aspetti dell'alcolismo, quali il consumo eccessivo di alcol, la perdita di controllo sulla sostanza, la ricaduta, la crisi d'astinenza dopo singola assunzione di alcol (hangover);
- (b) alla continua caratterizzazione dei ratti Sardinian alcohol-preferring (sP) come modello sperimentale di alcolismo;
- (c) all'individuazione di nuovi farmaci - di origine sintetica o naturale - di potenziale utilità nel trattamento dell'alcolismo;
- (d) alla comprensione dell'esatto meccanismo dell'azione 'anti-alcol' di farmaci ad azione agonistica sul recettore GABA(B)ergico ed antagonista sul recettore cannabinoidergico CB1 ed alla definizione del loro profilo farmacologico;
- (e) allo sviluppo clinico del baclofen come farmacoterapia per l'alcolismo;
- (f) alla caratterizzazione dell'effetto anoressigeno degli antagonisti del recettore cannabinoidergico CB1;
- (g) 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 2007, ci si attende di ottenere i seguenti risultati:

- progressi nella comprensione del meccanismo d'azione degli effetti 'anti-alcol' (a) degli agonisti del recettore GABA(B)ergico, (b) degli antagonisti del recettore cannabinoidergico CB1, (c) di estratti di piante medicinali e del miltirone, principio attivo della Salvia miltiorrhiza, e (d) dell'acido gamma-idrossibutirrico (GHB);
- evidenza dello sviluppo di alcuni segni (quali - ad esempio - comportamenti ansia-correlati) della crisi d'astinenza da alcol dopo assunzione volontaria di alcol nei ratti Sardinian alcohol-preferring (sP);
- messa a punto e validazione di un modello sperimentale di crisi d'astinenza 'acuta' nel ratto, e conduzione dei primi test con il baclofen;
- conferma della selettività degli antagonisti del recettore cannabinoidergico CB1 nel sopprimere le proprietà motivazionali di cibi dolci e palatabili rispetto ad una dieta standard nel ratto;
- avvio dello studio sulle variazioni genetiche indotte nei ratti sP dall'assunzione volontaria di alcol;
- 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 2007

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
97	7	169	0	273	66	242	9	N.D.	348

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
0	0	0	3	0	0	0	0	2	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



Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia



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

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
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	Sirignano Cesare	liv. III
Cioce Salvatore	VII	Izzo Barbara	III	Solla Raffaele	III
De Rosa Alberto	III	Larobina Michele	III	Speranza Antonio	III
Del Vecchio Silvana	II	Pacelli Roberto	III	Storto Giovanni	III
Fonti Rosa	III	Panico Mariarosaria	III	Zannetti Antonella	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

Le attività che programmiamo di svolgere nel periodo 2007-2009 sono in continuità con le attività del periodo precedente e riguardano essenzialmente lo sviluppo di sonde molecolari per la diagnosi e terapia mirata ed individualizzata di neoplasie umane. Ci proponiamo quindi di sviluppare e validare traccianti come ¹⁸F-Fluorotimidina per la visualizzazione in vivo della proliferazione tumorale, peptidi radiomarcanti diretti contro recettori coinvolti nella crescita e progressione tumorale, traccianti a localizzazione mitocondriale. Ci proponiamo inoltre di sviluppare modelli cellulari ed animali idonei alla caratterizzazione di queste sonde e alla loro validazione in vivo. Per lo svolgimento di queste attività verranno impiegate competenze di diagnostica per immagini, competenze chimiche, biotecnologiche, radiochimiche, farmacologiche e veterinarie.



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, ecocolor 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 emittitori 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

I risultati attesi nel corso dell'anno sono:

- Validazione in vivo di almeno un composto per l'imaging di angiogenesi
- sviluppo di metodiche innovative di imaging per la valutazione della risposta alla terapia con farmaci a bersaglio molecolare
- sviluppo di protocolli per la marcatura di composti con isotopi positroni emittenti per tomografia ad emissione di positroni
- sviluppo di protocolli innovativi per il trattamento di patologie neoplastiche utilizzando strategie 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 2007

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
388	14	71	0	473	100	185	94	N.D.	667

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	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:	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
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	Carpinelli Assunta	liv. III	Lafortuna Claudio	liv. III
Beguinet Laura	II	Castoldi Clara	VII	Matarrese Mario	II
Bonaldi Lorena	VI	Chiumiento Luciano	VII	Neutro Felice	V
Carenzi Maurizio	VI	Fassina Gianfranco	III	Rizzo Giovanna	II

Tem

Tematiche di ricerca

- 1) Analisi dell'espressione di geni chiave per la regolazione del metabolismo glicidico e lipidico.
- 2) Caratterizzazione con tecniche di genomica e proteomica di fattori attivi (o assenti) nei diversi tipi di tumori analizzati.
- 3) Individuazione e validazione preclinica di marcatori/processi di malattia.
- 4) Attività clinica di reclutamento pazienti, esame PET/TC con traccianti (convenzionali o nuovi) e analisi immagini.
- 5) Messa a punto e validazione di protocolli diagnostici integrati (es. PET/TC O PET/Proteogenomica).
- 6) Valutazione di nuovi metodi di imaging (non PET) per studi funzionali/molecolari di patologia neoplastica.
- 7) Studi di trasduzione del segnale di oncogeni.

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.

Azioni

Attività da svolgere

L'attività prosegue nel 2007 con particolare interesse per le seguenti tematiche:

- 1) utilizzo integrato PET/TC per stadiazione/ristadiazione unica (ovvero PET con TC diagnostica sullo stesso tomografo) di alcune neoplasie quali i linfomi, le neoplasie del polmone e di tumori ginecologici.
- 2) Studi correlati di imaging metabolico (PET) e di proteomica per l'individuazione di marcatori prognostici di malattia neoplastica (es. in tumore della mammella).
- 3) Valutazione predittività dell'esame PET con [C-11]Colina nei tumori della prostata.
- 4) Validazione di radiofarmaci mediante metodi ex-vivo ed in vivo basati sull'uso di un tomografo PET dedicato a piccoli animali e caratterizzazione di modelli preclinici di patologia (Coord Dr.ssa Moresco).
- 5) Studi di internalizzazione del EGF-R dopo adesione cellulare. Studi per definire il ruolo biologico di HD-PTP come oncosoppressore e nell'angiogenesi.

Punti critici e azioni da svolgere

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).

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze possedute coprono sia gli aspetti di base (genomica, proteomica, biochimica) 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 immunistochemical per l'identificazione di marcatori.

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 per nuovi test diagnostici.

Collaborazioni (partner e committenti)

- Centro PET, Dipartimento di Anatomia Patologica, Servizio di Radiologia e Chirurgia Toracica, Istituto Scientifico H.S. Raffaele, Milano

- Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze-Università di Milano Bicocca.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

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. Obiettivo della ricerca è la validazione di radiofarmaci mediante metodi ex-vivo ed in vivo basati sull'uso di un tomografo PET dedicato a piccoli animali e caratterizzazione di modelli preclinici di patologia.

E' previsto un progetto di ricerca, finanziato dalla Ditta IM3D S.p.A. di Torino, dal titolo: 'Realizzazione di un sistema di identificazione automatica di lesioni neoplastiche da immagini DCE MRI'. Al CNR è affidato il coordinamento e la supervisione dello sviluppo delle metodologie di elaborazione di immagini (Coord. Ing. G. Rizzo).

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 aspetti metodologici per l'uso appropriato della PET/TC diagnostica in alcune patologie oncologiche,
- 2) definire un metodo per lo studio correlato PET/TC e Proteomica in selettive popolazioni di pazienti neoplastici,
- 3) migliorare la comprensione dell'accumulo di Colina nei tumori prostatici e loro metastasi.
- 4) Dare risposta: a) ruolo dell'adesione cellulare nel mediare attivazione di C-src dal parte di EGF-R ed internalizzazione di EGF-R. b) Identificazione dell'attività enzimatica e dei primi substrati endogeni di HD-PTP e suo ruolo biologico nella trasformazione in presenza ed assenza di iper-espressione di EGF-R.

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

Risorse commessa 2007

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
261	36	0	0	297	8	44	43	N.D.	348

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
2	0	0	1	0	1	0	2	3	9

<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



Proteomica Funzionale delle Neoplasie

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
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:	GIOVANNI BONSIGNORE

Temi

Tematiche di ricerca

- A) Identificazione del tessuto neoplastico epatico e polmonare, mediante tipizzazione con un pannello di anticorpi monoclonali secondo il general consensus e separazione e raccolta differenziata delle cellule neoplastiche e peritumorali attraverso la microdissezione laser.
- B) Analisi proteomiche dei campioni raccolti attraverso la tecnica dell'elettroforesi bidimensionale, seguita da spettrometria di massa.

Stato dell'arte

Il carcinoma del polmone e il carcinoma primitivo del fegato (CPF) sono neoplasie molto aggressive. La loro incidenza è elevata per la diffusa presenza di fattori di rischio (fumo di sigaretta per il carcinoma del polmone; epatite cronica da virus dell'epatite B e C, per il CPF). L'assenza di marcatori sierologici precoci non consente attualmente uno screening per queste neoplasie, che potrebbe invece essere in prospettiva realizzato grazie ai contributi delle ricerche di proteomica.

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)

- 1) IsMETT (Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad alta Specializzazione). Palermo
- 2) Istituto di Tecnologia Biomedica. CNR. Milano.
- 3) Cattedra ed Unità Operativa di Gastroenterologia. Università di Palermo.
- 4) Cattedra di Gastroenterologia. Università di Modena e Reggio Emilia.
- 5) Dipartimento Oncologico Sperimentale ed Applicazioni Cliniche, Università di Palermo

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

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. Obiettivo della ricerca è la validazione di radiofarmaci mediante metodi ex-vivo ed in vivo basati sull'uso di un tomografo PET dedicato a piccoli animali e caratterizzazione di modelli preclinici di patologia.

E' previsto un progetto di ricerca, finanziato dalla Ditta IM3D S.p.A. di Torino, dal titolo: 'Realizzazione di un sistema di identificazione automatica di lesioni neoplastiche da immagini DCE MRI'. Al CNR è affidato il coordinamento e la supervisione dello sviluppo delle metodologie di elaborazione di immagini (Coord. Ing. G. Rizzo).



Finalità

Obiettivi

L'obiettivo è quello di identificare marcatori sierici e tissutali di neoplasia, attraverso il confronto tra campioni biologici di soggetti sani e neoplastici. Ci si avvarrà delle competenze specifiche per: A) il riconoscimento del fenotipo neoplastico; B) l'uso del microdissettore laser; C) l'analisi proteomica bidimensionale.

Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Moduli

Modulo: Proteomica Funzionale delle Neoplasie
Istituto esecutore: Istituto di biomedicina e immunologia molecolare 'Alberto Monroy'
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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



Modulazione recettoriale del differenziamento cellulare

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
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. III	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 Hirschprung 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

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 agitati termostatati, 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 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 grants internazionali. Università di Milano-Bicocca; Istituto Gaslini, Genova; Ecole Normal Parigi; Dipartimento di Farmacologia, Università di Modena; CNR, Istituto Biocatalisi e Riconoscimento Molecolare, Milano; CNRS Mécanismes Mol. des Communications Cell., Montpellier; University of Toledo, Ohio, USA; Max Delbrueck Centrum, Berlin, Germany; DIBIT, Ospedale San Raffele, Milano, Italy; Dept. Neurobiol., University Rochester, Rochester, NY.

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
- NIH, Bethesda, USA



Finalità

Obiettivi

Identificazione delle vie di trasduzione del segnale impiegate dai GPCR per il controllo della proliferazione e del differenziamento cellulare, utilizzando come modelli sperimentali il recettore per ossitocina e cellule neuronali, ed i recettori della famiglia del CGRP ed il cervelletto. 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 rapportifunzionali tra i due fattori e come essi indirizzino l'espressione di molecole tipiche del sistema nervoso autonomo.

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) che, stabilizzando i recettori in particolari conformazioni funzionali e molecolari, potranno essere sfruttati per la sintesi di leader compounds 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 2007

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
186	12	9	45	252	35	56	23	N.D.	310

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
3	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	2	0	0	0	0	0	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



Target Molecolari, Modelli preclinici e Immunoterapia

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
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.
Allegria Leda	IV	Giobbe Letizia	III	Rasi Guido	I
Alvino Ester	III	Lanzilli Giulia	III	Ridolfi Alessandro	IV
Bernard Paola	V	Lisi Antonella	III	Rinaldi Monica	III
Casetti Michele	VIII	Mirabelli Angela Maria	V	Serafino Annalucia	III
Colasuonno Marisa	VII	Papa Pamela	VII	Trapella Gabriella	V
Fabiani Mauro	VIII	Pierimarchi Pasquale	III	Tricarico Maria	II
Fuggetta Maria Pia	III	Procida Paola	VII	Vetro Rita	V

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

Saranno proseguiti i seguenti studi:

Messa a punto di vaccini a DNA, per immunoterapia e in grado di co-esprimere sequenze antigeniche tumore-specifiche e citochine immunomodulatorie; studio di nuove formulazioni di vaccini anti-tumorali terapeutici e/o preventivi (cellule tumorali autologhe ingegnerizzate per la secrezione di citochine/chemochine, lisati di cellule tumorali autologhe, peptidi/proteine) Identificazione/selezione di antigeni tumorali; sviluppo di protocolli di trasferimento genico.

Studio degli eventi molecolari coinvolti nella insorgenza e progressione del ca-colorettale in modelli animali e nell'uomo.

Studio sull'instabilità microsatellite dei melanomi primitivi e metastatici in relazione con il sistema di riparo di base-mismatches;

Sviluppo di impianti cellulari immunoisolati e uso di farmaci 'veicolati' per il delivery loco-regionale.

Studio del coinvolgimento di retrovirus endogeni nella progressione del melanoma.

Studio della biocompatibilità di nanotubi di carbonio per terapie antitumorali innovative di drug delivery.

Valutazione della risposta immunitaria dei pazienti arruolati nel trial clinico di fase II randomizzato su melanoma metastatico.



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: assunzione di personale di ricerca e di supporto. 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 Gallicano, Istituto Regina Elena, San Raffaele Pisana, Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma)
- National Institute of Health, 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 II
- 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

Finalità

Obiettivi

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

Risultati attesi nell'anno

Consolidamento del network creato dal trasferimento alla clinica o dallo sviluppo dei brevetti depositati, e conseguimento dei risultati concordati nei singoli progetti. Pubblicazioni scientifiche.

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 2007

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
464	117	768	0	1.349	111	996	83	N.D.	1.543

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
0	0	2	12	0	4	0	2	0	20

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	10	4	15

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Meccanismi regolativi del Differenziamento e Oncogenesi

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
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

	liv.		liv.		liv.
Allegria Leda	IV	Felsani Armando	II	Procida Paola	VII
Colasuonno Marisa	VII	Fontanieri Giancarlo	VIII	Ridolfi Alessandro	IV
D'Agnano Igea	III	Maresci Americo	IV	Subania Bruno	VII
De Cresci Patrizia	VII	Mirabelli Angela Maria	V	Vaccaro Domenico	VII
Dominici Roberto	V	Moretti Fabiola	V	Vaccaro Romeo Aldo	VII
Farsetti Antonella	II	Papa Pamela	VII	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. Saranno disegnati e testati peptidi in grado di interferire ed inibire il legame tra Mdm2 e Mdm4, allo scopo di potenziare l'effetto di mdm4 nell'induzione dell'apoptosi in condizioni di stress cellulare.

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

WP3. Uso delle colture primarie epiteliali di cancro della prostata precedentemente caratterizzate per sviluppare strategie terapeutiche ormonali 'personalizzate'

WP4. Determineremo i profili di espressione genica delle cellule CaCo-2 nel corso del differenziamento in vitro e li paragoneremo con quelli ottenuti da campioni di epitelio di intestino umano nell'ambito del progetto LIINTOP, con l'intento di definire condizioni di differenziamento quanto più possibile simili alle condizioni in vivo.

WP5. Disegneremo e esploreremo nuovi peptidi modificati, resistenti alle proteasi seriche, allo scopo di renderli più attivi nell'inibizione dell'attività trascrizionale di Myc.

Punti critici e azioni da svolgere

Il personale che partecipa alle ricerche summenzionate è in massima parte costituito da personale in formazione. Pur essendo di grande capacità e altamente selezionato, non può dare quelle garanzie di continuità che sarebbero richieste da alcune delle tecniche e strumentazioni utilizzate. Ogni anno una parte



consistente dello sforzo e degli investimenti impiegati nella messa a punto delle apparecchiature e nella formazione degli operatori, si vanifica per un turnover esageratamente rapido. Posizioni di lavoro a tempo determinato e indeterminato, a livello di ricercatore o tecnologo, permetterebbero di non disperdere preziose energie e finanziamenti, e potrebbero costituire un capitale umano da valorizzare in nuove proposte di cofinanziamento e collaborazione, sia con enti pubblici che privati.

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 Stamatii);
- 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

Inizia il 1 gennaio 2007 il progetto europeo LIINTOP, di durata triennale e del valore di circa 3 milioni di euro. La Dr.ssa. Zucco, con la collaborazione del Dr. Felsani e della Dr.ssa D'Agnano, ha proposto il progetto e coordina 15 partners europei, di cui 8 a carattere accademico e 7 piccole e medie industrie.

La commessa partecipa anche ad un programma triennale, iniziato nel 2005, cofinanziato dalla Regione Lazio tramite FILAS quasi in fase di scadenza. Questo finanziamento ha permesso di erogare borse di studio per la formazione di giovani ricercatori, e il suo rinnovo sarà sicuramente essenziale.

La commessa si è proposta anche per la partecipazione al progetto Farmaco del CNR, con due progetti per lo sviluppo di peptidi con capacità di interferire nell'interazione di proteine specifiche e quindi regolarne la funzione. Inoltre, sono state presentate varie richieste di finanziamento ad enti pubblici e privati, e siamo in attesa di risposta.

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 2007, i più rilevanti sono:

- Messa a punto di un sistema FRET per valutare in citometria di flusso l'interazione tra Myc e Max.
- Nuovi peptidi capaci di penetrare con maggiore efficienza nelle cellule, resistere alle proteasi seriche ed inibire le interazioni tra Myc e i suoi partners.
- Determinazione delle zone di interazione tra mdm2 e mdm4. Disegno e test di peptidi capaci di bloccarle.
- Determinazione di un 'golden standard' per la crescita e il differenziamento di culture di cellule di epitelio intestinale CaCo-2, verificato a livello di espressione genica.
- Studio degli effetti della riduzione dell'espressione di lamina A/C e di ciclina D3 sul differenziamento cellulare.

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 2007

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
431	47	158	0	636	83	288	45	N.D.	764

valori in migliaia di euro



<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
4	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	7	1	1	2	0	0	1	1	13

<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



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

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
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	Flore Caterina	liv. V	Porcu Susanna	liv. III
Cao Antonio	DIRE	Marini Maria Giuseppina	III	Ristaldi Maria Serafina	II
Faa' Valeria	III	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. Si stanno sviluppando nuove tecnologie per la diagnosi prenatale precoce. 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.

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 b-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.

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 macrolinea di ricerca si articola in differenti progetti che comprendono:

1. Studi di espressione in vivo dei geni beta globinici 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 talassemiche non causate da difetti del gene beta globinico.
5. Sviluppo di nuove tecnologie molecolari per la diagnosi prenatale precoce di beta talassemia.
6. Individuazione dei geni coinvolti nella plasticità delle cellule staminali adulte. Nel corso del 2007 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 talassemica 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

Ci attendiamo difficoltà nell'assemblaggio di cassette lentivirali che siano insieme stabili e efficienti per espressione e titolo. Nell'ambito della studi preclinici di terapia genica il punto più critico sarà la definizione dei migliori parametri di traduzione e la riduzione del rischio di mutagenesi inserzionale. 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. Lo sviluppo di sistemi di estrazione e purificazione di cellule di origine fetale dal sangue materno e di sistemi particolarmente sofisticati che consentano di analizzare il DNA contenuto in una o poche cellule fetali rappresenta una delle sfide più attuali nella diagnostica molecolare delle malattie genetiche.

La produzione e il mantenimento dei modelli murini geneticamente modificati ha come punto critico la mancanza di personale strutturato dedicato.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

I partecipanti alla commesse 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 molte delle grasse strumentazioni, presenti nella precedente locazione presso l'ospedale Regionale per le Microcitemie, sono venute a mancare in particolare sequenziatori automatici, Real-time, fosfoimager, 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. E' presente una stanza per le colture cellulari. L'Unità per la produzione e il mantenimento di topi transgenici è sufficientemente attrezzata vi sono due set di microiniezione.

Tecniche di indagine

Mappaggio genico, cloning, 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 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 del progetto sono

- 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) Sviluppare nuove tecniche alternative per la diagnosi prenatale precoce
- g) 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 cellulare e in vivo.

Risultati attesi nell'anno

Definizione dell'espressione tessutale dei geni KLFs a livello di popolazione cellulare midollare.

Verifica degli effetti della sovraespressione o della repressione dei geni KLFs in cellule ematopoietiche murine, in cellule umane e in topi normali e talassemici. Determinazione delle condizioni ottimali di trasduzione delle cellule CD34 umane e di possibili effetti di genotossicità cellulare in studi preclinici di terapia genica. Semplificazione dell'iter diagnostico prenatale nella talassemia e riduzione delle complicanze dovute all'attuale metodo di prelievo. Validazione del gene delta globinico quale strumento terapeutico per la cura della beta talassemia. Definizione del ruolo del CACCC box distale del gene b-globinico nello switching. Studio delle modificazioni della cromatina attraverso analisi dell'acetilazione del DNA nei pazienti con difetto talassemico sconosciuto. Sviluppo di 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 talassemiche 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 2007

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
275	54	46	195	570	131	231	71	N.D.	772

valori in migliaia di euro

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

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	8	0	8

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Istocompatibilità e trapianto, regolazione genica pre-neoplastica

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
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 generale/Università 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 2007

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	20	0	0	20	0	20	0	N.D.	20

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



Oncologia molecolare e genetica: differenziamento cellule staminali e immunità innata

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
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	Gambirasio Francesco	liv. VII	Torti Mariagiovanna	liv. VI
Carmarino Silvana	VI	Magli Maria Cristina	II	Tricarico Anita	VII
Cerruti Claudio	I	Mezzelani Alessandra Maria	III	Tullo Apollonia	III
Di Carlo Michela	VI	Sbisa Elisabetta	II	Zucchi Ileana	II

Temi

Tematiche di ricerca

Il Gruppo di Ricerca che fa a capo alla commessa Oncologia Molecolare e Genetica svolge le attività di ricerca che sono elencate di seguito:

- 1) Il Gruppo della Dr. Zucchi si occupa dello studio del differenziamento e della trasformazione tumorale della ghiandola mammaria e del ruolo delle cellule staminali tumorali nella genesi del cancro.
- 2) Il Gruppo della Dr. Magli dell'Unità di Pisa si occupa del differenziamento del sistema ematopoietico.
- 3) Il Gruppo della Dr.ssa Boraschi dell'Unità di Pisa si occupa dello studio di alcuni meccanismi della risposta immune.
- 4) Il Gruppo della Dr. Tullo indaga il ruolo di p63 e p73 nella proliferazione cellulare normale e tumorale attraverso l'attivazione di geni coinvolti nella crescita cellulare.

Afferisce alla commessa il Dr. Giorgio Merlo, ricercatore Telethon che con il suo gruppo si occupa di genetica dello sviluppo.

Stato dell'arte

Le attività che vengono svolte riguardano: 1- l'analisi dell'espressione genica in diversi sistemi e condizioni che includono:

- a) diverse fasi dello sviluppo embrionale del topo;
 - b) diversi stadi nella patogenesi del carcinoma mammario; c) diversi stadi del differenziamento di cellule epiteliali, ematopoietiche e del sistema immunitario.
- 2- l'isolamento di cellule staminali da organi e tessuti di uomo, topo, ratto e linee cellulari. 3- la messa a punto ed il perfezionamento di colture cellulari organotipiche in mono-dimensione e in matrici tridimensionali.

