



**Consiglio Nazionale delle Ricerche**

## **PIANO ANNUALE 2005**

### **Medicina**

#### **Elenco dei Progetti:**

	pag.
Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari.....	3
Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica delle neuroscienze.....	19
Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia.....	57
Applicazione delle nuove conoscenze in immunologia e infettivologia.....	79
Verso una tassonomia Clinica Molecolare.....	93
Innovazione-integrazione tecnologica in medicina.....	117
Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari.....	155

Luglio 2005





## Dipartimento Medicina

### *Descrizione obiettivi generali*

Gli obiettivi di tale area sono finalizzati alla tutela della salute dei cittadini, al sostegno dell'industria del settore, nonché al supporto del Sistema Sanitario Nazionale, con particolare riferimento:

- lo studio diretto, a livello dell'individuo o delle popolazioni, dei fenomeni che caratterizzano la patologia dell'uomo, dei sistemi di regolazione e controllo e dei fattori endogeni ed ambientali la cui alterazione caratterizza la condizione patologica, e della loro risposta agli interventi di prevenzione, controllo, trattamento e riabilitazione;
- lo studio sperimentale, a livello di modelli animali, cellulari, subcellulari e molecolari delle alterazioni biologiche che caratterizzano e presiedono allo stato di salute e di patologia, ponendosi nell'immediata interfaccia tra l'applicazione medica e la ricerca dedicata all'avanzamento conoscitivo dei processi biologici fondamentali;
- lo studio rivolto allo sviluppo, valutazione e applicazione di tecnologie innovative specificatamente finalizzate alla conservazione dello stato di salute ed al miglioramento della prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione della malattia, nonché dell'organizzazione sanitaria e sociale;
- l'attività di monitoraggio epidemiologico ai fini di prevenzione delle dipendenze, del disagio sociale giovanile, e della patologia da inquinamento ambientale;
- organizzazione e razionalizzazione dell'attività sanitaria e tecnologica direttamente esplicata dagli Istituti CNR in una rete nazionale (MERIT).

### *Elenco dei progetti*

L'attività di tale area è articolata nei seguenti 7 progetti:

Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari

Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica delle 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

#### Istituti di prevista afferenza

Biologia Cellulare  
Bioimmagini e Fisiologia Molecolare  
Biomedicina e Immunologia Molecolare  
Fisiologia Clinica  
Genetica Molecolare  
Neuroscienze  
Neurobiologia e Medicina Molecolare  
Neurogenetica e Neurofarmacologia  
Ingegneria Biomedica  
Scienze Neurologiche  
Tecnologie Biomediche  
Trapianti d'Organo e Immunocitologia

#### Istituti partecipanti

Biostrutture e Bioimmagini  
Analisi dei Sistemi e Informatica  
Applicazioni del Calcolo "Mauro Picone"  
Matematica Applicata e Tecnologie Informatiche  
Ricerche su Popolazioni e Problematiche Sociali  
Scienze e Tecnologie della Cognizione  
Scienza e Tecnologia dei Materiali Ceramici

### *Principali collaborazioni*

E' prevista la collaborazione e il miglioramento dell'attuale stato dei rapporti con il sistema universitario degli Istituti del CNR per lo sviluppo dell'industria biomedica e farmacologica nazionale, anche per l'ingegnerizzazione e l'eventuale commercializzazione di prodotti industriali. Di particolare rilevanza è la collaborazione avviata per il miglioramento delle metodologie informatiche del Sistema Sanitario Nazionale su indicazioni e in collaborazione con il Dipartimento per l'Innovazione tecnologica della Presidenza del Consiglio e con il Ministero della



Sanità. Sono previste, inoltre, collaborazioni con ISS, IRCCS, ISPESL, Istituto Mario Negri. Tra i principali partner industriali sono da citare. Sorin Cardio, Esaote Biomedica, Dideco, Menarini.

*Sintesi dei risultati attesi*

(da revisionare a cura dei comitati ordinatori)

Messa a punto di modelli cellulari, animali, in vivo ed ex vivo, di coorti e di studi di popolazioni, per l'acquisizione di nuove conoscenze a livello molecolare, biologico, clinico e sociale per lo sviluppo di nuove tecnologie di prevenzione diagnostiche e terapeutiche e per la messa a punto di protocolli innovativi finalizzati al trattamento e follow-up di malattie cardiopolmonari, neurodegenerative e oncologiche. Approfondimento delle conoscenze sul ruolo dei fattori immunologici nella patologia d'organo e nel rigetto di tessuti trapiantati e sui mediatori dei processi flogistici nelle patologie croniche, degenerative ed infettive. Sviluppo di nuove molecole ad azione antibatterica, antivirale, antiparassitaria, di vaccini e di nuovi "delivery systems". Identificazione delle basi molecolari determinanti la predisposizione a condizioni di malattia, la probabilità di evoluzione favorevole o meno delle malattie stesse, la risposta ai diversi trattamenti e l'eventuale sviluppo di farmacoresistenza. Sviluppo di nuovi approcci di terapia genica e mediante cellule staminali mesenchimali. Sviluppo e validazione di tecnologie ICT per la medicina e dei relativi standard. Progettazione di nuovi materiali e dispositivi per la sensoristica e la sostituzione di tessuti ed organi, inclusa la modellistica matematica relativa. Identificazione/quantizzazione di fattori di rischio genetici e ambientali. Sviluppo di sistemi informativi per l'organizzazione e la gestione dei servizi sanitari.

*Risorse complessive del triennio*

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

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	125,03	61,13	5,78	130,81
2006	122,22	59,77	5,78	128,00
2007	118,85	63,94	5,78	124,63

importi in milioni di euro



## Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari

### *Descrizione obiettivi generali*

Applicare e valutare nuove conoscenze a livello molecolare/biologico e nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche per lo sviluppo di nuovi protocolli per il trattamento delle malattie cardiopolmonari.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
7	0	57	120

### *Istituti esecutori*

Bioimmagini e Fisiologia Molecolari

Biomedicina e Immunologia Molecolari 'Alberto Monroy'

Fisiologia Clinica

Neuroscienze

Biostrutture e Bioimmagini

### *Sintesi dei risultati attesi*

(da revisionare a cura dei comitati ordinatori)

Primi risultati dello studio di nuovi meccanismi causali a livello molecolare, cellulare, fisiologico e clinico, in modelli animali e patologia umana. Rilevanza di fattori di rischio (individuali e/o ambientali), effetti della loro correzione e correlati biologici e clinici. Nuovi markers biologici, protocolli funzionali e di *imaging* molecolare ai fini di diagnosi precoce, prognosi e follow-up, con particolare riferimento ai fattori neuroendocrini ed al ruolo della PET, MRI e TXMultislice. Protocolli integrati di prevenzione, diagnosi, prognosi e follow-up. Prime valutazioni di nuovi approcci e protocolli di terapia farmacologica, fisica, interventistica e chirurgica incluso l'impianto di dispositivi di assistenza cardiaca (cuore artificiale).

### *Risorse complessive del triennio*

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	48,85	38,63	0,73	49,58
2006	47,75	37,76	0,73	48,48
2007	46,44	40,40	0,73	47,16

importi in milioni di euro



## Attività clinica, terapia e ricerca di risultato

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di fisiologia clinica (IFC)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Andrea Biagini

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 0 di cui Ricercatori: 0**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Lucia Antonelli	VI	Daniele Ferri	VI	Giacomo Piccini	VIII
Daniela Banti	VIII	Fabio Ficelli	VIII	Ginevra Quaratesi	V
Marina Barsotti	VI	Cristina Fiori	VI	Dachiardi	
Riccardo Bartalini	VI	Bruno Formichi	III	Ivana Ricci	VIII
Marco Bensi	VII	Chiara Franceschi	VIII	Massimo Rocca	VII
Sandro Bensi	VII	Antonella Gadducci	V	Daniela Romboli	VI
Roberta Bertolini	VI	Alberto Genova	III	Manuela Rovini	VI
Francesco Bonaguidi	VI	Daniela Grossi	V	Dario Solombrino	VII
Emanuela Campani	VIII	Marilena Macri	VI	Elisabetta Spagnolo	VIII
Gustavo Del Lupo	III	Lidia Manca	IV	Marco Torre	III
Elisabetta Donnini	VI	Maurizio Manfredi	VIII	Berto Torri	VI
Gianna Lisa Eufrate	VIII	Marina Parolini	VIII	Samira Volpi	VIII

### ***Tem***

*Tematiche di ricerca*  
(contenuti da inserire)

*Stato dell'arte*  
(contenuti da inserire)

### ***Azioni***

*Attività in corso*  
(contenuti da inserire)

*Azioni da svolgere e punti critici*  
(contenuti da inserire)

*Collaborazioni e committenti*  
(contenuti da inserire)

### ***Finalità***

*Obiettivi*  
(contenuti da inserire)

*Risultati attesi nell'anno*  
(contenuti da inserire)

*Potenziale impiego*  
(campo da compilare a cura dell' istituto)

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



*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
13.345	11.190	448	13.792

importi in migliaia di euro



## **Biologia e Fisiologia Neuromuscolare**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neuroscienze (IN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Stefano Schiaffino

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 10 di cui Ricercatori: 6**

### *Elenco dei partecipanti*

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

1. Regolazione genica nel muscolo scheletrico. 2. Meccanismi patogenetici delle distrofie muscolari. 3. Riabilitazione funzionale nella paralisi flaccida irreversibile. 4. Proteine da stress e citoprotezione nelle cellule muscolari. 5. Bioinformatica di elementi regolativi nei promotori muscolari. 6. Miopatia del muscolo scheletrico nell'insufficienza cardiaca. 7. CaMKII nelle cellule muscolari. 8. Cellule staminali e rigenerazione. 9. Struttura-funzione delle isoforme miosiniche.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

L'aspetto più critico al momento riguarda il reclutamento. Negli ultimi 20 anni questo gruppo ha ottenuto la messa a concorso di un solo posto di ricercatore CNR a fronte della fuoriuscita per anzianità di due ricercatori CNR. L'età media dei ricercatori CNR presenti nel gruppo è di 53 anni. La fattibilità del progetto richiede pertanto l'inserimento di nuovi posti per giovani ricercatori.

#### *Collaborazioni 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)

***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***

Nel corso della prima parte del triennio (0-18 mesi) ci aspettiamo di completare la caratterizzazione dei meccanismi che permettono al muscolo scheletrico di decodificare l'informazione contenuta in specifici pattern di stimoli elettrici generati dai motoneuroni. Nella seconda fase (19-36 mesi) estenderemo le conoscenze acquisite sul sistema neuromuscolare normale alla comprensione delle alterazioni patologiche nel muscolo distrofico.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
836	96	28	864

importi in migliaia di euro



## Cardiopulmonare

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di fisiologia clinica (IFC)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 39 di cui Ricercatori: 14**

### *Elenco dei partecipanti*

Francesca Amoretti	liv. III	Cristina Fiori	liv. VI	Christina Petersen	liv. III
Lucia Antonelli	VI	Edo Fornai	IV	Eugenio Picano	II
Giovanni Donato Aquaro	III	Chiara Franceschi	VIII	Alessandro Pingitore	III
Daniela Banti	VIII	Antonella Gadducci	V	Alberto Pollastri	V
Graziano Barsotti	VIII	Giuseppe Gallo	VIII	Cecilia Porciello	VI
Marina Barsotti	VI	Alberto Genova	III	Lorenza Pratali	III
Riccardo Bartalini	VI	Bruno Ghelarducci	V	Renato Prediletto	III
Enrico Begliomini	IV	Marina Ghio	VIII	Daniela Puccianti	VIII
Marco Bensi	VII	Sergio Ghione	I	Roberto Puntoni	IV
Sandro Bensi	VII	Jacopo Gianetti	III	Ginevra Quaratesi D'achiaro	V
Fabio Bernini	VIII	Daniela Grossi	V	Galvan Alfredo Quinones	III
Roberta Bertolini	VI	Petra Keilberg	VI	Marcello Ravani	III
Andrea Biagini	I	Nicoletta Landi	VI	Ivana Ricci	VIII
Francesco Bonaguidi	VI	Monica Levantesi	VI	Ornella Rimoldi	III
Franco Bonaguidi	IV	Marilena Macri	VI	Antonio Rizza	III
Francesca Bramanti	VI	Silvia Maffei	III	Massimo Rocca	VII
Silvia Burchielli	III	Doretta Magnozzi	VIII	Sabrina Roggero	VIII
Emanuela Campani	VIII	Chiara Mammìni	III	Daniela Romboli	VI
Clara Carpeggiani	II	Lidia Manca	IV	Daniele Rovai	II
Sergio Casciaro	III	Sabrina Marchetti	VIII	Manuela Rovini	VI
Giosue' Angelo Catapano	III	Cecilia Marini	III	Enzo Antonio Sbenaglia	V
Franca Maria Ceccarelli	VI	Paolo Marraccini	II	Rosa Sicari	III
Antonella Cecchi	VIII	Paolo Marzullo	II	Dario Solombrino	VII
Alessandro Ciattaglia	VI	Maria Giovanna Mazzei	III	Elisabetta Spagnolo	VIII
Lucio Dauria	VI	Lorena Mezzasalma	V	Umberto Startari	III
Damiano Maurizio De Nes	VI	Massimo Miniati	II	Marco Torre	III
Gustavo Del Lupo	III	Simonetta Monti	III	Berto Torri	VI
Felice Dello Buono	VIII	Aurora Morales	III	Vincenza Traina	VIII
Giorgio Di Ricco	III	Guido Nassi	V	Maria Giovanna Trivella	II
Elisabetta Donnini	VI	Luca Panchetti	III	Cristina Vassalle	III
Gianna Lisa Eufrate	VIII	Oberdan Parodi	I	Lucia Venneri	III
Elena Felloni	VIII	Marina Parolini	VIII	Samira Volpi	VIII
Daniele Ferri	VI	Claudio Passino	III		
Fabio Ficelli	VIII	Gualtiero Pelosi	III		

### *Temì*

*Tematiche di ricerca*  
(contenuti da inserire)

*Stato dell'arte*  
(contenuti da inserire)



***Azioni***

*Attività in corso*

(contenuti da inserire)

*Azioni da svolgere e punti critici*

(contenuti da inserire)

*Collaborazioni e committenti*

(contenuti da inserire)

**Finalità**

*Obiettivi*

(contenuti da inserire)

*Risultati attesi nell'anno*

(contenuti da inserire)

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
32.958	27.256	184	33.142

importi in migliaia di euro



## **Diagnostica funzionale cardiorespiratoria in veglia e durante il sonno**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare 'Alberto Monroy' (IBIM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Palermo (PA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Oreste Marrone

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 5 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

Paolo Arico <sup>1</sup>	liv. VII	Pietrina Parisi	liv. V	Giovanni Sciortino	liv. VI
Giovanni Bonsignore	DIRE	Patrizia Pizzini	VI	Donatella Spera	VII
Francesca Cavoli	VIII	Daniela Riccobono	VII	Provvidenza Tarantino	VII
Sebastiano Cutrupi	V	Salvatore Romano	III	Rosa Turatto	VII
Giuseppe Insalaco	III	Adriana Salvaggio	III		
Oreste Marrone	II	Sabrina Sanzone	VII		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Veglia: Analisi a riposo e dopo esercizio di espettorato indotto e sangue periferico in atleti e in pazienti con BPCO. Analisi di tessuto polmonare e midollare in topi allenati e sedentari. Test da sforzo in atleti. Sonno: Registrosioni polisomnografiche. Follow-up clinico dei pazienti OSAS trattati e non trattati. Analisi dei reticolociti, delle cellule CD34<sup>+</sup> circolanti, dei livelli plasmatici di fattori di crescita emopoietici, e di sostanze correlate al metabolismo gluco-lipidico.

#### *Stato dell'arte*

Lo sport agonistico potrebbe predisporre all'asma bronchiale e alle infezioni respiratorie. Le cellule staminali emopoietiche possono evolvere in senso muscolare e vascolare, ma la fisiologia di tale processo è ancora sconosciuta. Le apnee nel sonno sono sotto-diagnosticate nonostante l'alta prevalenza, la riduzione dell'aspettativa di vita, ed i costi sociosanitari. Gli interventi di prevenzione non sono ancora codificati nelle linee-guida internazionali sul rischio cardiovascolare.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Veglia: Studio delle cellule delle vie aeree e della biologia delle cellule CD34<sup>+</sup> circolanti negli atleti. Studio sugli effetti del training aerobico in bambini asmatici. Sonno: Ricerca di disturbi respiratori nel sonno dopo attacco ischemico cerebrale transitorio o da 'minor stroke' ischemico. Studio delle alterazioni dell'eritropoiesi e delle cellule CD34<sup>+</sup> circolanti, e di fattori ormonali che influenzano il metabolismo gluco-lipidico ed il rischio cardiovascolare nell'OSAS.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

La ricerca sulla biologia dell'esercizio fisico ha già prodotto lavori originali, ed è ben avviata vista la collaborazione di diversi Istituti con competenze complementari sull'argomento. Tuttavia, il progresso della ricerca è rallentato dall'assenza totale di fondi, sia istituzionali che privati, nonostante l'importanza crescente del tema dell'attività fisica per la salute della popolazione.

#### *Collaborazioni e committenti*

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università di Palermo Istituto di Medicina Generale e Pneumologia, Università di Palermo Istituto Superiore di Sanità, Roma Dipartimento di Medicina



Interna, Università La Sapienza, Roma Federazione Italiana Canottaggio Clinica Neurologica, Università di Palermo

***Finalità***

***Obiettivi***

Obiettivi: a) Meccanismi di adattamento all'esercizio a livello delle vie aeree e del midollo osseo; b) Valutazione di possibili fattori di rischio per malattie cardiovascolari e della loro prevenzione mediante trattamento di disturbi respiratori nel sonno. Competenze multidisciplinari in ambito di fisiologia e fisiopatologia respiratoria, neurologia, attività clinico-laboratoristica (laboratorio di immunopatologia polmonare, laboratorio del sonno, laboratorio di biochimica e di ematologia)

***Risultati attesi nell'anno***

La risposta delle vie aeree e del midollo osseo all'allenamento in soggetti sani può identificare eventuali meccanismi attivati dall'attività fisica a livello respiratorio, potenzialmente utili nei pazienti asmatici. Fattibilità e accettazione del trattamento dei disturbi respiratori nel sonno in pazienti a rischio cardiovascolare; stima della riduzione di fattori di rischio, di morbilità e di mortalità dopo trattamento ventilatorio mediante un follow-up della durata di due anni.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
815	75	27	842

importi in migliaia di euro



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

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biostrutture e bioimmagini (IBB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Napoli (NA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Progettazione Molecolare
<b>Responsabile indicato:</b>	Alberto Cuocilo

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Wanda Acampa	III	Alberto De Rosa	III	Marcello Mancini	II
Gennaro Angrisano	VIII	Massimo Imbriaco	III	Paola Pugliese	VI
Salvatore Cioce	VII	Carmela Imparato	VII	Giovanni Storto	III

### *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 in corso*

1) messa a punto e validazione di metodiche radionuclidiche per la stima della riserva di flusso coronarico e valutazione dell' impatto clinico di tale approccio; 2) valutazione con metodiche di imaging morfo-funzionale degli effetti del trattamento farmacologico sulla geometria e sulla funzione ventricolare sinistra in pazienti con infarto acuto del miocardio; 3) valutare la prevalenza d' ischemia inducibile in pazienti con diabete mellito utilizzando la scintigrafia del miocardio.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

(contenuti da inserire)

#### *Collaborazioni e committenti*

Il progetto sarà 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.



***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 d'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***

I primi 12 mesi saranno dedicati all'arruolamento ed allo studio dei pazienti. I dati saranno analizzati per verificare e validare le metodiche per la stima della riserva di flusso coronarico, per valutare gli effetti del trattamento sulla geometria e sulla funzione ventricolare e per valutare la prevalenza d'ischemia inducibile nei diabetici. I dati saranno utilizzati in studi di follow-up a lungo termine per valutare l'impatto dei risultati sulla gestione e sulla prognosi dei pazienti.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
424	0	16	440

importi in migliaia di euro



## Metabolismo cardiaco

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare (IBFM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Claudio Marconi

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 3 di cui Ricercatori: 1**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Laura Beguinot	II	Claudio Lafortuna	III	Mauro Marzorati	III
Clara Castoldi	VII	Claudio Marconi	II	Alessandra Vezzoli	III
Angelo Colombini	IV				

### *Tem*

#### *Tematiche di ricerca*

Il coefficiente di variabilità intraindividuale ed interindividuale della determinazione di  $\dot{V}O_2$  durante esercizi fino al 70% di  $\dot{V}O_{2max}$  è inferiore al 7%. Questi valori devono essere verificati per esercizi di intensità superiore. Quindi, il metabolismo cardiaco e muscolare sarà determinato in un gruppo di soggetti con CHF, e/o trapiantati di cuore e in un gruppo di controllo sano a livello del mare e in un gruppo di individui esposti cronicamente all'ipossia ipobarica.

#### *Stato dell'arte*

La compromissione del muscolo scheletrico, primitiva o secondaria alla cardiopatia, è oggetto di studio in numerosi centri statunitensi (ad es. Duke University Medical Center, Durham; Columbia University College, New York, ecc.), europei (Université Pasteur, Strasburg; l'Imperial College, Londra) ed italiani. Alcune alterazioni (ad es. la riduzione della capacità ossidativa muscolare) sono state osservate anche in ipossia cronica ipobarica, settore nel quale siamo conosciuti internazionalmente.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Studio degli adattamenti cardiocircolatori, metabolici e muscolari all'esercizio in individui (Tibetani) geneticamente adattati all'ipossia ipobarica cronica. Adattamenti del circolo polmonare all'ipossia. Effetti di un programma di allenamento sulla prestazione fisica di pazienti riceventi un trapianto cardiaco. Validazione di un metodo impedenziometrico per la misura non invasiva della gittata cardiaca. Metabolismo energetico in pazienti con mitocondriopatie.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

I proponenti dispongono delle competenze necessarie per svolgere il programma, inserito in un campo di attività nel quale essi godono di reputazione internazionale. Il laboratorio di fisiologia dell'esercizio dispone della strumentazione necessaria e della capacità di lavorare fuori sede e in collaborazione con altri enti. Due sono i punti critici: a) una adeguata selezione dei pazienti e dei gruppi di controllo e b) il follow-up dei pazienti durante gli interventi di riabilitazione.

#### *Collaborazioni e committenti*

1) IBFM: Laboratorio di proteomica (Dr.ssa Gelfi); 2) Dip. Di Scienze e Tecnologie Biomediche, Università Statale Milano (Prof. Cerretelli, Prof. Grassi); 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.

***Finalità***

***Obiettivi***

Determinazione di fattori cardiaci e muscolari che limitano la prestazione fisica in pazienti con CHF, in rapporto al grado di disfunzione ventricolare sinistra. Valutazione, dalla misura di  $\dot{V}_{O_2}$ , del metabolismo cardiaco e muscolare durante esercizio e degli effetti di interventi riabilitativi. Confronto con situazioni fisiologiche o para-fisiologiche (trapianto cardiaco, invecchiamento, ipossia ipobarica, ecc). Competenze disponibili: fisiologi e cardiologi dell'esercizio, analisti del proteoma.

***Risultati attesi nell'anno***

1) Ruolo dei fattori metabolici cardiaci e muscolari durante prestazione fisica di intensità crescente fino all'esaurimento in soggetti sani di controllo, 2) in pazienti con CHF e 3) in individui cronicamente esposti all'ipossia ipobarica. 4) Valutazione del miglioramento metabolico cardiaco e muscolare dopo un intervento riabilitativo standardizzato in pazienti con CHF o riceventi un trapianto cardiaco. 1) e 2) saranno realizzati nel 1 anno, 3) e 4) nel 2 anno.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
473	7	16	489

importi in migliaia di euro



## **Modelli animali per lo studio e la terapia genica dell' insufficienza cardiaca**

Descrizione generale

<b>Progetto:</b>	Nuovi protocolli per malattie cardiopolmonari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biologia e patologia molecolari (IBPM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Scienze della Vita
<b>Responsabile indicato:</b>	Elisabetta Mattei

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 3 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Sviluppo e gestione di colonie di animali transgenici. Studio degli effetti del gene chimerico e di geni (sorcina) con funzione "protettiva" nei confronti del danno cardiaco in linee cellulari e in modelli animali. Valutazione funzionale dei parametri cardiaci in condizioni basali e dopo coartazione dell'aorta, con esami ecografici standard, misurazioni emodinamiche del rapporto pressione/volume nel ventricolo, esami biotipici di tessuti normali e patologici, in topi transgenici e wild type.

#### *Stato dell'arte*

Le malattie cardiovascolari ed in particolare la sindrome di insufficienza cardiaca continuano ad essere la principale causa di morte ed invalidità nei paesi industrializzati. La soluzione del problema richiede un approccio multidisciplinare che non può prescindere dalle informazioni che si possono ricavare dai modelli animali geneticamente modificati che si sono rivelati negli ultimi anni uno strumento insostituibile per studiare le funzioni di geni coinvolti nell'insorgenza di malattie.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Per verificare la "ipotesi adrenergica" e per valutare nuove possibili strategie terapeutiche è stato realizzato ed è in corso di studio un modello transgenico che esprime nel miocardio un recettore b2 adrenergico modificato, resistente alla desensibilizzazione grazie alla fusione con la proteina G stimolatoria (b2AR-Gs). Il doppio knock-out per i recettori adrenergici b1 e b2 viene utilizzato per valutare la resistenza alla comparsa della malattia in assenza di iperstimolazione adrenergica.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Le difficoltà sperimentali verranno affrontate con il potenziamento del know-how delle risorse umane disponibili e con collaborazioni mirate. Un punto critico consiste nel fatto che l'Unità Transgenici non possiede la necessaria strumentazione e deve appoggiarsi all'ISS per svolgere il suo lavoro. Le condizioni di fattibilità dipendono dalla disponibilità di fondi per le attività di ricerca e per trattenere il personale precario altamente qualificato che si è formato nel laboratorio.

#### *Collaborazioni e committenti*

L'attuazione di questa commessa si avvale di molteplici collaborazioni sia nell'IBPM sia con l'Istituto Superiore di Sanità (ISS): Dipartimento del Farmaco e Servizio Biologico per la Gestione della Sperimentazione Animale.



***Finalità***

***Obiettivi***

Obiettivo è lo studio dei meccanismi molecolari implicati nella patogenesi dell'insufficienza cardiaca e la valutazione dell'efficacia del recettore chimerico b2AR-Gs nel prevenire la progressione della malattia in topi sottoposti a sovraccarico pressorio. In caso positivo, il recettore ingegnerizzato potrà essere preso in considerazione come strumento di terapia genica. Le competenze da utilizzare sono: biologia animale, molecolare e cellulare, farmacologia e microchirurgia.

***Risultati attesi nell'anno***

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

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>

importi in migliaia di euro





## Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze

### *Descrizione obiettivi generali*

Ridurre la distanza tra ricerca e clinica nelle malattie neurodegenerative (Alzheimer, ecc.) utilizzando le nuove conoscenze sulle basi molecolari dello sviluppo, della plasticità e dell'invecchiamento del sistema nervoso.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
18	0	108	172

### *Istituti esecutori*

Bioimmagini e Fisiologia Molecolari  
Biologia Cellulare  
Biomedicina e Immunologia Molecolari 'Alberto Monroy'  
Neurobiologia e Medicina Molecolare  
Neuroscienze  
Scienze Neurologiche  
Tecnologie Biomediche  
Trapianti d'organo e l'Immunocitologia  
Biostrutture e Bioimmagini  
Scienze e Tecnologie della Cognizione

### *Sintesi dei risultati attesi*

(da revisionare a cura dei comitati ordinatori)

Avanzamenti nella comprensione delle basi molecolari e dei meccanismi fisiologici, fisiopatologici e ambientali alla base dello sviluppo, plasticità ed invecchiamento del sistema nervoso centrale e periferico e della funzione retinica. Sviluppo di modelli animali e sperimentali di malattie neurodegenerative comprese quelle indotte da abuso di alcool, droghe e stupefacenti. Meccanismo di azione di neurotossine presinaptiche e dei fattori che regolano l'interazione tra cellule. Creazione di banche dati di famiglie con malattie neurodegenerative per lo studio di fattori di rischio. Markers biologici, studi di genomica e proteomica per diagnosi precoce, riduzione del rischio e trattamento delle patologie neurodegenerative.

### *Risorse complessive del triennio*

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	19,02	5,48	1,45	20,47
2006	18,59	5,36	1,45	20,05
2007	18,08	5,73	1,45	19,53

importi in milioni di euro



## **Aging e neurodegenerazione**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di tecnologie biomediche (ITB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Luigi Zecca

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

### *Elenco dei partecipanti*

### *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*

Si utilizzeranno colture cellulari post-natali di ratto ad alto contenuto di microglia per lo studio dell'attivazione microgliale indotta dal ferro e dalla neuromelanina. Per indagare il danno e la perdita neuronale indotta da ferro e neuromelanina si useranno colture di neuroni mesencefalici dello stesso tipo e co-culture di microglia e neuroni. L'effetto dei suddetti agenti sull'attività del proteasoma sarà studiato in colture di neuroblastoma transfettate con marcatori fluorescenti.

### **Azioni**

#### *Attività in corso*

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 da svolgere e punti critici*

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.

#### *Collaborazioni e committenti*

Si sta studiando la struttura della neuromelanina per definire i siti di interazione con le componenti del proteasoma e i recettori presenti sulla microglia. Questo per comprendere il meccanismo di inibizione del proteasoma e l'attivazione microgliale prodotta dalla neuromelanina. Questi effetti vengono investigati con neuromelanina umana a contenuto variabile di ferro per definire il ruolo di questo metallo nei suddetti processi che portano alla degenerazione neuronale.



***Finalità***

***Obiettivi***

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

***Risultati attesi nell'anno***

Con questi studi si chiarirà il ruolo della neuromelanina e del ferro nell'invecchiamento e nella neurodegenerazione. Si definiranno i meccanismi di interazione della neuromelanina con le componenti citosoliche, che portano a danno mitocondriale, inibizione del proteasoma e accumulo di proteine misfolded. Si definiranno aspetti della neurodegenerazione indotta da ferro attraverso l'accumulo, l'invasione neuronale e l'aumentata attività di questo metallo.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
1.036	92	0	1.036

importi in migliaia di euro



## **Basi molecolari della neurodegenerazione.**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di tecnologie biomediche (ITB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Padova (PD)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Paolo Zatta

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 17 di cui Ricercatori: 12**

### *Elenco dei partecipanti*

Ennio Carbone	liv. V	Silvano Gobbo	liv. VI	Giuseppe Tognon	liv. IV
Antonio Cervellin	VI	Fernanda Ricchelli	II	Paolo Zatta	II
Daniele Cervellin	IV	Giampaolo Rocco	V		

### ***Tem***

#### *Tematiche di ricerca*

L'attività comporta studi di carattere biologico molecolare 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 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 dalle sopracitate patologie sono di recente entrati in alcune proposte terapeutiche.

### ***Azioni***

#### *Attività in corso*

All'interno di una collaborazione intra ed extramurale da alcuni anni il nostro istituto sta studiando alcuni potenziali farmaci antiossidanti ed anti-misfolding sia in modelli cellulari (cellule endoteliali della BBB, neuroni, glia) che in modelli animali e transgenici per l'Alzheimer.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Critica diventa la disponibilità di risorse sia economiche che di nuovo personale qualificato che non vengono assegnati da decenni.

#### *Collaborazioni 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, Israele, New Orleans, USA, Valencia, Spagna ed altre ancora

### ***Finalità***

#### *Obiettivi*

Sono in corso studi di carattere interdisciplinare per evidenziare quali classi astrocitarie siano maggiormente coinvolte nello stress ossidativo di malattie quali Alzheimer, Parkinson, Ceutzfeld-Jacob, Binswanger ecc, usando marcatori specifici quali le metallotioneine che sono i veri volani di metalloioni a livello cerebrale.

#### *Risultati attesi nell'anno*

(contenuti da inserire)



*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
891	312	21	912

importi in migliaia di euro



## Basi molecolari e diagnostica delle neurodegenerazioni

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia (ITOI)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	L'Aquila (AQ)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Silvia Di Loreto

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 8 di cui Ricercatori: 4**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Anna Aureli	III	Tiziana Del Beato	VI	Spartaco Santi	III
Maria Antonietta Centurione	V	Silvia Di Loreto	II	Pierluigi Sebastiani	VI
Nunziatina Cherubini	VII	Marisa Rufini	IV	Maria Raffaella Tosi	II

### *Tem*

#### *Tematiche di ricerca*

Studio mediante RT-PCR, ELISA e IC di attivazione di chinasi (ERK) e fattori di trascrizione (PPARs, MEF2C) da parte di IL1 $\beta$  e BDNF in colture neuronali primarie sottoposte a stress ossidativo di tipo metabolico o fisico. Studio della cistatina B, in vivo e in colture primarie neuronali, nel differenziamento. Interazione tra proteine ad essa collegate e neurosecrezione sinaptica. NMRS dell'attività neuronale/astrocitaria e di vie metaboliche di lipidi, aa e neurotrofine in processi funzionali.

#### *Stato dell'arte*

La morte neuronale da stress ossidativo è la risultante di una cascata di eventi la cui progressione e dinamica rimane ancora per molti versi da accertare ma che comunque coinvolge processi infiammatori e impairment di fattori trofici. Nell'epilessia mioclonica progressiva attualmente viene descritta la perdita di cellule neuronali nel cervelletto. Tuttavia non è chiaro il motivo per cui l'assenza di una proteina comune a tutte le cellule, possa provocare un danno specifico nel cervelletto.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

È stato descritto un ruolo modulatorio e stress dipendente dell'IL1 $\beta$  nei confronti di fattori di crescita e di altre citochine proinfiammatorie e coinvolgimento di fattori di trascrizione nei processi neurodegenerativi da stress ossidativo. Abbiamo analizzato il pattern di espressione della cistatina B durante lo sviluppo post-natale del cervelletto di ratto adulto e abbiamo dimostrato che la cistatina B forma un complesso con varie proteine, due delle quali specifiche per il sistema nervoso.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Punti critici dello studio saranno la disponibilità di personale scientifico/tecnico per cui sarà necessario coinvolgere nello studio ricercatori a tempo determinato (dottorandi e post-doc). Costi elevati per l'isolamento delle proteine che interagiscono con la cistatina B e la produzione dei relativi anticorpi. Necessità di un microscopio TIRF per lo studio della neurosecrezione e di un apparato di analisi di immagine.



***Collaborazioni 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.

***Finalità***

***Obiettivi***

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. Studiare, mediante oligonucleotidi antisense, la relazione tra proteine che legano la cistatina B e processo apoptotico. Utilizzo della spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (NMRS) per studiare l'attività metabolica neuronale ed astrocitaria in assenza di cistatina B.

***Risultati attesi nell'anno***

Definizione della via trascrizionale di segnali extracellulari trofici e/o infiammatori con particolare attenzione al ruolo di fattori e regolatori genici. Individuazione di molecole agoniste od antagoniste come possibili target farmacologici. Definizione del meccanismo molecolare e funzionale della cistatina B. Relazione tra alterazioni di questo meccanismo ed eziopatogenesi della malattia. Sviluppo di nuovi sistemi diagnostici basati su NMRS per malattie degenerative del SNC in fase iniziale.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
497	26	22	519

importi in migliaia di euro



## Basi molecolari malattie di Parkinson

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biologia cellulare (IBC)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Monterotondo Scalo (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Emilio Mattocchia

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 11 di cui Ricercatori: 8**

### *Elenco dei partecipanti*

Annarita Carnevale	liv. VII	Adalberto Di Luzio	liv. VI	Cecilia Mannironi	liv. III
Anna Colibazzi	VI	Gianfranco Di Segni	II	Emilio Mattocchia	I
Teresa Cuccurullo	VI	Filomena Ferrara	III	Fabio Poggi	VII
Augusto De Paolis	III	Paolo Fruscoloni	II	Assunta Vesce	IV
Giancarlo Deidda	III	Silvana Iannone	VII		

### *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 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 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 in corso*

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 (Deidda, Rossi and Tocchini-Valentini, Nat. Biotechnology, 2003) 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.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Costante rafforzamento ed approfondimento delle collaborazioni ed interazioni con le maggiori Istituzioni Scientifiche Europee partecipanti ai Networks of Excellence UE 'EUMORPHIA' e 'MUGEN' ed affini. Inoltre la presenza della Outstation EMBL di Monterotondo, che opera nel



settore della genetica del topo con un impegno annuo di ca. 5 milioni di Euro, e' un indispensabile fattore di successo.

*Collaborazioni e committenti*

Istituzioni Internazionali partecipanti ai Networks of Excellence UE EUMORPHIA<sup>1</sup> e 'MUGEN', tra cui: EMBL, MRC, CNRS, IGBMC-Univ. Strasburgo, Univ. Colonia, Ist. Pasteur-Atene, etc.

*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 ribonucleasi in grado di produrre specificamente il processamento di RNA bersaglio

*Risultati attesi nell'anno*

Nel corso dei prossimi anni si prevede la produzione e caratterizzazione genotipica e fenotipica di nuovi ceppi mutanti costitutivi e condizionali modelli del Parkinsonismo e di altre malattie neurodegenerative ed applicabili in campo farmaceutico e diagnostico. E' prevista inoltre l'applicazione di tecnologie 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. Verranno perciò sviluppate e applicate specifiche 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 ribonucleasi in grado di produrre specificamente il processamento di RNA bersaglio.

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
2.050	921	144	2.194

importi in migliaia di euro



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

### *Descrizione generale*

**Progetto:** Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze  
**Tipologia di ricerca:** Progetti a carattere strategico  
**Istituto esecutore:** Istituto di biostrutture e bioimmagini (IBB)  
**Sede svolgimento attività:** Napoli (NA)  
**Dip. di prevista afferenza:** Progettazione Molecolare  
**Responsabile indicato:** Arturo Brunetti

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Bruno Alfano	I	Giuseppina De Rosa	VII	Anna Prinster	III
Gennaro Angrisano	VIII	Carmela Imparato	VII	Paola Pugliese	VI
Corradina Caraco <sup>1</sup>	III	Michele Larobina	III	Mario Quarantelli	III
Alberto De Rosa	III	Sabina Pappata <sup>1</sup>	III	Andrea Varrone	III

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Per il 2005, si prevede il completamento dell'analisi di un ampio studio multisede condotto su oltre 500 pazienti affetti da sclerosi multipla; nonché il completamento dei programmi di ricerca relativi alla SLA, in particolare per quanto concerne l'analisi dei dati. Per il triennio 2005-2007 si prevede la completa implementazione delle procedure di analisi spettroscopica e l'avvio dei protocolli integrati di ricerca PET-MRI, MRS e lo sviluppo di programmi di 'fusion imaging

#### *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 i 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 in corso*

Il nostro gruppo ha attivato programmi di ricerca che riguardano la caratterizzazione strutturale e funzionale quantitativa delle malattie neurodegenerative ( demenza, m. di Parkinson, SLA, sclerosi multipla) e neoplastiche del SNC con tecniche di diagnostica per immagini (in particolare Risonanza Magnetica, Tomografia a Emissione di Positroni e di Fotone Singolo). Le attività includono acquisizione e analisi di dati e elaborazione di immagini

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Disponibilità delle attrezzature diagnostiche e informatiche, in parte utilizzate in convenzione con Università degli Studi di Napoli Federico II. Per i protocolli di ricerca , approvazione da parte dei comitati etici preposti.

#### *Collaborazioni 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, Neurodiagnostica



Copenhagen) e con centri extraeuropei (Institute for Neurodegenerative Disorders, New Haven, CT)

***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***

A. Pubblicazione dei risultati dello studio itinerante su sclerosi multipla B. Completamento del protocollo di studio su Sclerosi Laterale Amiotrofica, analisi e pubblicazione dei dati; B. Test operativi di software di segmentazione e fusione di immagine; nel triennio. C. Protocollo di studio di effetto statine+interferone su sclerosi multipla: studi basali primavera 2005-primavera 2006; primavera 2006-primavera 2007 controlli a 1 anno; primavera 2007- primavera 2008 controlli a 2 anni

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
463	65	13	476

importi in migliaia di euro



## Diagnostica avanzata delle malattie ereditarie del sistema nervoso

### Descrizione generale

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

**Tipologia di ricerca:** Progetti a carattere strategico

**Istituto esecutore:** Istituto di scienze neurologiche (ISN)

**Sede svolgimento attività:** Piano Lago di Mangone (CS)

**Dip. di prevista afferenza:** Medicina

**Responsabile indicato:** Aldo Quattrone

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 26 di cui Ricercatori: 15**

### Elenco dei partecipanti

Virginia Andreoli	liv. III	Francesca Luisa Conforti	liv. III	Demetrio Messina	liv. III
Ferdinanda Annesi	VI	Lucia Crescibene	III	Maria Muglia	III
Grazia Annesi	III	Elvira Valeria De Marco	III	Enrico Parano	III
Angelo Bagala	V	Gemma Di Palma	V	Alessandra Maria	VI
Loredana Bastone	V	Angela Distefano	III	Francesca Patitucci	
Giovanni Bozzo	VIII	Anna Lia Gabriele	V	Anna Piro	III
Manuela Caracciolo	III	Angelo Labate	III	Nelide Romeo	III
Francesca Cavalcanti	III	Simona Lombardi	VII	Martino Ruggieri	III
Rita Cittadella	III	Ida Manna	VI	Patrizia Spadafora	VI
Donatella Civitelli	III	Rosalucia Mazzei	III	Antonio Tagarelli	III

### Temi

#### Tematiche di ricerca

Sui campioni di sangue di soggetti con malattie ereditarie del SN saranno studiati geni noti, loci cromosomici noti e geni candidati mediante DHPLC o sequenziamento diretto. In famiglie che non mostrano associazione ad alcuno dei loci noti, sarà effettuato un "genome wide search" per l'identificazione di nuovi loci genici. In questi soggetti saranno valutati i principali e nuovi markers biochimici. Saranno condotti inoltre studi di associazione e farmacogenetica in malattie multifattoriali

#### Stato dell'arte

L'Istituto di Scienze Neurologiche (ISN) studia malattie ereditarie gravi e disabilitanti del sistema nervoso. Tali patologie, per ragioni storiche e geografiche hanno in Calabria e, più in generale, nell'area mediterranea una frequenza tra le più elevate del mondo. La definizione diagnostica di queste malattie realizzata in loco consentirà a pazienti disabili e alle loro famiglie di evitare dolorosi e costosi viaggi della speranza in altre Regioni italiane e persino all'estero.

### Azioni

#### Attività in corso

L'attività consiste nell'identificazione di famiglie geneticamente informative affette da malattie ereditarie del SN e nell'acquisizione di dati clinici, genetici e materiali biologici (sangue, tessuti). L'ISN dispone già di una banca DNA e tessuti biologici di soggetti con malattie neurologiche ereditarie. L'attività si basa su indagini di genetica molecolare (PCR, DHPLC, sequenziamento diretto, PCR quantitativa), biochimica (gascromatografia e HPLC) e imaging tradizionale e funzionale.

#### Azioni da svolgere e punti critici

Punti critici: mancanza di risorse finanziarie per l'acquisizione di nuove importanti tecnologie (come la SPECT-TC). Condizioni di fattibilità: risorse per l'acquisto delle nuove tecnologie indispensabili per il corretto inquadramento diagnostico di soggetti con malattie neurologiche



ereditarie del sistema extrapiramidale Scostamenti della massa spendibile da Euro 1.585.248 a Euro 924.015,07 (al 17/12/2004).

*Collaborazioni 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.

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

*Risultati attesi nell'anno*

La prima fase prevede l'identificazione delle famiglie informative, di nuove mutazioni in geni patogeni noti; conferma di loci noti; restringimento di regioni cromosomiche note per l'identificazione di geni candidati; la fase successiva sarà dedicata a studi di correlazioni genotipo-fenotipo, alla mappatura di nuovi loci-malattia in famiglie che non hanno evidenziato associazione a loci noti; all'identificazione di geni di suscettibilità a malattie multifattoriali e alla farmacogenetica.

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
3.304	1.544	604	3.909

importi in migliaia di euro



## Farmacologia Cellulare e Molecolare delle Cellule Nervose

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neuroscienze (IN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Francesco Clementi

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Bice Chini	III	Francesca Navone	III	Carlo Sala	III
Suzanne Denis	II	Maria Passafaro	III	Maria Teresa Sprocati	V
Cecilia Gotti	II	Marco Giovanni Enea Righi	III	Claudia Verderio	III
Fabio Grohovaz	III	Patrizia Rosa	II	Pia Emilia Villa	III
Carmela Nastasi	VII				

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Le ricerche saranno lo sviluppo logico di quanto fatto sin'ora: funzionamento della sinapsi, recettori pre e post sinaptici, proteomica della sinapsi. Meccanismi di plasticità: ruolo dei recettori ampa e delle proteine adattatrici citoscheletriche. Biologia delle cellule gliali in rapporto alla funzionalità neuronale e all'infiammazione. Polarità cellulare, rapporti tra microdomini di membrana e funzioni delle proteine di membrana. Modelli di neurodegenerazione neuronale e farmaci neuroprotettivi.

#### *Stato dell'arte*

La 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.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

1 Meccanismi che regolano il funzionamento della sinapsi sia a livello pre che postsinaptico, recettori, secrezione di neurotrasmettitori, plasticità sinaptica. 2- biologia delle cellule gliali. 3- Meccanismi che controllano lo sviluppo del sistema nervoso. 4- Meccanismi che regolano e controllano la formazione della polarità cellulare e dei microdomini di membrana. 5- Meccanismi cellulari e molecolari di neurodegenerazione. 6- studio dei segnali bioelettrici e videoimaging cellulare.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Gli strumenti culturali, metodologici, scientifici ed umani per fare le ricerche proposte sono presenti nell'Istituto. I finanziamenti per i materiali di consumo e parte del personale sono recuperabili da fonti esterne. Purtroppo i finanziamenti interni forniti dal CNR sono stati finora del tutto insufficienti per cui la strumentazione è molto vecchia e al limite della sopravvivenza. Il personale è diminuito ed invecchiato. Così diventa sempre più difficile conquistare commesse esterne.



***Collaborazioni e committenti***

I ricercatori della macrolinea sono in collaborazione con molti istituti europei e statunitensi di alto livello scientifico, coordinano e partecipano a programmi di ricerca europei, sono titolari di grants internazionali. Essi hanno collaborazioni correnti anche con istituti di ricerca italiani soprattutto a livello clinico.

***Finalità***

***Obiettivi***

Migliorare le conoscenze nel settore della comunicazione tra cellule nervose con la possibile identificazione di bersagli farmacologici utili a livello di patologia umana. 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***

Ci attendiamo nel breve e medio periodo un approfondimento degli obiettivi proposti con alcune applicazioni pratiche a livello di strumenti biologici specifici (anticorpi, peptidi, farmaci) e protocolli per lo studio di particolari funzioni nervose soprattutto della interazione tra cellule. A più lungo periodo la comprensione di alcuni meccanismi che sono alla base di malattie del Sistema nervoso centrale che colpiscono lo sviluppo o modificano alcune funzioni cerebrali o provocano la morte neu

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
1.180	414	26	1.205

importi in migliaia di euro



## Farmacologia della neurodegenerazione

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di scienze neurologiche (ISN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roccelletta di Borgia (CZ)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Michelangelo Iannone

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 8 di cui Ricercatori: 4**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Mariamena Arbitrio	III	Antonio Macri'	VI	Domenico Saturnino	VI
Salvatore Frustaci	VII	Rosario Marra	III	Maria Concetta Strongoli	III
Michelangelo Iannone	III	Anna Maria Paoletti	III	Immacolata Vecchio	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 neurodegenerative umane ed ai farmaci in grado di offrire speranza di cura per tali patologie. L'attività compresa nella macrolinea- 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

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Studio degli effetti comportamentali e neuropatologici conseguenti alla somministrazione di basse dosi di ecstasy nell'animale da esperimento. Studio degli effetti neuropatologici dei radicali liberi. Danno nigrale indotto dalla somministrazione di paraquat. Studio degli effetti protettivi di molecole con effetto antiossidante veicolate tramite ciclodestrine o liposomi. Screening biologico e 'virtuale' di composti di interesse farmaceutico su modelli animali di neurodegenerazione.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Lo sviluppo di molecole farmacologicamente attive dipende dal tipo di approccio tecnologico seguito nella realizzazione delle molecole da sottoporre al test nel modello animale di volta in volta prescelto. Sostanze che si presentano promettenti, potrebbero non avere, nel test in vivo, effetti significativi sulla neurodegenerazione. Il successo della ricerca nel suo complesso è sostanzialmente legato all'accuratezza delle valutazioni sperimentali ed alla quantità delle molecole studiate.