Azioni

Attività da svolgere

Per individuare i meccanismi patogenetici responsabili della trasformazione neoplastica della ghiandola mammaria:

- 1- si stanno perfezionando protocolli per l'isolamento e la propagazione di cellule staminali mammarie normali e tumorali in ratto e uomo. Si procederà poi alla caratterizzazione genetica e molecolare delle cellule staminali mammarie e delle cellule staminali tumorali della ghiandola mammaria.
- 2- si sta lavorando per l'identificazione di geni che controllano il self-renewal e la differenziazione delle cellule staminali ematopoietiche.
- 3- si sta studiando il ruolo dei recettori TIR e dei loro ligandi e regolatori nella patogenesi autoimmune e in risposta a stimoli patogenetici.
- 4- è stato messo a punto un sistema che consente di studiare il differenziamento in colture tridimensionali in collagene ed altri fattori della matrice extracellulare di colture organo-simili.
- 5- si sta indagando sulla attivazione di geni coinvolti nella proliferazione cellulare mediata da p73 e/o p63

Punti critici e azioni da svolgere

Numerose competenze sono già in possesso dei ricercatori proponenti, tuttavia il rapido evolversi delle tecnologie richiederà l'acquisizione di energie nuove.



Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Numerose sono le collaborazioni già in corso, sia a livello nazionale che internazionale. Citiamo le collaborazioni principali con:

Prof. Renato Dulbecco, Salk Institute (USA).

Dr. Daniel Tenen, Harvard Medical School (USA),

Prof. Sergio Ottolenghi, Università di Milano Bicocca,

Dr. Trang Hoang, Università di Montreal (Canada)

Prof. Alberto Mantovani, Istituto Humanitas, Milano;

Prof. Charles A. Dinarello, University of Colorado Medical School (USA);

Prof. Michael U. Martin, University of Giessen (Germany);

Dr. Detlef Neumann, Hannover Medical School (Germany).

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Abbiamo inoltrato nuove richieste di finanziamento ad enti pubblici e agenzie.

Presentazione di due nuove proposte di progetto di ricerca nella prima call di HEALTH del 7FP, uno di piccola-media scala per la deadline del 19 aprile, e uno di grande scala per la deadline del 19 settembre.

Presentazione di una richiesta di finanziamento alla Fondazione Monte dei Paschi di Siena.

Richiesta secondo anno del progetto MAE Italia-Korea.

Ricerca di nuove fonti di finanziamento per collaborazioni internazionali.

Finalità

Obiettivi

La commessa è finalizzata all'identificazione, propagazione e caratterizzazione molecolare delle cellule staminali nella ghiandola mammaria e nel sistema ematopoietico e immunitario e a comprenderne i meccanismi di regolazione. 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 dei meccanismi di regolazione delle cellule staminali e dei precursori ematopoietici.
- 3) Definizione dei meccanismi di regolazione della risposta immunitaria innata.
- 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

ZUCCHI: generazione di modelli sperimentali di tumori mammari per la validazione di alcuni concetti emergenti nella biologia dei tumori come l'organizzazione gerarchica dei tumori che vengono rigenerati da cellule staminali tumorali.

MAGLI: nuovi dati sulla funzione dei geni Otx in cellule staminali e precursori. Risultati preliminari sul ruolo del gene regolatore Sox2 nell'ematopoiesi. Determinazione della capacità di cellule di midollo osseo di contribuire alla rigenerazione di cellule staminali cardiache in seguito a infarto. Definizione dei profili di espressione in cellule mesenchimali di geni codificanti fattori di trascrizione coinvolti nella regolazione di vari tipi di precursori e cellule staminali.

BORASCHI: identificazione della progressione autoimmune in termini di citochine innate nel topo lpr. Definizione dei livelli di IL-18BP e/o IL-18 libera come predittivi di severità nel LES

3. descrizione di un nuovo fenotipo funzionale dei macrofagi, M17, indicativo di attivazione Th17 e cronicizzazione degli stati infiammatori, come base di malattie infiammatorie croniche (autoimmunità, aterosclerosi).

TULLO: individuazione di target diretti di p73 e p63 in fase S

Potenziale impiego

- per processi produttivi



- per risposte a bisogni individuali e collettivi

A partire dai geni identificati come responsabili della trasformazione neoplastica e dai loro meccanismi d'azione si potranno sviluppare nuovi sistemi per la progettazione di farmaci (immunoterapia dei tumori) e per l'identificazione di marcatori con significato diagnostico.

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 plasticita' 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: Cellule staminali e ingegneria tissutale

Istituto esecutore: Istituto di tecnologie biomediche

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
305	51	363	0	719	278	692	107	N.D.	1.104

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	2	2	1	3	0	0	4	5	17

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	2	12	14

*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:	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
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

Allegrìa Leda	liv. IV	Fabiani Mauro	liv. VIII	Procida Paola	liv. VII
Casetti Michele	VIII	Giobbe Letizia	III	Ridolfi Alessandro	IV
Chiesa Claudio	II	Mirabelli Angela Maria	V	Trapella Gabriella	V
Cirilli Maurizio	III	Papa Pamela	VII	Vetro Rita	V
Colasuonno Marisa	VII				

Temì

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

Espressione e purificazione di proteine di fusione SOCS TAP-tagged in linee cellulari stabili.

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 (diffratometro 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

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Presentata domanda di finanziamento alla Fondazione Telethon per 65.000 Euro. Risposta attesa per Giugno 2007.

Presentata domanda di finanziamento Ateneo 2006 (MIUR) per 30.000 Euro, risposta attesa per Marzo 2007.

Presentata domanda di finanziamento Facoltà (Università La Sapienza) per 8.000 Euro, risposta attesa per Aprile 2007.

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

Espressione e purificazione di proteine di fusione SOCS TAP-tagged in linee cellulari stabili.

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
dinuove sostanze ad azione farmacologica
Istituto esecutore: Istituto di neurobiologia e medicina molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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	1	35	29	N.D.	240

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



Applicazione delle nuove conoscenze in immunologia e infettivologia



Malattie tropicali

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze in 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	Sarracino Filomena	VII		

Temi

Tematiche di ricerca

Occorre produrre in scala preparativa la solfotrasferasi 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 quanto riguarda la solfotrasferasi presumibilmente implicata nel meccanismo d'azione del farmaco schistosomicida oxamniquina, non è stato possibile confermare che le sequenze precedentemente identificate fossero quelle coinvolte nell'azione del farmaco. Si procederà quindi al clonaggio e all'espressione di altre sequenze divenute disponibili nelle banche dati e che presentano caratteristiche compatibili con la funzione attesa.

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione del farmaco principalmente usato (praziquantel), i nostri studi saranno rivolti alla conferma del coinvolgimento dei canali del calcio del parassita. A tale scopo verranno impiegate subunità ricombinanti dei canali del calcio per la produzione di antisieri da usare in studi di immunolocalizzazione. Si procederà inoltre alla coniugazione del praziquantel con proteine carrier nel tentativo di produrre anticorpi specifici contro il farmaco.

Dal momento che alcune benzodiazepine possiedono proprietà schistosomicide, ci proponiamo di studiare e clonare eventuali recettori di benzodiazepine nello schistosoma.

Punti critici e azioni da svolgere

Refolding di proteine ricombinanti. Saggio di diversi protocolli di espressione, purificazione e rinaturazione.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

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

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Partecipazione ai bandi della Commissione Europea il cui termine di scadenza è previsto per Settembre 2007.

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

Individuazione di ulteriori sequenze compatibili con le caratteristiche dell'enzima che attiva l'oxamniquina, mediante il confronto tra DNA di schistosomi sensibili e resistenti al farmaco.

Descrizione delle alterazioni citoscheletriche e dei flussi ionici in schistosomi trattati con praziquantel.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Moduli

Modulo: Malattie tropicali
Istituto esecutore: Istituto di biologia cellulare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
281	94	0	145	520	46	140	69	N.D.	635

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
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	1	0	0	0	3	0	0	0	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



Immunopatologia e Farmacologia Clinica e Sperimentale nelle Pneumopatie

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze in 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 GJOMARKAJ

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bonanno Anna	III	Gjomarkaj Mark	III	Sanzone Sabrina	VII
Bonsignore Giovanni	DIRE	Pace Elisabetta	III	Scatassa Valentina	VII
Cavoli Francesca	VIII	Parisi Pietrina	V	Siena Liboria	III
Chiappara Giuseppina	III	Profita Mirella	III	Spera Donatella	VII
D'Anna Claudia	III	Riccobono Daniela	VII	Tarantino Provvidenza	VII
Gagliardo Rosalia Paola	III	Riccobono Loredana	III	Turatto Rosa	VII

Temi

Tematiche di ricerca

Saranno condotti studi volti all'identificazione di eventi molecolari evocati dall'attivazione di specifici recettori target di specifici farmaci. Inoltre si cercherà di comprendere le interazioni che intercorrono tra i meccanismi molecolari e il rilascio di mediatori dell'infiammazione. Una volta identificati tali meccanismi alla base dei processi infiammatori verrà testata l'attività di farmaci specifici come steroidi antileucotrieni, inibitori della cicloossigenasi allo scopo di identificare nuovi eventi antinfiammatori che possono curare o contenere la progressione di malattie infiammatorie delle vie aeree. 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

Gli obiettivi saranno raggiunti mediante studi in vivo ed in vitro. I primi saranno condotti su biopsie nasali e bronchiali di pazienti asmatici e consentiranno di meglio caratterizzare i meccanismi del rimodellamento nasale e bronchiale grazie alla applicazione di metodiche come la microdissezione laser e gene arrays specifici per pathways dell'asma. Gli studi sulla BPCO valutaranno se l'alterata espressione di recettori dell'immunità innata e della trombina nelle vie aeree sia legata ad alterata espressione di marcatori a valle della loro attivazione. Nei pazienti con distress respiratorio sarà studiato il ruolo dei recettori dell'immunità innata e del sistema coagulativo per chiarirne il ruolo patogenetico e le eventuali interazioni. Gli studi sulle pleuriti approfondiranno il significato funzionale della duplice espressione di recettori pro ed anti-infiammatori per LTB4 sulle cellule mesoteliali.

Gli studi in vitro ed ex vivo saranno condotti su cellule epiteliali e fibroblasti nonché su cellule dell'epettorato indotto e periferiche di pazienti con asma e COPD per bloccare con composti chimici o con tecniche di ingegneria genetica (siRNA) l'attivazione di specifici pathways.

Punti critici e azioni da svolgere

Per definire più aspetti dei fenomeni infiammatori identificati, sarà necessario utilizzare tecniche sempre più sofisticate ed attuali che consentiranno di comprendere con maggiore precisione l'analisi delle proteine (mediatori e segnali di trascrizione) e l'analisi della trascrizione genetica indotta nei modelli sperimentali in vitro e ex vivo. La applicazione dell'analisi proteomica e dell'elettroforesi bidimensionale dei campioni



biologici ed i microarrays sui modelli sperimentali in vitro ed ex-vivo renderanno necessario l'acquisizione di nuove e più moderne apparecchiature.

Le maggiori criticità sono legate sia all'esigenza di nuovo personale per poter svolgere la gran mole di lavoro connesso alle attività di ricerca dei moduli che ai limitati finanziamenti necessari per l'acquisizione di nuove apparecchiature nonché per la manutenzione delle apparecchiature già presenti. Inoltre il potenziamento del personale a tempo indeterminato (o a contratto) consentirebbe di recuperare somme da investire nelle attività di ricerca ed in atto carenti.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Nell'ambito di tale modulo 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 cellulari, 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 Anestesia e Rianimazione e di Medicina delle Emergenze- Università degli Studi di Palermo- Palermo. Dipartimento di Scienze Farmacologiche - Centro di Farmacologia Cardiopolmonare - Università di Milano INSERM-Montpellier- France. Departments of Internal Medicine and Microbiology and Infectious Disease - University of Calgary - Alberta - CANADA.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Il raggiungimento degli obiettivi previsti dai progetti condotti in collaborazione con industrie e con enti esterni, nonché l'ampliamento delle competenze acquisite permetterà di potere rilanciare, con detti interlocutori esterni, nuove proposte di studio dei meccanismi infiammatori coinvolti nelle patologie respiratorie da noi studiate. Verrà incrementata la stesura di progetti nel contesto di networks internazionali (programmi di ricerca europea, VII programma quadro). Si progetta anche la stesura di iniziative volte a validare scientificamente l'efficacia di specifici trattamenti farmacologici al fine di attrarre l'interesse delle industrie del settore. 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 e nelle malattie della pleura. 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

L'applicazione della microdissezione e l'esecuzione di gene arrays per l'asma consentiranno di identificare i pathways con maggiore rilevanza nella patogenesi del rimodellamento nasale e bronchiale. L'utilizzo della proteomica, dei microarrays e della Real Time PCR renderà possibile indagare contemporaneamente su un più ampio spettro di proteine e geni coinvolti nei processi infiammatori di detta patologia. Gli studi sulla BPCO, chiariranno se l'espressione della beta defensina, marcatore a valle dell'attivazione dei TLR, sia alterata nei pazienti BPCO e se l'incremento del PAR-1 è legato ad una maggiore presenza di trombina nelle vie aeree. Nei pazienti con distress respiratorio si prevede il riscontro di una alterazione dell'espressione



dell'immunità innata in associazione con alterati livelli di IL-8 e di IP-10 e si prevede altresì alterazioni di alcuni parametri coagulativi. Per gli studi sulla pleura si prevede di dimostrare che l'attivazione del recettore di membrana per LTB4, il BLT2 sulle cellule mesoteliali pleuriche incrementi l'espressione dell'ICAM-1 e l'adesione cellulare dei neutrofili mentre l'attivazione del PPAR alpha cioè il recettore nucleare per LTB4 li riduca.

Potenziale impiego
- per processi produttivi

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

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 2007

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
469	86	175	85	815	181	442	63	N.D.	1.059

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	0	0	0	0	2	0	0	2	4

<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



Immunoregolazione TBC e Trapianti

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze in 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

Bonsignore Giovanni	liv. DIRE	Di Sano Caterina	liv. III	Scatassa Valentina	liv. VII
Cavoli Francesca	VIII	Parisi Pietrina	V	Spera Donatella	VII
Cigna Diego	III	Riccobono Daniela	VII	Tarantino Provvidenza	VII
Crescimanno Grazia	III	Sanzone Sabrina	VII	Turatto Rosa	VII
D'Anna Claudia	III				

Temi

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.

Iniziativa 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-;
- 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 2007

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
153	51	50	85	339	41	142	44	N.D.	424

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
3	4

*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	1	1	0	0	0	6	9

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:	Applicazione delle nuove conoscenze in 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	Maga Giovanni	liv. III
Bianchi Anna Agata	VIII	Labo' Ercole	IV	Montana Villamizar Cecilia	IX
Capella Paolo	VII	Lombardi Gloria	V	Spairani Mario	VII
Focher Federico	I	Lussignoli Stefano	III	Tavarne' Daniela	VII

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) e in cellule umane
- Ideazione e caratterizzazione biochimica di analoghi nucleosidici, non- nucleosidici e nucleotidici con attività antiproliferativa (DNA polimerasi, tirosine chinasi, nucleoside chinasi e fosforilasi) e antivirale (virus HIV, HCV, CMV, HSV, BV).
- Meccanismi di attivazione di analoghi nucleosidici.
- Meccanismi di resistenza farmacologica della trascrittasi inversa di HIV
- Identificazione di nuovi bersagli molecolari per la terapia antivirale e antitumorale
- Studio interazione ospite/patogeno nell'infezione di HIV: ruolo della proteina virale Vif e della proteina cellulare DDX3.
- Identificazione di nuovi bersagli molecolari per la terapia antivirale e antitumorale
- Caratterizzazione di nuovi inibitori dell'Adenosina chinasi e della Purina Nucleoside Fosforilasi.
- Clonazione della DNA pol. del virus erpetico B delle scimmie.

Stato dell'arte

Tra le emergenze sanitarie globali figurano malattie infettive come malaria, AIDS ed epatite virale. Parimenti, l'incidenza delle malattie tumorali sulla mortalità nei paesi industrializzati è in aumento. A fronte di ciò, appare evidente la limitatezza degli strumenti diagnostici/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 (Ministero della Salute) e transnazionali (Commissione Europea, OMS), 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
- Studio delle vie metaboliche di attivazione/degradazione di analoghi nucleosidici ad attività antiproliferativa e antivirale
- Bioterrorismo: ricerca di farmaci antivirali contro il virus erpetico B delle scimmie



Azioni

Attività da svolgere

- i) Continuazione del programma di screening volto all'identificazione di nuovi inibitori della trascrittasi inversa- ottimizzazione dei lead identificati.
- ii) Mappaggio dei domini funzionali della proteina DDX3 responsabili della sua interazione con la proteina Rev di HIV; caratterizzazione dei mutanti della proteina VIF.
- iii) Messa a punto di un saggio in vitro per la RNA polimerasi del virus dell'influenza umana e aviaria
- i) Ruolo delle DNA polimerasi della famiglia X nel mantenimento della stabilità del genoma in cellule umane e tumorali. ii) Analisi fine dei componenti del complesso BER umano per identificare nuovi interattori
- i) Continuazione del programma di screening volto a identificare nuovi inibitori delle tirosine chinasi Src e Abl.
- ii) Inizio del programma di screening per identificare inibitori della tirosina chinasi FAK.
- iii) Ruolo della (TDT nel determinare il fenotipo tumorale in cellule umane da leucemia acuta. Verrà clonata la DNA pol. di BV e proseguirà lo studio dell'attività inibitoria di composti nucleosidici e non-nucleosidici sulla hAK. In programma c'è la clonazione di enzimi essenziali per la proliferazione di protozoi parassiti.

Punti critici e azioni da svolgere

- generazione di mutanti puntiformi della proteina DDX3: identificazione dei siti da mutare, mutagenesi e isolamento delle proteine mutate.
- espressione in forma ricombinante della RNA polimerasi del virus dell'influenza: espressione in cellule eucariotiche delle tre subunità, ricostituzione dell'eterotrimerico, valutazione dell'attività enzimatica.
- immunopurificazione del complesso BER da cellule umane: selezione degli anticorpi, scaling-up del processo, analisi MS.
- Clonazione in baculovirus della DNA pol. del virus B delle scimmie.
- Individuazione di nuovi bersagli enzimatici nella cura di malattie protozoarie.

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 (elettroblotting), 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-LSHB-CT-2003-503480: Targeting Replication and Integration of HIV

6FP-LSHP-CT-2006-037257: Exploiting cellular export of nuclear transcripts as HIV innovative therapy

ISS-VI_PROGRAIDS-Conv.40C36: Ruolo funzionale della proteina vif di hiv-1 nel processo di retrotrascrizione virale¹

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.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Domanda di finanziamento all'AIIRC

Domande di finanziamento nell'ambito del 7PQ della Commissione Europea.

Domanda di finanziamento nell'ambito del Progetto Interdipartimentale CNR 'Farmaco'.

Collaborazioni con Ditte farmaceutiche italiane e straniere.

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 e per la chemioterapia antitumorale.

Risultati attesi nell'anno

Nuovi inibitori della trascrittasi inversa di HIV dotati di attività antivirale

Nuovi inibitori delle tirosine chinasi Src, Abl e FAK dotati di attività antitumorale

Mutanti della proteina DDX3

RNA polimerasi del virus dell'influenza in forma ricombinante e attiva

Identificazione per MS di nuovi interattori del complesso umano del BER.

Nuovi inibitori contro l'adenosina chinasi umana.

Clonazione della DNA pol. di BV.

- Individuazione di nuovi bersagli enzimatici nella cura di malattie protozoarie.

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 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 2007

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	71	285	0	541	192	548	36	N.D.	769

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	2	0	1	0	0	0	5	0	8

<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



Patologie infettive, infiammatorie e degenerative

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze in 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.
Allegria Leda	IV	Marlier Lionel	III	Ridolfi Alessandro	IV
Casetti Michele	VIII	Mirabelli Angela Maria	V	Rossi Antonio	III
Ciafre' Stefania	III	Papa Pamela	VII	Serafino Annalucia	III
Colasuonno Marisa	VII	Parasassi Tiziana	II	Torre Andrea	V
Fabiani Mauro	VIII	Pierimarchi Pasquale	III	Trapella Gabriella	V
Giobbe Letizia	III	Procida Paola	VII	Vetro Rita	V
Mariani Francesca	III	Rasi Guido	I		

Temi

Tematiche di ricerca

Modulazione ossidoriduttiva della trasduzione del segnale, mediata da tirosin chinasi, nei processi proliferativi, differenziali e di apoptosi. Caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base dell'attività del fattore di trascrizione NF- κ B 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

Completamento dello studio clinico/epidemiologico multicentrico sulla diagnosi precoce delle allergopatie respiratorie. Avvio dello studio di monitoraggio delle linee guida terapeutiche nelle allergopatie respiratorie. Identificare nuovi partners cellulari coinvolti nelle pathways regolative dei fattori di trascrizione HSF e NF-kB in cellule tumorali tramite Tandem Affinity Purification (TAP) per la purificazione rapida di complessi proteici in condizioni native, seguita da analisi MALDI-TOF e dalla caratterizzazione strutturale dei complessi isolati.

Identificare i residui di cisteina coinvolti nella regolazione redox delle tirosin chinasi purificate. Identificare il meccanismo d'azione dei riducenti tiolici nell'inibizione in vivo delle tirosin chinasi.

Definizione della rilevanza fisiopatologica degli aggregati fibrillari di LDL, in particolare per il loro potenziale infiammatorio.

Approfondimento del profilo di espressione genica del macrofago umano, e di diversi tipi di cellule immunocompetenti, in seguito ad infezione con M.tuberculosis.

Conferma ex vivo del profilo di espressione genica di M.tuberculosis in macrofagi e cellule dendritiche di pazienti con TB polmonare.

Punti critici e azioni da svolgere

Alto numero di personale specializzato, con competenze spesso raffinate, con contratti a carico di fondi esterni di cui è impossibile prevedere la rinnovabilità. Questo porta ad una continua emorragia di personale non sostituibile se non a seguito di un lungo tirocinio, a tutto detrimento delle potenzialità dei progetti.

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

Rinnovo del contratto di ricerca con la Indena SpA di Milano per la ricerca sul potenziale infiammatorio degli aggregati di LDL e su eventuali composti ad azione di protezione.

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

Completamento entro il 2007 dello studio clinico/epidemiologico multicentrico sulla diagnosi precoce delle allergopatie respiratorie finanziato dall'ASSILT.

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.

Definizione della rilevanza fisiopatologica degli aggregati fibrillari di LDL, in particolare per il loro potenziale infiammatorio. Identificazione di sostanze naturali atte a prevenire l'amiloidogenesi delle LDL.

Approfondimento del profilo di espressione genica del macrofago umano, e di diversi tipi di cellule immunocompetenti, in seguito ad infezione con M.tuberculosis.

Conferma ex vivo del profilo di espressione genica di M.tuberculosis in macrofagi alveolari e cellule dendritiche di pazienti con TB polmonare.

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

Risorse commessa 2007

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
461	118	873	0	1.452	278	1.269	83	N.D.	1.813

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
0	1	1	3	0	2	0	1	1	9

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
2	7	2	11

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Immunologia dei trapianti

Dati generali

Progetto:	Applicazione delle nuove conoscenze in 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

Iacona Angela Bianca	liv. III	Ozzella Giuseppina	liv. III	Poggi Elvira	liv. III
Menchini Antonella	VI	Piazza Antonina	II	Tufano Giuseppe	V
Monaco Palma	III				

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 possono essere implicati nella perdita della funzionalità del trapianto.