#### *Collaborazioni e committenti*

Soggetti con i quali esistono rapporti di collaborazione consolidati: Università di Siena (Prof. Botta) Università della Calabria (Prof. Russo) Università di Catanzaro (Prof. 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)

***Finalità***

***Obiettivi***

La macrolinea ha come obiettivo la caratterizzazione di nuove molecole farmacologicamente attive in modelli sperimentali di patologie neurodegenerative 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***

Sviluppo e caratterizzazione dell'effetto di nuove molecole farmacologicamente attive nella cura di varie patologie neurodegenerative umane quali ischemia cerebrale, invecchiamento neuronale o neuroAIDS. Produzione di informazioni utili per l'esplorazione dei processi alla base del Morbo di Alzheimer e del Morbo di Parkinson e per la loro cura. Caratterizzazione di modelli animali di patologie neurodegenerative umane. Studio della neurotossicità di alcuni pesticidi (es. Paraquat).

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
569	47	22	591

importi in migliaia di euro



## Imaging molecolare e neuropatologia

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare (IBFM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Michele Abruzzese

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 9 di cui Ricercatori: 4**

### *Elenco dei partecipanti*

Luisa Aquino	liv. VII	Maurizio Carezzi	liv. VI	Claudio Lafortuna	liv. III
Gabriele Biella	I	Assunta Carpinelli	III	Mario Matarrese	II
Lorena Bonaldi	VI	Clara Castoldi	VII	Alberto Zani	III
Corrado Bozzano	VII	Aroldo Cupello	II	Renzo Zonari	V
Marco Bruzzone	IV	Fabrizio De Carli	III		

### *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.

#### *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.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Dolore cronico, analisi informatiche/fisiche su circuiti nervosi. Studi muscolo e funzionalità motoria in obesi. fMRI attività mentale in normali e PET funzioni e neurotrasmissione in demenze. Studi molecolari di base e di neuropatologie umane. Colture da modello animale di dismielinizzazione. Fase 3 di terapie immunosoppressive in SM. Studio osteoporosi in ischemici cerebrali. Cicli sonno-veglia. Studi eccitabilità corticale. EEG-ERP- stimoli linguistici in interpreti e con attenzione spaziale

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Fondi adeguati. Personale adeguato per esperimenti e analisi. Turnover adeguato del Personale e disponibilità di personale idoneo. Utilizzo di radioisotopi e produzione di radiofarmaci garantiti dalle competenti strutture coinvolte. Soluzione problemi fisici e matematici per le tecniche fMRI di attivazione e per la modellizzazione della dinamica dei radiotraccianti PET. Necessità di algoritmi matematici per la localizzazione intracerebrale dei processi indagati.

#### *Collaborazioni 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.

***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.

***Risultati attesi nell'anno***

Dolore cronico: dinamica circuiti neurali, triennale. Neuroregolazione comportamento alimentare in obesi. Modelli funzionali stati cognitivi in normali e in patologie neurologiche. Markers ematici molecolari di malattie neurologiche. Strategie terapeutiche per CMT1A. Arresto prolungato progressione SM. Osteoporosi come fattore di rischio. Forme d'onda EEG nel sonno. Proprietà inibizione transcallosale. Tre anni. Differenze funzionali tra lingue note e modalità attentive adottate. Biennale.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
720	23	49	769

importi in migliaia di euro



## **Markers molecolari nella neurodegenerazione e tumori cerebrali**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di scienze neurologiche (ISN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Catania (CT)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Maria Vincenza Catania

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 4 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.
Maria Vincenza Catania	III
Paola Dellalbani	III
Margherita Stefania Rodolico	III
Rosalia Maria Cristina Pellitteri	III
Giovanni Scapagnini	III

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

1) messa a punto di modelli cellulari per lo studio della degenerazione e sopravvivenza di tipi cellulari diversi in diversi paradigmi sperimentali 2) messa a punto di modelli in vitro per lo studio della genesi dei tumori cerebrali.

#### *Stato dell'arte*

Le cause di malattie neurodegenerative sono state in parte identificate, ma i meccanismi responsabili della suscettibilità di neuroni diversi ad un comune insulto non sono chiari. Nei tumori sono presenti "cellule cancerose staminali", per la proprietà di automantenersi e formare nuovi tumori. La tipizzazione molecolare dei tipi neuronali resistenti e sensibili e delle cellule staminali tumorali consentirà l'identificazione delle proprietà di resistenza e/o suscettibilità a specifiche terapie.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

L'attività di ricerca è attualmente indirizzata a: 1) comprendere le basi molecolari che regolano la sopravvivenza neuronale e la differenziazione neuronale durante lo sviluppo in colture miste di cervelletto; 2) individuare i meccanismi responsabili della morte neuronale nelle malattie neurodegenerative; 3) studiare i sistemi di trasduzione del segnale attivati in cellule gliali normali e neoplastiche.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Un punto critico è rappresentato dalla possibilità di validare i dati ottenuti in coltura in modelli animali di malattie neurodegenerative e/o campioni ottenuti da pazienti. Importante sarà anche il reperimento di materiale umano proveniente da tumori cerebrali ben caratterizzati dal punto di vista clinico ed anatomopatologico. Il gruppo di ricerca ha notevole esperienza nella preparazione di colture cellulari e si avvale di collaborazioni con neurologi, neurochirurghi ed anatomopatologi.

#### *Collaborazioni e committenti*

Dipartimento di Neuropatologia dell'Università di Amsterdam Dipartimento di Scienze Chimiche dell'Università di Catania Dipartimento di Scienze Farmacologiche dell'Università di Catania Dipartimento di Scienze Fisiologiche e Farmacologiche dell'Università di Roma "La Sapienza" Istituto di Neuroscienze del CNR



***Finalità***

***Obiettivi***

Individuazione di markers molecolari che 1) sottendano la vulnerabilità neuronale selettiva nelle malattie neurodegenerative; 2) permettano l'identificazione delle cellule cancerose staminali in tumori cerebrali. Metodologie di biochimica e biologia molecolare; colture primarie neuronali e gliali e di tumori cerebrali, linee continue di gliomi; doppie/triple marcature con tecniche di ibridazione in situ e immunocitochimica; microscopia convenzionale e confocale.

***Risultati attesi nell'anno***

Identificazione di tipi cellulari con diverse proprietà di resistenza e/o suscettibilità a diversi agenti farmacologici in colture neuronali differenti. Identificazione di markers che consentano di studiare sottopopolazioni diverse nell'ambito di tumori cerebrali con particolare mira all'identificazione di cellule cancerose staminali. L'articolazione temporale prevede un periodo di tre anni, di cui il primo dedicato alla preparazione dei modelli ed i secondi alla caratterizzazione biochimica.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
592	361	122	715

importi in migliaia di euro



## Meccanismi di Neurodegenerazione e Neuroprotezione

### Descrizione generale

**Progetto:** Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze  
**Tipologia di ricerca:** Progetti a carattere strategico  
**Istituto esecutore:** Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare "Alberto Monroy" (IBIM)  
**Sede svolgimento attività:** Palermo (PA)  
**Dip. di prevista afferenza:** Medicina  
**Responsabile indicato:** Patrizia Guarneri  
**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno):** 6 **di cui Ricercatori:** 4

### Elenco dei partecipanti

Giovanni Bonsignore	liv. DIRE	Pietrina Parisi	liv. V	Donatella Spera	liv. VII
Caterina Cascio	III	Rosa Passantino	III	Provvidenza Tarantino	VII
Francesca Cavoli	VIII	Daniela Riccobono	VII	Rosa Turatto	VII
Patrizia Guarneri	III	Domenica Russo	III		
Rosa Guarneri	II	Sabrina Sanzone	VII		

### Temi

#### Tematiche di ricerca

(1) Equilibrio endogeno tra estrogeni ed androgeni ed espressione dei loro recettori in corso di 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) Completamento dello studio epidemiologico.

#### Stato dell'arte

Interesse della comunità scientifica nazionale ed internazionale e del Ministero della Sanità per l'acquisizione di conoscenze a fini terapeutici e socio-economici delle patologie neurodegenerative (incluse quelle infantili e rare) e delle retinopatie primarie e secondarie (retinite pigmentosa, diabete, glaucoma, maculopatia età-correlata).

### Azioni

#### Attività in corso

1) Studio dei meccanismi protettivi dell'estradiolo ed in particolare dell'interazione con i pathways BDNF-mediati in espianti retinici in corso di eccitotossicità 2) Protein-protein interaction della proteina CLN8 mediante yeast two-hybrid 3) Analisi delle proteine anti-/pro-apoptotiche e caspasi in aree cerebrali, retina e midollo spinale di topi mnd a differenti età 4) Analisi delle modificazioni del metabolismo del colesterolo e degli steroidi in soggetti sani e affetti da Alzheimer

#### Azioni da svolgere e punti critici

Ottimali condizioni di fattibilità potrebbero essere raggiunte con adeguate risorse finanziarie e il reclutamento di giovani ricercatori. Punto critico di parte della ricerca è la sperimentazione animale che richiede la disponibilità di uno stabulario, ad oggi superato da una convenzione con l'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Sicilia.

#### Collaborazioni 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.

***Finalità***

***Obiettivi***

Obiettivi: Identificazione dei meccanismi patogenetici e di targets protettivi nelle retinopatie e nella forma CLN8 di lipofuscinosi ceroida neuronale. Competenze: Biologia cellulare; Biologia Molecolare; Biochimica; Istopatologia; Enzimologia

***Risultati attesi nell'anno***

Nell'ambito della programmazione triennale si prevede di acquisire conoscenze: 1) sul ruolo degli steroidi e dei recettori androgenici ed estrogenici nella neurodegenerazione retinica, (2) sulla funzione della proteina CLN8 e sulla patogenesi della lipofuscinosi. Lo studio epidemiologico sulla demenza tipo Alzheimer in un campione di popolazione siciliana prevede di fornire dati per la valutazione del colesterolo quale fattore di rischio e presupposti per ulteriori indagini genetiche.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
623	100	20	643

importi in migliaia di euro



## Neurobiologia delle dipendenze

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neuroscienze (IN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Gian Luigi Gessa

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

### *Elenco dei partecipanti*

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

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

La Sezione di Cagliari dell'IN si propone di proseguire, nel triennio 2005-2007, le attività di ricerca descritte nei precedenti paragrafi.

#### *Stato dell'arte*

L'attività di ricerca della Sezione di Cagliari dell'IN, svolta in stretta collaborazione con il Centro di Eccellenza per la Neurobiologia delle Dipendenze dell'Università di Cagliari, ha portato al raggiungimento di risultati scientifici di grande rilievo (si veda *Nature Neuroscience* 6(5):490, 2000, dove il Centro per la Neurofarmacologia - da cui è derivata la Sezione di Cagliari dell'IN - è citato tra i primi cinque centri di ricerca italiani nel campo delle neuroscienze).

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Le principali attività in corso sono raggruppabili nei seguenti sottoprogetti: Studio delle basi neurobiologiche della dipendenza da alcol, amfetamina, cocaina e Cannabis sativa; Studio dell'interazione tra farmaci d'abuso (oppiacei e cannabinoidi) e funzioni erettile e sessuale; Studio dei meccanismi molecolari dell'insorgenza della dipendenza e della tolleranza da farmaci ansiolitici, ormoni ed alcol; Studio della fisiopatologia dei processi motivazionali e della gratificazione.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

I principali punti critici, nello svolgimento e completamento delle attività di ricerca programmate, sono rappresentati dall'eventuale 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.

#### *Collaborazioni e committenti*

Oltre alla stabile e proficua collaborazione con il Centro di Eccellenza per la Neurobiologia delle Dipendenze dell'Università di Cagliari, sono previste collaborazioni con alcune università nazionali ed internazionali, enti di ricerca internazionali (NIDA, NIAAA, ERAB) e aziende farmaceutiche (Sanofi-Aventis, Indena, Molteni). Gli sviluppi clinici delle sperimentazioni in campo alcolologico saranno seguiti in collaborazione con l'Istituto di Medicina Interna dell'Università Cattolica di Roma.



***Finalità***

***Obiettivi***

Gli obiettivi del presente progetto di ricerca sono: a) la comprensione delle basi neurobiologiche delle dipendenze; b) l'individuazione di nuovi farmaci per il trattamento delle dipendenze. La Sezione di Cagliari dell'IN - assieme al Centro di Eccellenza per la Neurobiologia delle Dipendenze dell'Università di Cagliari - possiede le competenze scientifiche necessarie per lo sviluppo ed il completamento delle attività di ricerca proposte.

***Risultati attesi nell'anno***

Ci si attende di ottenere nuovi ed importanti risultati che contribuiscano alla definizione dei correlati molecolari, neurochimici, elettrofisiologici e comportamentali dell'alcolismo e delle tossicodipendenze. Inoltre, ci si attende di condurre, e possibilmente completare, le prime fasi dello sviluppo clinico di nuovi farmaci per il trattamento dell'alcolismo e delle tossicodipendenze.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
787	199	25	811

importi in migliaia di euro



## Neurobiologia e Neuropatologia

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neuroscienze (IN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Cesare Montecucco

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

### *Elenco dei partecipanti*

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

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Valutazione dell'attività enzimatica delle neurotossine in vivo, acquisizione di immagini del terminale presinaptico prima, durante e dopo intossicazione, localizzazione delle neurotossine fluorescenti nel terminale presinaptico

#### *Stato dell'arte*

Esiste un grande interesse nel chiarire il meccanismo d'azione di neurotossine presinaptiche proteiche dotate di attività enzimatica come le neurotossine botuliniche e tetanica e le neurotossine ad attività fosfolipasica di serpente, e questo allo scopo di comprendere i meccanismi molecolari che mediano e regolano il rilascio di neurotrasmettitore e di valutare ed estendere l'uso terapeutico di queste neurotossine.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Utilizzando preparazioni di giunzione neuromuscolare da vari distretti del topo e di *Drosophila* e colture neuronali da ippocampo, cervelletto, corteccia e di midollo spinale e varie tecniche sperimentali si cercherà di capire dove agiscono queste neurotossine, come vengono internalizzate, come bloccano il terminale nervoso e come avviene il recupero della funzione fisiologica.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Il lavoro preparatorio è stato lungo e tale che si prevedono ottime condizioni di fattibilità e non appaiono, al momento, evidenti punti critici tali da prevenire lo svolgimento degli esperimenti progettati.

#### *Collaborazioni e committenti*

Jordi MOLGO (CNRS, Gif-sur-Yvette, Francia) Giampietro SCHIAVO (Cancer Research, Londra) Michela MATTEOLI, Matteo CALEO, Lamberto MAFFEI, Siro LUVISETTO e Flaminia PAVONE (Ist. Neuroscienze CNR, Sez. Milano, Pisa e Roma)



***Finalità***

***Obiettivi***

a) chiarire il meccanismo d'azione di neurotossine proteiche ad attività enzimatica e specificità presinaptica e b) capire i meccanismi di controllo e regolazione della neuroesocitosi utilizzando vari approcci sperimentali: morfologici, biochimici ed elettrofisiologici.

***Risultati attesi nell'anno***

Conoscere il sito d'azione delle neurotossine di serpenti ad attività fosfolipasica presinaptica, valutare l'attività neurotossica dei prodotti della reazione enzimatica catalizzata da queste tossine e dalla neurotossina botulinica tipo A, scoprire il meccanismo di legame ed internalizzazione delle neurotossine botuliniche.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
689	92	27	716

importi in migliaia di euro



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

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	titolo di scienze e tecnologie della cognizione (ISTC)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Identità Culturale
<b>Responsabile indicato:</b>	Cristina Burani

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Giulia Belinzaghi Locatelli		Albano Leoni	IX	Carlo Salustri	III
Cambiaghi	VI	Marco Pagani	III	Franca Matilde Tecchio	III
Cristina Burani	II	Gastone Rocchetti	V	Maria Adelaide Valenti	IX
Maria Cristina Caselli	II	Renzo Roveri	IV	Patrizia Valentini	VII
Luigi Giuseppe Giustiniani	VII	Francesca Saguto	VII	Filippo Zappasodi	III
Anna Gioia Jacopini	II	Dario Salmaso	II		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Registro elettronico pazienti MH (European Huntington`s Disease Network) - Identificazione MEG di indici neurofisiologici da lesione cerebrale - Applicazione modelli statistici a dati SPECT per correlazioni funzionali tra zone del cervello, e a dati MEG per locus sorgenti dei segnali cerebrali correlati a linguaggio - Studi su sviluppo lessicale, fonologico e morfo-sintattico di bambini con ritardo di linguaggio e DSL e su disturbi evolutivi e acquisiti visuo- spaziali e di lettura

#### *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 in corso*

Implicazioni psico-sociali della genetica umana: la malattia di Huntington (MH) come modello di intervento nelle patologie neurodegenerative. Brain imaging(tramite SPECT), nella valutazione di disturbi neurodegenerativi e psichiatrici. Neuroimmagini funzionali(tramite MEG)in patologie neurologiche congenite, neurodegenerative e neurovascolari. Neuropsicologia del linguaggio: disturbi evolutivi (sindromi di Williams e di Down, DSL; dislessia) ed acquisiti (dislessia da neglect)

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Per le attività previste sono indispensabili persone con competenze molto specifiche. Per tale motivo si richiedono: - 3 ricercatori a tempo indeterminato - 1 assegno di ricerca

#### *Collaborazioni e committenti*

Ist. Neuroscienze Medicina Molecolare CNR - Roma IRCCS S.Lucia - Roma IRCCS Stella Maris - Pisa Osp. Bambino Gesù - RM e S.Marinella Univ. Milano-Bicocca - Dip.Psicologia Univ. Padova - Dip.Psicologia generale Karolinska Hospital - SW Psychiatry Dept. - Huddinge Hospital - SW York



University – Psychology Dept. - UK New York University Medical Center - USA University of Texas - Medical School - USA Purdue University - USA EMPAG(European Meetings on Psychosocial Aspects of Genetics)

***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 avere parametri normativi - individuazione indici predittivi di disturbi di linguaggio: protocolli di valutazione, procedure di diagnosi differenziale, programmi intervento, prove linguistico-cognitive per abilità e disturbi di lettura Sono attive reti di collaborazione nazionali e internazionali

***Risultati attesi nell'anno***

2005-2007: Avanzamento conoscenze e creazione strumenti e prodotti nei settori esplorati 2005: Avanzamento nella validazione di strumenti applicabili sia alla normalità che alla patologia: indici neurofisiologici, strumenti standard per l'assessment di MH, strumenti di osservazione-valutazione del linguaggio per bambini con sviluppo tipico e atipico, batterie di lettura e prove visuo-spaziali per bambini e adulti con dislessia Pubblicazioni nazionali e internazionali

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
790	33	0	790

importi in migliaia di euro



## Patologie del S.N. e Fattori di Crescita

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti di sviluppo competenze
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare (INMM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Delio Mercanti

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 17 di cui Ricercatori: 9**

### *Elenco dei partecipanti*

Luigi Aloe	liv. I	Rosina Del Soldato	liv. VII	Pamela Papa	liv. VII
Ugo Aloise	IV	Anna Di Luzio	IV	Mario Pelliccia	IV
Massimo Battaglia	II	Roberto Dominici	V	Gemma Perretta	III
Francesca Berlinguer	VII	Mauro Fabiani	VIII	Paola Procida	VII
Aurelio Bernardini	VII	Antonella Farsetti	III	Patrizia Re	VII
Nadia Campioni	V	Vincenzo Febbraro Cardello	VIII	Alessandro Ridolfi	IV
Antonella Capozzoni	III	Annamaria Finocchiaro	V	Maria Cristina Riviello	III
Patrizia Caprini	VI	A. Rita Fiorani	VIII	Francesca Ruberti	III
Patrizia Casalbore	III	Isabella Foresi	IV	Anna Maria Salvatore	III
Cinzia Cascioli	VIII	Cinzia Galli	III	Carlo Santolamazza	IV
Michele Casetti	VIII	Letizia Giobbe	III	Cinzia Severini	III
Marco Chiacchiarini	VIII	Marisa Grassi	VI	Giuseppe Starace	II
M. Teresa Ciotti	V	Giovanna Guidi	VII	Bruno Subania	VII
Alvaro Colacicchi	IV	Antonia Liuzzi	II	Gabriella Trapella	V
Marisa Colasuonno	VII	Luciana Lucertini	IV	Domenico Vaccaro	VII
Luciano Corvo	VI	Americo Maresci	IV	Romeo Aldo Vaccaro	VII
Ettore D'ambrosio	II	Delio Mercanti	I	Marco Claudio Venanzoni	V
Camilla Davoli	II	Walter Nonni	V	Rita Vetro	V
Patrizia De Cresci	VII	Biagio Nunzi	IX	Cinzia Volonte'	III
Remo Dejana	V	Antonio Olivieri	VIII		

### *Tem*

#### *Tematiche di ricerca*

Sviluppo di metodiche di indagine su diversi livelli di complessità, a partire dall'in vitro. Identificazione di cellule in grado di differenziare in specifici tipi neurali. Studio sui meccanismi di attivazione di recettori di membrana mediati da fattori di crescita e sostanze farmacologiche. Analisi del ruolo e del metabolismo di peptidi coinvolti nelle neurodegenerazioni. Studi sul meccanismo di azione delle NT e loro modulazione, nei sistemi nervoso, endocrino e immunitario

#### *Stato dell'arte*

Lo sviluppo di efficaci terapie per le malattie neurologiche richiede una approfondita conoscenza dei meccanismi molecolari che sono attivati dai fattori di crescita (NT), dalla riorganizzazione sinaptica, dalla modulazione di recettori di membrana, dalla risposta immunitaria, dalle mutazioni genetiche e dai peptidi generati in condizioni patologiche e nel corso dell'invecchiamento neuronale. L'approccio multi disciplinare garantisce un livello di conoscenze elevato e altamente competitivo.



### ***Azioni***

#### ***Attività in corso***

L'attività di ricerca in corso fa uso di modelli cellulari e animali capaci di riprodurre aspetti significativi delle patologie neurologiche e neurodegenerative. Gli studi, compiuti con un approccio multidisciplinare e con tecniche istologiche, morfologiche, molecolari, biochimiche e di biologia cellulare riguardano il differenziamento e la morte neuronale, l'invecchiamento e le neuropatologie mediate da segnali fisiologici, neurotrofine, dalla beta amiloide e peptidi derivati da Tau.

#### ***Azioni da svolgere e punti critici***

Il costo della Commessa risente dei costi del personale assegnato ai Servizi di Area (Area di Ricerca RM 3). La ripartizione dei costi dovrebbe essere estesa agli Istituti afferenti all'Area (quali fruitori dei Servizi Comuni), ma la rigidità del Sistema non lo permette. Il calcolo del Full Costing risulta quindi impreciso.

#### ***Collaborazioni e committenti***

Onlus ATENA - Roma - Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma - Università di Roma 2 Tor Vergata.

### ***Finalità***

#### ***Obiettivi***

Studio delle caratteristiche funzionali e strutturali del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Approfondire le conoscenze seguenti principali campi di indagine: a) neurobiologia, con studi in vitro e in vivo che cerchino di comprendere gli aspetti biochimici, immunologici, farmacologici, genetici e molecolari delle neurodegenerazioni e il ruolo delle neurotrofine nel S.N.; b) neurobiologia cellulare e molecolare, con progetti per l'individuazione dei meccanismi di funzionamento delle cellule nervose.

#### ***Risultati attesi nell'anno***

Comprensione dei meccanismi di funzionamento delle cellule nervose con sviluppo di metodiche di indagine su diversi livelli di complessità, a partire da modelli cellulari.

#### ***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

### ***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
2.354	353	89	2.443

importi in migliaia di euro



## **Plasticità e invecchiamento del sistema nervoso**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neuroscienze (IN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Enrica Strettoi

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 13 di cui Ricercatori: 7**

### *Elenco dei partecipanti*

Marzia Baldereschi	liv. III	Mario Costa	liv. III	Danila Moriconi	liv. VIII
Giovanni Bottaro	VI	Maria Elena Della Santa	VI	Carlo Orsini	IV
Yuri Bozzi	III	Antonio Salvatore Di Carlo	III	Claudio Palla	IV
Matteo Caleo	III	Luciano Domenici	II	Gian Michele Ratto	III
Giulio Cesare Cappagli	IV	Lucia Galli	II	Barbara Roncolini	VII
Maria Cristina Cenni	III	Maria Lenzi	IV	Enrica Strettoi	II
Laura Colombaioni	III	Marcello Morelli	IV	Carmela Trimarchi	V

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

I ricercatori associati alla commessa “Plasticità ed Invecchiamento del Sistema Nervoso” si propongono di proseguire nel biennio 2006-2007 le attività di ricerca descritte nei precedenti paragrafi per l'anno 2005 in un ambito di ricerca integrata con le altre commesse.

#### *Stato dell'arte*

Le Neuroscienze mirano alla comprensione del funzionamento del cervello, del suo sviluppo ed invecchiamento. I principali problemi aperti nel campo delle neuroscienze riguardano la comprensione dei meccanismi che controllano lo sviluppo e plasticità del sistema nervoso, i processi di neurodegenerazione ed invecchiamento cerebrale al fine di sviluppare strategie neuroprotettive per prevenire e potenzialmente annullare gli effetti di lesioni del cervello o di patologie neurodegenerative.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Nell'anno 2005 saranno condotte le seguenti attività: Studio dello sviluppo e plasticità del sistema nervoso. Meccanismi che regolano la morte neuronale, l'invecchiamento cerebrale ed i processi neurodegenerativi associati alla malattia di Alzheimer, sindrome di Down e retinite pigmentosa. Ruolo dei fattori neurotrofici nello sviluppo ed invecchiamento del cervello. Strategie per prevenire gli attacchi epilettici. Studio della percezione visiva dello spazio e del movimento nell'uomo.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Il principale punto critico nello svolgimento e prosecuzione dell'attività di ricerca programmata è rappresentato da risorse finanziarie ed energie umane limitate che rallentano il raggiungimento degli obiettivi descritti, che rendono difficile il rinnovo degli strumenti in dotazione ai vari ricercatori con conseguente penalizzazione del continuo e necessario adeguamento tecnologico.

#### *Collaborazioni e committenti*

I ricercatori associati collaborano con il Laboratorio di Neurobiologia della Scuola Normale Superiore con notevoli ricadute sui risultati conseguiti. Sono previste collaborazioni con le altre



commesse, altri centri di ricerca e industrie in Italia e all'estero: I. I. T. (Genova); E.B.R.I. (Roma); S.I.S.S.A. (Trieste); Scuola S. Anna (Pisa); Università Vita e Salute (Milano); Fondazione S. Lucia (Roma); L.L.G. (industria di biotecnologie, Roma); M.I.T. (Cambridge, USA); N.I.H. (Bethesda, USA).

***Finalità***

***Obiettivi***

Obiettivi: - La comprensione dei meccanismi che regolano lo sviluppo, plasticità, invecchiamento del cervello. - L'individuazione di nuove strategie e composti farmacologici per prevenire gli effetti di patologie neurodegenerative. L'IN insieme al laboratorio di Neurobiologia della Scuola Normale Superiore e ad altri centri con cui collabora possiede le competenze di neurobiologia, neurofisiologia e psicofisica, neuroanatomia, neurochimica e di biologia molecolare necessarie per conseg

***Risultati attesi nell'anno***

Ci si attende di conseguire nuovi ed importanti risultati che contribuiscano a chiarire le basi molecolari, fisiologiche a fisio- patologiche che stanno alla base dello sviluppo, plasticità ed invecchiamento del cervello. Inoltre miriamo in questa prima fase ad individuare nuovi modelli animali per lo studio dei processi neurodegenerativi al fine di mettere in atto strategie sempre più efficaci per la prevenzione e cura degli effetti delle lesioni e neurodegenerazione nel cervello

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
1.518	349	36	1.554

importi in migliaia di euro



## **Proteomica del sistema nervoso**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti di sviluppo competenze
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di scienze neurologiche (ISN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Piano Lago di Mangone (CS)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Antonio Quartieri

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.
Ariangela Belvedere	VII
Ivan Duca	VI
Antonio Quartieri	III
Massimo Corrado Scornaienchi	V

### *Temì*

#### *Tematiche di ricerca*

Raccolta delle biopsie da soggetti con neuropatie periferiche genetiche ed acquisite. Preparazione degli estratti proteici mediante l'uso di buffers dedicati e di procedure di frazionamento. Elettroforesi bidimensionale (2D) e sviluppo degli spots mediante colorazioni appropriate. Caratterizzazione delle proteine individuate nella 2D mediante Peptide Mass Fingerprinting MALDI-TOF ed analisi MS/MS seguita dalla ricerca delle proteine compatibili attraverso i database disponibili on-line.

#### *Stato dell'arte*

Presso l'ISN è operativo un gruppo di ricerca sulla proteomica del nervo periferico. Gli studi di espressione proteica possono rivestire un ruolo importante per la comprensione dei meccanismi fisiopatologici dei vari tipi di neuropatia periferiche ereditarie e non. Tali studi si collocano su un substrato regionale dal momento che la Calabria e più in generale il mezzogiorno d'Italia, rappresentano territori geografici con una frequenza estremamente elevata di mutazioni genetiche.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Il laboratorio di proteomica dell'ISN ha acquisito notevole esperienza nell'ambito della analisi proteomica. Sono state messe a punto tecniche non comuni quali la elettroforesi bidimensionale, l'analisi MALDI-TOF MS su estratti di nervo bovino ed umano. Sono state caratterizzate le proteine P0, P2, NF68, MBP, HSP27, calmodulina ed altre sono in corso di caratterizzazione. Inoltre viene eseguita l'analisi di massa su fibre nervose isolate e sezioni criostatiche di nervo surale.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Punti critici sono la carenza di personale e di strumenti capaci di fornire misure quantitative precise ed affidabili degli spots delle mappe 2D come scanners al laser e software di elaborazione specifici. Le strumentazioni attualmente in possesso consentono di ottenere tutti i dati qualitativi e semi quantitativi necessari.

#### *Collaborazioni e committenti*

Dipartimento di Chimica Università della Calabria, prof. G. Sindona Clinica Neurologica Università di Catanzaro



***Finalità***

***Obiettivi***

Analisi del proteoma del nervo surale. Individuazione di pattern di espressione proteica differenziale in neuropatie periferiche acquisite come nel diabete di tipo I e II e genetiche. Determinazione di profili proteici di massa in fibre nervose isolate. Le competenze da utilizzare sono quelle già disponibili in proteomica (frazionamento tissutale, mappa 2D, spettrometria di massa MALDI-TOF).

***Risultati attesi nell'anno***

Definizione di specifici aspetti del proteoma del nervo surale. Determinazione di patterns di espressione proteica differenziale in biopsie di nervo surale di pazienti con neuropatie genetiche e acquisite (diabete I e II). Messa a punto di tecnologie per l'estrazione, separazione e caratterizzazione di proteine del nervo periferico umano (con possibilità di brevetto). Definizione dei protocolli per le analisi di singole fibre e di sezioni criostatizzate del nervo periferico.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
446	210	228	674

importi in migliaia di euro



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

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso la saldatura tra conoscenze e pratica medica nelle neuroscienze
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neuroscienze (IN <sup>3</sup> )
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Gaetano Crepaldi

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.
Giovanni Crepaldi	VII
Stefania Maggi	II
Nadia Minicuci	III

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Le principali attività sono legate alla continuazione della raccolta dati nelle Unità Operative coinvolte e all'analisi e diffusione dei dati finora raccolti. I ricercatori CNR sono inoltre membri di diversi consigli e di direttivi di società scientifiche e di fondazioni con scopi di ricerca, che permettono il reperimento di fondi per l'implementazione di nuovi progetti.

#### *Stato dell'arte*

Nell'ambito della macrolinea sono in corso progetti clinici ed epidemiologici, multicentrici, in collaborazione con diverse Università ed Aziende ospedaliere nazionali e centri di ricerca internazionali nei seguenti settori: - fisiopatologia della demenza e di altre patologie degenerative dell'invecchiamento - valutazione di marcatori biologici di malattia. Tutti i progetti sono finanziati da contratti con la Commissione Europea, il Ministero della Salute e il settore privato.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Le attività attualmente in corso sono: registro delle demenze (raccolta dati fase longitudinale) creazione della banca biologica presso IISS pianificazione del progetto sulla valutazione del dolore nel paziente demente (scelta strumenti e preparazione Unità Operativa in RSA) valutazione dei dati raccolti nel progetto di farmacogenetica dell'Alzheimer

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

La gestione di progetti 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.

#### *Collaborazioni e committenti*

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



***Finalità***

***Obiettivi***

Gli obiettivi della macrolinea sono quelli di fornire servizi a strutture esterne di ricerca e di attività clinica, sia pubblici che privati, nei seguenti settori: - Pianificazione e monitoraggio di studi epidemiologici clinici sulla fisiopatologia delle demenze - 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 i primi dati sulla fisiopatologia e sulla frequenza dei disturbi cognitivi in fase iniziale e la loro evoluzione in demenza conclamata. Inoltre, la banca biologica permetterà l'identificazione di eventuali nuovi marker di malattia in nested case-control studies. Questi risultati sono di fondamentale importanza per lo sviluppo di nuovi interventi terapeutici.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
509	342	5	514

importi in migliaia di euro





## Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia

### *Descrizione obiettivi generali*

Studiare il genoma e trascrittoma tumorale e il controllo dell'oncogenesi per l'identificazione di bersagli molecolari, lo sviluppo dell'immunoterapia e della terapia genica, e guidare verso nuove terapie radianti mirate.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
10	0	46	72

### *Istituti esecutori*

Bioimmagini e Fisiologia Molecolari  
Biomedicina e Immunologia Molecolari "Alberto Monroy"  
Neurobiologia e Medicina Molecolare  
Neurogenetica e Neurofarmacologia  
Neuroscienze  
Tecnologie Biomediche  
Trapianti d'organo e l'Immunocitologia  
Biostrutture e Bioimmagini

### *Sintesi dei risultati attesi*

(da revisionare a cura dei comitati ordinatori)

Nuove conoscenze sui meccanismi molecolari, genetici, proteomici, biochimici nell'oncogenesi, nel processo di neoangiogenesi, nella migrazione di cellule tumorali e nel differenziamento di vari organi e tessuti nell'animale e nell'uomo. Identificazione di nuovi biomarcatori con l'utilizzo di tecniche diagnostiche di *imaging* e studi di proteomica molecolare. Studio di nuove classi di farmaci antitumorali capaci di interferire con la proliferazione/invasività tumorale. Sperimentazione di nuovi protocolli integrati biologici, funzionali e di *imaging* per diagnosi precoce e trattamento mirato, e loro trasferimento alla clinica. Messa a punto e valutazione preliminare di nuove modalità di terapia fisica bioguidata in oncologia.

### *Risorse complessive del triennio*

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	7,13	1,74	0,31	7,44
2006	6,97	1,70	0,31	7,28
2007	6,78	1,82	0,31	7,09

importi in milioni di euro



## Apoptosi, sopravvivenza cellulare e sviluppo di nuovi farmaci

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare (INMM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Maurizio Cirilli

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 13 di cui Ricercatori: 7**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Ugo Aloise	IV	Nicoletta Del Grosso	II	Antonio Olivieri	VIII
Francesca Berlinguer	VII	Rosina Del Soldato	VII	Pamela Papa	VII
Patrizia Caprini	VI	Roberto Dominici	V	Mario Pelliccia	IV
Guido Carloni	II	Claudio Esposito	III	Paola Procida	VII
Cinzia Cascioli	VIII	Mauro Fabiani	VIII	Patrizia Re	VII
Michele Casetti	VIII	Vincenzo Febbraro Cardello	VIII	Alessandro Ridolfi	IV
Marco Chiacchiarini	VIII	Annamaria Finocchiaro	V	Carlo Santolamazza	IV
Claudio Chiesa	III	Isabella Foresi	IV	Bruno Subania	VII
Maurizio Cirilli	III	Letizia Giobbe	III	Gabriella Trapella	V
Alvaro Colacicchi	IV	Marisa Grassi	VI	Edoardo Trotta	III
Marisa Colasuonno	VII	Antonia Liuzzi	II	Domenico Vaccaro	VII
Luciano Corvo	VI	Luciana Lucertini	IV	Romeo Aldo Vaccaro	VII
Camilla Davoli	II	Americo Maresci	IV	Rita Vetro	V
Patrizia De Cresci	VII	Giuseppe Mossa	II		
Remo Dejana	V	Walter Nonni	V		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Screening di interazione mediante TAP ad altre proteine di particolare rilevanza fisiologica dei pathways TNFR e Toll-like (TRAIL-R, GITR, SOCS). Quindi si mapperanno gli aminoacidi responsabili dell'interazione sulla sequenza primaria (studi mutazionali) e sulla superficie tridimensionale del complesso proteico (cristallografia a raggi-X, NMR). L'analisi strutturale verrà complementata da studi funzionali basati sul principio di interferenza fisiologica e biochimica.

#### *Stato dell'arte*

I pathways associati ai recettori della famiglia TNFR e Toll-like svolgono un ruolo primario nella 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 conoscenza dettagliata dell'interazione consente di progettare composti capaci di modularla influenzando sulla funzione del pathway relativo.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Al momento si stanno svolgendo screening di interazione in vivo mediante Tandem Affinity Purification usando come "bait" le proteine IKK $\pm$  e la proteina "core" dal virus HCV. La prima è un componente basilare del complesso IKK che regola la funzione di NF- $\kappa$ B sul quale convergono i segnali di sopravvivenza cellulare che partono dai recettori TNFR e Toll-like. Il secondo si pensa possa sostenere la sopravvivenza degli epatociti del fegato attraverso meccanismi ancora sconosciuti.



**Azioni da svolgere e punti critici**

(1) Collaborazioni con grandi, piccole, medie imprese operanti nel campo della farmaceutica e della diagnostica (2) raggiungimento della massa critica di unità di personale tale da far assumere alla commessa la dimensione di piattaforma tecnologica biomedica esportabile sia in ambito nazionale, attraverso la collaborazione con entità pubbliche e private, sia in ambito europeo con la capacità di proporsi come unità omogenea per la partecipazione a progetti integrati od in reti di eccellenza.

**Collaborazioni e committenti**

Prof. Young Chul Park, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, USA Prof. Luciano D' Adamio, AECOM, New York, USA Dr. Olga Ermakova, EMBL, Monterotondo (Roma) Prof. Maurizio Paci, Università Tor Vergata-NMR Facility, Roma Dr. Enrico Gavuzzo, Istituto di Cristallografia, Montelibretti (Roma) Prof. Lucia Pacifico, Università La Sapienza, Roma Prof. Antonio Ponzetto, Università di Torino, Dr. Beatrice Valli, INRCA, Ancona Prof. Giancarlo Ortaggi, Università La Sapienza, Roma

**Finalità**

**Obiettivi**

(1) Trovare nuovi partners di interazione per membri delle famiglie di recettori TNFR e Toll-like (competenze: TAP, Yeast two-hybrid) (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).

**Risultati attesi nell'anno**

(1) Ottenimento di un quadro completo del network di proteine interagenti con membri selezionati dei pathways TNFR e Toll-like (es. TRAIL-R, GITR, SOCS) [dal mese 0 al mese 18]; (2) Determinazione dell'energetica e dei requisiti stereochimici di sequenza necessari per la stabilità del binding [mesi 18-24] di vari complessi; (3) Determinazione della struttura tridimensionale atomica e della dinamica in soluzione dei complessi [mesi 18-36].

**Potenziale impiego**

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

**Risorse Commessa 2005**

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
913	60	42	955

importi in migliaia di euro



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

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biostrutture e bioimmagini (IBB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Napoli (NA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Progettazione Molecolare
<b>Responsabile indicato:</b>	Silvana Del Vecchio

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Gennaro Angrisano	VIII	Barbara Izzo	III	Antonio Speranza	III
Alberto De Rosa	III	Roberto Pacelli	III	Giovanni Storto	III
Silvana Del Vecchio	II	Mariarosaria Panico	III	Antonella Zannetti	III
Rosa Fonti	III	Paola Pugliese	VI		
Carmela Imparato	VII	Raffaele Solla	III		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Le attività da svolgere per il 2005-2007 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 c

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

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 da svolgere e punti critici*

(contenuti da inserire)

#### *Collaborazioni e committenti*

(contenuti da inserire)

### *Finalità*

#### *Obiettivi*

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.



*Risultati attesi nell'anno*

Per quanto riguarda gli obiettivi specifici, un primo progetto e' volto allo sviluppo e caratterizzazione di peptidi antagonisti della integrina avb3 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 e' volto allo sviluppo di un test funzionale in vivo per la identificazione dell'iperespre

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
549	34	30	579

importi in migliaia di euro



## **Imaging molecolare e stadiazione**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare (IBFM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Maria Cristina Messa

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.
Luisa Aquino	VII
Laura Beguinot	II
Clara Castoldi	VII
Luciano Chiumiento	VII
Gianfranco Fassina	III
Barbara Giglioni	II
Felice Neutro	V

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

1) Analisi dell'espressione di geni chiave per la regolazione del metabolismo glicidico e lipidico. 2) Studio del trasporto e distribuzione intracellulare di colina. 3) Caratterizzazione distribuzione delle membrane plasmatiche nelle cellule tumorali. 4) Caratterizzazione con tecniche di genomica e proteomica di fattori attivi (o assenti) nei diversi tipi di tumori analizzati. 5) Attività clinica di reclutamento pazienti, esame PET/TC con traccianti (convenzionali o nuovi) e analisi immagini

#### *Stato dell'arte*

L'imaging molecolare (capacità di visualizzare in vivo nell'uomo processi molecolari) 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 in corso*

Al momento è stata messa a punto la tecnica per prelievo ed analisi dei campioni istologici di tumori del polmone di diverso istotipo (adenocarcinoma, squamocellulare e bronchioloalveolare), di pazienti operati dopo un esame PET/TC con [18F]FDG e con [11C] Colina per stadiazione di neoplasia polmonare. I campioni vengono poi analizzati per diverse caratteristiche metaboliche e funzionali sia di espressione proteica che di messaggero (mRNA) e correlati con il dato PET ottenuto in vivo.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Il progetto è fattibile grazie alla collaborazione fra ricercatori di base dell'Istituto e i centri PET e di Anatomia Patologica IRCCS San Raffaele che garantisce la correlazione fra l'imaging in vivo e biologia di base. La messa a punto di nuove tecniche di imaging molecolare PET è garantita dalla ricerca in radiochimica dell'Istituto. Punti critici sono di carattere tecnico (quantità, omogeneità del campione, e numero sufficiente di osservazioni).



*Collaborazioni e committenti*

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

*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 utilizzabili per diagnosi e stadiazione di malattia. Tale metodo sarà applicato inizialmente alla diagnosi e stadiazione del carcinoma del polmone. Le competenze coinvolte sono pertanto di natura biologica, biotecnologica e medica.

*Risultati attesi nell'anno*

I risultati a tempi brevi (1-2 anni) prevedono la messa a punto di sistemi per l'analisi dei campioni di tessuto di tumore dell'uomo con metodiche di gnomica ed eventualmente proteomica per la correlazione con l'imaging molecolare in vivo mediante PET/TC. In tempi più lunghi si prevede l'identificazione di nuovi biomarcatori di specifiche attività del tumore che possano poi essere utilizzati sia per la diagnosi molecolare che, opportunamente radiomarcati, per l'imaging molecolare con PET/TC.

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
369	2	21	390

importi in migliaia di euro



## Istocompatibilità e trapianto, regolazione genica pre-neoplastica

### Descrizione generale

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia (ITOI)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Palmina Monaco

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

### Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Anna Aureli	III	Rosalba Del Coco	III	Palmina Monaco	III
Domenico Bosco	V	Giovanna Grifone	VII	Daniela Piancatelli	III
Angelica Canossi	III	Angela Bianca Iacona	III	Monica Rapino	VI
Nunziatina Cherubini	VII	Gabriella Liberatore	V	Marisa Rufini	IV
Ida Anna Contasta	III	Fiorenzo Marinelli	III		
Tiziana Del Beato	VI	Alessandro Matteucci	V		

### 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 in corso

A-Nell'ambito di convenzioni si esegue tipizzazione HLA con tecniche sierologiche e genomiche,allestimento SSP e elettroforesi capillare per il polimorfismo di KIR e 16 STR B-Esposizioni di cellule linfoblastoidi per determinare gli effetti su proliferazione e espressione genica C-Impiego di topi mutanti per GATA1 per approfondire la patogenesi della IM umana D-Use di Apo2/TRAIL su linee cellulari che sovraesprimono MDR E-Identificazione markers passaggio mucosa normale/adenoma/tumore

#### Azioni da svolgere e punti critici

A Il raggiungimento degli obiettivi sarà proporzionato alla erogazione dei finanziamenti attesi. B-La commessa si avvale della presenza di personale a carico dell'ISPESL- Roma 2004/05 C-Costo elevato modelli transgenici e scarsità di personale ricercatore. D-E-Costo dei reagenti e trasferimento dati da linee cellulari a trattamento terapeutico di pazienti.

#### Collaborazioni 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

***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***

A-Ottimizzare criteri selezione donatori CSE e fornire indicazioni sull'induzione tolleranza immunologica B-Identificare geni signaling pro-apoptotico Ricerca markers esposizione.Prot.diagnostici e modelli matematici nell'esposizione di sistemi biologici C-Dimostrare che interazioni neutrofil-Mk rappresentano il meccanismo patogenetico della IM D-Impiego agenti farmacologici per indurre apoptosi/differenziamento in cellule MDR E-Nuovi markers:prevenzione/diagnosi/trattamento-tumore

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
643	42	63	707

importi in migliaia di euro



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

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia (INN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Selargius su Planu (CA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Maria Serafina Ristaldi

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 4 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

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

### *Temì*

#### *Tematiche di ricerca*

Nel prossimo anno proseguiremo l'analisi di "geni candidati" modulatori dell'HbF, focalizzando lo studio alle 6 regioni che hanno mostrato il maggiore LOD score. Inizieremo l'analisi dell'efficacia dei vettori transgenici lentivirali in diversi sistemi cellulari e proseguiremo con il clonaggio di fattori modulatori dei geni globinici. Proseguiremo infine con la preparazione di topi transgenici contenenti le modificazioni del promotore delta-globinico

#### *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, soprattutto fetto-embriinarie mediante terapie molecolari o farmacologiche.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

L'attività di questa macrolinea di ricerca si articola in cinque differenti progetti: 1. Studio delle basi molecolari delle sindromi beta talassemiche non causate da difetti del gene beta globinico. 2. Localizzazione cromosomica dei geni responsabili della produzione di HbF. 3. Sviluppo di vettori lentivirali per la terapia genica della talassemia. 4. Identificazione e caratterizzazione di fattori di trascrizione globinici. 5. Studi di espressione in vivo dei geni beta globinici.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Lo studio di linkage, se il campione statisticamente insufficiente, potrebbe essere complementato con studi di associazione per geni candidati. Ci attendiamo difficoltà nell'assemblaggio di cassette lentivirali che siano insieme stabili e efficienti per espressione e titolo. Intendiamo perciò modificare i costrutti nei siti critici di splicing e di poliadenilazione oltreché saggiare elementi isolatori che prolunghino l'espressione e aumentino la sicurezza.