Azioni

Attività da svolgere

Continuerà l'analisi dello stato di presensibilizzazione verso gli antigeni HLA in pazienti in attesa di trapianto d'organo, mediante l'uso di tecniche citofluorimetriche (FlowPRA Screening, Specific, Single Antigen e LABScreen).

Nel post-trapianto sarà analizzata la produzione degli anticorpi donatore-specifici diretti verso molecole HLA e non HLA non ancora analizzate (HLA-Cw/DQ/DP, MICA) e degli anticorpi anti-endotelio; verranno quindi definite le specificità degli anticorpi evidenziati e valutata l'immunogenicità dei diversi epitopi "non self" delle molecole studiate. Le coppie donatore-ricevente trapianto saranno tipizzate mediante tecniche di biologia molecolare (PCR-SSO/SSP). Sarà così possibile comparare le sequenze aminoacidiche degli alleli HLA evidenziati nel donatore, nel ricevente e nel pattern anticorpale prodotto al fine di individuare gli epitopi che, riconosciuti come "non self" dal sistema immune del ricevente, possono essere responsabili della risposta immune anticorpale.

Punti critici e azioni da svolgere

L'unico punto critico rimane l'erogazione di finanziamenti adeguati per l'acquisto dei reagenti necessari per la realizzazione dello studio.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Valutazione assetto fenotipico e genotipico delle molecole HLA e non HLA.
Studio degli anticorpi anti-HLA e non HLA (anti-MICA, anti-Endotelio).

Strumentazione

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 con tecniche sierologiche di citotossicità complemento-mediata e genomiche di PCR-SSP e PCR-rSSO mediante un estrattore automatico di acidi nucleici, amplificatore di acidi nucleici, analizzatore a flusso di fluorescenza-Luminex, apparato elettroforetico.

Studio degli anticorpi anti-HLA e non HLA (anti-MICA, anti-Endotelio) con tecniche citofluorimetriche triparametriche in fase solida mediante un citofluorimetro ed un analizzatore a flusso di fluorescenza-Luminex.

Tecnologie

Identificazione di nuovi criteri per la valutazione della compatibilità donatore-ricevente nel trapianto d'organo.

Collaborazioni (partner e committenti)

Università di Tor Vergata-Centro Regionale di Riferimento per i Trapianti-Regione Lazio
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma
Azienda Ospedaliera S. Giovanni Addolorata, Roma
ITOI LAquila

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Proseguirà l'attività di prestazioni conto terzi che in parte consentirà di proseguire lo studio in corso.

Finalità

Obiettivi

Definizione di un nuovo protocollo per la valutazione della compatibilità HLA e non HLA tra donatore-ricevente 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

Il nostro lavoro sarà quello di analizzare la presenza di anticorpi anti HLA-Cw, -DQ, -DP in sieri di pazienti, sottoposti a precedente trapianto, positivi per anticorpi anti-HLA di classe I e II. Verranno quindi caratterizzate le specificità anticorpali evidenziate. Le coppie donatore-ricevente trapianto, verranno tipizzate per la definizione allelica delle molecole HLA. Successivamente, mediante la comparazione delle sequenze aminoacidiche delle molecole HLA del paziente e di quelle corrispondente al pattern di reattività anticorpale, sarà possibile valutare la specificità per epitopo degli anticorpi anti HLA-Cw,-DQ e -DP evidenziati ed identificare gli epitopi immunizzanti.

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 trapianto.

Moduli

Modulo: Immunologia dei trapianti
Istituto esecutore: Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia
Luogo di svolgimento attività: Sede di Roma

Risorse commessa 2007

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
345	18	14	0	377	0	32	52	N.D.	429

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
0	0	0	0

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Verso una tassonomia Clinica Molecolare



EMMA - Sviluppo internazionale Campus Monterotondo

Dati generali

Progetto:	Verso una tassonomia Clinica 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

	liv.		liv.		liv.
Armagno Arsenio	VI	Di Livio Massimo	V	Matteoni Rafaele	II
Bazzucchi Mario	VI	Di Luzio Adalberto	VI	Mattocchia Emilio	I
Butler Richard Hugh	II	Di Segni Gianfranco	II	Raspa Marcello	III
Calandra Patrizia	III	Ferrara Filomena	III	Rauch Aline	III
Carnevale Annarita	VII	Fruscoloni Paolo	II	Rossi Nicoletta	III
Cimarelli Roberto	VII	Gastaldi Serena	III	Scarabino Daniela	III
Colibazzi Anna	VI	Golini Elisabetta	III	Scavizzi Ferdinando	III
Cuccurullo Teresa	VI	Iannone Silvana	VII	Tocchini Valentini Glauco	DIRE
De Paolis Augusto	III	Mandillo Silvia	III	Pasquale	
Deidda Giancarlo	III	Mannironi Cecilia	III	Vesce Assunta	IV
Di Franco Giuseppe	VII	Marazziti Daniela	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'infrastruttura internazionale 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 Istituzioni scientif. Europee (CNRS, MRC, Karolinska Inst., Gulbenkian Inst., GSF, EMBL-EBI) ed il supporto dei Programmi Quadro UE, 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).

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

Per gli obblighi derivanti dalla Legge 17 febbraio 2001 n. 50 (G.U. n. 60 del 13.3.2001) (brevemente denominata Accordo di Sede per l'EMBL del 29 giugno 1999) quale fabbisogno per spese decentrate fonti interne ho proceduto inserendo richieste pari al 90% del reale fabbisogno del complesso di Monterotondo non potendo tener conto delle percentuali suggerite dal Dr. Guerrini (90 e 60 per cento del ricevuto 2006 - anno che presenta già un deficit di 500 kj).

L'articolo 2 della predetta Legge prevede, infatti, che i costi dei pubblici servizi ed utilità (ad es. energia - gas - acqua ecc.) siano a carico dell'EMBL ma il CNR (nella fattispecie IIBC) quale Agenzia incaricata a dare esecuzione all'Accordo di Sede è titolare dei relativi contratti di erogazione. Conseguentemente il mancato e tempestivo pagamento delle bollette provocherebbe l'interruzione dei servizi.

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

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'infrastruttura internazionale a rete EMMA, creata dal CNR con sede centrale presso il Campus di Monterotondo, permetterà la partecipazione a nuovi progetti Consorzi internazionali e nazionali al fine di ottenere ulteriori finanziamenti nell'ambito del nuovo Programma Infrastrutture del 7o Programma Quadro Europeo e di analoghi programmi nazionali.

Sara' sviluppata la 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, al fine di ottenere ulteriori finanziamenti UE.

Sara' sviluppata la 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, 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 2007

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
1.608	2.351	1.186	0	5.145	3.273	11.810	434	N.D.	13.852

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
20	32

*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	1	0	0	2	6

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
4	11	0	15

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Genomica e proteomica clinica funzionale

Dati generali

Progetto:	Verso una tassonomia Clinica 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	Manfredi Giacomo	VII	Vezzoli Alessandra	III
Castoldi Clara	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), para-fisiologiche, quali esposizione ad ipossia, che patologiche. Tali competenze si integrano con studi di biochimica e fisiologia classiche e prevedono la definizione molecolare del muscolo scheletrico utilizzando sia campioni umani che modelli cellulari che animali. 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 clinica. 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.

Stato dell'arte

Lo studio di espressione proteica differenziale è stato condotto su tessuto muscolare normale e patologico. 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 state create mappe standard per il tessuto muscolare normale. Sono in corso studi comparativi tra cellula muscolare isolata e tessuto muscolare al fine di stabilire i limiti di significatività diagnostica a livello di espressione proteica del miocita in coltura. Sono stati affrontati studi differenziali su pazienti affetti da distrofia facioscapolo omerale con correlazione dei dati proteomici con i dati di espressione genica sullo stesso tessuto identificando i gradi di correlazione. Sono operative tutte le metodologie d'indagine necessarie per affrontare uno studio proteomico differenziale clinico sia su tessuto muscolare che su fluidi biologici.

Azioni

Attività da svolgere

Nuovi progetti verranno affrontati nell'anno 2007 riguardanti: studi degli effetti dell'ipossia cronica in topi esposti per 8 giorni al 10% e al 6.5% di ossigeno. Lo scopo è definire le linee di segnale attivate in ipossia. Gli studi di proteomica differenziale con tecnologia DIGE saranno condotti in cuore, cervello, muscolo scheletrico, fegato, sangue. Inoltre in collaborazione con il dipartimento di medicina dell'UCSD per lo studio proteomico in atri e ventricoli di animali KO per alcune proteine chiave per il funzionamento del muscolo cardiaco. Gli studi sul muscolo cardiaco saranno associati ad analisi proteomiche sul muscolo al fine di identificare eventuali marcatori in un tessuto periferico più facilmente accessibile ai fini diagnostici. Continueranno le attività del gruppo riguardanti la identificazioni di nuovi marcatori in tumori alla mammella ed ad essi saranno associate indagini proteomiche su soggetti affetti sottoposti ad indagini PET positive e negative all'FDG allo scopo di individuare un set di indicatori metabolici in grado di indirizzare la scelta del tracciante più efficace per la stadiazione ed eventualmente ipotizzare la sintesi di nuove molecole.

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 (Two dimensional in gel electrophoresis, 2D DIGE) che richiede la marcatura dei campioni con coloranti fluorescenti diversi per il controllo e il campione in analisi, la separazione delle proteine in gels bidimensionali, l'analisi delle immagini per l'identificazione delle proteine differenzialmente espresse e il riconoscimento delle stesse tramite spettrometria di massa. 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.

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 Exquire 3000 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) che richiede la marcatura dei campioni con coloranti fluorescenti diversi per il controllo e il campione in analisi, la separazione delle proteine in gels bidimensionali, l'analisi delle immagini per l'identificazione delle proteine differenzialmente espresse e il riconoscimento delle stesse tramite spettrometria di massa. 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.

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 EU

Progetti interdipartimentali



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, della fisiologia del muscolo.

Risultati attesi nell'anno

Definizione delle mappe differenziali degli organi nei ratti sottoposti ad ipossia e profili serologici.

Il progetto è biennale e nel primo anno sono previste le analisi e identificazione negli organi dei quali abbiamo già a disposizione mappe standard quali cervello, muscolo cardiaco e muscolo scheletrico. Saranno disponibili i risultati riguardanti i profili proteomici di animali KO per geni PDK1 e nebulina in animali modello.

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

Risorse commessa 2007

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
112	41	0	0	153	2	43	22	N.D.	177

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
1	4	0	2	0	1	0	0	0	3

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

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Tassonomia clinica molecolare

Dati generali

Progetto:	Verso una tassonomia Clinica 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:	FLAVIO COCEANI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Accinni Roberto	II	Donato Luigi	DIRE	Moccia Fabrizio	VIII
Aliberti Laura	VIII	Donnini Elisabetta	VI	Moretti Lisa	VII
Antonelli Lucia	VI	Estenoz Mariela	IV	Negrini Paola	III
Antongiovanni Sergio	IV	Evangelista Monica	VII	Pannia Antonio	VIII
Attisani Barbara	IX	Ferri Daniele	VI	Papa Angela	III
Balzan Silvana	III	Ficelli Fabio	VIII	Pardini Federico	VIII
Barilla Pietro	IX	Fiori Cristina	VI	Petri Chiara	VIII
Barsotti Marina	VI	Fornai Elia	VIII	Pisani Francesco	VIII
Bartalini Federico	VIII	Franceschi Chiara	VIII	Pitto Letizia	III
Bartalini Riccardo	VI	Gadducci Antonella	V	Prontera Concetta	III
Basta Giuseppina	III	Galli Alvaro	III	Pugliese Scipione	VIII
Battaglia Debora	VI	Garibaldi Gabriele	VIII	Quaratesi D'Achiardi	V
Battaglia Fabio	VIII	Gastaldelli Amalia	III	Ginevra	
Beffy Pascale Brigitte	III	Genova Alberto	III	Quinones Galvan Alfredo	III
Bensi Marco	VII	Gervasi Pier Giovanni	II	Rainaldi Giuseppe	II
Bensi Sandro	VII	Giannessi Daniela	II	Rimoldi Ornella	III
Bettini Brunello	VIII	Gioffre' Fabio	VI	Rocca Massimo	VII
Bonaguidi Francesco	III	Giordano Roberto	IV	Romboli Daniela	VI
Bosi Loretta	IV	Grazzini Laura	IX	Rovini Manuela	VI
Brandi Irene	IX	Kusmic Claudia	III	Sabatino Laura	III
Brizzi Sara	VIII	La Polla Salvatore	VIII	Scarlattini Maria	IV
Carluccio Maria Annunziata	III	Lazzerini Cristina	V	Simi Silvana	II
Cheli Michele	VI	Macri Marilena	VI	Simili Marcella	II
Ciardelli Enrico	VIII	Maltinti Maristella	VI	Simonelli Sandro	VIII
Cinti Caterina	III	Manca Lidia	IV	Storti Simona	III
Ciociaro Demetrio	V	Manfredi Maurizio	VIII	Taddei Maria Chiara	VIII
Citti Lorenzo	II	Mariani Laura	III	Torre Marco	III
Colombo Maria Giovanna	III	Masoni Antonio	IV	Turchi Stefano	VI
Del Carratore Maria Renata	III	Mazza Laura	VIII	Vaira Riccardo	VI
Del Lupo Gustavo	III	Mazzaccaro Arturo	VI	Vassalle Cristina	III
Del Ry Silvia	III	Mercuri Antonella	III	Zanini Alessandro	VIII
Dellanoce Cinzia Carla	VI	Mezzasalma Lorena	V	Zirilli Ottavio	II
Dello Buono Felice	VIII	Micheletti Fabio	VII	Zoppe Monica Maria	III
Di Cecco Pietro	VI			Zucchelli Giancarlo	I

Temi

Tematiche di ricerca

Terapia genica e modelli transgenici: replicazione del genoma, terapie geniche sperimentali. Tassonomia biologica e biochimica: peptidi natriuretici atriali, lipoproteine e aterosclerosi, Heath Shock Proteins e rischio operatorio, endotelina e oxygen sensing, prostaglandine e retinopatia degenerativa. Basi genetiche di malattie: cardiomiopatie, ipertensione arteriosa e polmonare, mm.metaboliche, retinoblastoma, farmacogenetica. Markers e traccianti per molecular imaging: traccianti per PET e SPECT, traccianti funzionalizzati, radiofarmaci, vettori per Boron Neutron Capture Therapy (BNCT).

Stato dell'arte

Al di là delle speranze che i progressi della genomica e proteomica generano per le loro potenziali ricadute cliniche, il problema reale è oggi quello di correlare conoscenze genetiche, conoscenze fisiologiche, quadri clinici ed evoluzione delle malattie mediante studi su coorti selezionate di pazienti, o su modelli sperimentali. La combinazione delle nuove evidenze in termini di sviluppo di markers biologici, biochimici e genetici e di bersagli terapeutici con le potenzialità di imaging molecolare possono aprire nuove strade nella diagnostica, nello sviluppo di nuovi farmaci e di nuove terapie.



Azioni

Attività da svolgere

Si identificheranno proteine che interagiscono con due DNA topoisomerasi nella regolazione della funzione delle origini di replicazione e si attenderà allo studio del ruolo funzionale di microRNA. I mutamenti nell'apparato cardiocircolatorio alla nascita verranno studiati con la caratterizzazione dell'ossigeno-sensore nel dotto arterioso. La chiusura anatomica del dotto arterioso verrà usata quale modello del processo arteriosclerotico. Si caratterizzeranno markers di patologie cardiovascolari. Inoltre, in un modello sperimentale di infarto del miocardio, si confronterà l'efficacia di transgeni codificanti fattori trofici e angiogenetici con l'effetto di impianto di cellule mesenchimali pluripotenti. Si amplierà lo studio della componente genetica della patologia cardiovascolare. Lo stesso approccio verrà usato nello studio delle cardiopatie congenite. Lo studio dei polimorfismi genetici si arricchirà con la caratterizzazione di alcune delle varianti alleliche del CYP21, coinvolto nel metabolismo del colesterolo. Infine, la ricerca sulle heat shock proteins assumerà una nuova dimensione con la loro manipolazione a fini terapeutici.

Punti critici e azioni da svolgere

Necessità di mettere a punto tecnologie di analisi in vivo di adeguata specificità, sensibilità e precisione. Allestimento di protocolli per la valutazione dei parametri di affinità degli aptameri, ottimali per costo e quantità di prodotto usato. Standardizzazione di tecniche per la terapia genica e cellulare. Attenzione ai problemi di strumentazione e alla limitazione di risorse umane. Individuazione di indici biochimici per la valutazione del processo di ri-endotelizzazione dei vasi sanguigni.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Scuola Superiore Sant'Anna, Scuola Normale Superiore, Industrie Farmaceutiche, Servizio Sanitario, Università di Pisa e di Siena, Ospedale Niguarda, Università di Chieti e di Lecce.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Richieste di fondi al MIUR (programmi FIRB e PRIN), ai programmi del Settimo Programma Quadro Europeo e a diverse fondazioni bancarie.

Finalità

Obiettivi

Obiettivo/speranza generale è quello della evoluzione/integrazione della attuale tassonomia clinico/funzionale degli stati morbosi ad una tassonomia clinica molecolare. I principali settori nei quali questo obiettivo viene perseguito sono quelli dello scompenso cardiaco, del retinoblastoma, della medicina perinatale, della cardiopatia ischemica e della cardiomiopatia dilatativa.

Risultati attesi nell'anno

Identificazione di nuove proteine con un ruolo specifico nella regolazione della replicazione del DNA umano. Messa a punto di un modello funzionale di interazione tra microRNA e fattori di trascrizione. Acquisizione di nuovi marcatori di patologia cardiovascolare, nonché di aptameri altamente specifici verso i bersagli molecolari prescelti. Validazione del ruolo di un particolare citocromo P450 quale ossigeno-sensore nel dotto arterioso. Risultati dell'analisi comparativa tra terapia genica e terapia cellulare in un modello animale di scompenso. Migliore comprensione del ruolo effettivo di polimorfismi genetici quali fattori di rischio per le cardiopatie congenite e la patologia cardiovascolare dell'adulto. Conoscenza più approfondita dei diversi effettori coinvolti nella ristenoasi vascolare. Determinazione della frequenza delle varianti alleliche del CYP21 nella popolazione.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Sviluppo di nuovi farmaci e markers di malattia.



- per risposte a bisogni individuali e collettivi
Sviluppo di nuove procedure diagnostiche e terapeutiche.

Moduli

Modulo: Tassonomia clinica molecolare - Tassonomia clinica molecolare
Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
1.969	256	160	0	2.385	0	416	121	N.D.	2.506

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
23	40

*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



Terapia genica e scompenso cardiaco

Dati generali

Progetto:	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	FABIO RECCHIA

Elenco dei partecipanti

Burchielli Silvia	liv. III	liv.	liv.
-------------------	-------------	------	------

Temi

Tematiche di ricerca

Terapie innovative dello scompenso cardiaco: induzione della sovraespressione miocardica di fattori di crescita e di protezione dal danno apoptotico/necrotico.

Stato dell'arte

La terapia genica per le malattie cardiovascolari è in fase sperimentale da più di 10 anni. I trials clinici più importanti attualmente in corso stanno valutando l'uso di transgeni che inducono la sovra-espressione di fattori di crescita vascolare al fine di migliorare il circolo periferico e coronarico nella patologia ischemica. Non esistono al momento trials basati sull'uso di transgeni in grado di arrestare o invertire la progressione dello scompenso cardiaco, una sindrome che rimane una delle maggiori cause di morte e per la quale sono disponibili solo presidi terapeutici di limitata efficacia. Si rende tuttora necessaria una rigorosa fase sperimentale condotta su modelli animali che siano il più possibile vicini filogeneticamente, anatomicamente e fisiologicamente all'uomo. Questa è una necessità impellente, un passaggio obbligato per trasferire le conoscenze molecolari alla pratica clinica entro tempi ragionevolmente brevi.

Azioni

Attività da svolgere

Si prevede di passare ad una seconda fase di sperimentazione nel ratto con infarto del miocardio. Saranno confrontati gli effetti della somministrazione di transgeni codificanti per fattori trofici e pro-angiogenetici con gli effetti di impianto di cellule mesenchimali pluripotenti. A tale scopo, sarà sfruttata anche la disponibilità di tomografia ad emissione di positroni miniaturizzata, che consente il monitoraggio di variazioni funzionali e metaboliche in cuori di roditori.

Per quanto riguarda il modello animale suino di cardiomiopatia dilatativa da pacing, siamo ora pronti per il confronto fra terapia genica e cellulare. Nel contempo, pensiamo di mettere a punto, sempre nel maiale, un modello alternativo di disfunzione cardiaca regionale da infarto.

Punti critici e azioni da svolgere

Al momento attuale, non siamo a conoscenza di alcun lavoro sperimentale di terapia genica e/o terapia cellulare nel modello di cardiomiopatia dilatativa da pacing. Il progetto si presenta innovativo quanto esposto a rischi di insuccessi, almeno iniziali. D'altra parte, numerosi studi sono stati già eseguiti su animali di grossa taglia, inclusi suini, con infarto del miocardio. Per questo motivo abbiamo deciso di mettere a punto questo modello come possibile alternativa.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie



Collaborazioni (partner e committenti)

Gli esperimenti sono condotti presso il Centro di Biomedicina Sperimentale dell'Istituto di Fisiologia Clinica. La presenza, nel medesimo Istituto, di ricercatori con competenze elevate e fortemente diversificate per settori disciplinari, quali l'informatica/ingegneria, la biochimica, la fisiopatologia e la clinica, garantisce le condizioni ideali per la riuscita dei protocolli sperimentali ed il trasferimento delle conoscenze alla clinica. Inoltre, questo studio usufruisce della collaborazione altamente qualificata dei biologi molecolari dell'International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology di Trieste. Infine, il prof. Recchia, che è docente aggregato presso il New York Medical College, ha una collaborazione attiva con il prof. Piero Anversa, biologo cellulare di chiara fama operante presso quella stessa università americana, e con il prof. William Stanley, autorevole esperto di metabolismo cardiaco operante presso la Case Western Reserve University di Cleveland, Ohio, USA.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Presentazione domanda di finanziamento al Ministero per la Ricerca (Cofin).

Presentazione di una o due domande di finanziamento in risposta al secondo bando annuale per il 7mo Programma Quadro europeo.

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo complessivo del presente progetto è quello di sperimentare una terapia innovativa dello scompenso cardiaco basata sull'uso di vettori virali per il trasferimento in miocardio di geni terapeutici. Gli obiettivi specifici sono: a) mettere a punto un valido modello sperimentale di scompenso cardiaco in animale di media taglia; b) sperimentare diverse tecniche di somministrazione di transgeni, in vivo, che portino ad una sovra-espressione il più possibile uniforme ed efficiente dell'intero muscolo cardiaco e/o dei suoi microvasi; c) sperimentare l'efficacia terapeutica di transgeni in grado di arrestare l'evoluzione dello scompenso cardiaco. In particolare, si punta su fattori di crescita quali il vascular endothelial growth factor (VEGF), l'insulin-like growth factor (IGF) e l'hepatic growth factor (HGF).