#### *Collaborazioni e committenti*

Questa macrolinea di ricerca viene sviluppata in 4 diversi laboratori dislocati presso l'Ospedale Regionale per le Microcitemie, Centro di riferimento internazionale del WHO per il controllo della talassemia, e si avvale della stretta connessione con componenti universitarie e ospedaliere coinvolte in tutti i livelli di assistenza per i pazienti talassemici sardi. Il progetto di terapia genica con vettori lentivirali è svolto in collaborazione col Prof Naldini del Tiget di Milano.



***Finalità***

***Obiettivi***

Gli obiettivi del progetto sono a) identificazione di geni regolatori o modificatori globinici con tecniche di isolamento diretto o con analisi genetica di linkage o associazione b) sviluppo di vettori lentivirali di terapia genica per la cura definitiva della talassemia c) riattivazione delle emoglobine beta-simili embrio-fetali e eventualmente della globina adulta delta. L'istituto annovera personalità e risorse tali da consentire sofisticate analisi genetiche e d'espressione cellulare

***Risultati attesi nell'anno***

Verifica dei rapporti espressione a/b a livello trascrizionale in soggetti con talassemia sine-cause. Identificazione e caratterizzazione funzionale di nuovi geni regolatori globinici e di geni modificatori del fenotipo talassemico. Definizione della stabilità e dei livelli e stadi d'espressione dei costrutti lentivirali in linee eritroidi talasemiche. Definizione del possibile riattivazione con EKLF del gene d-globinico in luogo del gene beta in modelli murini

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
372	12	11	383

importi in migliaia di euro



## Meccanismi regolativi del Differenziamento e Oncogenesi

### Descrizione generale

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare (INMM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Armando Felsani

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

### Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Ugo Aloise	IV	Antonella Farsetti	III	Mario Pelliccia	IV
Francesca Berlinguer	VII	Vincenzo Febbraro Cardello	VIII	Paola Procida	VII
Patrizia Caprini	VI	Armando Felsani	II	Patrizia Re	VII
Cinzia Cascioli	VIII	Annamaria Finocchiaro	V	Alessandro Ridolfi	IV
Michele Casetti	VIII	Giancarlo Fontanieri	VIII	Carlo Santolamazza	IV
Marco Chiacchiarini	VIII	Isabella Foresi	IV	Bruno Subania	VII
Alvaro Colacicchi	IV	Letizia Giobbe	III	Gabriella Trapella	V
Marisa Colasuonno	VII	Marisa Grassi	VI	Domenico Vaccaro	VII
Luciano Corvo	VI	Antonia Liuzzi	II	Romeo Aldo Vaccaro	VII
Camilla Davoli	II	Luciana Lucertini	IV	Marco Claudio Venanzoni	V
Patrizia De Cresci	VII	Americo Maresci	IV	Rita Vetro	V
Remo Dejana	V	Fabiola Moretti	V	Maria Flavia Zucco	II
Rosina Del Soldato	VII	Walter Nonni	V		
Roberto Dominici	V	Antonio Olivieri	VIII		
Mauro Fabiani	VIII	Pamela Papa	VII		

### Temi

#### Tematiche di ricerca

Principali articolazioni della ricerca: 1. ruolo delle proteine MDM nell'attività oncosoppressiva di p53; 2. ruolo di RB e di coattivatori trascrizionali nel differenziamento tiroideo; 3. ruolo della telomerasi nella tumorigenesi ed angiogenesi; 4. sviluppo di strategie per contrastare la crescita di cellule tumorali dell'epitelio intestinale e per indurne il differenziamento; 5. ruolo delle cicline D nel controllo ciclo cellulare / differenziamento in cellule miogeniche.

#### 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 sviluppi di nuove terapie antitumorali.

### Azioni

#### Attività in corso

Sono in corso studi sulla funzione normale ed alterata di oncogeni e geni oncosoppressori in diverse linee cellulari primarie, tumorali e/o capaci di differenziare in vitro (cellule tiroidee, muscolari, intestinali, epiteliali, fibroblasti). In particolare viene esaminato il loro ruolo nella regolazione della trascrizione e dell'espressione genica normale o neoplastica. I pathways più rilevanti coinvolgono i geni myc, hTERT, Pax8, TTF1, TTF2 e le famiglie geniche p300, Rb, p53, MDM e cicline.



***Azioni da svolgere e punti critici***

I proponenti hanno una documentata esperienza nel campo di ricerca proposta ed inoltre già dispongono di molti dei reagenti (costrutti, anticorpi, sistemi cellulari...) necessari al suo svolgimento. La ricerca è già in parte finanziata ed ulteriori richieste sono già state presentate ad enti sia europei che italiani. Non sono stato informato invece del significato di gran parte dei residui caricati sulla macrolinea e del criterio di distribuzione tra le macrolinee del finanziamento ordinario.

***Collaborazioni e committenti***

La ricerca si avvarrà di collaborazioni con varie istituzioni: Istituto Regina Elena, Roma (Dr.ssa Sacchi, Dr. Paggi, Dr. Natali, Dr.ssa Miccadei); Istituto Superiore Sanità, Roma (Dr.ssa Stammati); Istituto Dermopatico dell'Immacolata, Roma (Dr. Gaetano); Università Cattolica del S. Cuore (Prof. Pontecorvi); CNR, Istituto Tecnologie Biomediche, Milano (Dr.ssa D'Agnano). Inoltre, è stato recentemente presentato un progetto europeo STREP FP6 di cui alcuni dei proponenti sono coordinatori.

***Finalità***

***Obiettivi***

La questa macrolinea si basa su una provata esperienza dei laboratori coinvolti nello studio della regolazione dell'espressione genica in eucarioti. Obiettivo comune della ricerca è l'individuazione di pathways regolativi normali in cellule differenziate e delle loro possibili alterazioni in cellule tumorali. I risultati porteranno all'identificazione sia di nuovi marcatori diagnostici che di nuove molecole bersaglio in terapia. Inoltre sono prevedibili ricadute biotecnologiche.

***Risultati attesi nell'anno***

La ricerca coprirà un arco di tre anni. Oltre a pubblicazioni su riviste internazionali inerenti le tematiche trattate, dalla ricerca deriveranno nuovi reagenti molecolari e protocolli, con valore sia diagnostico che terapeutico. Tra questi, costrutti plasmidici e virali, oligonucleotidi, sonde specifiche, siRNAs, oligopeptidi, etc. Alcuni di questi prodotti potranno eventualmente essere oggetto di brevetto.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
1.049	265	41	1.090

importi in migliaia di euro



## **Modulazione recettoriale del differenziamento cellulare**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neuroscienze (IN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa(PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Francesco Clementi

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.
Bice Chini	III
Stefano Morara	III
Carmela Nastasi	VII
Marco Giovanni Enea Righi	III
Laura Elsa Erminia Zambusi	VI

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Analisi dei secondi messaggeri coinvolti nel signalling recettoriale Screening di composti in grado di interferire con la proliferazione e/o l' invasività di cellule tumorali Esperimenti di trasfezione utilizzando geni reporter per la identificazione di elementi regolatori nel contesto dei promotori di Phox2a e Phox2b Esperimenti di EMSA e immunoprecipitazione della cromatina per caratterizzare i fattori di trascrizione che regolano il promotore di alfa3

#### *Stato dell' arte*

Il differenziamento cellulare ha particolare rilievo nei tumori e nel SNC. Per quanto riguarda la patogenesi tumorale, i recettori di membrana della famiglia dei GPCR, tra i quali il recettore per l' ossitocina, sono coinvolti nel regolare proliferazione, differenziamento e migrazione cellulare. Nell' ambito delle malattie genetiche umane, mutazioni nel fattore di trascrizione Phox2a, causano strabismo congenito e modificazioni dello sviluppo gangliare.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Studio dei meccanismi di trasduzione del segnale recettoriale coinvolti nel regolare proliferazione, differenziamento e migrazione -Identificazione di potenziali analoghi farmacologici recettoriali in grado di interferire con proliferazione, differenziamento e migrazione tumorale -Caratterizzazione dei promotori di Phox2a e Phox2b -Analisi dei geni regolati da Phox2a e Phox2b, tra i quali le subunità appartenenti ai recettori nicotinici neuronali

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Lo screening di nuovi composti sarà fortemente favorito dallo sviluppo di una nuova metodologia di binding basata sulla SPA (Scintillation Proximity Assay) per il quale è richiesto l' acquisto di un coner per micropiastre. Adeguatezza dei modelli cellulari di neuroblastoma nel rappresentare l'intero pattern di espressione di un neurone autonomico gangliare a determinate fasi dello sviluppo.

#### *Collaborazioni e committenti*

Prof. Maurice MANNING University of Toledo, Ohio, USA Prof. Marco Parenti, Università di Milano-Bicocca Dott.ssa Isabella Ceccherini-Istituto Gaslini di Genova Dott. Christo Goridis Ecole Normal Parigi



***Finalità***

***Obiettivi***

Identificazione delle vie di trasduzione del segnale impiegate dai GPCR per il controllo della proliferazione cellulare, utilizzando come modelli sperimentali il recettore per ossitocina Sviluppo di nuove strategie terapeutiche nel controllo della progressione neoplastica Identificare i fattori di trascrizione e i meccanismi molecolari che governano l'espressione di Phox2a e Phox2b e i rapporti funzionali tra i due fattori.

***Risultati attesi nell'anno***

Identificazione di composti in grado di interferire con la proliferazione e/o l'invasività di cellule tumorali (3 anni) Identificazione dei fattori di trascrizione che regolano l'espressione di Phox2a e Phox2b nell'adulto e durante la vita embrionale (3anni) Dimostrazione che alfa3 è un gene bersaglio pan-autonomico di Phox2a (1 anno)

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
189	28	13	202

importi in migliaia di euro



## **Oncologia molecolare e genetica: differenziamento cellule staminali e immunità innata**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto</b>	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di tecnologie biomediche (ITB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Ileana Zucchi

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

### *Elenco dei partecipanti*

### ***Temi***

#### *Tematiche di ricerca*

Il Gruppo di Ricerca si occupa dello studio del differenziamento e della trasformazione tumorale della ghiandola mammaria. Fanno parte del gruppo la dr. Magli e la dr. Boraschi, dell'Unità di Pisa, che indagano il differenziamento del sistema ematopoietico e i meccanismi della risposta immunitaria. Afferisce al gruppo il Dr. Merlo ricercatore Telethon che si occupa di genetica dello sviluppo.

#### *Stato dell'arte*

L'attività da svolgere riguarderà l'analisi dell'espressione genica in vari sistemi che includono: lo sviluppo embrionale nel topo, la patogenesi del carcinoma mammario, la differenziazione delle cellule ematopoietiche e del sistema immunitario. I progetti sono ambiziosi per i quali numerose competenze sono già in possesso dei ricercatori proponenti. Tuttavia il rapido evolversi delle tecnologie richiederà l'acquisizione di energie nuove.

### ***Azioni***

#### *Attività in corso*

La ricerca è la continuazione logica di studi intrapresi da oltre 12 anni. Il gruppo ha messo a punto un sistema di colture cellulari organotipiche che ricapitolano gli stadi del differenziamento funzionale della ghiandola mammaria ( tubulogenesi, alveologenesi). Sono stati individuati alcuni geni chiave del differenziamento e stiamo attualmente indagando se tali geni, quando deregolati, hanno un ruolo nella tumorigenesi.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

1) Definizione dei meccanismi patogenetici e sviluppo di terapie innovative del carcinoma mammario 2) Differenziazione di cellule staminali ematopoietiche e loro utilizzo in modelli animali di malattie umane 3) Ruolo di citochine nella risposta immune.

#### *Collaborazioni e committenti*

1- Studi sul differenziamento e la trasformazione tumorale della ghiandola mammaria nell'uomo e nel topo. 2- Studi del ruolo delle cellule staminali nel differenziamento e nella neoplasia di cellule mammarie ed ematopoietiche. 3-Differenziazione del sistema ematopoietico 4- Meccanismi della risposta immune 5- Genetica dello sviluppo.

### ***Finalità***

#### *Obiettivi*

Numerose sono le collaborazioni già in corso, sia a livello nazionale che internazionale. Tra queste ricordiamo quella con il prof Renato Dulbecco, del Salk Institute (USA) e il prof H. Sholer direttore del Max Plank Institute di Muenster (Ge).



*Risultati attesi nell'anno*

"Numerosi sono i risultati attesi. Tra questi: individuazione di geni responsabili della trasformazione neoplastica nella ghiandola mammaria; individuazione dei geni responsabili del differenziamento delle cellule mammarie ed ematopoietiche. Tutte le ricerche sono di ampio respiro e proseguiranno almeno per tre anni."

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
667	97	0	667

importi in migliaia di euro



## Proteomica Funzionale delle Neoplasie

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare "Alberto Monroy" (IBIM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Palermo (PA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Giovanni Bonsignore

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

### *Elenco dei partecipanti*

Giovanni Bonsignore	liv. DIRE	Pietrina Parisi	liv. V	Provvidenza	liv.
Francesca Cavoli	VIII	Daniela Riccobono	VII	Tarantino	VII
Diego Cigna	III	Sabrina Sanzone	VII	Rosa Turatto	VII
Claudia Danna	III	Donatella Spera	VII		

### *Tem*

#### *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 in corso*

Sono già in parte disponibili campioni biologici adeguati (tessuto fresco congelato o incluso in paraffina) proveniente da agobiopsie e da resecati chirurgici di tessuti epatico e polmonare. Inoltre, già da diversi anni è in corso la raccolta di sieri di pazienti con epatite B e C, che sono soggetti a rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

L'Istituto è attrezzato per l'esecuzione di tecniche di immunisto chimica e per la microdissezione laser. Inoltre, per le analisi di proteomica è disponibile la tecnica di elettroforesi bidimensionale su gel di poliacrilamide (2D-GEL), per la separazione delle proteine. Per l'analisi delle proteine tramite spettrometria di massa utilizzeremo servizi esterni (Istituto di Tecnologia Biomedica, CNR, Milano).

#### *Collaborazioni 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



***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***

A) Identificazione dei profili proteomici di neoplasie epatiche e polmonari e correlazione con dati clinici, trasversali e longitudinali, su una ampia coorte di pazienti per la formulazione di informazioni prognostiche. B) Identificazione di marcatori sierologici di neoplasia, attraverso l'analisi seriatà di sieri raccolti durante il follow-up dei pazienti. C) Correlazione tra il profilo proteomico tissutale con quello sierico. La ricerca sarà svolta nel corso del triennio 2005-2007.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
352	142	9	361

importi in migliaia di euro



## Target Molecolari, Modelli preclinici e Immunoterapia

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze e tecnologie in oncologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare (INMM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Annalucia Serafino

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 16 di cui Ricercatori: 9**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Ugo Aloise	IV	Roberto Dominici	V	Mario Pelliccia	IV
Ester Alvino	III	Mauro Fabiani	VIII	Pasquale Pierimarchi	III
Francesca Berlinguer	VII	Vincenzo Febbraro Cardello	VIII	Paola Procida	VII
Paola Bernard	V	Annamaria Finocchiaro	V	Guido Rasi	II
Patrizia Caprini	VI	Isabella Foresi	IV	Patrizia Re	VII
Cinzia Cascioli	VIII	Maria Pia Fuggetta	III	Alessandro Ridolfi	IV
Michele Casetti	VIII	Letizia Giobbe	III	Monica Rinaldi	III
Marco Chiacchiarini	VIII	Marisa Grassi	VI	Carlo Santolamazza	IV
Alvaro Colacicchi	IV	Giulia Lanzilli	III	Annalucia Serafino	III
Marisa Colasuonno	VII	Antonia Liuzzi	II	Bruno Subania	VII
Luciano Corvo	VI	Luciana Lucertini	IV	Gabriella Trapella	V
Ettore Dambrosio	II	Maria Lucibello	III	Maria Tricarico	II
Camilla Davoli	II	Americo Maresci	IV	Domenico Vaccaro	VII
Patrizia De Cresci	VII	Walter Nonni	V	Romeo Aldo Vaccaro	VII
Remo Dejana	V	Antonio Olivieri	VIII	Rita Vetro	V
Rosina Del Soldato	VII	Pamela Papa	VII		

### *Tem*

#### *Tematiche di ricerca*

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 inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, da soli o combinati.

#### *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 in corso*

Sviluppo vaccini peptidici/DNA su modello preclinico di metastasi epatiche da ca. coloretale. Studio dell'attività differenziante/antitumorale di sostanze naturali. Trial clinico multicentrico fase II sul melanoma metastatico. Campagna di Screening per CA mammario e Melanoma. Studio delle vie metaboliche tra NF- $\kappa$ B e TERT in cellule che hanno ricevuto uno stimolo replicativo.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Le infrastrutture dell'istituto sede del coordinamento e dell'attività della tematica risultano non adeguate. La strumentazione è carente e obsoleta. Ciò obbliga al continuo e crescente ricorso a strutture esterne. Condizioni imprescindibile di fattibilità sono la riorganizzazione e la creazione



di infrastrutture oltre all'aggiornamento tecnologico. Il costo della commessa è aggravato dai costi di tutto il personale dei servizi dell'Area Roma 3, non ripartiti tra gli Istituti afferenti.

***Collaborazioni e committenti***

Istituto Superiore Sanità National Institute of Health, USA IRCCS (San Gallicano, Istituto Regina Elena, San Raffaele Pisana, "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo) Università di Tor Vergata Università Cattolica del Sacro Cuore Università La Sapienza Università Campus Bio-Medico National Cancer Institute, Bethesda Agenzia Italiana del Farmaco The George Washington University Science Park Trieste Polaris, Cagliari

***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. 2005: completamento degli studi di base in corso. 2006: studi preclinici.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
2.027	972	81	2.108

importi in migliaia di euro





## Applicazione delle nuove conoscenze in immunologia e infettivologia

### *Descrizione obiettivi generali*

Sviluppare farmaci antiinfettivi e vaccini; ruolo dei fattori immunologici nella patologia d'organo e nel rigetto di tessuti trapiantati; mediatori dei processi flogistici nelle patologie croniche e infettive.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
6	0	37	52

### *Istituti esecutori*

Biologia Cellulare

Biomedicina e Immunologia Molecolari 'Alberto Monroy'

Genetica Molecolare

Neurobiologia e Medicina Molecolare

Trapianti d'organo e l'Immunocitologia

### *Sintesi dei risultati attesi*

(da revisionare a cura dei comitati ordinatori)

Primi risultati nello studio dei processi immunologici e della loro rilevanza prognostica nelle broncopneumopatie croniche, asma e malattie della pleura. Approfondimento delle conoscenze sui meccanismi di tolleranza immunologica e della replicazione virale. Nuove osservazioni sui meccanismi molecolari alla base dell'azione di farmaci antibatterici, antivirali e antiparassitari, e della farmacoresistenza. Avanzamenti nella comprensione dei meccanismi immunologici nella TBC e dei processi che ne inducono la tolleranza immunologica. Nuove strategie immunosoppressive e immunoregatorie nell'autoimmunità e nel rigetto dei trapianti d'organo. Primi dati sperimentali sui meccanismi molecolari e cellulari della risposta autoimmune; sviluppo di banche dati cellulari/sierologiche di varie patologie.

### *Risorse complessive del triennio*

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	6,19	1,93	0,26	6,45
2006	6,05	1,88	0,26	6,31
2007	5,88	2,01	0,26	6,14

importi in milioni di euro



## Immunoflogosi, patologie croniche e infettive

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze in immunologia e infettivologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare (INMM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Tiziana Parasassi

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

### *Elenco dei partecipanti*

Ugo Aloise	liv. IV	Mauro Fabiani	liv. VIII	Pasquale Pierimarchi	liv. III
Francesca Berlinguer	VII	Vincenzo Febbraro Cardello	VIII	Paola Procida	VII
Giulia Cappelli	III	Annamaria Finocchiaro	V	Guido Rasi	II
Patrizia Caprini	VI	Isabella Foresi	IV	Patrizia Re	VII
Cinzia Cascioli	VIII	Letizia Giobbe	III	Alessandro Ridolfi	IV
Michele Casetti	VIII	Marisa Grassi	VI	Antonio Rossi	III
Marco Chiacchiarini	VIII	Giuliana Lapucci	III	Carlo Santolamazza	IV
Stefania Ciafre'	III	Antonia Liuzzi	II	Annalucia Serafino	III
Alvaro Colacicchi	IV	Luciana Lucertini	IV	Emanuela Signori	III
Marisa Colasuonno	VII	Maria Lucibello	III	Bruno Subania	VII
Luciano Corvo	VI	Americo Maresci	IV	Andrea Torre	V
Federico Cozzolino	I	Francesca Mariani	III	Gabriella Trapella	V
Camilla Davoli	II	Walter Nonni	V	Domenico Vaccaro	VII
Patrizia De Cresci	VII	Antonio Olivieri	VIII	Romeo Aldo Vaccaro	VII
Remo Dejana	V	Pamela Papa	VII	Rita Vetro	V
Rosina Del Soldato	VII	Tiziana Parasassi	III		
Roberto Dominici	V	Mario Pelliccia	IV		

### *Tem*

#### *Tematiche di ricerca*

Studio della risposta immunitaria in diverse patologie allergiche, e in infezioni da MTB ed HCV. Studio di meccanismi ossidoriduttivi nella trasduzione del segnale per i processi proliferativi, differenziativi e di apoptosi. Studio del rapporto tra infezioni e patologie allergiche. Effetto di ormoni, fitormoni, ossidanti ed antiossidanti sulla struttura e conformazione di LDL e sulla formazione di fibrille di LDL.

#### *Stato dell'arte*

Lo studio dell'immunoflogosi rappresenta il denominatore comune di differenti situazioni patologiche che includono le allergie, le 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 infezioni da TB e da HCV sono una priorità di salute pubblica mondiale. Le patologie vascolare e neoplastica rappresentano le prime due cause di morte nell'occidente.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Meccanismi di virulenza di *Mycobacterium tuberculosis* e HCV, e di difesa dell'ospite. Diagnostica avanzata sull'infezione tubercolare, e costruzione di un vaccino. Studi su immunoterapia combinata e identificazione di markers di progressione di HCV. Rapporti tra immunoflogosi, patologia allergica ed agenti infettivi. Regolazione ossidoriduttiva di protein chinasi non



recettoriali con effetto sulla proliferazione e sul differenziamento. Condizioni che promuovono l' aggregazione di LDL.

*Azioni da svolgere e punti critici*

Strutture ed infrastrutture dell' istituto sede del coordinamento e dell' attività della tematica sono carenti, insufficienti per gli sviluppi e il proseguimento dell' attività. Ciò obbliga al continuo e crescente ricorso a strutture esterne. Condizione imprescindibile di fattibilità è la riorganizzazione e la creazione di infrastrutture. Il costo della commessa è aggravato dai costi di tutto il personale dei servizi dell'Area Roma 3, non ripartiti tra gli Istituti afferenti.

*Collaborazioni e committenti*

Istituto Superiore Sanità National Institute of Health, USA IRCCS (San Gallicano, San Raffaele) 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

*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. Inibizione della proliferazione ed induzione del differenziamento di cellule tumorali e normali a seguito di stimolo riducente. Modulazione dell'aggregabilità delle LDL con fattori endogeni ed esogeni.

*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. 2005: primi 5 ceppi di BCG ricombinante con geni di M.tuberculosis selezionati in vivo. Induzione del differenziamento di cellule tumorali e normali dopo stimolo riducente. 2006: manipolazione di recettori Toll-like per la terapia di patologie infettive e infiammatorie; uso delle DCs come vaccini terapeutici in infez

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
2.148	709	92	2.239

importi in migliaia di euro



## Immunologia dei trapianti e delle patologie autoimmuni

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze in immunologia e infettivologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia (ITOI)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Antonina Piazza

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Anna Maria Berghella	III	Giuseppina Ozzella	III	Marisa Rufini	IV
Nunziatina Cherubini	VII	Patrizia Pellegrini	III	Giorgio Signoracci	VII
Marilena Di Rocco	V	Antonina Piazza	II	Giuseppe Tufano	V
Antonella Menchini	VI	Elvira Poggi	III		
Palmina Monaco	III	Giuliano Ranieri	VI		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Analisi della rilevanza clinica degli alloanticorpi prodotti dopo trapianto di rene e successiva identificazione, in base ai mismatches per epitopi donatore-ricevente, degli residui aminoacidici potenzialmente correlati alla produzione degli anticorpi donatore-specifici. Studio funzionale della molecola del CD30 attraverso il network delle citochine TH1/TH2/TH3 su cellule mononucleate e dendritiche opportunamente stimolate.

#### *Stato dell'arte*

La risposta immune di tipo umorale al trapianto d'organo è risultata strettamente correlata alle differenze aminoacidiche tra le diverse molecole HLA di classe I e II e non alla diversità antigenica per i loci A, B e DR attualmente considerata. Inoltre, nostri risultati preliminari hanno evidenziato che la molecola del CD30, generalmente considerata marker dell'immunità di tipo TH2, rappresenta, invece, un' importante molecola costimolatoria nell'equilibrio tra i due tipi di risposta TH1 e TH2.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Lo studio dell'allosensibilizzazione post-trapianto ha evidenziato una stretta correlazione tra perdita del trapianto e produzione di anticorpi anti-HLA specifici per epitopi "pubblici" di molecole non solo dei loci A, B, DR ma anche dei loci DQ e DP. Lo studio del meccanismo farmacologico dell'IFNbeta in pazienti affetti da sclerosi multipla ha mostrato che l'IFNbeta induce un parziale ristabilimento funzionale dei segnali mediati dalla molecola del CD30 nel network della risposta immunitaria.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Il progetto presentato è attuabile senza rilevanti punti critici per quanto concerne le competenze scientifiche e tecnologiche. Al contrario il raggiungimento degli obiettivi sarà condizionato dalla erogazione di finanziamenti adeguati.

#### *Collaborazioni e committenti*

Centro Regionale di Riferimento per i Trapianti - Regione Lazio Centro Regionale di Immunoematologia e Tipizzazione Tissutale - ASL n4 - L'Aquila IRCCS - Osp. Pediatrico Bambino Gesù di Roma Azienda Ospedaliera S. Giovanni - Addolorata, Roma Clinica Neurologica dell'Università di Medicina e Chirurgia - L'Aquila



***Finalità***

***Obiettivi***

Individuazione di residui polimorfici di molecole HLA di classe I e II che rappresentino “gli epitopi immunogeni o permissivi” da utilizzare nel matching donatore-ricevente. Individuazione dei meccanismi immunoregolatori della molecola CD30 nel trapianto e nelle malattie autoimmuni. Competenza in tecniche sierologiche e genomiche (PCR-SSP e -SSO) di tipizzazione HLA; tecnologie citofluorimetriche multiparametriche per la caratterizzazione delle specificità alleliche degli alloanticorpi.

***Risultati attesi nell'anno***

Identificazione dei potenziali epitopi immunizzanti mediante analisi comparativa delle sequenze aminoacidiche degli alleli HLA del donatore, del ricevente e del pattern di reattività degli allo anticorpi. Identificazione del CD30 come molecola costimolatoria e marker delle cellule immunoregolarie. 2005= selezione e raccolta campioni; 2006=analisi specificità HLA degli anticorpi donatore-specifici e dosaggi per lo studio funzionale; 2007=analisi dei risultati

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
600	38	52	652

importi in migliaia di euro



## **Immunopatologia, Farmacologia Clinica nelle pneumopatie**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze in immunologia e infettivologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare "Alberto Monroy" (IBIM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Palermo (PA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Mark Gjomarkaj

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

### *Elenco dei partecipanti*

Anna Bonanno	liv. III	Grazia Crescimanno	liv. III	Daniela Riccobono	liv. VII
Giovanni Bonsignore	DIRE	Rosalia Paola Cagliardo	III	Loredana Riccobono	III
Maria Rosaria Bonsignore	III	Mark Gjomarkaj	III	Sabrina Sanzone	VII
Nadia Rosalia Caccamo	III	Mario Raphael Melis	III	Donatella Spera	VII
Francesca Cavoli	VIII	Elisabetta Pace	III	Provvidenza Tarantino	VII
Giuseppina Chiappara	III	Pietrina Parisi	V	Rosa Turatto	VII
		Mirella Profita	III		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Saranno condotti studi volti all'identificazione di eventi molecolari evocati dall'attivazione di specifici recettori target di specifici farmaci. Nel contesto dell'asma saranno studiati le interazioni fra steroidi ed epitelio delle vie aeree; e nella BPCO interazioni fra anticolinergici e fibroblasti e cellule epiteliali bronchiali. A tal scopo verranno applicate tecniche di biochimica e di biologia molecolare per la valutazione dell'espressione genica e proteica.

#### *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.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Per quanto riguarda l'asma e la BPCO sono stati utilizzati campioni di sangue periferico, di espettorato indotto, condensato degli esalati bronchiale e nasale e biopsie bronchiali. Su detti campioni sono state applicate tecniche di biologia molecolare per la valutazione dell'espressione genica (Real Time PCR) e dell'espressione proteica (immunoistochimica, western blot). Inoltre verranno eseguiti studi di carattere biochimico mediante analisi HPLC e metodi ELISA.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Le tecnologie e le competenze presenti in Istituto permetteranno di condurre con successo gli studi. Tutti gli esperimenti preliminari finalizzati a valutare la fattibilità delle singole fasi degli studi sono stati già eseguiti ed hanno validato il razionale scientifico iniziale. Sarà necessario integrare le risorse economiche già previste in considerazione della complessità degli studi.

#### *Collaborazioni 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



Cardiopulmonare - Università di Milano INSERM-Montpellier- France. Departments of Internal Medicine and Microbiology and Infectious Disease - University of Calgary - Alberta - CANADA.

***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***

Nei prossimi tre anni ci si propone di identificare nuovi biomarcatori dell'asma bronchiale, della BPCO e delle malattie della pleura e di identificare nuovi approcci per diagnosi precoci e accurate, per il follow-up del paziente e per la valutazione dell'efficacia delle terapie. Al fine di riconoscere precocemente l'insorgenza e l'evoluzione del danno di organo e dell'invalidità.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
843	61	28	871

importi in migliaia di euro



## Immunoregolazione TBC e Trapianti

Descrizione generale

**Progetto:** Applicazione delle nuove conoscenze in immunologia e infettivologia

**Tipologia di ricerca:** Progetti a carattere strategico

**Istituto esecutore:** Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare "Alberto Monroy" (IBIM)

**Sede svolgimento attività:** Palermo (PA)

**Dip. di prevista afferenza:** Medicina

**Responsabile indicato:** Caterina Di Sano

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Giovanni Bonsignore	DIRE	Pietrina Parisi	V	Donatella Spera	VII
Calogero Camma'	III	Elvira Renna	II	Provvidenza Tarantino	VII
Francesca Cavoli	VIII	Daniela Riccobono	VII	Rosa Turatto	VII
Caterina Di Sano	III	Sabrina Sanzone	VII		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Delineare i meccanismi immunologici che regolano la reazione di rigetto di tessuti trapiantati in modelli sperimentali murini e definire il ruolo regolatorio svolto dalla sottopopolazione linfocitaria T CD8+/CD28- sull'induzione di tolleranza immunologica. Analizzare le vie di localizzazione delle sottopopolazioni T linfocitarie a livello del tratto mucosale in topi sottoposti a vaccinazione intranasale con BCG e caratterizzare tali cellule dal punto di vista fenotipico e funzionale.

#### *Stato dell'arte*

Approfondire le conoscenze sui meccanismi implicati nella regolazione della risposta immune verso gli antigeni di istocompatibilità, individuare i processi che inducono tolleranza immunologica, comprendere le interazioni tra sistema immunitario dell'organismo ospite e i meccanismi patogenetici dei microrganismi infettanti, con particolare riguardo ai sistemi di reattività naturale e adattativa coinvolti nel riconoscimento e nella resistenza immunitaria verso l'agente patogeno.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

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 da svolgere e punti critici*

Per quanto concerne gli studi che riguardano il ruolo del sistema immunitario nell'infezione tubercolare e le nuove strategie da applicare nei processi di immunosoppressione e/o immunoregolazione del rigetto dei trapianti, il punto di maggiore vincolo è rappresentato dalla mancanza di uno stabulario presso l'area del CNR di Palermo, dato che il modello sperimentale utilizzato è quello murino.

#### *Collaborazioni 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

***Finalità***

***Obiettivi***

La caratterizzazione e l'impiego di peptidi, capaci di indurre uno stato di tolleranza periferica, possono rappresentare validi presupposti ai fini di un disegno razionale per le terapie nel campo dell'immunologia dei trapianti, basate sull'impiego di peptidi che siano in grado di downregolare l'attività citotossica. 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***

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; individuare i processi che inducono la tolleranza immunologica; approfondire le conoscenze circa i meccanismi immunologici coinvolti nel conferimento di una risposta immune protettiva nei confronti del Mycobacterium tuberculosis.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
577	219	13	590

importi in migliaia di euro



## Malattie tropicali

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Applicazione delle nuove conoscenze in immunologia e infettivologia
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biologia cellulare (IBC)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Monterotondo Scalo (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Pietro Liberti

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.
Anna Lisa Basso	III	Livia Pica	II
Alfredo Festucci	III	Filomena Sarracino	VII
Pietro Liberti	I	Cristiana Valle	III

### *Tem*

#### *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 (oxamnichina 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 in corso*

Abbiamo ottenuto il clonaggio molecolare di alcune proteine-chiave di Schistosoma e stiamo procedendo alla loro espressione: una solfotrasferasi del parassita che è l' enzima essenziale per l' attività dell' oxamnichina; alcuni dei polipeptidi che fanno parte dei canali del calcio di schistosoma (presunto target del praziquantel); una proteina stadio-specifica che potrebbe avere un ruolo essenziale nei primi stadi dell' infezione dell' ospite definitivo.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Un potenziale punto critico può essere la mancata espressione su scala preparativa delle proteine di nostro interesse, dovuta -ad esempio- alla tossicità dei prodotti. Ciò renderebbe necessario il ricorso a tecniche alternative (ad esempio sistemi cell-free). Ugualmente critico è il processo di cristallizzazione delle proteine, la cui difficoltà è, per la natura stessa del processo, imprevedibile.

#### *Collaborazioni 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



***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***

Sulla base dei risultati sinora ottenuti e lasciando un ragionevole margine a difficoltà impreviste, ci si aspetta di produrre nel giro di un anno sia una quantità di solfotrasferasi sufficiente per l'analisi cristallografica, sia una quantità di subunità dei canali del calcio sufficiente per la produzione di anticorpi. Lo stesso intervallo di tempo dovrebbe permettere l'espressione della proteina stadio-specifica, nonostante le maggiori difficoltà sinora incontrate.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
773	213	54	827

importi in migliaia di euro



## **Sviluppo e meccanismo d'azione di analoghi nucleotidici e nucleosidici come composti antiproliferativi e antivirali : nuovi composti e nuovi bersagli per la terapia**

### *Descrizione generale*

**Progetto:** Applicazione delle nuove conoscenze in immunologia e infettivologia  
**Tipologia di ricerca:** Progetti di sviluppo competenze  
**Istituto esecutore:** Istituto di genetica molecolare (IGM)  
**Sede svolgimento attività:** Pavia (PV)  
**Dip. di prevista afferenza:** Medicina  
**Responsabile indicato:** Silvio Spadari

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

### *Elenco dei partecipanti*

Cristina Bagarotti	liv. VII	Ercole Labo	liv. IV	Silvio Spadari	liv. I
Anna Agata Bianchi	VIII	Gloria Lombardi	V	Mario Spairani	VII
Paolo Capella	VII	Giovanni Maga	III	Daniela Tavarne	VII
Federico Focher	II	Cecilia Montana Villamizar	IX		
Maria Fede Gallo Balma	V	Noy Guido Pedrali	II		

### *Tem*

#### *Tematiche di ricerca*

1) Purificazione e/o clonazione e caratterizzazione di enzimi cellulari e virali della replicazione degli acidi nucleici. 2) Saggi di attività in vitro e in vivo e tecniche highthroughput per l'identificazione di nuove molecole farmacologicamente attive. 3) Sviluppo pre-clinico di molecole antivirali/antiproliferative: target validation, lead optimisation, identificazione del meccanismo d'azione, valutazione della tossicità assoluta e relativa, determinazione dell'indice di selettività.

#### *Stato dell'arte*

Tra le emergenze sanitarie figurano malattie infettive come malaria, AIDS ed epatite virale. Inoltre, l'incidenza delle malattie tumorali sulla mortalità nei paesi industrializzati è in aumento. A fronte di ciò, appare evidente la limitatezza degli attuali strumenti diagnostici/terapeutici. Di qui la necessità di comprendere la patogenesi a livello molecolare e di sviluppare nuove strategie per il controllo farmacologico delle malattie. La presente proposta si sviluppa entro queste linee.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Attualmente sono in corso i seguenti progetti: - Caratterizzazione di nuove DNA polimerasi umane: loro ruolo funzionale nel mantenimento della stabilità dell'informazione genetica -Ideaione e caratterizzazione biochimica di analoghi nucleosidici, non-nucleosidici e nucleotidici con attività antiproliferativa e antivirale (virus HIV, HCV, CMV, HSV). - Meccanismi di attivazione di analoghi nucleosidici. - Meccanismi di resistenza farmacologica della trascrittasi inversa di HIV.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Punti critici: purificazione dei complessi replicativi, sia quantitativamente che qualitativamente, per l'analisi MS; ricostituzione in vitro di sistemi complessi utilizzando proteine purificate; clonazione e purificazione delle proteine ricombinanti in batteri e/o cellule eucariotiche;

#### *Collaborazioni e committenti*

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- Policlinico San Matteo- Pavia

**Finalità**

**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 nuove strategie per il controllo delle infezioni sostenute dai virus HIV, HCV, CMV, HSV e per la chemioterapia antitumorale. Competenze: i) chimica dei nucleotidi e nucleosidi ii) enzimologia del DNA iii) farmacologia molecolare iv) virologia molecolare.

**Risultati attesi nell'anno**

Attività 1): Caratterizzazione dei complessi multienzimatici coinvolti nella replicazione e nella riparazione del DNA : ruolo delle DNA polimerasi umane lambda e teta (mesi 0 - 36). Studio di enzimi del metabolismo dei nucleosidi, umani e virali (herpesvirus) e di enzimi e proteine della replicazione dei virus HIV e HCV (mesi 0 - 36). Attività 2 -3): Screening di molecole di sintesi con saggi in vitro (mesi 0-36). Caratterizzazione del meccanismo di azione di molecole attive (mesi 12-36).

**Potenziale impiego**

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

**Risorse Commessa 2005**

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.250	648	20	1.270

importi in migliaia di euro





## Verso una tassonomia Clinica Molecolare

### *Descrizione obiettivi generali*

Realizzare lo sviluppo sperimentale e clinico della nuova tassonomia molecolare in patologia umana: modelli animali, determinanti genici e/o molecolari; vettori per terapia genica e impiego di cellule staminali mesenchimali.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
12	0	88	146

### *Istituti esecutori*

Bioimmagini e Fisiologia Molecolari  
Biologia Cellulare  
Fisiologia Clinica  
Genetica Molecolare  
Neurobiologia e Medicina Molecolare  
Neurogenetica e Neurofarmacologia  
Neuroscienze  
Scienze Neurologiche  
Tecnologie Biomediche  
Trapianti d'organo e l'Immunocitologia

### *Sintesi dei risultati attesi*

(da revisionare a cura dei comitati ordinatori)

Produzione, analisi, crioconservazione, distribuzione di ceppi mutanti di patologie a diversa eziologia. Modelli animali, d'organo, cellulari e subcellulari in vivo/ex-vivo per lo studio di meccanismi molecolari di patologie neurodegenerative, cardiovascolari, oncologiche ed ematologiche. Relazione tra riparazione dei difetti del DNA e trascrizione in malattie ereditarie e con instabilità genomica. Nuovi determinanti e/o markers genici e molecolari come predittori diagnostici e prognostici di malattia e di risposta ai trattamenti. Costrutti amplificabili per la replicazione autonoma e l'espressione di proteine. Screening genomico di malattie poligeniche. Nuovi approcci alla terapia genica e con cellule staminali autologhe.

### *Risorse complessive del triennio*

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	18,61	5,25	0,59	19,20
2006	18,19	5,14	0,59	18,78
2007	17,69	5,50	0,59	18,28

importi in milioni di euro



## 'Cromosomi artificiali per terapia genica. Studi sulla replicazione del DNA in cellule umane ; controllo del ciclo cellulare e della proliferazione.'

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di genetica molecolare (IGM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pavia (PV)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Silvano Riva

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 10 di cui Ricercatori: 6**

### *Elenco dei partecipanti*

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

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

1) Costruzione di 'cassette' replicative; 2) Costruzione di vettori di espressione amplificabili; 3) Introduzione dei vettori amplificabili 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.

#### *Stato dell'arte*

I cromosomi artificiali, cioè molecole di DNA capaci di replicazione autonoma una volta introdotte in cellule umane, sono considerati un possibile strumento di terapia genica. Inoltre essi sono potenziali vettori 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).

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Isolamento e caratterizzazione di origini di replicazione del DNA umano; studio dei meccanismi di controllo in relazione alla regolazione del ciclo cellulare e della proliferazione in cellule normali e patologiche. Meccanismi, fattori proteici e strutture subnucleari che presiedono il controllo spazio-temporale della replicazione del DNA durante il ciclo cellulare ed in risposta a stress indotti da agenti fisici (radiazione, temperatura) e farmacologici (chemioterapici).

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

1) Verifica della capacità replicativa, della stabilità genetica e della corretta segregazione mitotica dei costrutti. 2) Verifica della specificità e attività (in immunofluorescenza e immunoprecipitazione) di anticorpi in fase di produzione.

#### *Collaborazioni 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



***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.

***Risultati attesi nell' anno***

Risultati attesi: 1) costrutti amplificabili per replicazione autonoma e espressione di proteine in cellule umane; validazione dei prodotti. 2) Messa a punto di un saggio di analisi delle fabbriche replicative mediante immunofluorescenza indiretta per lo screening di sostanze antitumorali. Sviluppo temporale: almeno biennale

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
804	111	28	832

importi in migliaia di euro



## EMMA - Sviluppo internazionale Campus Monterotondo

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biologia cellulare (IBC)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Monterotondo Scalo (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Glauco Tocchini Valentini

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Arsenio Armagno	VI	Elisabetta Colini	III	Nicoletta Rossi	III
Mario Bazzucchi	VI	Silvia Mandillo	III	Daniela Scarabino	III
Patrizia Calandra	III	Daniela Marazziti	III	Ferdinando Scavizzi	III
Roberto Cimarelli	VII	Rafaele Matteoni	II	Michela Zamboni	III
Giuseppe Di Franco	VII	Marcello Raspa	III		
Massimo Di Livio	V	Aline Rauch	III		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Identificazione di geni mutanti importanti dal punto di vista biomedico e produzione dei corrispondenti ceppi mutanti. Sviluppo di adeguati strumenti informatici e banche dati. Importazione di ceppi mutanti ottenuti in altre Istituzioni scientifiche. Espansione e conservazione dei ceppi mutanti e distribuzione alla comunità scientifica internazionale. Attività di formazione e trasmissione delle conoscenze per creare un'ampia base di ricercatori e tecnici esperti.

#### *Stato dell'arte*

La commessa sinquadra 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 scientifiche Europee (CNRS, MRC, Karolinska Inst., Gulbenkian Inst., GSF, EMBL-EBI) ed il supporto dei Programmi Quadro UE.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Produzione, analisi fenotipica, importazione, derivazione ed allevamento sterile (SPF), crioconservazione, controllo sanitario e distribuzione alla comunità scientifica nazionale ed internazionale di ceppi di topo mutanti modelli di patologie genetiche e multifattoriali umane e relative banche dati.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Costante rafforzamento ed approfondimento delle collaborazioni ed interazioni con le maggiori Istituzioni Scientifiche Europee partecipanti alla rete EMMA (CNRS, MRC, Karolinska Inst., Gulbenkian Inst., GSF, EMBL-EBI) e con le altre Istituzioni Internazionali presenti nel Campus di Monterotondo (EMBL, ICGB, The Jackson Laboratory, University of California at Davis-MMRC). Critica per il successo di EMMA e' la disponibilita' del residuo di 6 milioni di Euro che, come deciso dal Board Internazionale di EMMA, verra' utilizzato a partire dal 2006 per l'installazione del nuovo centro di analisi clinica e fenotipica dei mutanti di topo prodotti e distribuiti da EMMA. Inoltre la presenza della Outstation EMBL di Monterotondo, che opera nel settore della genetica del topo con un impegno annuo di ca. 5 milioni di Euro, e' un indispensabile fattore di successo.



***Collaborazioni e committenti***

Coordinamento della rete EMMA parte di IBC con la collaborazione 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 le Istituzioni Internazionali presenti nel Campus di Monterotondo (EMBL, ICGEB, The Jackson Laboratory, University of California at Davis-MMRC).

***Finalità***

***Obiettivi***

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.

***Risultati attesi nell'anno***

La rete EMMA prevede la produzione, analisi, crioconservazione e distribuzione di ca. 200 nuovi ceppi mutanti /anno che costituiranno 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, infiammazione, fibrosi cistica, sindromi dermatologiche, difetti dello sviluppo embrionale, deficienze enzimatiche e metaboliche, malattie del rene.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
5.487	2.385	128	5.615

importi in migliaia di euro



## **Genomica Funzionale: modelli murini per lo studio di geni responsabili di malattie del sistema immune dell'osso.**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di tecnologie biomediche (ITB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Anna Villa

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Alberto Albertini	DIRE	Giovanni Difronzo	II	Angelo Rossi Mori	II
Louise Benazzi	III	Maria Elena Ferioli	II	Enrico Rosti	VI
Ida Biunno	III	Annalisa Frattini	III	Ermanna Rovida	III
Diana Boraschi	I	Francesco Gambirasio	VII	Maria Grazia Sacco	III
Gian Carlo Caramenti	VIII	John Timothy Hatton	VI	Lucia Susani	VI
Silvana Carmarino	VI	Maria Cristina Magli	III	Mariagiovanna Torti	VI
Biancamaria Carulli	V	Pietro Luigi Mauri	III	Sara Vesely	III
Monica Cattaneo	III	Luciano Milanese	III	Paolo Maria Vezzoni	III
Clarissa Consolandi	III	Massimo Musicco	III	Anna Villa	II
Leite Maria Lea Correa	III	Antonio Musio	III	Luigi Zecca	II
Igea D'agnano	III	Alfredo Nicolosi	I	Ileana Zucchi	III
Gianluca De Bellis	III	Roberto Revoltella	I		
Michela Di Carlo	VI	Alberto Ribolla	VIII		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

L'attività da svolgere riguarderà l'analisi dell'espressione genica in vari sistemi che includono lo sviluppo embrionale nel topo, la patogenesi del carcinoma mammario, la differenziazione delle cellule ematopoietiche, le immunodeficienze e l'osteopetrosi, il controllo della replicazione cellulare.

#### *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 in corso*

1) Studio di geni importanti nella Stabilità Genomica. 2) Genetica dell'osteopetrosi umana. 3) Inibizione della crescita tumorale in animali transgenici 4) Studi sul differenziamento e la trasformazione tumorale della ghiandola mammaria. 5) Applicazioni mediche delle cellule staminali. 6) Genetica delle immunodeficienze primitive. 7) Differenziazione del sistema ematopoietico 8) Meccanismi della risposta immune 8) Genetica dello sviluppo degli arti

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Si tratta di progetti relativamente ambiziosi per i quali numerose competenze sono già in possesso dei ricercatori proponenti. Tuttavia il rapido evolversi delle tecnologie richiederà l'acquisizione di energie nuove legate alla capacità di assumere giovani motivati e già relativamente esperti.