Risultati attesi nell'anno

Pubblicazione dello studio, già sub iudice, condotto su ratti con infarto miocardico e impianto di mesenchimali. Pubblicazione di due studi di fisiopatologia dello scompenso da pacing. Avvio di un protocollo multibraccia per il confronto fra terapia genica e cellulare nel maiale con cardiomiopatia da pacing. Completamento di un secondo studio su ratto infartuato e della messa a punto di un modello di infarto nel maiale.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

L'industria biotecnologica sta puntando da tempo su metodi che consentano di indurre la sovra-espressione di fattori in grado di proteggere il miocardio da processi degenerativi e necrotici, quali ad esempio quelli riscontrabili nel cuore scompensato. Il presente progetto si fonda sulle ampie conoscenze di base già esistenti in questo campo e si propone di sperimentare terapie innovative utilizzando un approccio di ricerca traslazionale. L'interazione stretta fra fisiopatologi e clinici nello studio di modelli animali di media/grossa taglia consentirà di ottenere informazioni preziose per l'industria, la quale sarà meglio orientata verso un prodotto con maggiori probabilità di efficacia clinica. Attualmente l'IFC si propone come l'unico centro italiano in grado di effettuare questo tipo di sperimentazione nel campo cardiovascolare.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

L'insufficienza cardiaca è una di quelle sindromi con tale prevalenza presso la popolazione occidentale da essere stato definito un vero e proprio fenomeno epidemico. I costi sostenuti dal sistema sanitario a causa della morbidità associata a questa sindrome sono altissimi e le terapie utilizzate si basano prevalentemente sui principi farmacologici introdotti già vent'anni fa. Lì dove la diagnostica precoce ha raggiunto elevati livelli di sofisticazione, la terapia ha conosciuto un progresso molto più limitato. Il presente progetto risponde pertanto ad un'impellente necessità di tipo sanitario e può di conseguenza avere importanti ripercussioni positive sul benessere della collettività.



Moduli

Modulo: Terapia genica e scompenso cardiaco - Terapia genica e scompenso cardiaco
Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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	89	171	0	265	0	260	0	N.D.	265

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



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:	Verso una tassonomia Clinica 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	Labo' Ercole	IV	Pedrini Maria Antonia	I
Bianchi Anna Agata	VIII	Lombardi Gloria	V	Peverali Antonio Fiorenzo	III
Bione Silvia	III	Lussignoli Stefano	III	Ricotti Roberta	VI
Botta Elena	III	Mondello Chiara	II	Spairani Mario	VII
Capella Paolo	VII	Montana Villamizar Cecilia	IX	Stefanini Miria	I
Gallo Balma Maria Fede	V	Nardo Tiziana	V	Tavarne Daniela	VII

Temi

Tematiche di ricerca

Definizione della relazione genotipo-fenotipo in pazienti con difetti nel NER e studio dei relativi pathways alterati. Studio dell'amplificazione in cellule difettive nella risposta ai danni al DNA e di geni differenzialmente espressi durante la trasformazione. 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) Identificazione di funzioni coinvolte nella trasformazione tumorale. Studio dei profili di espressione e dell'espressione di specifici geni in linee cellulari immortalizzate con la telomerasi che presentano diverso grado di tumorigenicità. Analisi delle basi molecolari del controllo della lunghezza dei telomeri in cellule in diversi stadi di trasformazione. Caratterizzazione della morte cellulare indotta da etoposide in cellule deficienti per H2AX.
- 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 una 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 e -un microiniettore manuale per cellule somatiche. Il laboratorio è dotato di scanner a laser per l'analisi qualitativa e quantitativa di immagini autoradiografiche e di fluorescenza (PhosphorImager e Typhoon). Grazie anche ai finanziamenti esterni di cui disponiamo, nel 2006 la strumentazione è stata arricchita di una camera CCD raffreddata per l'acquisizione di immagini chemiluminescenti (Chemidoc XRS) e di un sistema combinato chimico-fisico per ottenere alte efficienze di trasfezione in colture primarie (Nucleofector). Per mantenere competitiva la ricerca, ci proponiamo di acquisire nuova strumentazione, come dettagliato di seguito.

Tecniche di indagine

Per lo svolgimento della nostra ricerca utilizziamo tecniche consolidate di analisi cellulare, genetica e molecolare in cellule umane e di roditore, 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 verranno dalla recente acquisizione del Nucleofector che permette di transfettare efficientemente sistemi cellulari caratterizzati da bassa efficienza di trasfezione evitando l'uso di vettori retrovirali e del Chemi Doc XRS per l'acquisizione digitalizzata di immagini in chemiluminescenza e fluorescenza.

Prevediamo inoltre di 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 e di un fluorimetro con iniettore per l'analisi dell'espressione genica e dei promotori.

Tecnologie

Modelli di intervento delle proteine nella riparazione per excisione 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, Università di Pavia

Dip Scienze Biomol e Biotecnol, Università di Milano,

Ist Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

Fondo Edo Tempia per la lotta contro i tumori, Biella

ISS, Roma

IDI, Roma

IST, Genova

Genome Damage and Stability Centre, University of Sussex, UK

Erasmus University Medical Center, Rotterdam

Institut Gustave Roussy, CNRS, Villejuif, Francia

Institut de Genetique et de Biologie Moleculaire et Cellulaire, CNRS/INSERM, Strasbourg, Francia

Ecole Normale Supérieure de Lyon Lyon, Francia

ATTUALI COMMITTENTI

FONDAZIONE CARIPLO

1) Patogenomica di tre malattie ereditarie difettive nella riparazione del DNA e nella trascrizione, 2004.1543/10.8441

2) Controllo Genetico ed Epigenetico della Stabilità del Genoma, Progetto Nobel

COMUNITÀ EUROPEA

1) DNA Repair and human health, MRTN-CT-2003-503618

2) Rare genetic skin diseases, 6 FP, LSHM-CT-2005-512117

MINISTERO DELL'ISTRUZIONE, DELL'UNIVERSITÀ E DELLA RICERCA

1) Analisi funzionale di geni patologici implicati nel mantenimento dell'integrità del genoma, FIRB RBNE01RNN7

2) 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

3) Nuovi sistemi cellulari per lo studio della riparazione delle rotture a doppia elica del DNA in cellule di mammifero, RBAU01ZB78

MINISTERO SANITÀ

Avanzamenti diagnostici nelle malattie ereditarie della cute, Protocollo d'intesa Italia-USA, Progetto di Ricerca su Malattie rare, convenzione 526/A29 IDI-CNR

TELETHON

Dissecting the genetic basis and molecular mechanisms of Premature Ovarian Failure (POF)

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LA RICERCA SUL CANCRO

DNA repair di

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. È stata presentata alla Fondazione Cariplo una richiesta di finanziamento pari a j 300.000 per il progetto di durata triennale 'Genomica della progressione tumorale in un sistema cellulare modello'.

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 e all'amplificazione genica. 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 2007

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
544	67	344	0	955	121	532	59	N.D.	1.135

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
6	10

*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	2	0	0	0	6	0	9

Richiesta nuove unità di personale			
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:	Verso una tassonomia Clinica 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

	liv.		liv.		liv.
Arena Domenico	VI	Labo' Ercole	IV	Riva Silvano	DIRE
Bagarotti Cristina	VII	Lombardi Gloria	V	Scovassi Anna	I
Bianchi Anna Agata	VIII	Lussignoli Stefano	III	Spairani Mario	VII
Capella Paolo	VII	Montana Villamizar Cecilia	IX	Tavarne Daniela	VII
Gallo Balma Maria Fede	V	Montecucco Alessandra	II	Tocchini Valentini Giuseppe Domenico	III

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) Controllo del ciclo cellulare, della proliferazione e dell'apoptosi.

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) contenenti mutazioni della Lamb2 ectopica per analizzare i siti di legame per proteine del complesso pre-replicativo o per proteine in grado di reclutare enzimi coinvolti nelle modificazioni post-traduzionali degli istoni al fine di verificare se l'attività dell'origine possa venire influenzata da marcatori epigenetici;
- 2) per esprimere proteine di interesse biotecnologico. Caratterizzazione del controllo del ciclo cellulare nella linea 46BR1G1 difettiva nella DNA ligasi replicativa. Proseguirà l'analisi proteomica e la caratterizzazione del danno endogeno e dei difetti di checkpoints nella linea 46BR1G1 e in due cloni che esprimono stabilmente la DNA ligasi I selvatica (clone 7A3) o una versione mutata nei siti di fosforilazione (clone M10). L'approccio proteomico per lo studio dei partners molecolari della DNA ligasi I ha già portato alla identificazione di un nuovo interattore. Prevediamo quindi di caratterizzare i determinati proteici coinvolti nell'interazione. A questo scopo verranno effettuati esperimenti di coimmunoprecipitazione con un pannello di mutanti di delezione della DNA ligasi I già isolati.



Punti critici e azioni da svolgere

Punti critici: Non sono ancora del tutto risolti i problemi di stabilità mitotica di plasmidi contenenti l'origine Lamb2. Si sta lavorando all'ipotesi di affiancare all'origine le cosiddette Matrix Attachment Sequences.

Lo screening dei nuovi composti su varie linee cellulari tumorali comporta tempi di esecuzione superiori a quelli stimati visto che è stato preso in considerazione un numero elevato di parametri cellulari e molecolari.

Attività da svolgere:

- 1) Verifica della capacità replicativa, della stabilità genetica e della corretta segregazione mitotica dei costrutti.
- 2) Messa a punto di saggi per lo studio dell'adesione cellulare e del saggio delle comete per l'analisi delle rotture a singolo e doppio filamento del DNA
- 3) Screening di composti con potenziale pro-apoptotico e verifica del potenziale antiproliferativo e/o pro-apoptotico di varie sostanze in fase di produzione.

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, e di una camera CCD raffreddata per l'acquisizione di immagini chemiluminescenti. È disponibile inoltre un microscopio invertito motorizzato sull'asse Z e accessoriatamente 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 obiettivi, 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 esponenti 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



Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

1)Finanziamento dal Progetto NOBEL-Fondazione Cariplo per il Progetto: 'Genetica ed epigenetica della stabilità del genoma'per 3 anni (2006-2009) 324 000 j.

2) Proposta a Programma STREP UE (VI programma Quadro) sul tema: 'genomics and proteomics of the regulation of DNA replication'. Finanziamento richiesto per 3 anni (2006-2008): 300 000 j

3)Domanda di finanziamento AIRC per 3 anni (2006-2008):300.000 j.

4)Finanziamento AIRC triennale (2006-2008): 40.000 E ricevuti per 2006, per 2007-2008 richiesti 200.000.

5)Proposta al Progetto CNR Ambiente e salute per il Progetto: 'Analisi sul campo e in vitro degli effetti del disturbatore endocrino PFOA e dei contaminanti organici Acrilamide e Formaldeide'. Finanziamento richiesto per 3 anni (2007-2009): 610.000 j.

Finanziato dalla Fondazione Banca del Monte di Lombardia il Progetto 'Identificazione di molecole con potenziale attività antitumorale'. Finanziamento per 2 anni (2007-2009): 20.000 j.

Finanziato dal MUR il Progetto PRIN 'Hypocrellin B acetate as a fluorogenic substrate: photodynamic properties, subcellular damage and induction of apoptosis in vitro'. Finanziamento per 2 anni (2006-2007): 4.000 j.

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) Linee di cellule di mammifero che esprimono la DNA ligasi replicativa fusa alla proteina A per la purificazione dei complessi replicativi. Validazione dei protocolli di purificazione.

3) Definizione del ruolo dell'oncogene c-myc nell'induzione di apoptosi da parte di chemioterapici. Individuazione di composti che inibiscono fattori anti-apoptotici e aumentano il potenziale apoptotico dei farmaci antitumorali.

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 2007

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
354	68	246	0	668	4	318	46	N.D.	718

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	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	2	0	1	0	0	0	1	0	4

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
0	1	2	3

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Modelli animali per lo studio del sistema nervoso

Dati generali

Progetto:	Verso una tassonomia Clinica 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:	ALBERTO OLIVERIO

Elenco dei partecipanti

Battaglia Mario	liv. IV	Luisetto Siro	liv. III	Pavone Flaminia	liv. II
Carozzo Mauro Giovanni	V	Moles Anna	III	Populin Roberta	V
D'Amato Francesca Romana	II	Nucita Lorenzo	IV	Teule Anne Marie	I
Gorini Rosanna	II				

Temi

Tematiche di ricerca

Verrà proseguita l'attività sperimentale concernente le linee di ricerca in atto. Tale attività si avvale di specifiche competenze nell'analisi del fenotipo comportamentale, della farmacologia e tossicologia.

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 knock-out e di animali transgenici rappresenta oggi uno degli strumenti più importanti e plastici per la loro comprensione e terapia.

Azioni

Attività da svolgere

Le tematiche affrontate nell'ambito di questa commessa riguardano.

- l'analisi dei meccanismi di plasticità cerebrale alla base dei processi di memoria e apprendimento normali e patologici

- lo studio dei meccanismi cellulari e molecolari della trasmissione nocicettiva.

Gli studi in programma riguardano l'identificazione di modificazioni strutturali del compartimento dendritico indotte dal consolidamento delle memorie remote; la descrizione di alterazioni dell'espressione genica in seguito a diverse forme di apprendimento mediante micro arrays; l'analisi degli effetti prodotti dall'overespressione della proteina CREB o da diversi frammenti della proteina tau, (1-44), (25-230), (1-441), overespressione ottenuta mediante somministrazione sito-specifica di adenovirus- sui processi di apprendimento e memoria; la ricerca di marcatori comportamentali e molecolari precoci in modelli animali di malattie neurodegenerative (sclerosi laterale amiotrofica, malattia di Alzheimer; la valutazione dell'efficacia di neurotossine di origine batterica, con particolare attenzione alle tossine botuliniche, nel trattamento del dolore infiammatorio e neuropatico in modelli animali murini

Punti critici e azioni da svolgere

I punti critici relativi allo svolgimento dei programmi precedentemente elencati sono legati alla messa a punto di nuovi compiti comportamentali fondati sull'utilizzo selettivo di distinti sistemi di memoria (memoria dichiarativa vs memoria procedurale); alla definizione di time-points critici nella ricerca delle modificazioni morfologiche e/o geniche; alle possibili difficoltà riscontrate negli esiti della somministrazione adenovirale (difficoltà alle quali si potrà ovviare tramite generazione di topi transgenici); al mantenimento delle colonie di animali transgenici; al trasferimento di nuove tecniche (ibridazione in situ, immunohistochemica con marcatori fluorescenti, misurazione della plasticità sinaptica in vivo).

Il superamento di questi punti è fortemente legato all'aumento delle risorse interne, sia in termini di finanziamento, sia in termini di reclutamento. In particolare, il rinnovamento del nostro parco strumenti (sostituzione di materiale obsoleto, acquisto di materiale necessario all'introduzione di nuove tecniche sperimentali) e il reclutamento di giovani ricercatori (il cui nostro laboratorio è particolarmente carente) sono delle priorità assolute



Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Competenze su metodiche di studio comportamentale e di indagine dei correlati genetico-molecolari dei processi cognitivi e dei processi di trasmissione del dolore.

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

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

Richieste di finanziamento a enti nazionali e internazionali per progetti che prevedano lo studio del ruolo dei diversi frammenti della proteina tau nella genesi di patologie neurodegenerative; rinnovo di contratti con società farmaceutiche. Trattative in corso con società farmaceutiche di biotecnologia. Richieste di finanziamenti nell'ambito di progetti nazionali (2 progetti Telethon) ed internazionali (NIH: Progetto Alzheimer).

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

I risultati attesi sono i seguenti:

Evidenziare alterazioni morfologiche e/o geniche in seguito ad apprendimento; monitorare la dinamica dei siti cerebrali attivati e disattivati durante il consolidamento e l'estinzione delle memorie remote; modulare le prestazioni di memoria tramite iniezioni di CREB o di frammenti della proteina Tau con esame delle relative modificazioni morfologiche in aree corticali e ippocampali; evidenziare marcatori precoci in modelli murini della malattia di Alzheimer (paradossale aumento di memoria procedurale e di attivazione genica striatale), e della sclerosi laterale amiotrofica (declino pre-sintomatico delle funzioni esecutive e alterazione della plasticità fronto-corticale); individuare l'efficacia di neurotossine nel trattamento del dolore infiammatorio e neuropatico, valutarne la dose-risposta, i tempi, le modalità di somministrazione e il decorso temporale. Studiare il recupero funzionale degli animali trattati, confrontandoli con animali di controllo. Verificare, mediante tecniche di immunohistochimica e immunofluorescenza, le modifiche strutturali indotte dal danno tissutale e l'eventuale recupero dopo il trattamento farmacologico.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Farmaci

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 2007

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	174	26	0	528	169	369	35	N.D.	732

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	3	2	0	0	0	0	2	1	11

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
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:	Verso una tassonomia Clinica 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

Allegria Leda	liv. IV	Fabiani Mauro	liv. VIII	Pascucci Barbara	liv. III
Casetti Michele	VIII	Frontali Marina	I	Procida Paola	VII
Chiacchiarini Marco	VIII	Giobbe Letizia	III	Ridolfi Alessandro	IV
Civitareale Donato	III	Mantuano Elide	V	Trapella Gabriella	V
Colasuonno Marisa	VII	Mirabelli Angela Maria	V	Veneziano Liana	III
Elia Giuliano	III	Papa Pamela	VII	Vetro Rita	V

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. Trascrittomica 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

- Messa a punto del sistema di analisi mutazionale di CACNA1A su RNA da cellule ematiche. Saranno analizzate le parti del RNA corrispondenti agli esoni al 5' e al 3' del gene che non sono state ancora analizzate, verificandone la omologia con le isoforme presenti a livello cerebrale. Sarà valutata la efficienza complessiva del sistema mediante screening su RNA di pazienti per i quali sono state escluse mutazioni attraverso l'analisi di DNA genomico.

- Verifica di eventuale ruolo trascrizionale della coda della proteina dei canali P/Q. cDNA della coda proteica con o senza espansione di poli-Q verrà saggiato sull'attività trascrizionale del promotore di CACNA1A

- identificazione di polimorfismi del promotore di CACNA1A capaci di modulare l'attività trascrizionale mediante reporter gene.

-Validazione dei risultati ottenuti mediante microarray Affimetrix



Punti critici e azioni da svolgere

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)

Dottor P.G. Natali e Dottoressa S.Miccadei dell'Istituto Regina Elena di Roma.

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

Vengono presentate le seguenti richieste di finanziamento:

Progetto Telethon Italia per 2007-2008 su analisi del promotore CACNA1A

Progetto F1rst-MIUR per aspetti etici test genetici

Progetto AIFA per clinical trial su pazienti CADASIL

Grant March of Dimes 2007

Grant from American Cleft Palate Foundation 2007

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
- 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

- Messa a punto del sistema di analisi mutazionale di CACNA1A su RNA da cellule ematiche
- Verifica di eventuale ruolo trascrizionale della coda della proteina dei canali P/Q
- identificazione di polimorfismi del promotore di CACNA1A capaci di modulare l'attività trascrizionale
- Identificazione di nuovi target di TTF-1 nel cervello
- Selezione di nuove linee cellulari per lo studio della trascrizione 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



Risorse commessa 2007

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
443	49	190	0	682	70	309	54	N.D.	806

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	1	0	0	0	1	0	2

<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:	Verso una tassonomia Clinica 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	Nucaro Anna Lisa	liv. III
Crisponi Laura	III	Loi Angela	V	Perseu Lucia	V
Deiana Manila	VI	Lovicu Mario	V	Sole Gabriella	III
Faa' Valeria	III	Meloni Alessandra	VI	Uda Manuela	III

Temi

Tematiche di ricerca

Le attività di ricerca sono dirette all'identificazione delle basi genetico-molecolari di malattie monogeniche nella popolazione Sarda ed allo studio funzionale di proteine implicate in alcune di queste. Lo scopo è quello di identificare nuovi geni coinvolti nell'eterogeneità o meno delle seguenti patologie: Sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS), Anemia microcitica, Ritardo Mentale non sindromico (RM), Paraparesi spastica (HSP), Tumore della mammella, Sindrome di Crisponi, mediante l'approccio del clonaggio per posizione (studi di linkage e associazione in ampie famiglie e di traslocazioni bilanciate in pazienti), e quello per gene candidato. Gli studi funzionali attualmente in corso riguardano le proteine AIRE e FOXL2 coinvolte rispettivamente nella Sindrome Poliendocrinopatia autoimmune Tipo I (APECED) e Blefarofimosi Ptosia Epicante inverso (BPES). Questi studi prevedono l'utilizzo di sistemi in vivo ed in vitro e la creazione e caratterizzazione di modelli murini sia Knock-out che transgenici. Abbiamo inoltre avviato un programma di screening neonatale e prevenzione per la malattia di Wilson in Sardegna.

Stato dell'arte

Nelle patologie APECED, BPES 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 e FOXL2, nelle rispettive vie fisio-patologiche. Per quanto riguarda invece le altre malattie monogeniche, Sindrome di Beckwith-Wiedemann, Anemia microcitica, Ritardo Mentale non sindromico, Paraparesi spastica, 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 Sindrome di Crisponi, lo scopo è di identificare il gene implicato nella patogenesi della sindrome, ancora sconosciuto. Abbiamo inoltre avviato un programma di screening neonatale e prevenzione per la malattia di Wilson in Sardegna.

Azioni

Attività da svolgere

Il nostro progetto prevede di approfondire gli studi funzionali sulle proteine AIRE e FOXL2 al fine di chiarirne il ruolo nella patogenesi dell'APECED e della BPES e di identificare e caratterizzare attraverso analisi mutazionale e studi funzionali, i geni coinvolti nella Sindrome di Crisponi, Paraparesi spastica ereditaria, Anemia microcitica e Ritardo mentale non sindromico. 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 800 casi provenienti da tutta la Sardegna, e su cui è stato escluso il coinvolgimento dei due geni BRCA1 e 2. Per quanto riguarda la malattia di Wilson, proseguiamo con il programma di screening neonatale e prevenzione in Sardegna.



Punti critici e azioni da svolgere

Questi progetti presentano un'elevata fattibilità considerata l'esperienza acquisita nel corso degli ultimi anni nello studio dei geni e delle proteine. Tuttavia sono 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), 1 sistema GeneChip 7G Affimetrix, 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)

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 Microcitemico, Cagliari.

Committenti: Regione Sardegna, Community's Sixth Framework Programme. Project ' EURAPS'- Autoimmune Polyendocrine Sindrome 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

Per alcuni di questi progetti di ricerca sono state avanzate richieste di finanziamento alla Regione Autonoma della Sardegna. In relazione allo studio della BPES, sulla stessa tematica è già stata avanzata nel 2005 una proposta di 'Ricerca a tema libero' che è stata considerata finanziabile ma di cui non abbiamo ulteriori informazioni in merito. Infine sono state presentate in questi giorni due richieste di finanziamento al Comitato Telethon, rispettivamente per lo studio sulla Sindrome di Crisponi e per lo studio funzionale del FOXL2.



Finalità

Obiettivi

Con la nostra ricerca intendiamo :

1. definire la funzione delle proteine FOXL2 ed AIRE 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)
 - di regioni regolatrici per la proteina FOXL2.
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,
3. identificare e caratterizzare il gene coinvolto nella Sindrome di Crisponi.
4. sviluppare un programma di screening neonatale e prevenzione per la malattia di Wilson in Sardegna

Risultati attesi nell'anno

APECED e BPES: Definizione della funzione delle proteine AIRE e FOXL2. 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, Sindrome di Crisponi, Anemia microcitica e 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



Risorse commessa 2007

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
293	28	74	0	395	18	120	87	N.D.	500

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	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



Genomica funzionale delle malattie ereditarie del sistema nervoso

Dati generali

Progetto: Verso una tassonomia Clinica 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 Alfa	VII			Stefania	

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'.
- Ai sensi del Decreto Direttoriale 14 marzo 2005 prot. n. 602/Ric/2005. Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca. 'Piattaforma microfluidica multifunzionale per applicazioni biomedicali basata sull'analisi di acidi nucleici' Ai sensi del D.M. n. 1621/Ric. del 18 luglio 2005. Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca.

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

Identificazione 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 2007

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
189	21	102	13	325	74	197	128	N.D.	527

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	1	0	0	0	1	0	2

<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:	Verso una tassonomia Clinica 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

Carmarino Silvana	liv. VI	Fratini Annalisa	liv. III	Torti Mariagiovanna	liv. VI
Cerruti Claudio	I	Gambirasio Francesco	VII	Villa Anna	I
Di Carlo Michela	VI				

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

Difetto T e B: grazie alla generazione e alla successiva caratterizzazione del modello murino di una immunodeficienza associata a autoimmunità (Sindrome di Omenn) ci proponiamo di ulteriormente investigare i meccanismi patogenetici che sono alla base del fenomeno dell'autoimmunità peculiare di questa immunodeficienza. In particolare ci proponiamo di investigare l'influenza che l'esposizione antigenica ha nel determinare lo svilupparsi del quadro clinico. Saranno pertanto indagati diversi stimoli antigenici e la alterazione conseguente dei linfociti T e B.