***Collaborazioni 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.

***Finalità***

***Obiettivi***

1) Ruolo dei geni coinvolti nella segregazione cromosomica 2) Mutazioni responsabili delle immunodeficienze umane, dell'osteopetrosi e dello sviluppo degli arti. 3) Meccanismi patogenetici e terapie innovative del carcinoma mammario 4) Differenziazione di cellule staminali ematopoietiche e loro utilizzo in modelli animali di malattie umane. 5) Ruolo di citochine nella risposta immune Competenze: biologia molecolare e cellulare, animali transgenici, espressione genica, cellule staminali

***Risultati attesi nell'anno***

Numerosi sono i risultati attesi. Tra questi: individuazione di geni responsabili di osteopetrosi, immunodeficienze, trasformazione neoplastica, sviluppo embrionario, differenziazione delle cellule ematopoietiche. Tutte le ricerche sono di ampio respiro e proseguiranno almeno per tre anni.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
1.392	144	21	1.413

importi in migliaia di euro



## Genomica e proteomica clinica funzionale

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti di sviluppo competenze
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare (IBFM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Cecilia Gelfi

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 4 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.
Clara Castoldi	VII	Marilena Ripamonti	V
Angelo Colombini	IV	Giacomo Manfredi	VII
Cecilia Gelfi	III		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Lo studio di espressione proteica differenziale 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. Ricerca in database e verifica dei risultati tramite analisi dei trascritti e saggi di biochimica classica.

#### *Stato dell'arte*

La commessa integra le linee presenti con quelle di chimica delle proteine e scienze separative. Il tema centrale è lo studio molecolare del muscolo sia in condizioni fisiologiche che patologiche. Il gruppo è leader a livello nazionale ed internazionale per gli studi proteomici sul muscolo scheletrico e nelle tecnologie separative differenziali che costituiscono il cuore della proteomica clinica. Tali competenze si integrano con gli studi PET nei tumori e nelle malattie neurodegenerative.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Costruzione di data base di riferimento di proteine espresse nel muscolo e nella fibra e studi differenziali. Gli studi differenziali sono condotti con tecnologia DIGE (differential in gel electrophoresis) e la commessa si può avvalere di un laboratorio e competenze uniche nel panorama nazionale CNR. Essi riguardano l'invecchiamento del muscolo scheletrico, le miopatie mitocondriali, da deficit di disferlina e la FHS dystrophy. Tutti gli studi sono condotti su campioni umani.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

I progetti sono realizzabili e porteranno a risultati con ricadute in termine di nuovi targets e nuove metodologie. Il punto critico sono le risorse umane. La commessa richiede un team ad alta specializzazione che è presente nelle vesti di dottorandi e borsisti già formati sotto la direzione del responsabile di commessa, ma si rende urgente l'istituzione di almeno due contratti per giovane ricercatore e di un tecnico per la spettrometria per assicurare continuità a questa linea strategica.

#### *Collaborazioni e committenti*

Cattedra di Fisiologia Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche di Milano. Dipartimento di Fisiologia dell'Università di Pavia. Dipartimento di Farmacologia, Facoltà di Farmacia di Milano. Ospedale Gemelli, Università Cattolica, Roma. CRIBI, Università di Padova. Dipartimento di Reumatologia Imperial College of London (GB). Telethon Institute.



***Finalità***

***Obiettivi***

L'identificazione dei determinanti molecolari legati alla perdita di forza nell'invecchiamento, la definizione delle alterazioni in pazienti miopatici e FSHD, lo studio dei processi neurodegenerativi del muscolo scheletrico in pazienti SLA e SM, lo studio differenziale di tessuto tumorale umano e correlazione con i dati PET. Verranno sfruttate le competenze maturate nei campi delle scienze separative e della biochimica classica, della fisiologia del muscolo e dell'imaging molecolare.

***Risultati attesi nell'anno***

Database di riferimento per il muscolo scheletrico e la fibra muscolare. Pattern proteici differenziali correlati alla specifica patologia in esame. Definizione di targets molecolari per il follow up. Questi risultati sono previsti nel triennio 2004-2007.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
331	77	45	376

importi in migliaia di euro



## Genomica funzionale

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti di sviluppo competenze
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di scienze neurologiche (ISN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Catania (CT)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Sebastiano Cavallaro

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.
Sebastiano Cavallaro	I	Maria Patrizia D'angelo	VII
Alfia Corsino	VII	Francesco Marino	VII
Maria Dagata Velia	III		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Le attività del presente programma comprendono lo sviluppo e l'applicazione di tecnologie d'avanguardia per lo screening genomico al fine di identificare e monitorare simultaneamente le variazioni del genoma umano che predispongono o causano malattie a carattere poligenico, ovvero le più rilevanti e diffuse patologie umane.

#### *Stato dell'arte*

A Catania esiste una singolare concentrazione di competenze pluridisciplinari sia universitarie che industriali (ad esempio STMicronics e Wyeth Lederle) nel campo della microelettronica, delle nanotecnologie, e delle biotecnologie collegate alla medicina. All'interno di questa realtà, il Centro di Genomica Funzionale dell'ISN- CNR svolge il ruolo di collante interattivo tra la microelettronica da un lato e le biotecnologie applicate alla clinica dall'altra.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

L'attività del Centro di Genomica Funzionale dell'ISN copre non solo l'utilizzo ma anche lo sviluppo di biotecnologie d'avanguardia nel campo della genomica. In collaborazione alla STMicronics e l'Istituto per la Microelettronica e Microsistemi del CNR, questo Centro partecipa allo sviluppo di biosensori integrati su silicio e di software per l'analisi genomica ad uso clinico, diagnostico e terapeutico.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Nonostante l'esperienza maturata nel campo dei DNA-microarray, i punti di maggiore criticità nella ricerca sono rappresentati dalla capacità di marcare e ibridare acidi nucleici sui DNA-microarray in maniera coerente ottenendo risultati riproducibili. Un rapporto tecnico di fattibilità verrà eseguito laddove saranno sviluppate nuove tecnologie (immobilizzazione di DNA; trasduzione optoelettrica dell'ibridazione).

#### *Collaborazioni e committenti*

Blanchette Rockefeller Neuroscience Institute, USA; Brain Research Institute, UCLA, USA Johns Hopkins University, USA; National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institute of Health, USA; SISSA, Trieste; STMicronics, Catania



***Finalità***

***Obiettivi***

L'obiettivo del presente programma è rappresentato dallo sviluppo e dall'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 malattie a carattere poligenico.

***Risultati attesi nell'anno***

La durata del progetto è prevista in 3 anni. Le competenze già acquisite nel campo delle tecnologie "state of the art" per la genomica e la post-genomica permetteranno lo screening genomico delle più rilevanti malattie a carattere poligenico. A queste tecnologie si affiancherà lo sviluppo già avviato di biosensori per la determinazione attiva di acidi nucleici e di software per l'analisi di informazioni di natura genomica.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
856	543	51	907

importi in migliaia di euro



## Malattie Genetiche Neurodegenerative

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare (INMM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Donato Civitareale

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Ugo Aloise	IV	Giuliano Elia	III	Pamela Papa	VII
Francesca Berlinguer	VII	Mauro Fabiani	VIII	Mario Pelliccia	IV
Patrizia Caprini	VI	Vincenzo Febbraro Cardello	VIII	Paola Procida	VII
Cinzia Cascioli	VIII	Annamaria Finocchiaro	V	Anna Racalbutto	VI
Michele Casetti	VIII	Isabella Foresi	IV	Patrizia Re	VII
Marco Chiacchiarini	VIII	Silvia Forte	III	Alessandro Ridolfi	IV
Donato Civitareale	III	Marina Frontali	II	Carlo Santolamazza	IV
Alvaro Colacicchi	IV	Letizia Giobbe	III	Emanuela Signori	III
Marisa Colasuonno	VII	Marisa Grassi	VI	Bruno Subania	VII
Luciano Corvo	VI	Antonia Liuzzi	II	Gabriella Trapella	V
Camilla Davoli	II	Luciana Lucertini	IV	Domenico Vaccaro	VII
Patrizia De Cresci	VII	Elide Mantuano	V	Romeo Aldo Vaccaro	VII
Remo Dejana	V	Americo Maresci	IV	Liana Veneziano	III
Rosina Del Soldato	VII	Walter Nonni	V	Rita Vetro	V
Roberto Dominici	V	Antonio Olivieri	VIII		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

test di funzionalità trascrizionale mediante gene reporter in cellule neuronali di sequenze al 5' di CACNA1A - analisi bioinformatica con i programmi Genomatics - SSCP e sequenziamento per ricerca mutazioni in pazienti EA2 e SCA6 - mutagenesi SCA6 (espansioni CAGn di varia entità) del cDNA di CACNA1A e suo trasferimento sotto controllo del promotore PCP2 da iniettare in oociti di topo (Prof. Riess) - Verifica di espressione stabile del transgene in neuroni di topi SCA6

#### *Stato dell' arte*

Gli ioni Ca<sup>2+</sup> costituiscono un sistema di segnalazione neuronale coinvolto in molteplici attività (rilascio di neurotrasmettitori, plasticità, sopravvivenza, trascrizione). Fanno parte del sistema i canali Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti. Tra questi quelli di tipo P/Q sono abbondanti nel cervelletto. La subunità Cav2.1 di questi canali, codificata dal gene CACNA1A, è la parte centrale del canale. Mutazioni della parte codificante del gene danno luogo a 3 malattie tutte con degenerazione cerebellare

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

clonaggio di una sequenza di circa 900 basi al 5'gene CACNA1A con potenziali caratteristiche di promotore -saggio dell'attività trascrizionale della sequenza clonata in vettore con gene reporter - analisi bioinformatica dei fattori di trascrizione coinvolti nella regione in analisi -screening di mutazioni, mediante SSCP, del potenziale promotore e delle regioni codificanti del gene in pazienti affetti da Atassia Episodica di tipo2 (EA2) o Emicrania Familiare Emiplegica (FHM)



*Azioni da svolgere e punti critici*

Obiettivo 1: fattibilità garantita da esperimenti preliminari che individuano le cellule neuronali da utilizzare e da finanziamenti 2005 - Obiettivo 2: fattibilità garantita dalla precedente raccolta del DNA di più di 30 pazienti EA2 e FHM e da finanziamenti 2005 - Obiettivo 3: fattibilità dipendente da finanziamento UE

*Collaborazioni e committenti*

Prof C. Jodice - Dip. Biologia Univ. Tor Vergata, Roma (preparazione cDNA e vettore per topi SCA6 e loro caratterizzazione genetica) - Prof. O. Riess - Dept. Medical Genetics Univ. Tubingen-DE (allevamento e caratterizzazione comportamentale topi SCA6) - Prof Ludger Schöls - Centre of Neurology and Hertie Inst.Clinical Brain Research Tübingen DE (caratterizzazione elettrofisiologica e anatomica topi SCA6) - Prof G. Novelli - Dip. Biopatologia e Bioimmagini- Univ. Tor Vergata, Roma

*Finalità*

*Obiettivi*

1) identificare le regioni regolative che controllano l'espressione dei canali Ca<sup>2+</sup> di tipo P/Q ed i principali fattori di trascrizione coinvolti 2) verificare se mutazioni di queste regioni possano essere alla base di canalopatie con effetti neurodegenerativi sul cervelletto 3) verificare se la mutazione di Cav2.1 (piccola espansione di poliQ) alla base della SCA6 produca neurodegenerazione modificando l'attività del canale o con meccanismo analogo a quello di altre malattie da poliQ

*Risultati attesi nell'anno*

Identificare la regione promotrice del gene CACNA1A ed eventuali regioni adiacenti con attività di enhancer o repressor (primi 6 mesi) - identificare mutazioni delle regioni regolative al 5' del gene in pazienti FHM o EA2 e loro valutazione funzionale (primi 6 mesi) - identificare della struttura delle regioni regolative per via bioinformatica ed autenticare i principali fattori di trascrizione in vitro e in vivo (24 mesi) - allestire e studiare un modello murino di SCA6 (36 mesi)

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.205	53	29	1.233

importi in migliaia di euro



## **Malattie Monogeniche, comuni nella popolazione sarda: genetica molecolare, proteomica, correlazione genotipo-fenotipo. Clinica e Terapia.**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia (INN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Selargius su Planu (CA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Laura Crisponi

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Laura Crisponi	III	Angela Loi	V	Nazario Olla	V
Manila Deiana	VI	Mario Lovicu	V	Giuseppe Pilia	I
Valeria Faa'	III	Alessandra Meloni	VI	Gabriella Sole	III
Caterina Flore	V	Anna Lisa Nucaro	III	Manuela Uda	III

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Le attività si articoleranno in diverse fasi per ciascuna linea di ricerca: APECED: Studi d'interazione proteina-proteina, proteina-DNA. Espressione in vivo e immunoblotting. ANEMIA MICROCITICA: Analisi di linkage estesa a tutto il genoma. MALATTIA DI WILSON: Valutazione di mutazioni missense in sistemi in vitro. Identificazione di geni modificatori. BPES: Studio funzionale in vivo e in vitro della proteina Foxl2. Creazione e caratterizzazione di modelli murini.

#### *Stato dell'arte*

Nelle seguenti malattie: APECED, BPES e Malattia di Wilson, oggetto della nostra ricerca, i rispettivi geni sono stati clonati e lo spettro mutazionale definito. Con il nostro studio ci proponiamo di chiarire le basi dell'eterogeneità ed il ruolo di questi geni nelle rispettive vie metaboliche. Diverse anemie ereditarie da difetto del metabolismo del ferro sono note. La forma in studio non è legata a geni conosciuti. La nostra ricerca si propone di identificare possibili geni candidati.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

APECED: Studi funzionali sulla proteina AIRE responsabile della poliendocrinopatia autoimmune tipo I. Analisi di linkage in una famiglia con ANEMIA MICROCITICA da difetto del metabolismo del ferro. MALATTIA DI WILSON: Studio della patogenesi di mutazioni missense; Ricerca di geni modificatori responsabili della variabilità fenotipica. BPES: Studio funzionale della proteina FOXL2 e del suo ruolo nello sviluppo dell'occhio e dell'ovaio.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Questi progetti presentano un'elevata fattibilità considerata l'esperienza acquisita nel corso degli ultimi anni nello studio dei geni e delle proteine. Tuttavia verranno usate anche nuove metodiche in sistemi in vitro ed in vivo (animali knockout e transgenici) che dovranno essere messe a punto.

#### *Collaborazioni e committenti*

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: la Dott.ssa Patrizia Amati (Service de Genetique Madicale, Poitiers, Francia) e il Prof. David Schlessinger (National Institute on Aging/ National Institute of Health, Baltimore, USA, Prof. Carlo Cianchetti, Dipartimento di Neuroscienze, Neuropsichiatria infantile, Università degli Studi di Cagliari.



***Finalità***

***Obiettivi***

Identificazione dei determinanti genetici di patologie monogeniche nella popolazione sarda. Studi di espressione genica e proteomica, nell'uomo e nei topi, per la comprensione dei meccanismi patogenetici responsabili di tali malattie. I risultati permetteranno l'esecuzione di diagnosi precoci e lo sviluppo di appropriate terapie. L'attuazione di questi progetti ha previsto la collaborazione di personale qualificato e il supporto di laboratori specializzati.

***Risultati attesi nell'anno***

APECED: Definizione della funzione della proteina AIRE. MALATTIA DI WILSON: Sviluppo di nuovi test genetici per la diagnosi. Identificazione di altri geni coinvolti nella patogenesi della malattia. ANEMIA MICROCITICA: Identificazione del gene coinvolto nell'assorbimento del ferro. BPES: Definizione della funzione e del pattern di espressione della proteina Foxl2. Caratterizzazione del topo Foxl2 KO. Creazione di topi transgenici. Svilupperemo tali ricerche nel corso dei prossimi tre anni.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
494	11	21	516

importi in migliaia di euro



**Malattie genetiche dovute a difetti nella riparazione del DNA che predispongono ai tumori. Analisi genetica funzionale dei fattori importanti per l'integrità del genoma.**

*Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di genetica molecolare (IGM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pavia (PV)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Miria Stefanini

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 10 di cui Ricercatori: 6**

*Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Cristina Bagarotti	VII	Ercole Labo'	IV	Roberta Ricotti	VI
Anna Agata Bianchi	VIII	Gloria Lombardi	V	Anna Scovassi	II
Silvia Bione	III	Chiara Mondello	II	Mario Spairani	VII
Elena Botta	III	Cecilia Montana		Miria Stefanini	I
Paolo Capella	VII	Villamizar	IX	Daniela Tavarne'	VII
Maria Fede Gallo Balma	V	Tiziana Nardo	V		

***Tem***

*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. Studio dell'effetto di inibitori della poli(ADP-ribosilazione) sulla riparazione e sull'apoptosi. Identificazione di varianti alleliche in regioni genomiche contenenti geni candidati per patologie del sistema riproduttivo femminile.

*Stato dell'arte*

I sistemi deputati al controllo e al mantenimento dell'integrità del genoma sono fondamentali per la salute dell'uomo. Hanno infatti un notevole impatto sulla carcinogenesi, sull'invecchiamento e sullo sviluppo fisico e mentale e svolgono un ruolo determinante nella comparsa di malattie ereditarie.

***Azioni***

*Attività in corso*

1) Caratterizzazione di pazienti con difetti in funzioni coinvolte sia nella riparazione del DNA che nella trascrizione. 3) Studio dell'espressione genica in cellule trasformate e dell'amplificazione in cellule telomerasi-deficienti. 4) Associazione delle poli(ADP-ribosio)polimerasi con altre proteine; espressione dell'oncogene c-myc e apoptosi. 5) Basi genetiche della Premature Ovarian Failure e delle disfunzioni ovariche legate al cromosoma X.

*Azioni da svolgere e punti critici*

Nel laboratorio esistono tutte le competenze necessarie per lo svolgimento dei vari aspetti su cui è articolato questo studio. Tuttavia una maggior disponibilità di risorse finanziarie per l'up-dating tecnologico (difficili da reperire da fonti esterne) in termini sia di strumentazione che di relative competenze permetterebbe un conseguimento più rapido dei risultati e, di conseguenza, maggiore incisività e competitività dell'attività nella ricerca sia di base che applicata.



*Collaborazioni 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.

*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. Lo svolgimento della ricerca richiede competenze di biologia molecolare e cellulare, genetica molecolare, citogenetica, biochimica, statistica e bioinformatica.

*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 e sui fattori coinvolti nell'attivazione dell'apoptosi. Saranno inoltre chiarite le basi genetiche e i meccanismi molecolari della fertilità femminile. Queste ricerche usufruiscono di finanziamenti esterni e il loro sviluppo temporale è quello descritto in dettaglio nei relativi progetti.

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
984	282	27	1.011

importi in migliaia di euro



## Modelli animali per lo studio del sistema nervoso

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neuroscienze (IN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Alberto Oliverio

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 12 di cui Ricercatori: 7**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Mario Battaglia	IV	Siro Luvisetto	III	Roberta Populin	V
Vincenzo Cestari	III	Anna Moles	III	Anne Marie Teule	II
Francesca Romana Damato	II	Lorenzo Nucita	IV		
Rosanna Gorini	II	Flaminia Pavone	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 caratterizzazione dei pattern di sviluppo psicomotorio, 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, e di disturbi del comportamento nella fase infantile e adolescenziale sottolinea l'importanza degli studi sulle basi genetiche e ambientali delle neuro- e psico-patologie. 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 in corso*

Le ricerche vertono prevalentemente su quattro linee: 1. Studi sul ruolo di strutture corticali, del sistema limbico e dei gangli della base sui processi di apprendimento e memoria. 2. Studi dei meccanismi fisiopatologici e trattamenti terapeutici in modelli animali di dolore. 3. Effetti dell'ambiente sulla risposta comportamentale durante lo sviluppo. 4. Modelli animali di malattie neurodegenerative.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Per poter sviluppare la commessa in modo adeguato e produttivo è necessario intervenire con urgenza su: a) il numero estremamente ridotto di ricercatori, b) l'età media elevata dei ricercatori, c) la difficoltà a trattenere per mancanza di fondi i giovani ricercatori, d) la dipendenza dell'attività di ricerca esclusivamente da finanziamenti esterni, e) il trasferimento di sede non programmato in funzione dell'attività di ricerca in atto, f) l'attrezzatura obsoleta.

#### *Collaborazioni e committenti*

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



***Finalità***

***Obiettivi***

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.

***Risultati attesi nell'anno***

L'uso di modelli murini consentirà l'approfondimento della conoscenza dei meccanismi di base dell'attività del sistema nervoso centrale e la messa a punto di trattamenti farmacologici per la terapia di malattie neurodegenerative.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
962	324	35	998

importi in migliaia di euro



## Patogenesi delle malattie degenerative muscolo-scheletriche ed HLA correlate

### *Descrizione generale*

**Progetto:** Verso una tassonomia Clinica Molecolare  
**Tipologia di ricerca:** Progetti a carattere strategico  
**Istituto esecutore:** Istituto per i trapianti d'organo e immunocitologia (ITOI)  
**Sede svolgimento attività:** Bologna (BO)  
**Dip. di prevista afferenza:** Medicina  
**Responsabile indicato:** Giovanna Lattanzi

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 9 di cui Ricercatori: 4**

### **Elenco dei partecipanti**

Nunziatina Cherubini	liv. VII	Daniela Piancatelli	liv. III	Stefano Squarzony	liv. III
Giovanna Lattanzi	III	Iole Robuffo	III	Giuseppe Tufano	V
Gabriella Liberatore	V	Marisa Rufini	IV	Aurelio Valmori	V
Giuseppina Ozzella	III	Patrizia Sabatelli	V	Nicoletta Zini	III

### ***Tem***

#### *Tematiche di ricerca*

A)Analisi al TEM di mitocondri, reticolo sarcoplasmatico e nucleo prima e dopo trattamento in vitro con ciclosporina A B)Valutazione di modificazioni della cromatina indotte da farmaci; studio dell'interazione con proteine implicate nel rimodellamento C)Metodologia per analisi al TEM di cellule coltivate su AI; identificazione di PI3K, PLC e PKC mediante immunomarcatura D)Tipizzazione 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. B)Mutazioni di proteine dell'involucro nucleare, causano distrofie muscolari, lipodistrofie e progerie. C)Materiali bioassorbibili possono veicolare condrociti. 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 la valutazione di assetti HLA predisponenti a patologie

### ***Azioni***

#### *Attività in corso*

A)Alterazioni mitocondriali, ECM e apoptosi in muscolo UCMD. Ripristino dell'istotipo in topi Col6 -/- con ciclosporina A. B)Difetti cromatinici e interazione di lamina A/C ed emerina con complessi trascrizionali nelle laminopatie. C)Veicoli a base di acido ialuronico per condrociti nei difetti cartilaginei e proliferazione cellulare in osteoblasti da OA e da RA. D)Tipizzazione HLA (classe I e II) e studio di polimorfismi genici in patologie immunologiche e in popolazioni

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Anticorpi diretti contro epitopi chiave delle singole proteine richiederanno costi addizionali. Il raggiungimento degli obiettivi sarà funzione dell'erogazione dei finanziamenti attesi. Necessità di fondi per manutenzione strumenti. Reintegro del numero di Ricercatori in organico all'ITOI di Bologna con l'assunzione di almeno tre ricercatori per compensare il personale uscito dall'Istituto. Sarà necessario utilizzare ricercatori a contratto per l'utilizzo di tecniche di analisi proteomica.