Difetto osseo: Ci proponiamo di investigare una nuova forma di osteopetrosi associata ad un'alterazione del difetto dei linfociti B. L'approccio sarà quello del gene candidato, e dove possibile, nelle famiglie consanguinee verrà effettuata analisi di linkage. Nel contempo, ci prefiggiamo di investigare il difetto dei linfociti B mediante analisi dell'immunofenotipo e la capacità a produrre immunoglobuline. Inoltre sarà testata l'abilità dei linfociti T nel rispondere a stimoli mitogenici e nella produzione di citochine.

Punti critici e azioni da svolgere

Nei progetti sovradescritti un possibile punto debole potrebbe essere il numero esiguo di famiglie su cui fare analisi di linkage. In questo caso verrà privilegiato l'approccio del gene candidato. Gli studi relativi alla differenziazione delle cellule osteoclastiche, sponsorizzati dalla Fondazione Cariplo nell'ambito del Progetto Nobel, verranno compiuti in stretta collaborazione con l'IRCCS Humanitas di Rozzano (Milano) con cui è già attiva una convenzione per lo sviluppo di ricerche nel settore delle biotecnologie. Questa attività richiederà l'apertura di un laboratorio congiunto nella sede dell'IRCCS Humanitas che coinvolgerà ricercatori dell'ITB/CNR e dell'IRCCS Humanitas, il cui inizio è previsto per la primavera del 2007. Questa collaborazione coinvolgerà il personale afferente alla presente commessa e si potrà manifestare attraverso l'istituzione di una Unità di Ricerca del CNR presso l'Humanitas oppure attraverso la soluzione di un comando di alcuni ricercatori presso tale Istituzione.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione



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

ci prefiggiamo di partecipare a diversi bandi, quali ad esempio:

Partecipazione a grant NIH

Partecipazione a grant Chron's Fondation

Partecipazione a bando Fondazione Cariplo.

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

Tra i risultati attesi possiamo attenderci pubblicazioni scientifiche su riviste di ampia diffusione. In particolare ci aspettiamo:

- Caratterizzazione dell'espressione genica nel timo di topi Omenn e dell'attività delle Treg. Analisi del TCR in questi topi usando diversi tessuti, per vedere l'espressione di TCR repertoire preferenziale.
- Individuazione di nuovi geni responsabili di forme peculiari di Osteopetrosis

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 2007

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
122	34	265	0	421	43	342	37	N.D.	501

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	3	0	0	0	0	2	5

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
1	2	5	8

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Patogenesi delle malattie degenerative muscolo-scheletriche ed HLA correlate

Dati generali

Progetto:	Verso una tassonomia Clinica 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 Foundation, 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
ci prefiggiamo di partecipare a diversi bandi, quali ad esempio:

Partecipazione a grant NIH
Partecipazione a grant Chron's Fondation
Partecipazione a bando Fondazione Cariplo.

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 2007

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



<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



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. 1	liv.	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 di una interfaccia Java/HTML per il caricamento dati da parte degli utenti dalla rete; programmazione della relazione matlab/Java per 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



<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



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

Angelotti Maurizio	liv. V	De Rosa Maria Antonietta	liv. V	Pozzetto Ubaldo	liv. II
Bertuzzi Alessandro	I	Fioravanti Giuseppina	IV	Pujia Gianni	IX
Brancone Bruna	IV	Gandolfi Alberto	I	Roina Adele	III
Caruso Carmelo	IV	Innocenzi Anna Maria	VII	Salvan Alberto	II
Chiarla Carlo	II	Martino Bruno Luigi	V	Santangeli Nanda	V
Colluccini Adalinda	VIII	Medici Sergio	IV	Sinisgalli Carmela	III
D'Alessandri Barbara	VI	Muzi Roberto	V	Totaro Giuseppe	IV
De Gaetano Andrea	I	Petrosillo Cristina	VII		

Temi

Tematiche di ricerca

Le tematiche di ricerca di questa commessa riguardano problemi di modellistica matematica e di stima statistica in:

- sistemi metabolici, con approccio anche stocastico;
- effetto di substrati energetici sulla dinamica cardiovascolare;
- regioni di confidenza per parametri di modelli nonlineari;
- rischio di rigetto di trapianti;
- distribuzione di O₂ e CO₂ nei tessuti di pazienti settici
- 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 e l'utilizzazione di substrati lipidici.
- 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.
- Valutazione dei parametri immunologici nei pazienti sottoposti a trapianto renale in rigetto.
- Modelli dell'effetto di trattamenti antitumorali che tengono conto della diffusione dei nutrienti, del moto cellulare e del moto dei liquidi extracellulari nella massa tumorale. Modelli della terapia antiangiogenica.
- 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.

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.

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. BioStatistics, University of Kobenhavn; Lilly Services S.A., Belgium; Ist. di Biomatemica, 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; 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 proporre progetti di ricerca nell'ambito dell'FP7 (in particolare in relazione al Progetto EuroPhysiome). Tali proposte faranno riferimento alle attività sopra esposte.

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

- Valutazione dell'attendibilità della stima di parametri di modelli gerarchici; algoritmi per la determinazione delle regioni di confidenza in modelli gerarchici fortemente nonlineari; 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.
- Valutazione dell'influenza dello splitting della dose sull'efficacia del trattamento in radioterapia; cinetica glucosio-ossigeno nello sferoide tumorale in vitro; influenza dello scheduling nella terapia antiangiogenica.
- Valutazione dell'effetto di variazioni genotipiche sul metabolismo del benzene. Valutazione epidemiologica di metriche di dose ottenute da serie temporali di intensità di campo magnetico a 50 Hz.

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 2007

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	66	17	86	740	7	90	45	N.D.	792

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
6	9

*equivalente tempo pieno

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

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

*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	III	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



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 mutistrato (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

Integrazione del sistema PACS nel sistema informativo ospedaliero.

Si prevede di studiare circa 100 pazienti con malattie del sistema biliare con esame ecografico, esame TC e RM; il risultato atteso, eseguendo un'analisi regionale segmentaria dell'anatomia delle vie biliari, dovrebbe dimostrare un vantaggio della RM in confronto alle altre metodiche in termini di accuratezza diagnostica e dettaglio anatomico. Si prevede, inoltre, di studiare un gruppo di pazienti (n=50) con lesioni focali epatiche allo scopo di caratterizzarne la natura utilizzando specifici (para- e superpara- magnetici) mezzi di contrasto per la RM; il risultato atteso dovrebbe dimostrare un vantaggio della RM in confronto alle altre metodiche in base all'incremento della risoluzione di contrasto. Si prevede, inoltre, di studiare un gruppo di pazienti (n=20) con aneurismi dell'aorta con sequenze angiografiche 'dedicate' allo scopo di valutare il vantaggio diagnostico di un'apparecchiatura con alto campo (3 Tesla) rispetto ad un campo inferiore (1.5 Tesla); il risultato atteso, per il maggiore segnale del campo a 3 Tesla, dovrebbe dimostrare una maggiore accuratezza diagnostica e dettaglio anatomico.

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 2007

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
309	122	578	0	1.009	410	1.110	89	N.D.	1.508

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
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 Alberto	liv. III	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	Luzzi Raffaele	III	Quarantelli Mario	III

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

Nell'ambito della segmentazione delle immagini di Risonanza Magnetica si dovranno svolgere due attività principali:

- 1) si dovrà proseguire nello sviluppo e messa a punto del nuovo algoritmo di segmentazione basato sulla combinazione delle informazioni rilassometriche con quelle a priori;
- 2) si dovranno generalizzare e adattare gli algoritmi di segmentazione e rilassometria RM sviluppati nella commessa per applicarli ai temi specifici del progetto: "Sviluppo di tecniche innovative per imaging diagnostico funzionale" finanziato nell'ambito del "Bando per la realizzazione e/o potenziamento di laboratori di ricerca pubblico-privati".

Per quanto riguarda la correzione per il volume parziale si dovrà testare e definire i limiti di applicabilità del nuovo algoritmo, recentemente sviluppato nell'ambito di questa commessa, che consente la correzione di tutti i tessuti cerebrali riconosciuti.

Si proseguirà poi nelle applicazioni delle tecnologie sviluppate alla fisio-patologia, con particolare riguardo alla Sclerosi Multipla.



Punti critici e azioni da svolgere

L'unico punto critico è collegato alla possibilità di colmare l'insufficienza delle risorse, soprattutto in termini di personale di ricerca dedicato ai temi di ricerca della commessa.

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, 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; Psichiatry 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

Si sta lavorando a varie ipotesi di progetti da presentare alla Comunità Europea nell'ambito del 7° programma quadro.

Finalità

Obiettivi

Obiettivo generale della macrolinea 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

Nell'ambito del 2007 ci si aspetta di realizzare una versione veloce del nuovo software, che consenta il testing e l'ottimizzazione dei singoli moduli; si pubblicherà su web il fantoccio digitale realizzato per la valutazione degli algoritmi di segmentazione; si dovranno comprendere i limiti di applicabilità delle nostre metodiche ai temi reumatologico ed osteoarticolare previsti dal progetto 'Sviluppo di tecniche innovative per imaging diagnostico funzionale'; si produrranno articoli scientifici metodologici e applicativi sulla segmentazione cerebrale.

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 2007

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
322	13	832	0	1.167	270	1.115	90	N.D.	1.527

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
2	4	2	8

*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	Gasparetto Bruno	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.
- 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

- Verranno implementati protocolli clinici 4D PET/CT nello studio di tumori polmonari, del pancreas, del fegato. I protocolli dovranno fornire informazioni di movimento, garantendo una elevata qualità delle immagini. I protocolli CT del pancreas e del fegato, eseguiti con somministrazione di mezzo di contrasto (mdc), richiedono la definizione di parametri di somministrazione del mdc e di acquisizione delle immagini, specifici per la tecnica 4D.
- Si procederà alla definizione di protocolli di ipofrazionamento tendenti alla radiochirurgia in relazione sia al risparmio di tessuto sano circostante le lesioni ottenuto con l'applicazione dello studio 4D sia alla possibilità di conformare in maniera ottimale la radiazione erogata con tecnica IMRT elicale consentita dalla Tomoterapia. Verranno valutati adeguati sistemi di immobilizzazione per lo studio 4D e per la terapia per un perfetto riposizionamento del paziente. Saranno anche sviluppati protocolli Mega Voltage CT per il corretto utilizzo della Image Guided Radiotherapy (IGRT) nella coregistrazione delle immagini della CT giornaliera pre-trattamento con quella della pianificazione del trattamento in relazione allo studio 4D.

Punti critici e azioni da svolgere

- Necessità di definire protocolli di studio PET/CT in modalità 4D che garantiscano una qualità delle immagini adeguata alla valutazione diagnostica della malattia neoplastica e alla definizione del volume di trattamento in radioterapia.
- Necessità di definire protocolli di ipofrazionamento che tengano conto della sede anatomica e del volume di trattamento radioterapico delle lesioni polmonari, epatiche e pancreatiche con la possibilità per queste ultime di programmare dei boost in volumi più limitati segnalati ad esempio da traccianti per l'ipossia e/o per l'angiogenesi.

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

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Servizio di Medicina Nucleare, Radiologia, Radioterapia e Fisica sanitaria, H.S. Raffaele, Milano
Dipartimento di Ingegneria Biomedica, Politecnico, Milano
Centro Bioimmagini Molecolari, Dipartimento Scienze Chirurgiche, Università di Milano Bicocca

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

Obiettivo è la messa a punto di tecniche di imaging integrato per la visualizzazione e la caratterizzazione dei tumori combinate ad un successivo trattamento mediante radioterapia altamente conformazionale in pazienti.

Risultati attesi nell'anno

- Protocolli clinici 4D PET/CT nello studio dei tumori del polmone, del pancreas, del fegato.
- Protocolli clinici per trattamenti radioterapici ipofrazionati tendenti alla radiochirurgia per le suddette patologie con valutazione dei sistemi di immobilizzazione più idonei ad ottenere una ottimale riproducibilità nel riposizionamento del paziente e delle modalità più corrette per eseguire una IGRT dopo studio 4D.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Software

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

- Sviluppo e implementazione di tecniche di imaging molecolare finalizzate a processi radioterapici innovativi ad alta precisione su bersagli tumorali biologicamente identificabili e caratterizzati.
- Sviluppo di linee guida e protocolli radioterapici

Moduli

Modulo: Tecniche terapeutiche innovative
Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
278	60	0	0	338	5	65	46	N.D.	389

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
2	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	0	0	0	0	0	3	5

<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

Bonaldi Lorena	liv. VI	Castoldi Clara	liv. VII	Matarrese Mario	liv. II
Carenzi Maurizio	VI	Chiumiento Luciano	VII	Petta Pasquale	VII
Carpinelli Assunta	III	Descalzi Fiorella	II		

Temi

Tematiche di ricerca

Radiosintesi di [¹⁸F]VC701 (antagonista Benzodiazepine periferiche); - Valutazione biologica di [¹¹C]Tionisoxetina (Inibitore del reuptake della norepinefrina) - Ottimizzazione delle procedure di radiosintesi di [¹¹C]DASB, (inibitore del reuptake della Serotonina); - Radiosintesi di [¹¹C]Efedrina (agonista adrenergico) e di [¹¹C]Flumazenil con [¹¹C]Ioduro di metile prodotto da [¹¹C]CH₄ - Messa a punto delle procedure di produzione di In-110, Cu-60, Cu-64. - Radiosintesi di Cu-ATSM, marcato con Rame-60 e Rame-64 (Ipossia). - Radiosintesi di 110-In-Octreotato (tumori neuroendocrini). - Angiogenesi: Sintesi e marcatura di [¹⁸F]NGR-peptide. - Recettori sigma2: Valutazione biologica di F-167 (ligando con alta affinità recettoriale per i sigma 2). - Ipossia: Sintesi di [¹⁸F]Faza (Ipossia). - Validazione pre-clinica dei radiofarmaci sintetizzati.

Stato dell'arte

Gli studi di ricerca finora sono stati orientati allo sviluppo di radiofarmaci per l'imaging PET potenzialmente utilizzabili per la diagnosi di patologie neurologiche, cardiache, oncologiche e per la radioterapia. I radioisotopi selezionati rispondono a caratteristiche chimiche e radiochimiche che li rendono ideali per gli obiettivi della ricerca: i radiofarmaci marcati con F-18 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 minuti) hanno una maggiore versatilità di radiosintesi, nelle tempistiche di sviluppo e nella 'specificità' molecolare mostrata durante gli studi farmacologici. Questi radiofarmaci 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 di peptidi e di steroidi marcati con F-18, di molecole marcate con isotopi 'non- convenzionali' emettitori di positroni (In-110, Cu-64, Cu-60), per lo studio dei tumori neuroendocrini, dell'ipossia, dell'espressione androgenica.

Azioni

Attività da svolgere

Per quanto riguarda i sistemi di neurotrasmissione i progetti in sviluppo riguardano la sintesi, caratterizzazione chimica dei precursori freddi che successivamente saranno marcati, utilizzando dei moduli automatici di sintesi, con C-11 e F-18, e la sintesi degli standard analitici. In particolare verranno effettuate le radiosintesi di [¹⁸F]VC701 (antagonista PBR), la messa a punto delle procedure di sintesi con [¹¹C]CH₃I, prodotto dal [¹¹C]CH₄, dei radiofarmaci [¹¹C]Flumazenil e [¹¹C]Efedrina. Verrà effettuata la produzione di radiometalli (In- 110, Cu-60, Cu-64) che saranno applicati sintesi di radiofarmaci Cu-ATSM (ipossia), 110-In-Octreotato (tumori neuroendocrini). Verrà sintetizzato un peptide-NGR (angiogenesi tumorale) marcato con F18. Verrà effettuata una valutazione biologica dei radiofarmaci marcati, attraverso la biodistribuzione in animali di laboratorio, allo scopo di verificarne la loro potenziale applicabilità quali radiofarmaci per la PET.

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 radiotracciante, le procedure ottimali che consentano di ottenere i risultati prefissati. Un aspetto non di minore rilevanza sarà l'adeguamento di moduli commerciali per 18F-fluorurazioni (per sostituzioni nucleofile) mediante installazione di un reattore aggiuntivo e delle relative utilities (valvole, connessioni meccaniche, software) per effettuare la radiosintesi e l'implementazione



dei moduli di sintesi dei radiometalli e del $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$. Quest'ultimo può essere prodotto 'in target' o in un modulo di sintesi automatizzato e dedicato: la nostra attenzione sarà focalizzata su quest'ultimo. Il $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ sarà utilizzato come precursore primario per la sintesi del $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, 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 di sintesi automatici, che a loro volta richiedono un continuo aggiornamento attraverso una costante implementazione a secondo del processo sintetico adottato. Il gruppo di Radiochimica/Radiofarmacia ha acquisito nel corso della sua ventennale attività una rilevante esperienza nel campo della progettazione e ed implementazione di sistemi automatici di sintesi che sarà utilizzata nell'implementazione dei moduli di sintesi commerciali. Per il conseguimento dei risultati della ricerca sarà pertanto necessario da un lato procedere all'adattamento dei moduli di sintesi per la sintesi di molecole che richiedano diversi passaggi sintetici (aggiunta di valvole, implementazione del software dei computer di gestione dei moduli, nuovi reattori), dall'altro sviluppare nuove metodologie di produzione e di purificazione dei radiometalli mediante il processo di elettrodeposizione dei metalli ad elevato arricchimento isotopico e di purificazione mediante cromatografia ionica. Verranno inoltre introdotte le nuove metodologie di sintesi del $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$, prodotto da $[^{11}\text{C}]\text{metano}$, nella sintesi dei radiofarmaci marcati con C-11.

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 13MeV (CTI ed IBA) installati presso il Reparto di Medicina Nucleare dell'Istituto Scientifico H San Raffaele di Milano, con cui l'Istituto ha istituito 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 Neuroscienze e Tecnologie Biomediche, 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 riguardante lo sviluppo dei sistemi di neurotrasmissione sarà caratterizzata dalla messa a punto della marcatura con F18 di VC701 (antagonista PBR), nell'implementazione della sintesi di $[^{11}\text{C}]\text{Efedrina}$ (agonista adrenergico) e $[^{11}\text{C}]\text{Flumazenil}$ (antagonista Gaba) utilizzando il modulo di mediante la sintesi di $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ prodotto dall'intermedio $[^{11}\text{C}]\text{CH}_4$ ("Gas-phase synthesis"). Gli obiettivi futuri, per quanto riguarda i traccianti oncologici, consisteranno nello sviluppo di diversi gruppi prostetici che favoriscano l'introduzione del F18 in molecole utili nella identificazione di markers biologici. Lo studio dei nuovi traccianti verte sull'ottenimento di molecole sempre più attive, selettive e specifiche per un determinato processo o target biologico. In particolare: sintesi del peptide-NGR funzionalizzato (selettivo per la aminopeptidasi N), da marcare con F18 potenzialmente utilizzabile per lo studio dell'angiogenesi tumorale; la radiosintesi della Cu-ATSM (molecola la cui captazione permette di individuare le cellule tumorali ipossiche).

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 quali- 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.

- 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 selezionare pazienti da destinare alla Tomoterapia.

Moduli

Modulo: Imaging molecolare: b+ traccianti
Istituto esecutore: Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
175	21	0	0	196	5	26	28	N.D.	229

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	2	0	0	0	0	0	0	10	14

<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



Tecnologie Grid in Biomedicina

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	ANDREA RIPOLI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.	liv.
Mercatanti Alberto	VIII	Ripoli Andrea	III	

Temi

Tematiche di ricerca

Tema 1. Studio dell'architettura ottimale per l'implementazione di una infrastruttura di calcolo distribuita, mirata alla soluzione dei problemi tipici della Biologia Computazionale.

Tema 2. Individuazione di un 'lightweight middleware' per la realizzazione dell'infrastruttura di calcolo su una rete di desktop PC.

Tema 3. Individuazione delle metodiche di programmazione che consentano di utilizzare al meglio una 'desktop PC Grid', garantendo le necessarie caratteristiche di scalabilità, affidabilità, bilanciamento e sicurezza.

Stato dell'arte

Le tecnologie Grid, ancora lontane da una completa maturità, sono largamente studiate ed indicate in letteratura come possibile soluzione ai problemi tipici della Biomedicina: necessità di grandi potenze di calcolo, capacità di gestire enormi moli di dati, abilità nel supportare le Organizzazioni Virtuali.

Azioni

Attività da svolgere

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Calcolo distribuito; modellistica di sistemi biologici; programmazione ad oggetti; bioinformatica.

Strumentazione

Rete intranet di desktop PC non dedicati.

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Computer Science Department, University of California Santa Barbara (Prof. Pete Cappello); Laboratoire de Recherche en Informatique, Université Paris-Sud (Prof. Gilles Fedak); Daniele Della Latta; Emiliano Rocca; Luc Zyw; Matteo Dalle Luche.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Finalità

Obiettivi

L'obiettivo della presente attività di ricerca è quello di contribuire alla realizzazione di una infrastruttura di calcolo distribuita, che risulti adatta ad affrontare i nuovi problemi posti dalla medicina molecolare, facendo ricorso in maniera efficiente alle metodiche del soft computing (logica fuzzy, algoritmi genetici, reti neurali).



Risultati attesi nell'anno

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Tale studio mira ad un pieno utilizzo dei cicli di lavoro delle reti di desktop PC presenti nella maggior parte delle imprese. In particolare per procedure massivamente parallele quali quelle del 'drug discovery' nell'industria farmaceutica.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

L'infrastruttura studiata, per la sua flessibilità ed autonomia, si propone quale strumento di generazione di conoscenza, adatto all'implementazione di Organizzazioni Virtuali per la comunità scientifica.

Moduli

Modulo: Tecnologie Grid in Biomedicina - Tecnologie Grid in Biomedicina
Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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	89	0	0	162	0	89	5	N.D.	167

valori in migliaia di euro

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



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

Antonelli Lucia	liv. VI	Donnini Elisabetta	liv. VI	Micalizzi Mauro	liv. III
Attisani Barbara	IX	Ferdeghini Ezio Maria	II	Micheletti Fabio	VII
Balocchi Rita	II	Ferri Daniele	VI	Negrini Paola	III
Barilla' Pietro	IX	Ficelli Fabio	VIII	Passera Mirko	VIII
Bartalini Riccardo	VI	Fiori Cristina	VI	Paterni Marco	V
Battaglia Fabio	VIII	Fornai Elia	VIII	Petri Chiara	VIII
Benassi Antonio	I	Franceschi Chiara	VIII	Piccini Giacomo	VIII
Bensi Marco	VII	Francesconi Raffaello	IV	Pilo Alessandro	II
Bensi Sandro	VII	Gadducci Antonella	V	Pisani Luca	VIII
Bettini Brunello	VIII	Gemignani Vincenzo	III	Pisani Paolo	IV
Bonaguidi Francesco	III	Genova Alberto	III	Positano Vincenzo	III
Bosi Loretta	IV	Giannoni Massimo	VIII	Pugliese Scipione	VIII
Brandi Irene	IX	Gioffre' Fabio	VI	Quaratesi D'Achiardi	V
Brizzi Sara	VIII	Grazzini Laura	IX	Ginevra	
Cheli Michele	VI	Grossi Daniela	V	Raciti Mauro	V
Chiarelli Piero	III	Kraft Giuliano	V	Rocca Massimo	VII
Ciardelli Enrico	VIII	La Polla Salvatore	VIII	Roggero Nilo	VI
Ciregia Alessio	VIII	Landi Patrizia	VIII	Romboli Daniela	VI
Conte Raffaele	III	Lazzerini Cristina	V	Rovini Manuela	VI
Coppini Giuseppe	II	Macri' Marilena	VI	Serasini Luca	VIII
Del Lupo Gustavo	III	Manca Lidia	IV	Soldani Giorgio	II
Dello Buono Felice	VIII	Manfredi Maurizio	VIII	Taddei Alessandro	II
Distante Graziella	V	Marinara Irene	VIII	Torre Marco	III
Djukic Goran	VI	Mazza Laura	VIII	Vaira Riccardo	VI
Domenici Claudio	I	Mezzasalma Lorena	V	Varanini Maurizio	III
Donato Luigi	DIRE			Zirilli Ottavio	II

Temi

Tematiche di ricerca

In vivo imaging: imaging funzionale e medicina nucleare, imaging molecolare in risonanza magnetica, integrazione e elaborazione dati per imaging multimodale, nuove tecnologie ultrasoniche. Sviluppo di strumentazione e telemedicina: telemedicina intra/extraospedaliera, sviluppo di strumentazione per diagnostica avanzata e terapia, ingegneria clinica. Sviluppo e valutazione sperimentale di materiali e tecnologie terapeutiche innovative: nuove tecnologie per interventistica cardiovascolare e cardiocirurgia, nuovi biomateriali per applicazioni cardiovascolari, ingegneria tessutale e biosensori. ICT in sanità e per la gestione integrata ospedaliera: integrazione clinico-amministrativa, infrastrutture di rete, integrazione e verticalizzazione dei flussi di dati clinici.

Stato dell'arte

Lo sviluppo delle tecnologie di imaging sta compiendo progressi straordinari grazie alla multimodalità degli approcci, al combinarsi di questi con lo sviluppo di markers e traccianti, ed alla evoluzione delle tecnologie di data processing e integrazione, che stanno 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).



Azioni

Attività da svolgere

La commessa include i seguenti ordini di attività:

1. **INFORMATICA SANITARIA:** Sviluppo, validazione, applicazione, gestione, manutenzione di sistemi informatici integrati per attività clinica, amministrativa e di governo aziendale.
2. **ELABORAZIONE DIMMAGINI**, per diagnostica, anatomica, funzionale e molecolare, con approccio multimodale (Echo, SPECT, PET, CT/PET, MRI, CTx) per applicazioni cardiovascolari, neuroscienze e oncologia
3. **SVILUPPO STRUMENTAZIONE**, componenti, sensori e biosensori, dispositivi per diagnostica funzionale e immagine.
4. **MODELLISTICA MATEMATICA:** metodi ed applicazioni cardiovascolari, caos, complessità, grid computing per biologia computazionale
5. **INGEGNERIA CLINICA:** gestione, manutenzione, rinnovamento della strumentazione biomedica
6. **RADIOCHIMICA/RADIOFARMACIA:** Automazione e monitoraggio di processi di radiosintesi
7. **TECNOLOGIE TERAPEUTICHE:** ingegneria tissutale, biomateriali, nuovi dispositivi e protocolli, sviluppo e valutazione sperimentale.
8. **Formazione** (Stage, corsi ECM, Tesi di Laurea)

Punti critici e azioni da svolgere

- Difficoltà a trasferire nella pratica clinica i risultati delle ricerche sviluppate per gli alti costi della sperimentazione necessaria a garantirne l'efficacia, la sicurezza ed un corretto rapporto costo benefici.
- Difficoltà nell'attivare fattive collaborazioni con grosse ditte biomedicali disponibili ad ingegnerizzare e trasformare i risultati delle ricerche in prodotti commerciali e a promuoverne l'utilizzo nell'ambito della sanità.
- Risorse finanziarie ed umane limitate. La mancanza di prospettive certe per il futuro non invoglia i giovani ad impegnarsi a lungo nella ricerca. Questo porta ad un continuo avvicendamento che da una parte rende difficile trasferire le proprie conoscenze e dall'altra programmare ricerche ad ampio respiro
- Difficoltà del mondo sanitario e politico nel comprendere le potenzialità offerte dall'uso delle nuove tecnologie e delle positive ricadute sulla qualità di vita del cittadino e sulla gestione e cura della salute pubblica.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Fac. Ingegneria e Medicina Università di Pisa, Industrie nazionali e internazionali, contratti di ricerca con MIUR, MAP, Regioni, Servizio Sanitario.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Proposte di progetti regionali, nazionali, VII programma quadro
Collaborazioni con industrie di settore

Finalità

Obiettivi

Metodologie MRI per valutazione dell'accumulo di Fe cardiaco nelle talassemie (collaborazione GE Health, Schering, Chiesi, 8 centri ematologici nazionali). Metodologie di Imaging funzionale cerebrale e loro impiego nello studio delle funzioni superiori. Fusione di immagini multimodali. 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. Validazione/valutazione di nuove tecnologie interventistiche e di protesizzazione cardiovascolare. Sviluppo di materiali da impiegare in interventistica, riducendo l'esposizione radiologica dei soggetti per integrazione con tecniche MRI ed ecografiche. Estensione della informatizzazione alla valutazione del rischio cardiovascolare ed all'ambiente di cardiologia e cardiocirurgia pediatrica.



Risultati attesi nell'anno

- Progettazione e realizzazione prototipale di nuova strumentazione per la diagnostica in vivo
- Software per l'elaborazione di immagini e segnali biomedici
- Biomateriali
- Nuovi sensori e trasduttori
- Brevetti
- Pubblicazioni
- Stage e formazione ECM

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Software per sanità elettronica, strumentazione medica, nuovi materiali e nuove tecniche di elaborazione segnali ed immagini in tempo reale.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Miglioramento dei processi di prevenzione, diagnosi e cura.

Moduli

Modulo: Tecnologie Biomediche
Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
1.302	303	36	0	1.641	0	339	377	N.D.	2.018

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
12	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
4	0	0	0	0	0	0	0	0	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



Nuovi radiotraccianti da ciclotrone

Dati generali

Progetto:	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	PIERO SALVADORI

Elenco dei partecipanti

Bonora Danilo	liv. VIII	Pardini Silvia	liv. VIII	Poli Michela	liv. III
Campani Emanuela	VIII	Petroni Debora	III	Salvadori Piero	II
Menichetti Luca	III	Pisani Patrizia	II	Sorace Oreste	V

Temi

Tematiche di ricerca

Produzione di nuovi radionuclidi da ciclotrone con ricadute applicative nella diagnostica e nella ricerca biomedica. Nuove strategie di sintesi elettrofile e nucleofile di radiotraccianti contenenti fluoro-18. Incorporazione di radionuclidi in materiali nanostrutturati e macromolecole per molecular imaging e terapia. Tecnologie radiochimiche applicate all'ambito biomedico. Radiotraccianti per Drug Development & Research.

Stato dell'arte

L'impiego di radiotraccianti e radiofarmaci nella ricerca biomedica rappresenta un tema di ampio respiro che ha condotto a sostanziali trasformazioni ed innovazioni in ambito medico, nei percorsi diagnostici e terapeutici, e determinato sostanziali ricadute in aree strategiche multidisciplinari quali la ricerca farmaceutica e biologica. La disponibilità di nuove molecole radiomarcate dotate di elevata specificità e selettività rappresenta un aspetto di forte criticità per l'ulteriore sviluppo scientifico e tecnologico di un contesto applicativo che spazia dalla ricerca biochimica di base alla pratica clinica.

Azioni

Attività da svolgere

Oltre al consolidamento dell'attività attuale del sito produttivo e del completamento del suo riconoscimento come Officina farmaceutica è previsto l'adeguamento secondo criteri di qualità standardizzati (GLP = Good Laboratory Practice) e certificata (ISO - EN) della restante parte dei laboratori radiofarmaceutici e di ricerca radiofarmacologica. Questa attività comprenderà l'adeguamento e l'estensione delle Procedure Operative Standard già in uso per il sito produttivo di FDG alla preparazione secondo qualità controllata di altri radiofarmaci per utilizzo clinico e ricerca. Il primo obiettivo in tal senso riguarderà l'attivazione di una linea di produzione di radiofarmaci marcati con carbonio-11 da ciclotrone.

Parallelamente a quanto sopra verrà attivata una linea di attività incentrata sulla marcatura di peptidi e substrati proteici con radionuclidi metalli ci quali gallio-68 e rame-64.

Punti critici e azioni da svolgere

La maggiore criticità nella finalizzazione delle attività previste riguarda la necessità di apportare modifiche strutturali ai laboratori per renderli conformi con i requisiti operativi della gestione in qualità delle varie attività. In particolare occorre rimodulare i flussi ed i percorsi operativi in modo tale da evitare cross-talk tra attività diverse e garantire la tracciabilità di prodotti, azioni e risultati. Punto centrale per questa attività è la definizione di un dettagliato Site Master File costruito sulla base delle linee guida GLP e ISO.

Aspetti critici aggiuntivi appaiono il reclutamento e la formazione del personale. A questo proposito verranno consolidati i percorsi educativi e formativi condotti in collaborazione con sedi universitarie (Pisa, Genova e Pavia) e di alta formazione (Scuola Superiore S. Anna-Pisa).

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Le competenze su cui poggia la commessa hanno una caratterizzazione fortemente multidisciplinare (fisica, chimica, biologia, medicina, farmacia). Tra i partecipanti è stata maturata una profonda ed efficace capacità comunicativa e di integrazione culturale, costruita sulla base di cooperazioni su aspetti di ricerca applicata, soprattutto al settore biologico ed a quello medico, che hanno avuto come punto di convergenza l'uso di grandi macchine ed apparecchiature sofisticate (ciclotrone, Tomografia ad Emissione di Positroni, sistemi



automatici di radiosintesi, spettrometria di massa con ioni secondari, risonanza magnetica funzionale e spettroscopica). I costi implicati e l'ampiezza delle tematiche affrontate richiedono la partecipazione tecnica ed intellettuale delle diverse competenze per il conseguimento di obiettivi di ricerca integrata, connessi con l'utilizzo di traccianti, dove aspetti di ricerca di base (meccanismi fisiologici e fisiopatologici) si accomunano ad obiettivi con dirette ricadute applicative (chimica farmaceutica, diagnostica, terapia).

Strumentazione

L'impiego di grandi macchine (ciclotrone, Tomografia ad Emissione di Positroni, sistemi automatici di radiosintesi, spettrometria di massa con ioni secondari, risonanza magnetica funzionale e spettroscopica) e di installazioni complesse (laboratori di radiochimica e radiofarmacia, officina farmaceutica, laboratori di radiofarmacologia e bioanalitica) costituiscono la base tecnologica atta a supportare l'attività della commessa. Le dimensioni, il costo e la complessità anche delle stesse infrastrutture che ospitano gli impianti rendono necessario che alcune attività/risorse vengano reperite in outsourcing mediante opportune partnership.

Tecniche di indagine

Vengono utilizzati sia approcci di tipo teorico (simulazione mediante modelli matematici e indicatori predittivi) che studi e verifiche sperimentali. Questi approcci mirano da un lato alla promozione delle conoscenze di base connesse con il funzionamento e la potenzialità di impiego delle varie apparecchiature e strumentazioni disponibili; dall'altro se ne ricerca un utilizzo integrato per verificarne gli ambiti di utilizzo sinergico e complementare avendo come obiettivo primario l'ambito biomedico. Questo tipo di disegno dell'approccio sperimentale coniuga le metodiche classiche delle misure nucleari, della farmacologia e della bioanalitica a matrici complesse quali organi e tessuti sia ex vivo che in vivo.

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Institute for transuranic Elements (JRC-Euratom, Karlsruhe); Finnish National PET Centre (Turku, FIN); Università di Pisa; Università di Pavia; Università di Pisa; Regione Liguria; Regione Toscana; General Electric Healthcare Technologies; General Electric Biosciences; MASPRES srl (Firenze).

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Cessione a terzi e sintesi customised di radiotraccianti sperimentali;
Cessione a terzi di radionuclidi da ciclotrone per ricerca ambientale e biomedica;
Attività di ricerca finalizzata ed applicata nei settori farmaceutico e metabolico.

Finalità

Obiettivi

Creazione di un sito GMP per la produzione di radiofarmaci iniettabili.
Qualificazione e certificazione GLP di laboratori di ricerca in chimica radiofarmaceutica e radiofarmacologica. Avviare la cessione a terzi di radiofarmaci e radionuclidi per diagnostica e ricerca biomedica.
Sviluppo di nuovi radionuclidi emettitori di positroni da ciclotrone.
Marcatura di ormoni proteici ad elevata attività biologica. Utilizzo di tecniche di microImaging in vivo per studi radiofarmacologici di base.

Risultati attesi nell'anno

I principali obiettivi da raggiungere entro l'anno riguardano:
Consolidamento e riconoscimento come Officina Farmaceutica del sito produttivo di FDG;
Attivazione della linea di produzione di radiotraccianti marcati con carbonio-11
Preparazione per impiego clinico di C11-colina e C11-acetato);
Approvazione del Site Master File per i laboratori di ricerca radiofarmaceutica

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Produzione standardizzata di radiofarmaci, officina farmaceutica, PET, commercializzazione di radiofarmaci.



- per risposte a bisogni individuali e collettivi

La distribuzione sul territorio di FDG consente un forte incremento dell'offerta diagnostica in un settore di altissima specializzazione ed a favore di pazienti affetti da grave patologia. La disponibilità di nuovi radiofarmaci/radiotraccianti e la autorizzazione a cederli a terzi consente l'avvio di attività di nuove linee di ricerca cooperativa con Enti pubblici e privati.

Moduli

Modulo: Nuovi radiotraccianti da ciclotrone - Nuovi radiotraccianti da ciclotrone
Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
127	89	1.478	0	1.694	0	1.567	305	N.D.	1.999

valori in migliaia di euro

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



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

Bagarotti Cristina	liv. VII	Gallo Balma Maria Fede	liv. V	Montana Villamizar Cecilia	liv. IX
Bianchi Anna Agata	VIII	Labo' Ercole	IV	Prosperi Ennio	II
Bottiroli Giovanni	I	Lombardi Gloria	V	Spairani Mario	VII
Capella Paolo	VII	Lussignoli Stefano	III	Tavarne' Daniela	VII
Croce Anna Clea	III	Mazzini Giuliano	II		

Temi

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 e nel trapianto d'organi (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.
- Le vie di segnalazione, 'checkpoints', svolgono un ruolo importante nel mantenimento dell'integrità genomica. Le interazioni delle proteine dei checkpoints con fattori della replicazione/riparazione del DNA costituiscono un argomento principale di ricerca in questo settore.

Azioni

Attività da svolgere

- Ampliamento delle conoscenze sulle proprietà fotofisiche di tutti i fluorofori endogeni che contribuiscono alla autofluorescenza; individuazione di tutti i possibili parametri diagnostici significativi degli aspetti strutturali e funzionali di cellule e tessuti; sviluppo di algoritmi per applicazione clinica; prosecuzione nella realizzazione di spettrofluorimetro a fibre ottiche dedicato ad uso clinico, con particolare riferimento alla sorgente di eccitazione.

Punti critici e azioni da svolgere

- Ampliamento dei 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.
- Le attuali caratteristiche di eccitazione della microscopia a fluorescenza basata su lampade a scarica, pur offrendo una ampia gamma di frequenze di illuminazione, presenta dei limiti nella regione del giallo e del rosso. Al contrario grazie all'impiego di opportuni laser (anche a stato solido) molti fluorocromi con elevato assorbimento in queste regioni spettrali sono vantaggiosamente utilizzati in citometria a flusso. Grazie alla



disponibilità di LED gialli e rossi di elevata potenza si prevede di poter ampliare in questo senso le prestazioni del microscopio a fluorescenza.

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.

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.

Tecniche di indagine

a) Spettroscopia di fluorescenza (naturale e indotta) associata all'ottica microscopica - per indagine su campioni di tessuto e/o cellule - e a sistemi a fibre ottiche - per indagine direttamente 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).

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, UniPV; Neurochirurgia, Parma; Chirurgia Generale, PD).

b) Laboratorio citometria Ist. Mario Negri, Milano; Centro Citometria Univ. Urbino; Ditta FRAEN (MI).

c) Max Delbruck 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) E' 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. E' stato presentato un progetto di ricerca alla Fondazione Cariplo (Diagnosi precoce di disfunzioni epatiche associate a sindrome metabolica), che ha superato la prima fase di valutazione.

b)E' stato accettato un progetto (PRIN)in collaborazione con il Dipartimento di Fisica e quello di Chirurgia dell'Univ. di Pavia "Studio in vitro della efficacia della BNCT su colture di cellule tumorali".

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 correlati allo stato metabolico per la definizione delle condizioni ottimali di conservazione di organi per trapianto; caratterizzazione dei parametri di autofluorescenza (forme spettrali e cinetiche di photofading) significativi dell'accumulo di grasso nel tessuto epatico;



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 un vettore per l'espressione genica della proteina p21CDKN1A fusa alla 'green fluorescent protein' (GFP) in cellule di mammifero, ha permesso la produzione del vettore che viene già utilizzato in altri laboratori stranieri nello studio del controllo del ciclo cellulare.

- 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 2007

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
361	28	0	0	389	2	30	47	N.D.	438

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
5	1	0	0	0	0	0	0	2	8

<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



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

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bozzi Yuri	III	Galli Lucia	II	Palla Claudio	IV
Caleo Matteo	III	Lenzi Maria	IV	Ratto Gian Michele	II
Cappagli Giulio Cesare	IV	Medini Paolo	III	Roncolini Barbara	VII
Cenni Maria Cristina	III	Moriconi Danila	VIII	Strettoi Enrica	II
Colombaioni Laura	III	Orsini Carlo	IV	Trimarchi Carmela	V
Costa Mario	III				

Tem

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

Punti critici e azioni da svolgere



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. È 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.

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. È stato presentato un progetto di ricerca alla Fondazione Cariplo (Diagnosi precoce di disfunzioni epatiche associate a sindrome metabolica), che ha superato la prima fase di valutazione.

b) È stato accettato un progetto (PRIN) in collaborazione con il Dipartimento di Fisica e quello di Chirurgia dell'Univ. di Pavia "Studio in vitro della efficacia della BNCT su colture di cellule tumorali".

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

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 2007

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
241	65	138	0	444	69	272	91	N.D.	604

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	3	1	1	2	0	0	0	4	12

<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



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

	liv.		liv.		liv.
Allegria Leda	IV	Lisi Antonella	III	Ramundo Orlando	III
Casetti Michele	VIII	Lucertini Luciana	IV	Alfonsina	
Colasuonno Marisa	VII	Marinelli Fiorenzo	III	Ridolfi Alessandro	IV
Fabiani Mauro	VIII	Mirabelli Angela Maria	V	Santolamazza Carlo	IV
Giobbe Letizia	III	Papa Pamela	VII	Trapella Gabriella	V
Grimaldi Settimio	II	Procida Paola	VII	Vetro Rita	V

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 Ca²⁺ voltaggio-dipendenti. Il flusso di Ca²⁺ 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

Verrà caratterizzato l'effetto della esposizione a campi elettromagnetici sull'accrescimento del sistema nervoso centrale del ratto neonato.

A tale scopo lo studio verrà effettuato sia esponendo ratti neonati che esponendo il feto durante tutto il periodo gestazionale.

Si inizierà una sperimentazione volta a studiare l'effetto dei campi elettromagnetici nel trattamento dell'infarto del miocardio nel ratto.

Si continuerà nello studio del differenziamento di cellule mesenchimali staminali murine in muscolari.

Punti critici e azioni da svolgere

Analisi statistica dei risultati ottenuti.

Miglioramento dei sistemi espositivi



Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

La nostra commessa si avvale delle competenze fisiche e biofisiche per la messa a punto di protocolli di disposizione 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 cilotrone 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 Biophysica Inst Pushino Rus
- 6- Dr.ssa Natasha Bobkova Biophysica 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

vendita brevetti

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

Verranno conclusi gli studi sul differenziamento di cellule staminali cardiache umane in cardiomiociti.
Verranno conclusi gli studi sul differenziamento di cellule mesenchimali del midollo osseo in osteociti

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

Risorse commessa 2007

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
363	116	54	0	533	29	199	95	N.D.	657

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
4	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	5	2	0	1	0	0	0	8

<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



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	Finesso Lorenzo	III	Sossai Claudio	III
Bison Paolo	III	Combani Andrea	II	Thomaseth Karl	I
Bortolan Giovanni	II	Grandori Ferdinando	I	Tonin Francesca	VI
Braggiotti Alberto	III	Masiero Susanna	VI	Trainito Gaetano	II
Cavaggion Claudio	IV	Pagotto Franca	IV	Zoletto Silvia	III
Chemello Gaetano	III	Secchi Stefano	III		

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

La ricerca in genomica proseguirà il lavoro iniziato di recente sulla modellazione delle reti di regolazione genica con l'obiettivo specifico di integrare le informazioni provenienti da esperimenti con microarrays con i dati dinamici di espressione proteica. Problemi di classificazione di segnali biologici verranno affrontati con tecniche fuzzy di riconoscimento dei pattern.

Gli HMM, vista la flessibilità dimostrata nella modellazione di dinamiche complesse, verranno impiegati per la costruzione di un algoritmo di approssimazione ottima di processi stazionari. Le attività del gruppo di Logica verteranno sullo studio di un unico topos di pre-fasci, più generale di quelli sviluppati in precedenza, per i casi della probabilità, della possibilità e delle probabilità imprecise, al cui interno si possano descrivere tutte le semantiche sopra elencate. Inizierà l'attività di studio delle problematiche di elaborazione dei segnali mioelettrici in vista dell'applicazione alla realizzazione di esoscheletri robotici.



Punti critici e azioni da svolgere

La collaborazione con studenti in tesi, borsisti, dottorandi e post-doc è di fondamentale importanza per il raggiungimento degli obiettivi della ricerca. È auspicabile pertanto la messa a concorso di assegni di ricerca per giovani ricercatori. Inoltre, nel corso del triennio 2007-09, si prevede un numero di quiescenze tale da mettere in crisi la piena operatività dell'Istituto e della presente commessa. È quindi auspicabile che vengano messe a concorso posizioni di ricercatore a tempo determinato ed indeterminato in questo settore di attività. Un posto di ricercatore a tempo determinato viene pagato su fondi esterni (dal 01.02.07).

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

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

Si prevedono ulteriori azioni di partecipazione a progetti finanziati dalla Commissione Europea e a iniziative finanziate dalla Regione Veneto.

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

Articoli scientifici su riviste internazionali e comunicazioni alle conferenze internazionali di riferimento nei settori rilevanti le ricerche della commessa.

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 2007

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
564	93	1.337	0	1.994	1.086	2.516	112	N.D.	3.192

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo*	
ricercatori	Totale
9	11

*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	1	2	0	0	0	0	0	3

Richiesta nuove unità di personale			
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	II	Trinti Biagino	V
Cavaiola Stefania	III				

Temi

Tematiche di ricerca

Ricerche di nuovi sistemi di imaging avanzato, metodologie e realizzazione di prototipi di nuova concezione per applicazioni ad indagini di specifiche patologie (mammella, prostata).
Strumentazione per diagnostica avanzata basata su tecniche di misura a spettroscopia di impedenza e metodiche innovative di analisi dei segnali biomedici.

Nell'ambito delle tematiche affrontate, lo sviluppo delle competenze nel settore gioca un ruolo notevole.

Stato dell'arte

Le attività sono di assoluta avanguardia nel settore di competenza, 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 (Li-tech srl, Sintesi srl, Biomedica, ecc.)

Azioni

Attività da svolgere

Nel corso dell'anno 2007 è da prevedere lo studio per estendere l'area di visualizzazione mediante l'uso combinato di più fototubi affiancati. Il Progetto sarà portato avanti in collaborazione con Li-tech, nell'ambito di un finanziamento pubblico per attività di trasferimento industriale. Tutto il lavoro avrà come ricaduta la progettazione di macchine dedicate a specifiche patologie, in particolare quelle cardiache. E' allo studio una possibile applicazione mediante lo sviluppo di apposita elettronica destinata a connettere più fototubi affiancati riducendo la zona morta tra loro. Questo studio ha come prospettiva la progettazione di gamma camere di largo campo di vista ed il loro impiego in molti esami della Medicina Nucleare. Saranno proposte inoltre proposte ulteriori metodiche per le indagini cliniche poco invasive.

In particolare, sarà sperimentata in clinica le apparecchiature messe a punto per la misura dell'osseointegrazione di protesi metalliche tramite misure di spettroscopia ad impedenza elettrica. Scopo di questa attività sarà la messa a punto un sistema di misura facilmente utilizzabile in ambito clinico e validare la metodica proposta su un ampio database di misure.

Punti critici e azioni da svolgere

Lo sviluppo delle attività della commessa sono limitate allo scarsa presenza in Istituto di risorse economiche e di personale. Nel corso dell'anno si prospetta la necessità di attivare delle borse di studio e di formazione a giovani ricercatori in grado di contribuire rapidamente al raggiungimento degli obiettivi. Il finanziamento esterno della commessa dovrebbe sopperire a questa esigenza che risulta di fondamentale importanza al fine del raggiungimento dei risultati attesi.

L'acquisizione di un'unità di personale di ricerca, avvenuto per trasferimento da un altro Istituto CNR, sarà prevedibilmente molto utile al conseguimento degli obiettivi previsti.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Studio e progettazione di rivelatori a fototubi sensibili alla posizione, studio cristalli di scintillazione, test di laboratorio. Strumentazione biomedica, analisi segnali biomedici, misure di spettroscopia di impedenza in ambito biomedico.



Strumentazione

Fototubi, alimentatori, ADC, preamplificatori, computer.

Tecniche di indagine

Studi su paziente e phantom di laboratorio.

Tecnologie

Tecniche di simulazione Montecarlo per lo studio revisionale dei dispositivi progettati e degli esperimenti programmati.

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; 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

Le entrate riguardano il finanziamento di 2 progetti. Il primo, in collaborazione con Li-tech per un importo previsto, in 3 anni, di Euro 270.000.

Il secondo riguarda il finanziamento per un importo di 75.000 Euro dalla Cassa di Risparmio di Roma per un progetto di ricerca, presentato nel 2006 e di cui si attende l'esito.

Finalità

Obiettivi

Studio e realizzazione di prototipi di ricerca utilizzabili in medicina.

Competenze in imaging scintigrafico, realizzazione di brevetti da trasferire all'industria.

Risultati attesi nell'anno

I risultati attesi riguardano la pubblicazione su riviste scientifiche di settore, del lavoro svolto e il completamento dello studio delle macchine scintigrafiche in procinto di essere utilizzate in applicazioni mediche. Inoltre sono previsti almeno 2 nuovi brevetti di sfruttamento industriale come evoluzione delle tecniche già utilizzate nelle precedenti configurazioni già implementate sulle attuali macchine scintigrafiche.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Probe per scintigrafia - radiofarmaci; Sistemi di misura per prelievo ed analisi di segnali biomedici.

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Strumentazione medica per diagnostica clinica. Lo sviluppo di apparecchiature per lo studio di imaging ad alta risoluzione dedicate all'imaging di prostata e mammella ha un potenziale notevole impatto 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 2007

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
390	19	79	0	488	12	110	32	N.D.	532

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
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

Bertocchi Giovanni	liv. VI	Grandori Ferdinando	liv. I	Thomaseth Karl	liv. 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

La presente commessa deriva dalla precedente 'Metodologie e tecnologie per disabilità e patologie invalidanti' (ME.P06.016)

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

La presente commessa deriva dalla precedente 'Metodologie e tecnologie per disabilità e patologie invalidanti' (ME.P06.016)

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

Analisi di dati da centri di ricerca e industria farmaceutica con i metodi esistenti; sviluppo teorico di nuove metodologie per la valutazione dell'insulino-resistenza e funzione betacellulare; sviluppo di metodi matematico-statistici, di elaborazione di segnali e di software; partecipazione alle attività di pianificazione di esperimenti e valutazione di tecnologie sperimentali; partecipazione alle attività di ricerca internazionale nel settore (riviste, convegni, seminari, progetti).

Punti critici e azioni da svolgere

La qualità e quantità di interazioni e risultati che si vanno via via ottenendo sono resi possibili anche grazie alla assunzione di ricercatori, borsisti, e dottorandi con varie tipologie di contratti pagati su fondi esterni di cui la commessa dispone. Attualmente, un posto di ricercatore a tempo determinato viene pagato su fondi esterni (dal 01.02.07). Inoltre, nel corso del triennio 2007-09, si prevede un numero di quiescenze tale da mettere in crisi la piena operatività dell'Istituto e della presente commessa. Le possibilità di espansione sono commisurate alle risorse effettivamente disponibili, anche per quanto riguarda il coinvolgimento di giovani ricercatori: si auspica, pertanto, la messa a concorso di ulteriore personale a tempo indeterminato e determinato.



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; 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.

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 dismetaboliche, farmacocinetica, farmacodinamica e studi dell'efficacia di farmaci; sistemi dinamici deterministici stocastici.

Collaborazioni (partner e committenti)

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.

Altre principali collaborazioni sono 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; Dipartimento di Meccanica, Università Politecnica delle Marche, Ancona; 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 Electrical & Computer Engineering, University of Alberta, Edmonton, Canada; Center of Biomedical Engineering, Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria; College of Veterinary Medicine, University of Georgia, Athens, GA, USA; Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Austria; Department of medicine, Lund University, Lund, Svezia. Con queste istituzioni vengono progettati esperimenti, analizzati dati, progettati dispositivi e pubblicati articoli in comune.

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 nonché il rafforzamento di ulteriori collaborazioni con industrie del settore farmaceutico e biomedico.

Finalità

Obiettivi

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

Pubblicazione delle nuove metodologie e dei risultati clinici (inclusa la valutazione dell'efficacia di farmaci in collaborazione le industrie farmaceutiche) su riviste internazionali; sviluppo di prototipi e software per le nuove metodologie. L'attività si svolge nell'ambito di contratti pluriennali (1-4 anni) e di filoni di ricerca istituzionale continuativi nel tempo.

Potenziale impiego

- per processi produttivi

Ricerca e sviluppo di sistemi per diagnosi di disordini metabolici e cardiovascolari - realizzazione di sensori non invasivi di glicemia.

- 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 2007

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
493	93	1.336	0	1.922	1.197	2.626	108	N.D.	3.227

valori in migliaia di euro

Unità di personale di ruolo *	
ricercatori	Totale
6	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	1	1	2	0	0	0	1	0	5

Richiesta nuove unità di personale			
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 un'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) valutazione delle performances cognitive nella malattia di parkinson e l'influenza della terapia della levodopa sul pattern di attività corticale in situazione di breve o prolungata deprivazione del farmaco.
- 2) 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.
- 3) 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 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 2007

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
182	37	334	100	653	260	631	56	N.D.	969

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	1	1	0	0	0	2	0	4

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

*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

Babini Gian Nicola	liv. I	Crementieri Giovanna	liv. VIII	Tampieri Anna	liv. II
Buldini Pier Luigi	II	Landi Elena	III	Urso Maria Luisa	IV
Celotti Giancarlo	II	Montaleone Francesco	VII		

Temi

Tematiche di ricerca

Sintesi e caratterizzazione di apatiti nanostrutturate chimicamente sostituite con incrementata bioattività. Messa a punto di nuove metodologie per la realizzazione di ceramici porosi con porosità ingegnerizzata per favorire i processi di vascolarizzazione tra cui soaking, foaming, rapid prototyping e 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 e il trasporto 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 e caratterizzazione di apatiti biomimetici sostituite mediante reazioni a umido. Realizzazione di bioceramici porosi con apatiti biomimetici instabili per l'ottenimento di sostituti ossei bioattivi e biorisorbibili attraverso metodologie di soaking, foaming, rapid prototyping e template directed morphosynthesis.

Sintesi e caratterizzazione di compositi bioibridi templati su polimeri naturali quali Collagene ed Alginati mediante reazioni di self assembling in condizioni fisiologiche.

Realizzazione di materiali compositi a gradiente simulanti la struttura di interfacce tissutali complesse quali le regioni osteocondrali. Tecniche di trasformazione di sostanze lignee con morfologia organizzata in ceramici bioattivi e biorisorbibili mediante pirrolisi e processi di infiltrazione liquida ed in corrente di vapore o deposizione elettroforetica. Studi di polarizzazione e bioattivazione di apatiti per applicazioni in vivo. Realizzazione di bioceramici e compositi bioattivi, biorisorbibili e con funzione di rilascio di farmaci e/o sostanze biologicamente attive. Studio delle cinetiche di rilascio e delle interazioni farmaco-dispensatore



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 e prevedere l'acquisto di apparecchiature quali AFM e microscopio TEM allo scopo di mantenere la capacità di attrazione e di autofinanziamento.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Tecniche di sintesi chimiche e processi ceramici tradizionali e non tradizionali (sintesi a umido, 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 (diffrattonometriche a R.X., FT-IR, SEM-EDX).

Tecniche di indagine

Tecniche analitiche: 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 (diffrattonometriche a R.X., FT-IR, SEM-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 (indicate fra i partners)

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Clinica Ortopedica Univ. Cattolica La Sapienza ,Roma; Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna Università di Bologna-Clinica Odontoiatrica, Università di Ferrara Clinica Odontoiatrica; Laboratorio Istochimico LEML, Bordeaux-Francia; Univ. Bologna Dip. Chimica 'Ciamician' ; Politecnico di Torino ' DISPEA; Dipartimento di Chimica, Univ. La Sapienza ,Roma Clinica Ortopedica Ospedale Odense di Copenhagen, DK, Fin-Ceramica Faenza Srl; Finceramica SpA ,Faenza Menarini Farmaceutici, Firenze

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

E' stato presentato ed accettato un progetto strategico nell'ambito dei piani nazionali per la realizzazione della ' BIOPROTESI' in collaborazione con Finceramica e gli Istituti Rizzoli.

E' in corso di stesura un progetto europeo IP nell'ambito del 7 WP su " progettazione di scaffold porosi ad alto grado di vascolarizzazione"

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) Messa a punto di sintesi per l'ottenimento di apatiti bioattive plurisostituite,
- 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 cellulosici in impiantiper le sostituzioni ossee ed osteocortilaginee,
- 6) realizzazione di sistemi compositi per il rilascio controllato di farmaci ed altre sostanze biologicamente attive.



Potenziale impiego

- per processi produttivi

Processi biologicamente ispirati di self assembling ; Processi di trasformazione biomimetica con conservazione di organizzazione strutturale/ tessiturale ; Processi di mineralizzazione semplice e a gradiente ; Processi di reticolazione chimici e fisici ; Processi di pirrolisi ed infiltrazione ; Processi di ancoraggio e trasporto di sostanze biologicamente attive

- per risposte a bisogni individuali e collettivi

Apatiti biomimetiche bioattive e biorisorbibili -Impianti porosi per le sostituzioni ossee ad elevata bioattività e biorisorbibilità -Bio-protesi articolare. -Impianti bio-ibridi 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

Modulo: Sperimentazione preclinica e clinica in ortopedia

Istituto esecutore: Istituto di scienza e tecnologia dei materiali ceramici

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Sperimentazione preclinica e clinica nella chirurgia spinale ed articolare

Istituto esecutore: Istituto di scienza e tecnologia dei materiali ceramici

Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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	56	152	7	424	0	208	46	N.D.	470

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	7	0	0	0	0	0	7

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
3	3	2	8

*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

Allegria Leda	liv. IV	Fabiani Mauro	liv. VIII	Procida Paola	liv. VII
Carlone Guido	II	Giobbe Letizia	III	Ridolfi Alessandro	IV
Casetti Michele	VIII	Mirabelli Angela Maria	V	Trapella Gabriella	V
Colasuonno Marisa	VII	Mossa Giuseppe	II	Trotta Edoardo	III
Del Grosso Nicoletta	II	Papa Pamela	VII	Vetro Rita	V
Esposito Claudio	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

Punti critici e azioni da svolgere

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione

Tecniche di indagine

Tecnologie



Collaborazioni (partner e committenti)

Dr. Annalisa Crema (associato), INMM-CNR, Roma;
Dr Luisa Bertolini (incaricato di ricerca 2006), INMM-CNR, Roma;
Dr. Edoardo Trotta (ricercatore), INMM-CNR, Roma;
Dr. Claudio Chiesa (ricercatore), 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;
Emanuela Rosola (Borsista), INMM-CNR,Roma;
Dr. Mario Ledda (Specializzando),INMM-CNR,Roma;
Prof. Antonio Ponzetto (Prof. Associato), Università di Torino, Osp.
Molinette;
Dr. Salvatore Metafora ICB-CNR, Napoli;
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).

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

E' stato presentato ed accettato un progetto strategico nell'ambito dei piani nazionali per la realizzazione della 'BIOPROTESI' in collaborazione con Finceramica e gli Istituti Rizzoli.

E' in corso di stesura un progetto europeo IP nell'ambito del 7 WP su 'progettazione di scaffold porosi ad alto grado di vascolarizzazione'

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, medicate o meno geneticamente, ottenute in vitro in fegati di appositi modelli murini, per la loro azione rigenerante e/o differenziativa.

Risultati attesi nell'anno

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 2007

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
420	41	0	0	461	0	41	44	N.D.	505

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



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

	liv.		liv.		liv.
Arico Paolo	VII	Marino Carmela	VI	Spoto Belinda Gilda	III
Curatola Adalgisa	III	Pagnotta Giuliana	III	Testa Alessandra	III
Cutrupi Sebastiano	V	Parlongo Rosa Maria	VI	Tripepi Giovanni Luigi	VI
Gattuso Deborah	VII	Teresa		Tripepi Rocco	VI
Leonardis Daniela	III	Pizzini Patrizia	VI	Vilasi Antonio Demetrio	VI
		Salnitro Filippa	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

-Tutti i pazienti inclusi negli studi hanno dato il 'consenso informato'.

L'attività da svolgere consisterà principalmente nel portare avanti i protocolli di ricerca di seguito indicati sia ampliandone la casistica che effettuando le relative valutazioni biochimiche, strumentali e di genetica molecolare. I protocolli su cui si concentrerà l'attività della commessa sono i seguenti:

- 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 cardiorenali-studio MAURO
- 3)Valutazione sistematica del profilo di rischio CV dei pazienti IRC.
- 4)Protocollo di studio 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 arteriosa.

Nel corso dell'anno saranno anche avviate le prime valutazioni statistiche sui dati disponibili e si procederà alla scrittura dei relativi lavori scientifici ed abstract.



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 (di circa il 20-25%) 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 2007

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
623	43	150	0	816	215	408	67	N.D.	1.098

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
6	15

*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



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

Bonsignore Giovanni	liv. DIRE	Melis Mario Raphael	liv. III	Scatassa Valentina	liv. VII
Cavoli Francesca	VIII	Parisi Pietrina	V	Spera Donatella	VII
Cibella Fabio	II	Riccobono Daniela	VII	Tarantino Provvidenza	VII
Cuttitta Giuseppina	II	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.

Stato dell'arte

L'asma bronchiale ha una prevalenza di circa il 12% nella fascia di età della scuola dell'obbligo, e ciò la rende la prima malattia cronica per assenze scolastiche. 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 e asma e allergie appare importante in una città con disomogenea distribuzione urbana delle caratteristiche sociali e culturali quale è Palermo.

Azioni

Attività da svolgere

Nel corso dell'anno 2007 sarà eseguita l'analisi statistica dei dati acquisiti nel corso dell'anno scolastico 2005-2006, una volta ottenuti i dati relativi ai flussi di traffico della Città di Palermo e una volta eseguito la georeferenziazione delle abitazioni di tutti i ragazzi oggetto dello studio. A tal fine sta per essere avviata la campagna di rilevamento mediante GPS di tutte le abitazioni che consentirà il geocoding con la necessaria risoluzione per la costruzione di mappe di rischio per salute respiratoria.

Nel corso dell'anno 2007, dopo un campionamento che terrà conto sia della distribuzione sul territorio cittadino che dello stato di salute respiratoria ('sintomatici' e 'controlli'), saranno selezionati 150 ragazzi delle classi III medie. Sarà avviato il monitoraggio dell'inquinamento indoor e outdoor mediante il posizionamento di rilevatori passivi (Radiello) dell'inquinamento da NO₂ e idrocarburi volatili all'interno delle abitazioni dei 150 soggetti campionati e nell'immediato outdoor. Il monitoraggio ambientale sarà svolto in doppio, in primavera ed in autunno.

Punti critici e azioni da svolgere

Ripresa di contatto con le Scuole di appartenenza dei ragazzi selezionati.
Contatti con le famiglie di appartenenza dei ragazzi.
Visite domiciliari nelle loro abitazioni per il posizionamento dei rilevatori passivi.

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



Sviluppo progetto pilota HL7

Dati generali

Progetto:	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
Tipologia di ricerca:	Progetti di sviluppo competenze
Istituto esecutore:	Istituto di Fisiologia Clinica
Sede principale svolgimento:	Sede principale Istituto
Dip. di prevista afferenza:	Medicina
Responsabile indicato:	PAOLO MARCHESCHI

Elenco dei partecipanti

Dalmiani Stefano	liv. III	Marcheschi Paolo	liv. III	Mazzarisi Alessandro	liv. V
Mangione Maurizio	III				

Temi

Tematiche di ricerca

Health Level Seven (HL7) è probabilmente lo standard per la comunicazione di messaggi più diffuso al mondo nel settore dell'ICT in sanità. Lo standard è stato sviluppato inizialmente per il sistema sanitario degli Stati Uniti ed ha accumulato una notevole esperienza nell'utilizzo quotidiano nella maggior parte degli ospedali e nelle richieste di rimborso delle prestazioni. Lo sviluppo di HL7 ormai coinvolge l'intera comunità internazionale. HL7 sta coordinando gli sforzi con altri organismi internazionali di standardizzazione (es. CEN/TC 251, DICOM, ISO/TC 215, W3C). In parallelo con queste collaborazioni formali, HL7 sta incoraggiando la formazione di sezioni nazionali ("affiliates") in tutto il mondo. In questo ambito il presente progetto si propone di guidare il processo di diffusione, localizzazione e sperimentazione di HL7 nella realtà sanitaria italiana sia con la realizzazione di un portale per la sua capillare diffusione, sia per la sperimentazione prototipale nel campo della medicina cardiologica per dimostrarne appieno le potenzialità. Per le sue caratteristiche peculiari la sperimentazione verrà effettuata presso l'Istituto di Fisiologia.

Stato dell'arte

Al momento HL7 è lo standard più usato per la comunicazione di referti e informazioni cliniche nel mondo. HL7 lavora al momento su due versioni in parallelo, la V 2.x e la V 3, mentre la prima è utilizzata in produzione per la realizzazione di software impiegati dalle maggiori software house del settore sanitario mondiale, la seconda è la nuova frontiera per lo scambio di documenti clinici e informazioni in ambito sanitario.

Azioni

Attività da svolgere

Revisione della documentazione finora realizzata, in base ai nuovi input ricevuti dai gruppi di discussione.

Realizzazione di un nuovo documento: Linee guida per la compilazione del body di un documento CDA Release 2 standard. In base alle esperienze nazionali sull'uso di tale standard.

Realizzazione di linee guida per l'integrazione dei referti radiologici permettendo un'integrazione fra lo standard DICOM SR (Dicom Structured Reporting) e lo standard HL7 CDA R2, essendo entrambi presenti concretamente nel PACS (Picture Archiving & Communication System, Sistema di archiviazione e distribuzione di immagini mediche) il primo e nel RIS (Sistema informativo Radiologico) il secondo.

Aggiornamento e compilazione di un osservatorio sulle realizzazioni, applicazioni, ed effettive esperienze di implementazione Opensource e non.

Punti critici e azioni da svolgere

Corsi di istruzione su HL7 V3 ed HL7 V2, al fine di coinvolgere sempre più realtà imprenditoriali, di servizio, ed istituzionali presenti in Italia, afferenti al dominio degli standard in medicina.

Collaborazione con IHE Italia ed HL7 Italia, con condivisione di intenti.

Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Strumentazione



<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

Attisani Barbara	liv. IX	Doveri Cristina	liv. VIII	Niccolini Antonella	liv. VIII
Baldacci Silvia	III	Ferri Daniele	VI	Pannia Antonio	VIII
Barberini Elena	VIII	Ficelli Fabio	VIII	Pardini Federico	VIII
Barilla' Pietro	IX	Fiori Cristina	VI	Pardini Stefanella	VI
Bartalini Federico	VIII	Fornai Elia	VIII	Pasquali Sara	III
Bartalini Riccardo	VI	Franceschi Chiara	VIII	Paterna Luciana	V
Battaglia Fabio	VIII	Gadducci Antonella	V	Petri Chiara	VIII
Bensi Marco	VII	Garibaldi Gabriele	VIII	Pievatolo Antonio	III
Bensi Sandro	VII	Genova Alberto	III	Pisani Francesco	VIII
Bettini Brunello	VIII	Gioffre' Fabio	VI	Potente Roberta	III
Bodini Antonella	III	Grazzini Laura	IX	Protti Maria Angela	VII
Bonaguidi Francesco	III	Karakachoff Matilde	III	Pugliese Scipione	VIII
Boni Andrea	VIII	La Polla Salvatore	VIII	Quaratesi D'Achiardi	V
Bosi Loretta	IV	Lazzerini Cristina	V	Ginevra	
Brambilla Carla	II	Macri' Marilena	VI	Rial Michela	III
Brandi Irene	IX	Manca Lidia	IV	Rocca Massimo	VII
Catalano Sonia	VIII	Mancini Antonio	IV	Romanelli Anna Maria	III
Cheli Michele	VI	Mariani Fabio	I	Romboli Daniela	VI
Ciardelli Enrico	VIII	Mazza Laura	VIII	Rossi Giuseppe	II
Curzio Olivia	VI	Mezzasalma Lorena	V	Rovini Manuela	VI
Cutilli Arianna	III	Micheletti Fabio	VII	Ruggeri Fabrizio	I
De Nes Michele	VIII	Moccia Fabrizio	VIII	Schizzi Ilaria	III
Del Lupo Gustavo	III	Molinari Sabrina	III	Simonelli Sandro	VIII
Del Viscio Tommaso	VI	Moretti Lisa	VII	Tosti Giancarlo	IV
Dello Buono Felice	VIII	Nassisi Vincenza	V	Trivellini Gabriele	VIII
Denoth Francesca	VIII	Negrini Paola	III	Zanini Alessandro	VIII
Donato Luigi	DIRE			Zirilli Ottavio	II

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

EPID.CLINICA: Funzione cardiaca, flusso coronarico, cinetica proteine plasmatiche e degli ormoni, spasmo coronario, embolia polmonare, insulino-resistenza, correlazioni tiroide-cuore e disfunzione microcircolatoria coronarica. EPID.AMBIENTALE: Progetto europeo broncopneumopatie, malf.congenite, patologia riproduttiva, mm.respiratorie e inquinamento. Collaborazioni con ISS-OMS per lo studio VIS (Valutazione di Impatto sulla salute) e VIA (Valutazione di impatto ambientale), studi discariche Campania, archivi analisi spazio-temporale di piccole aree, archivio di casi con cardiopatie congenite. EPID.SOCIALE: indagini ESPAD@Italia e IPSAD@Italia. Accordo con l'Osservatorio Nazionale sulle droghe per lo sviluppo di indicatori epidemiologici. Collaborazione con il Gruppo Pompidou del Consiglio d'Europa e con l'Oss.Epidemiologico di Lisbona. EPID. DEI SERVIZI SANITARI: DRG e SD0, sviluppo di indicatori e valutazione costi delle strutture ambulatoriali e residenziali, sistemi per il governo, strumenti di gestione. METODI EPIDEMIOLOGICI BIOSTATISTICI ED INFORMATICI: sviluppo di metodologie statistico-epidemiologiche ed informatiche nel campo biomedico e socio-sanitario.

Punti critici e azioni da svolgere

Per sostenere le attività su contratto, che finanziano completamente le ricerche specifiche e che permettono il cospicuo finanziamento delle altre attività dell'Istituto, e' necessario stabilizzare il personale precario e necessariamente occupare almeno tre dei cinque livelli di dirigenza delle aree tematiche di ricerca. E' indispensabile prevedere dieci posizioni di ricercatore distribuite al terzo livello e sei al quarto livello. Se non verranno superati questi punti critici l'intera struttura di ricerca che ha portato all'IFC negli ultimi cinque anni, grazie agli accordi di programma realizzati più di 8.000.000 j subirà un collasso strutturale di personale dovuto alla ricerca di altre soluzioni più stabili del rapporto di lavoro. Le commesse che dipendono da contratti nazionali ed internazionali, nel quadro dell'accordo di programma con le Amministrazioni centrali e regionali dello Stato ed il CNR, sono attualmente sostenute dal lavoro di numerosi Assegnisti di ricerca e da personale a tempo determinato, impegnati in incarichi di completa responsabilizzazione. Si consideri che delle unità di personale che supportano le commesse il 75% è in condizioni di precariato.

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, ricreazione 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 d 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-IEIT



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.

Iniziativa per l'acquisizione di ulteriori entrate

Sono in corso di definizione ulteriori accordi su programmi di ricerca di interesse comune con:

Ministero della Solidarietà sociale
Regione Emilia e Romagna
Regione Toscana
Regione Campania
Regione Puglia
Regione Sicilia
ASL Milano 1, 2, 3
Area Vasta Romagna
Società della Salute Pisana

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

EPID.CLINICA: standard metodologici nello studio dei fattori patogenici nelle malattie cardiache e relativi lavori scientifici EPID.AMBIENTALE: modelli esplicativi delle broncopneumopatie cronico ostruttive, mappe di rischio ambientali per le malf.congenite e la patologia riproduttiva, malattie respiratorie e inquinamento dell'aria. Ampliamento collaborazione ISS-OMS per lo studio VIS in aree a rischio di crisi ambientale. Sviluppo basi di dati per l'analisi spazio-temporale di piccole aree e per malattie rare e malformazioni congenite. EPID.SOCIALE: rapporti indagini ESPAD e IPSAD. Definizione nuovo accordo di programma con il Ministero della Solidarietà sociale. Relazione al Parlamento sullo stato delle tossicodipendenze. Risultati studio SIMI sui soggetti in trattamento presso i SerT. EPID. DEI SERVIZI SANITARI: standard per il nuovo Sistema Informativo sanitario per le dipendenze. Indicatori di attività dei servizi. Sviluppo di sistemi informatici-statistici-epidemiologici per il governo delle ASL e messa a punto di strumenti di gestione di strutture sanitarie complesse. METODI EPIDEMIOLOGICI BIostatistici ED INFORMATICI: Sperimentazione del data Mining sanitario.

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: Epidemiologia e Ricerca sui Servizi Sanitari
Istituto esecutore: Istituto di Fisiologia Clinica
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Metodi statistici per problemi biomedici
Istituto esecutore: Istituto di matematica applicata e tecnologie informatiche
Luogo di svolgimento attività: Sede di Milano

Risorse commessa 2007

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
1.180	321	66	32	1.599	11	398	80	N.D.	1.690

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
11	29

*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	1	0	2

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
13	24	10	47

*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:	CARLO MATESSI

Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bagarotti Cristina	VII	Fiorani Ornella	V	Lussignoli Stefano	III
Bianchi Anna Agata	VIII	Gallo Balma Maria Fede	V	Matessi Carlo	I
Biino Ginevra	III	Labo' Ercole	IV	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. Raccolta e analisi del DNA di individui campionati mediante una metodologia basata sulla distribuzione dei cognomi e su indagini sussidiarie per ricostruire le migrazioni degli individui, risalendo all'antico luogo di origine.
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 e' l'analisi dei meccanismi dell'evoluzione biologica sul piano empirico e su quello teorico. Negli ultimi anni le ricerche svolte nel nostro gruppo, assieme a quelle di altri gruppi, 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.

Azioni

Attività da svolgere

1. GENETICA DELLA POPOLAZIONE ITALIANA. Proseguirà lo studio della distribuzione geografica dei cognomi italiani per identificare i cognomi autoctoni delle province italiane. Verrà avviato uno studio delle genealogie in un isolato genetico (comune di Arsita, TE). Saranno analizzati i cognomi dei coscritti del 1951 e del 1980 per suddividerli per regione secondo il probabile luogo di origine. Sarà condotto uno studio sulla fertilità delle donne in Sardegna.
2. TEORIA MATEMATICA DELL'EVOLUZIONE. Proseguirà lo studio mediante simulazione dell'evoluzione a lungo termine di un carattere continuo soggetto a selezione disruptiva. Si studieranno gli effetti della coevoluzione di modificatori della variabilità di espressione, della ricombinazione e dell'accoppiamento assortativo.
3. MODELLI DI RETI METABOLICHE. 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.
4. SERVIZIO INFORMATICO. Proseguirà il lavoro di organizzazione e gestione della rete informatica dell'Istituto e di assistenza agli utenti

Punti critici e azioni da svolgere

MODELLI DI RETI METABOLICHE. L'identificazione teorica degli autoantigeni coinvolti nelle principali malattie autoimmuni richiede una complessa analisi interdisciplinare. Si spera di riuscire a risolvere il problema focalizzando l'attenzione sul rapporto tra mutazioni sinonime e non sinonime per mettere in evidenza le sequenze sottoposte con maggiore intensità alla selezione positiva.



Competenze, tecnologie e tecniche di indagine

Genetica di Popolazioni; Genetica Molecolare.
Ecologia di Popolazioni; Ecologia Comportamentale; Demografia.
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.
Utilizzo di packages statistici (SPSS, SAS, JMP, Excel) e di analisi numerica (MATHEMATICA, Librerie Matematiche e Statistiche IMSL)

Tecnologie

Collaborazioni (partner e committenti)

Département de Mathématiques et de Statistique, Université de Montréal, Montréal, Canada.
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 Lenti', Università di Pavia.

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 della regolazione dell'espressione genica.

Risultati attesi nell'anno

1. GENETICA DELLA POPOLAZIONE ITALIANA. Completamento della banca dati di cognomi autoctoni delle province italiane. Le genealogie degli abitanti di Arsita (TE) serviranno per la ricostruzione del profilo genetico di questa popolazione. Analisi comparativa dei dati antropometrici dei coscritti secondo il comune di nascita ed il probabile luogo di origine. L'eterogeneità della fertilità in Sardegna sarà messa in relazione con la distribuzione di variabili ambientali, biologiche e genetiche.
2. TEORIA MATEMATICA DELL'EVOLUZIONE. Identificazione dei fattori genetici che determinano l'affermarsi di dimorfismi adattativi attraverso l'evoluzione di un carattere continuo. Valutazione della probabilità di speciazione simpatica sostenuta da selezione disruptiva.
3. MODELLI DI RETI METABOLICHE. 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 2007

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	36	15	0	417	0	51	47	N.D.	464

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
4	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	0	0	2

<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



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

Cao Antonio	liv. DIRE	Flore Caterina	liv. V	Sole Gabriella	liv. III
Crisponi Laura	III	Naitza Silvia	III	Uda Manuela	III
Deiana Manila	VI	Olla Nazario	V		

Temi

Tematiche di ricerca

L'identificazione dei geni coinvolti nel processo dell'invecchiamento, nell'asma allergico e nelle tireopatie autoimmuni in Sardegna e' lo scopo di questa ricerca.

Il progetto Progenia e' uno studio longitudinale in cui viene monitorata l'evoluzione nel corso del tempo della salute di ciascuno dei 6162 volontari reclutati e prevede tre 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 linkage e di associazione per identificare geni e varianti geniche associate ai tratti complessi.
3. Analisi molecolare e funzionale: Il passo successivo consiste nella caratterizzazione e funzionale dei geni e varianti geniche identificati.

Lo studio della genetica dell'asma allergico e delle tireopatie autoimmuni si articola come segue:

1. Identificazione e raccolta delle famiglie Sarde con Asma e con tiroidite di Hashimoto e Morbo di Graves.
2. Analisi del Genoma e ricerca delle mutazioni patogenetiche nelle regioni candidate
3. Analisi funzionali sui geni candidati.

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:

Ci proponiamo di concludere la seconda visita medica per i 6162 volontari coinvolti nello studio. Risultati preliminari mostrano che alcuni loci contribuiscono significativamente ad uno o più tratti complessi. Su questi condurremo un mappaggio fine mediante gene chips personalizzati in cui saranno analizzati SNPs d'interesse. Intendiamo realizzare chips contenenti 10.000 SNPs mappanti sui 100 loci più significativi. Per i loci in cui abbiamo trovato un'associazione tra tratti quantitativi e SNPs intragenici prevediamo di valutare il ruolo funzionale dei geni candidati/varianti geniche associate mediante analisi di biologia molecolare, cellulare e proteomica.

Genetica dell'asma allergico:

Ci proponiamo di completare lo studio di linkage su tutto il genoma e di saturare con una mappa fitta di SNPs le zone sottostanti i picchi di linkage significativi. La successiva analisi d'associazione userà il TDT e il caso-controllo. I risultati saranno replicati in popolazioni indipendenti e seguiti da studi funzionali.

Studio delle tireopatie autoimmuni:

Ci proponiamo di estendere la raccolta di famiglie affette ed effettuare la genotipizzazione con i gene chip arrays da 500K

Punti critici e azioni da svolgere

I punti critici da affrontare per rendere fattibili gli obiettivi di questa commessa possono essere riassunti come segue:

- 1) Reclutamento dei volontari e delle famiglie da sottoporre ai nostri studi. La disponibilità delle persone a collaborare è uno degli aspetti più importanti e decisivi per una buona riuscita dello studio. Per questo stiamo svolgendo un'attività pubblicitaria tramite comunicati stampa, interviste televisive e diffusione di pamphlet.
- 2) Identificazione (tramite studi di linkage e di associazione) di regioni cromosomiche candidate contenenti le mutazioni patogenetiche. E' indubbio infatti che l'analisi statistica dei risultati di genotipizzazione sia una delle fasi cruciali in questi studi. L'enorme quantità di dati prodotti rende complicata la gestione degli stessi per la quale e' necessario dotarsi di strumentazione e software sempre più sofisticati.
- 3) Identificazione di geni o varianti geniche associate ad un determinato tratto e/o malattia complessa su cui condurre studi funzionali

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 cinque anni ammonta a j 9.350.000,00.

Nel corso del 2006 e' stato richiesto ed approvato un finanziamento di j 115.000,00 al Ministero Degli Affari Esteri che incentiva progetti di ricerca di grande rilevanza approvati nei protocolli di cooperazione scientifica e tecnologica bilaterale. Tale contributo ci consentirà di approfondire degli aspetti specifici del progetto Progenia non compresi nel contratto originale.

Lo stesso contributo e' stato richiesto anche per il 2007 ed è al momento in fase di valutazione.

Infine il Laboratory of Personality & Cognition del National Institute on Aging di Baltimore ha finanziato uno studio che prevede la genotipizzazione di tutti i 6162 volontari del progetto Progenia, per due specifici loci che studi precedenti avevano implicato in disturbi della personalità. Tale finanziamento e' di circa j 80.000,00.

Relativamente invece allo studio dell'asma allergico nella popolazione Sarda, è già stata avanzata richiesta di finanziamento alla Regione Autonoma della Sardegna e al Comitato Telethon

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 e conclusione della seconda serie di visite mediche per i 6162 volontari coinvolti nello studio.
2. Conclusione dell'analisi di linkage ed associazione sui dati di genotipizzazione con i gene chip arrays 10K e 500K.
3. Mappaggio fine di 100 loci d'interesse su 2500 DNA mediante gene chip arrays personalizzati contenenti 10.000 SNPs selezionati.
4. Analisi statistica d'associazione dei risultati di genotipizzazione del targeted genotyping.
5. Identificazione e studio funzionale dei geni e varianti geniche trovate in associazione con i tratti complessi in esame.

Genetica dell'asma allergico:

Prevediamo di raccogliere circa altre 50 famiglie con asma. Completeremo la genotipizzazione dei microsatelliti mancanti sul campione di 100 famiglie su cui si è iniziata l'analisi del genoma. Prevediamo di terminare l'analisi di associazione sul gene candidato già identificato, confermandone il coinvolgimento, e di completare l'analisi mutazionale.

Studio delle tireopatie autoimmuni:

Prevediamo di portare a termine la genotipizzazione con i gene chip 500K delle 70 famiglie disponibili e di raccogliere circa 50 nuove famiglie affette.

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

Risorse commessa 2007

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
232	30	1.863	0	2.125	1.132	3.025	15	N.D.	3.272

valori in migliaia di euro

<i>Unità di personale di ruolo*</i>	
ricercatori	Totale
3	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	1	0	1	0	0	0	0	4	6

<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



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

Carulli Biancamaria	liv. V	Nicolosi Alfredo	liv. I	Ribolla Alberto	liv. VIII
Correa Leite Maria Lea	III				

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

1) Nell'ambito del Network of Excellence TEDDY ci proponiamo di:

- avviare studi sull'incidenza di affetti avversi dei farmaci prescritti in pediatria utilizzando i database informatici in Italia, Inghilterra ed Olanda;
- elaborare un modello per la valutazione economica dell'utilizzo dei farmaci in pediatria.

2) Nell'ambito del progetto NEUROWEB, inizieremo la costruzione del database informatico, attingendo alle varie risorse internazionali dei partners partecipanti al progetto stesso, e creeremo il sito web.

3) Riguardo alle ricerche urologiche, spedito il questionario al campione di 10.000 residenti lombardi, attenderemo la restituzione dei questionari riempiti. I dati dei questionari saranno immessi in un database informatico, e questo sarà analizzato per stimare la prevalenza della sindrome da vescica iperattiva ed i suoi fattori di rischio. Gli individui affetti dalla sindrome saranno seguiti per studiare la storia naturale di questa affezione.

4) Continueremo le attività di analisi dei dati sulla sindrome metabolica, estendendole allo studio dell'incidenza di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e diabete nei soggetti affetti.

Punti critici e azioni da svolgere

Non si prevedono problemi per lo svolgimento delle attività del Network of Excellence TEDDY, tranne per la sfida teorica e pratica di elaborare un modello per la valutazione economica dell'utilizzo dei farmaci in



pediatria. Contiamo di raggiungere una collaborazione con un gruppo canadese (progetto PEDE) che ha una esperienza unica a livello internazionale in questo settore.

NEUROWEB è un progetto originalissimo, quindi ci attendiamo le difficoltà di chi intende principiare un'iniziativa inedita. L'apporto dei partners di questo progetto europeo sarà decisivo.

Il buon esito della ricerca sulla prevalenza della sindrome da vescica iperattiva dipenderà dalla partecipazione e dalla percentuale di risposta della popolazione campionata. Dopo la prima tornata di risposte, ci riserviamo la possibilità di sollecitare per lettera e anche per telefono i non rispondenti per segnalare loro l'importanza di rispondere al questionario.

Lo studio dell'incidenza di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e diabete nei soggetti affetti da sindrome metabolica richiede un follow-up della popolazione in oggetto. Occorre pertanto reperire ulteriori risorse finanziarie.

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.)



Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

- 1) Il Network of Excellence TEDDY è finanziato dalla Commissione Europea fino al 2010.
- 2) Il progetto NEUROWEB è finanziato dalla Commissione Europea fino al 2008.
- 3) Le ricerche sulle malattie urologiche sono finanziate dalla Pfizer Inc fino al 2009.
- 4) Per finanziare le attività future della linea di ricerca sulla sindrome metabolica, vista la lamentabile carenza di fondi pubblici disponibili per la ricerca in Italia, tenderemo di adire a progetti europei, internazionali o di interessare l'industria farmaceutica.

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

1) Network of Excellence TEDDY:

- incidenza di affetti avversi dei farmaci prescritti in pediatria;
- elaborazione di un modello per la valutazione economica dell'utilizzo dei farmaci in pediatria

2) NEUROWEB

- costruzione del database informatico
- creazione del sito web

3) Ricerche su malattie urologiche

- stima della prevalenza della sindrome da vescica iperattiva
- possibile individuazione dei fattori di rischio della sindrome da vescica iperattiva

4) Sindrome metabolica

- stima dell'incidenza di malattie cardiovascolari, cerebrovascolari e diabete nei soggetti affetti da sindrome metabolica.

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 2007

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
214	33	151	0	398	42	226	33	N.D.	473

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	1	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



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

	liv.		liv.		liv.
Carmarino Silvana	VI	Gambirasio Francesco	VII	Stirparo Giuseppe Giovanni	III
Cerruti Claudio	I	Ricci Fabrizio	I	Torti Mariagiovanna	VI
Di Carlo Michela	VI	Rossi Mori Angelo	II	Venanzoni Marco Claudio	V

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

Analisi dettagliata delle necessità di informazione e comunicazione nei processi di assistenza condivisi tra diversi operatori, in particolare nell'assistenza territoriale, nel chronic disease management, nelle Case della Salute.

Realizzazione di una sperimentazione di sistema informativo per una Casa della Salute in Basilicata e della cartella clinica socio-sanitaria.

Requisiti informativi nell'assistenza domiciliare e nella domotica sanitaria.

Analisi dei contenuti informativi nella comunicazione in percorsi assistenziali condivisi.

Patient empowerment e assistente elettronico del cittadino (con particolare riguardo al libretto pediatrico e al libretto sanitario dello sportivo).

Organizzazione di un workshop europeo (circa 200 persone) su continuità delle cure, coordinamento e comunicazione nelle cure primarie (Roma, maggio 2007)

Organizzazione di workshop e riunioni tra gli addetti ai lavori, partecipazione a Commissioni ministeriali.



Punti critici e azioni da svolgere

Il punto critico maggiore è l'inerzia degli ultimi anni da parte del settore pubblico (ministeri, regioni e CNR) nel prendere atto del bisogno di una rete di strutture per coordinare un movimento sulla salute in rete ed elaborare le nuove soluzioni con il consenso di tutti gli operatori del settore.

Ormai il bisogno è percepito diffusamente ma mancano in Italia gli esperti per soddisfarlo.

E' estremamente complesso attirare presso l'Unità di Sanità Elettronica dell'ITB il personale con l'anzianità e le competenze necessarie per seguire tutti i progetti che vengono proposti.

Le attività per la costruzione di un gruppo di lavoro formato da giovani ricercatori è assolutamente impossibile da gestire senza forti diseconomie e squilibri e non è in grado di soddisfare i bisogni.

Sarebbe opportuno un intervento straordinario, nell'Ente e presso altri organismi (in particolare le Regioni) per far fronte alle necessità del momento.

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.

Iniziative per l'acquisizione di ulteriori entrate

completamento del negoziato con il Dipartimento Innovazione sulla metodologia per le Roadmap per la salute in rete.

Proposta al Ministero della Salute - insieme con la ASL RM G - per una sperimentazione del sistema informativo per la Casa della Salute di Palombara Sabina.

Rinnovo della convenzione operativa con il Ministero della Salute.

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

Rapporto sulle necessità di informazione e comunicazione nei processi di assistenza condivisi tra diversi operatori, in particolare nell'assistenza territoriale, nel chronic disease management, nelle Case della Salute.

Realizzazione di una sperimentazione di sistema informativo per una Casa della Salute in Basilicata e della cartella clinica socio-sanitaria.

Rapporto sui requisiti informativi nell'assistenza domiciliare e nella domotica sanitaria.

Rapporto sui contenuti informativi nella comunicazione in percorsi assistenziali condivisi.

Rapporto sul patient empowerment e assistente elettronico del cittadino (con particolare riguardo al libretto pediatrico e al libretto sanitario dello sportivo).

Organizzazione di un workshop europeo (circa 200 persone) su continuità delle cure, coordinamento e comunicazione nelle cure primarie (Roma, maggio 2007)

Organizzazione di workshop e riunioni tra gli addetti ai lavori, partecipazione a Commissioni ministeriali.

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: Valutazione economica mediante tecniche costi-benefici in sanità
Istituto esecutore: Istituto di ricerche sulla popolazione e le politiche sociali
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Modulo: Modelli formali per il ricovero virtuale
Istituto esecutore: Istituto di ricerche sulla popolazione e le politiche sociali
Luogo di svolgimento attività: Sede principale Istituto

Risorse commessa 2007

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
248	24	527	0	799	48	599	45	N.D.	892

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	0	0	0	0	0	0	0

<i>Richiesta nuove unità di personale</i>			
tempo determinato	tempo indet	non di ruolo*	Totale
3	10	6	19

*dottorati, borse di studio, assegni di ricerca



Progetto per CDS 504 Dipartimento Medicina



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	Cori Liliana	liv. III	liv.
----------------------	--------------	--------------	-------------	------

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

Nell'ambito degli obiettivi dell'area Medicina (ricerca di base per le malattie, tutela della salute dei cittadini, sostegno dell'industria del settore, supporto al SSN) si prevede la continuazione delle attività del 2006 e l'attuazione di nuove azioni e cioè:

- 1) Continuazione delle ricerche sia con le commesse già attive che nuove, operanti nell'ambito sia dei Progetti del DM che di programmi nazionali ed internazionali
- 2) interazione del DM con gli Organi istituzionali tramite partecipazione diretta e/o degli Istituti coinvolti;
- 3) incentivazione alla partecipazione al VII P.Q.-UE anche per singoli ricercatori.
- 4) integrazione orizzontale delle competenze e capacità progettuali del DM con quelle degli altri Dip.;
- 5) controllo rigoroso dei risultati programmati e formazione di nuove competenze funzionali alla realizzazione degli obiettivi progettuali.

E' programmata la conferenza del DM, per l'esame e discussione, fra le figure istituzionali del DM dei più importanti risultati ottenuti nell'anno 2006. Partirà il programma di conferenze nell'ambito dell'accordo Nature-CNR. Si istituiranno unità di ricerca presso terzi per valorizzare sul territorio l'attività di ricercatori.

Punti critici e azioni da svolgere

Al fine di realizzare il profilo di missione progettato per il DM, nel corso del 2007 si intende rafforzare il ruolo di maglia nazionale rispetto alle realtà territoriali rappresentate dalla rete degli Istituti e l'insieme dei distretti nazionali, dei centri di eccellenza e di quelli legati alle attività che le Regioni hanno programmato nell'ambito



dei poteri concorrenti con lo stato in termini di ricerca scientifica. Naturalmente si ribadisce la criticità legata alla carenza di risorse sia umane (personale coinvolto nelle attività tipiche del DM), sia logistiche, sia finanziarie, date sia le dimensioni operative del DM che quelle più squisitamente scientifiche e di impatto con la realtà sociale, che vede coinvolte le ricadute sulla salute pubblica e il sostegno al Servizio Sanitario Nazionale. Al fine di meglio integrare le scelte prettamente scientifiche con le esigenze proprie delle realtà territoriali e delle richieste operative di base, fra le azioni sicuramente da intraprendere si prevedono quelle relative alla istituzione di almeno 5 unità di ricerca presso terzi, di cui alcune sono già in fase di avvio.

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

Oltre al progetto MERIT, che ha visto lo stanziamento di 24,0 Mj per la ricerca biomedica nel Sud ed in fase di completamento, è stato ottenuto un grande finanziamento di ricerca per l'Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare (IBFM) di circa 55 milioni di euro ed un analogo finanziamento per l'Istituto di Neuroscienze (IN) (15 milioni di euro), per creare nuovi centri di ricerca di base e clinica in Sicilia. Analoghe iniziative sono previste con la Regione Sardegna e con la Regione Campania, per la costituzione di centri di ricerca pre-clinica e clinica, che vedono coinvolti Istituti del CNR, e quindi finanziamenti per l'Ente.

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



<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