#### *Collaborazioni e committenti*

A)+C) Prof P Bonaldo, Uni. di PD Dr L Merlini; 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 D)Prog CNR-CNRST Italia-



Marocco 2004-05 Lab Immunogenetik, Univ. di Monaco, Germania International Histocompatibility Workshop ASL Roma C Ospedale S. Eugenio Centro Reg. Immunoematol. ASL (AQ) Clin. Ped. Osp. S Salvatore, (AQ)

***Finalità***

***Obiettivi***

A)Valutazione del recupero di difetti strutturali in colture di mioblasti dopo somministrazione del farmaco B)Valutazione in microscopia di interazioni tra pre-lamina A, lamina A/C o emerina con eterocromatina, analisi proteomica su frazioni subnucleari C)Differenziamento condrogenico di cellule coltivate su acido ialuronico (AI) per la riparazione cartilaginea D)Definizione di frequenze geniche-aplotipiche in popolazioni selezionate, e di associazioni geniche in patologie

***Risultati attesi nell'anno***

A)Applicazione del trattamento con ciclosporina A e verifica del recupero istologico e funzionale. B)Definizione dei meccanismi di associazione tra lamina A, emerina e domini cromatinici e dell'interazione lamine con fattori di trascrizione. C)Uso di AI come veicolo di cellule nella cura di difetti della cartilagine articolare; ruolo del metabolismo fosfolipidico nelle OA e RA. D)Database per il settore trapianti e HLA-malattie. Trasferimento al SSN prevenzione, diagnosi e terapia

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
710	134	24	735

importi in migliaia di euro



## Tassonomia clinica molecolare

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Verso una tassonomia Clinica Molecolare
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di fisiologia clinica (IFC)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Flavio Coceani

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 48 di cui Ricercatori: 18**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Roberto Accinni	II	Monica Evangelista	VII	Debora Petroni	III
Mariagrazia Andreassi	III	Daniele Ferri	VI	Letizia Pitto	III
Lucia Antonelli	VI	Fabio Ficelli	VIII	Michela Poli	III
Sergio Antongiovanni	IV	Cristina Fiori	VI	Concetta Prontera	III
Silvana Balzan	III	Roberto Fiorio	V	Giacomo Puccini	VII
Daniela Banti	VIII	Chiara Franceschi	VIII	Ginevra Quaratesi Dachiardi	V
Marina Barsotti	VI	Antonella Gadducci	V	Giuseppe Rainaldi	II
Riccardo Bartalini	VI	Alvaro Galli	III	Ivana Ricci	VIII
Giuseppina Basta	III	Amalia Gastaldelli	III	Massimo Rocca	VII
Debora Battaglia	VI	Alberto Genova	III	Daniela Romboli	VI
Pascale Brigitte Befy	III	Pier Giovanni Gervasi	II	Manuela Rovini	VI
Marco Bensi	VII	Daniela Giannessi	II	Laura Sabatino	III
Sandro Bensi	VII	Roberto Giordano	IV	Piero Salvadori	II
Roberta Bertolini	VI	Daniela Grossi	V	Maria Scarlattini	IV
Francesco Bonaguidi	VI	Giorgio Iervasi	II	Silvana Simi	II
Antonio Bottoni	III	Claudia Kusmic	III	Marcella Simili	II
Emanuela Campani	VIII	Silvia Lenzi	II	Dario Solombrino	VII
Jonica Campolo	III	Vincenzo Longo	III	Oreste Sorace	V
Maria Annunziata Carluccio	III	Marilena Macri	VI	Elisabetta Spagnolo	VIII
Maria Rosa Chiesa	III	Maristella Maltinti	VI	Simona Storti	III
Caterina Cinti	III	Lidia Manca	IV	Maria Chiara Taddei	VIII
Demetrio Ciociaro	V	Laura Mariani	III	Marco Torre	III
Lorenzo Citti	II	Antonio Masoni	IV	Berto Torri	VI
Maria Giovanna Colombo	III	Laura Mazza	VIII	Stefano Turchi	VI
Elvira Costantino	II	Arturo Mazzaccaro	VI	Simona Vittorini	III
Maria Renata Del Carratore	V	Luca Menichetti	III	Samira Volpi	VIII
Gustavo Del Lupo	III	Alberto Mercatanti	VIII	Monica Maria Zoppe'	III
Silvia Del Ry	III	Antonella Mercuri	III	Giancarlo Zucchelli	I
Cinzia Carla Dellanoce	VI	Alessandro Navari	VI		
Elisabetta Donnini	VI	Silvia Pardini	VIII		
Mariela Estenoz	IV	Marina Parolini	VIII		
Gianna Lisa Eufrate	VIII	Massimo Pellegrini	III		

## **Temi**

### *Tematiche di ricerca*

(contenuti da inserire)

### *Stato dell'arte*

(contenuti da inserire)

## **Azioni**

### *Attività in corso*

(contenuti da inserire)

### *Azioni da svolgere e punti critici*



(contenuti da inserire)

*Collaborazioni e committenti*

(contenuti da inserire)

*Finalità*

*Obiettivi*

(contenuti da inserire)

*Risultati attesi nell'anno*

(contenuti da inserire)

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
5.284	1.200	183	5.467

importi in migliaia di euro



## Terapia genica e scompenso cardiaco

### *Descrizione generale*

**Progetto:** Verso una tassonomia Clinica Molecolare  
**Tipologia di ricerca:** Progetti di sviluppo competenze  
**Istituto esecutore:** Istituto di fisiologia clinica (IFC)  
**Sede svolgimento attività:** Pisa(PI)  
**Dip. di prevista afferenza:** Medicina  
**Responsabile indicato:** Fabio Recchia

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 0 di cui Ricercatori: 0**

### *Elenco dei partecipanti*

#### ***Temi***

*Tematiche di ricerca*  
(contenuti da inserire)

*Stato dell'arte*  
(contenuti da inserire)

#### ***Azioni***

*Attività in corso*  
(contenuti da inserire)

*Azioni da svolgere e punti critici*  
(contenuti da inserire)

*Collaborazioni e committenti*  
(contenuti da inserire)

#### ***Finalità***

*Obiettivi*  
(contenuti da inserire)

*Risultati attesi nell'anno*  
(contenuti da inserire)

*Potenziale impiego*  
(campo da compilare a cura dell'istituto)

- processi produttivi
- per risposte a bisogni individuali e collettivi

### *Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
100	0	0	100

importi in migliaia di euro



## Innovazione-integrazione tecnologica in medicina

### *Descrizione obiettivi generali*

Sviluppare e validare tecnologie ICT per la medicina e i relativi standard, i nuovi materiali e dispositivi per la sensoristica e la sostituzione di tessuti ed organi, inclusa la modellistica matematica relativa.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
19	1	86	136

### *Istituti esecutori*

Bioimmagini e Fisiologia Molecolari  
Fisiologia Clinica  
Genetica Molecolare  
Ingegneria Biomedica  
Neurobiologia e Medicina Molecolare  
Neurogenetica e Neurofarmacologia  
Neuroscienze  
Scienze Neurologiche  
Tecnologie Biomediche  
Biostrutture e Bioimmagini  
Applicazioni del Calcolo 'Mauro Picone'  
Scienza e Tecnologia dei Materiali Ceramici  
Analisi dei Sistemi ed Informatica 'Antonio Ruberti'

### *Sintesi dei risultati attesi*

(da revisionare a cura dei comitati ordinatori)

Messa a punto di tecnologie informatiche per diagnostica integrata, gestione, archiviazione e trasmissione di immagini in TCx, PET-TC, MRI, CT-MRI, spettrofluorometria. Progettazione di biomateriali, protesi e dispositivi per diagnosi e terapia. Sviluppo di modelli matematici di sistemi biologici e per la simulazione del trattamento delle malattie. Valutazione preclinica di nuove entità chimiche e costruzione di scaffolds porosi con procedure nanotecnologiche. Sviluppo di radiofarmaci per malattie neurodegenerative, tumorali, metaboliche e cardiovascolari. Controllo di qualità in radioterapia.

### *Risorse complessive del triennio*

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	16,44	4,76	2,21	18,65
2006	16,07	4,65	2,21	18,28
2007	15,63	4,97	2,21	17,84

importi in milioni di euro



## **Sviluppi metodologici in citometria e applicazioni alla sperimentazione biomedica; in vitro imaging**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di genetica molecolare (IGM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pavia (PV)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Giovanni Bottioli

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

### *Elenco dei partecipanti*

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

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Correlazioni tra autofluorescenza e caratteristiche istologiche/biochimiche di tessuto, definizione di algoritmi per diagnostica; strumentazione di applicazione clinica. -Sistemi di eccitazione compatti, a basso consumo energetico per citometria; prototipo di microscopio a fluorescenza portatile con dispositivo di cattura e conta assoluta di cellule. -Analisi di espressione e localizzazione intracellulare di p21CDKN1A, interazioni con altre proteine dell'apparato replicativo/riparativo.

#### *Stato dell'arte*

Spettroscopia e imaging multispettrale di autofluorescenza alla base del monitoraggio real-time non invasivo di caratteristiche morfofunzionali di organi e tessuti. - Citometria a flusso come tecnica elettiva per studi di proliferazione e morte cellulare; sviluppo di metodi e strumenti per microscopia e citometria avanzate. - Meccanismi di controllo del ciclo cellulare come fondamento per definire le modalità di risposta cellulare a condizioni di rischio per la stabilità genomica.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Definizione intraoperatoria real-time dei margini di tumori cerebrali; monitoraggio dello stato metabolico e del grado di steatosi di fegato nelle fasi di trapianto. - Nuove sorgenti di eccitazione per CF; sonde fluorescenti a nanocristalli di semiconduttori; cattura e conta automatizzata di cellule rare. - Ricerche sui checkpoints del ciclo cellulare per definire l'intervento di proteine regolatrici del ciclo in processi importanti per il mantenimento della stabilità genomica.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Necessità di casistiche ampie nel caso di sperimentazione clinica sull'uomo; standardizzazione delle procedure nel caso della sperimentazione su animali (trapianto di fegato). Sono in corso di studio l'utilizzo di fibroblasti umani p21-null, e di cellule umane trasfettate con un vettore per l'espressione di una proteina p21-GFP.

#### *Collaborazioni e committenti*

Collaborazioni con istituti in grado di fornire il necessario supporto tecnologico-strumentale (Dip. Elettronica per l'Automazione, UniBS) e con ospedali (Neurochirurgia, Parma; Chirurgia Generale, PD). Laboratorio citometria Ist. Mario Negri. Milano; Anatomia Pat. Ospedale S. Raffaele. (MI);



Clinica Medica 'Sez Oncologia' IRCCS S.Matteo. PV; Centro Citometria Univ. Urbino; Ditta FRAEN (MI). Max Delbruck Center for Molecular Medicine, Università di Berlino (Dr. M.C. Cardoso).

***Finalità***

***Obiettivi***

Parametri di autofluorescenza per diagnostica; algoritmi per ottimizzazione della diagnosi; strumentazione per diagnosi non invasiva real-time. - Diodi LED ad alta efficienza come sorgenti di eccitazione in citometria, impiego di nuove sonde fluorescenti (Quantum Dots). 'Cell-handling' basato su movimentazione immunomagnetica. - Attività di proteine dei checkpoints nella risposta cellulare a danno genotossico. Espressione di una fusione p21-Green Fluorescent Protein.

***Risultati attesi nell'anno***

Discriminazione tessuto normale/tumorale, monitoraggio stato metabolico per ottimizzazione conservazione organo per trapianto. Realizzazione di prototipi nel triennio. - Moduli di eccitazione per microscopia per trasformazione in fluorescenza di microscopi convenzionali. Sistemi 'mini-array' di pozzetti per cattura e conta di elementi rari. - Ruolo di p21CDKN1A nel processo di riparazione del DNA: reclutamento di p21 ai siti di riparo del DNA; interazioni di p21 con PCNA e altre proteine.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
644	0	23	667

importi in migliaia di euro



## **Bioceramici e compositi bio-ibridi intelligenti per la rigenerazione e l'ingegneria dei tessuti**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di scienza e tecnologia dei materiali ceramici (ISTEC)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Faenza (RA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Sistemi di Produzione
<b>Responsabile indicato:</b>	Anna Tampieri

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 5 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Gian Nicola Babini	I	Adriano Krajewski	II	Marisa Sieni	IV
Pier Luigi Buldini	II	Elena Landi	III	Anna Tampieri	III
Giancarlo Celotti	II	Francesco Montaleone	VII	Silvano Tarlazzi	IV
Daniele Dalle Fabbriche	V	Andreana Piancastelli	V	Roberto Valmori	IV
Giovanna Grementieri	VIII	Fiorella Savelli	VIII		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Bioprotesi realizzate mediante compositi bioibridi cresciuti su polimeri insemiati di cellule differenzianti. Tecniche innovative per lo sviluppo di bioceramici porosi come sostituti ossei. Uso di processi nanotecnologici per la trasformazione di sistemi naturali come cellulose, chitine in materiali bioattivi replicanti la struttura gerarchica dell'osso.

#### *Stato dell'arte*

Le attività della macrolinea sono potenziate da un forte network di collaborazioni internazionali che in parte sono concretizzate nel progetto europeo AUTOBONE 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 in corso*

Sintesi e caratterizzazione di apatiti biomimetiche drogate mediante reazioni a umido. Realizzazione di bioceramici porosi. Sintesi e caratterizzazione di compositi bioibridi su Collagene ed Alginati mediante reazioni di "self assembling in condizioni fisiologiche. Studi di polarizzazione e bioattivazione di apatiti per applicazioni in vivo. Realizzazione di bioceramici e compositi come dispensatori di farmaci.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Incremento delle risorse in termini di: -attrezzature è indispensabile potenziare le apparecchiature e prevedere l'acquisto di apparecchiature di alto costo come microscopio TEM allo scopo di mantenere la capacità di attrazione e di autofinanziamento.

#### *Collaborazioni 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 LEMI, Bordeaux-Francia; Univ. Bologna Dip. Chimica 'Ciamician` ; Politecnico di Torino - DISPEA; Clinica Ortopedica Ospedale Odense di Copenaghen, DK, Fin-Ceramica Faenza Srl; Menarini Farmaceutici, Firenze



***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. Le competenze da utilizzare sono Chimiche, fisiche, ingegneristiche, scienza dei materiali e biochimiche.

***Risultati attesi nell'anno***

1) Messa a punto di nuovi scaffold porosi per l'ingegneria dei tessuti il rilascio di farmaci, 2) Bioprotesi realizzate mediante compositi bioibridi cresciuti su polimeri, 3) Realizzazione di prototipi "custom made", 4) processi nanotecnologici per la trasformazione di sistemi naturali cellulosici in impianti bio-ceramici.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
554	130	20	574

importi in migliaia di euro



## CNR Modelling-On-Line

### *Descrizione generale*

**Progetto:** Innovazione-integrazione tecnologica in medicina  
**Tipologia di ricerca:** Progetti di sviluppo competenze  
**Istituto esecutore:** Istituto di analisi dei sistemi ed informatica 'Antonio Ruberti' (IASI)  
**Sede svolgimento attività:** Roma (RM)  
**Dip. di prevista afferenza:** ICT  
**Responsabile indicato:** Andrea De Gaetano

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 0 di cui Ricercatori: 0**

### *Elenco dei partecipanti*

Maurizio Angelotti	liv. V	Andrea De Gaetano	liv. I	Cristina Petrosillo	liv. VII
Bruna Brancone	IV	Gabriele Federico	IV	Gianni Pujia	IX
Carmelo Caruso	IV	Giuseppina Fioravanti	IV	Nicla Renzi	V
Fabrizio Casavecchia	III	Anna Maria Innocenzi	VII	Adele Roina	III
Adalinda Colluccini	VIII	Bruno Martino	V	Nanda Santangeli	V
Barbara D'alessandri	VI	Sergio Medici	IV	Giuseppe Totaro	IV
Angela Maria D'ambrogio	IV	Roberto Muzi	V		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Identificare il server su cui domiciliare il servizio; redigere pagine Web di accoglienza ed indirizzamento verso le tecniche di analisi opportune; realizzare l'interfaccia per l'upload di file-dati sul server; realizzare il parser per la specificazione del modello; realizzare il software che distribuisce il carico computazionale sui computer disponibili e che poi trasmette risultati e grafici all'utente. Nessuna di queste realizzazioni pone particolari problemi tecnici.

#### *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 un mercato per una offerta di soluzioni di agevole utilizzo e garantite da parte di un soggetto istituzionale prestigioso, quale il CNR.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Modellizzazione, simulazione e stima sono attività quotidiana in diversi Istituti CNR che applicano questi metodi a problemi biomedici. Ricercatori diversi oggi scelgono non solo tecniche diverse, ma anche piattaforme software e pacchetti di analisi differenti. Ad una notevole ricchezza di approcci corrisponde quindi una certa dispersione di energie e risorse. Molti ricercatori CNR, per contro, non utilizzano questi metodi per mancanza di supporto metodologico.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Gli algoritmi necessari allo sviluppo del progetto sono già disponibili presso IASI ed altri Istituti CNR della Matematica Applicata e dell'Ingegneria. La disponibilità di analisti, statistici matematici e programmatori, eventualmente acquisibili a tempo determinato, è indispensabile alla redazione del codice. Dipendendo dal successo dell'iniziativa il cluster di elaboratori necessario per evadere le richieste di analisi dall'utenza potrà essere espanso in rete geografica.



***Collaborazioni e committenti***

Le collaborazioni esterne all'Ente saranno volte alla pubblicizzazione e alla diffusione dell'utilizzo del sistema da parte di utenti istituzionali: European Society for Mathematical and Theoretical Biology; Society for Industrial and Applied Mathematics; Società Italiana di Matematica Applicata e Industriale; Consorzio Interuniversitario per la Matematica Applicata alla Biologia e all'Ambiente; Confindustria; Unione Italiana delle Camere di Commercio, Industria, Artigianato e Agricoltura.

***Finalità***

***Obiettivi***

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.

***Risultati attesi nell'anno***

Entro sei mesi: demo articolata con funzionalità di base e identificazione dei gruppi CNR che collaboreranno per le varie componenti. Entro 18 mesi: sistema funzionante con tutte le componenti standard e la documentazione (pronto per l'uso routinario da parte dei ricercatori CNR). Prosecuzione: si deciderà se estendere il sistema verso l'esterno dell'Ente ed in che modo farlo. E' verosimile che ad una fase di sviluppo istituzionale segua uno spin-off per la gestione commerciale del prodotto.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
305	0	2	306

importi in migliaia di euro



## **Drug design, drug delivery e valutazione preclinica di nuove entità chimiche.**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia (INN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Selargius su Planu (CA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Luca Pani

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.
Caterina Flore	V
Luca Pani	I

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Valutare in modo generale almeno 5000 entità chimiche. Identificare e valutare specificamente almeno una ventina di molecole attive sui parametri biochimici di riferimento (es. affinità recettoriali, trasduzione del segnale, etc) e sulla farmacologia comportamentale classica (es. attività antipsicotica, latent inhibition o analgesia, potenziale d'abuso etc.). Migliorare la loro biodisponibilità, ridurre i dosaggi minimi efficaci, aumentarne i tempi di emivita e di tollerabilità nei roditori.

#### *Stato dell'arte*

Negli ultimi anni diverse evidenze sperimentali fanno ritenere che un approccio basato su piattaforme tecnologiche e integrazione delle competenze (dalla sintesi chimica ai modelli animali più informativi) possa innovare lo sviluppo di nuovi farmaci. In particolare nell'area del Sistema Nervoso Centrale appare particolarmente promettente, anche per gli sbocchi di ricerca applicata, la scoperta di nuovi antipsicotici e nuovi analgesici.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Negli ultimi anni abbiamo valutato migliaia di composti. Tra questi abbiamo già identificato delle strutture chimiche innovative nel campo degli antipsicotici e degli analgesici. Tali composti possiedono le proprietà desiderate nei test sperimentali e sono state protette con dei brevetti internazionali. Stiamo anche affinando la chimica e studiandone la veicolazione farmaceutica.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Lo sviluppo di nuovi farmaci è un procedimento lungo, difficile e costoso. Solo una molecola su mille può completare l'iter preclinico, ma lo stato attuale delle nostre conoscenze che ha già portato ad alcuni brevetti internazionali consente di essere più ottimisti. Tuttavia sarà critico l'aggiornamento su nuovi bersagli molecolari specifici, e dovrà essere assicurata una attenta valutazione dei sistemi di rilascio e somministrazione controllata.

#### *Collaborazioni e committenti*

Tutte le collaborazioni come già è avvenuto in passato dovranno essere cercate preferenzialmente all'interno di Istituti CNR sia tra quelli afferenti al Dipartimento di Medicina che al Dipartimento di Progettazione Molecolare. Vanno rafforzate le attuali collaborazioni con i chimici di sintesi e quelli analitici, vanno completate le competenze di proteomica e metabolomica e l'analisi informatica dei modelli animali. Una forte collaborazione va perseguita con l'AIFA e con gli IRCSS.



***Finalità***

***Obiettivi***

Dobbiamo aumentare la nostra capacità di modellizzazione e di selezione dei composti derivati da quelli lead. Non riteniamo che questo implichi, necessariamente, solo una robotica avanzata quanto piuttosto una maggiore integrazione delle conoscenze. In questo senso le competenze da utilizzare sono quelle della chimica preparativa, della proteomica, della gene expression e dei modelli animali informativi

***Risultati attesi nell'anno***

Redigere un completo report di sviluppo preclinico, parte biochimica e in vitro entro il 2005, parte comportamentale e aggiunte nella parte formulativa entro il 2006 per almeno un composto in almeno una delle due aree strategiche (antipsicotici o analgesici). Coordinare le restanti prove tossicologiche e la farmacologia generale su le altre specie animali che non vengono svolte presso la nostra struttura per giungere entro il 2007 ad una proposta di sviluppo clinico di fase I.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
169	61	4	173

importi in migliaia di euro



## **Imaging Morfo-funzionale Integrato delle Patologie del Distretto Toraco-addominale e Sviluppo di Sistemi Integrati di Gestione e Trasmissione di Dati**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biostrutture e bioimmagini (IBB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Napoli (NA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Progettazione Molecolare
<b>Responsabile indicato:</b>	Marco Salvatore

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Bruno Alfano	I	Massimo Imbriaco	III	Marcello Mancini	II
Gennaro Angrisano	VIII	Carmela Imparato	VII	Paola Pugliese	VI
Alberto De Rosa	III	Raffaele Liuzzi	III	Maurizio Romano	III
Giuseppina De Rosa	VII	Mario Magliulo	III	Cesare Sirignano	III
Walter Del Vecchio	III	Pier Paolo Mainenti	III	Ernesto Soscia	III

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

utilizzo integrato 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

#### *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

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

ha due bracci di attività che riguardano da un lato la diagnostica integrata delle patologie dei distretti suindicati, dall'altro lo sviluppo e l'impegno di procedure avanzate di gestione, archiviazione e trasmissione delle immagini diagnostiche sia in ambito locale sia tra sedi distanti.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

(contenuti da inserire)

#### *Collaborazioni e committenti*

creazione di una rete integrata di gestione e trasmissione di immagini diagnostiche nell'ambito della struttura ospedaliera universitaria convenzionata con IBB, in collegamento con altri grandi strutture ospedaliere della regione Campania



***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***

Sviluppo temporale: distribuzione armonica del programma di lavoro nel triennio, con articolazione biennale del programma telemedicina e triennale dei programmi di caratterizzazione oncologica

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
723	11	27	750

importi in migliaia di euro



## Imaging e analisi di segnali e sistemi

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di ingegneria biomedica (ISIB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Milano (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Paolo Ravazzani

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 12 di cui Ricercatori: 5**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Giovanni Bertocchi	VI	Andrea Combani	II	Stefano Secchi	III
Paolo Bison	III	Ferdinando Grandori	I	Claudio Sossai	III
Alessandra Rosalba Brazzale	III	Nicole Mancy	V	Karl Thomaseth	I
Claudio Cavaggion	IV	Susanna Masiero	VI	Francesca Tonin	VI
Gaetano Chemello	III	Rosanna Meneghetti	IV	Gaetano Trainito	II
Lorenzo Finesso	III	Franca Pagotto	IV	Silvia Zoletto	III

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

L'attività da svolgere riguarda, da un lato, lo sviluppo di applicazioni nuove della teoria della modellazione; ad esempio, termografia non invasiva ad alta risoluzione, controllori di hard disk a high performance, con relativa implementazione degli algoritmi. L'altro lato, assolutamente fondamentale è lo sviluppo teorico di nuovi strumenti di modellazione, senza i quali le suddette applicazioni non sarebbero possibili.

#### *Stato dell'arte*

La modellazione consente un range di applicazioni enormemente vasto. Lo stesso modello tipo Hidden Markov si può applicare al problema di protein folding e alla termografia non invasiva; la stessa tecnica si può applicare per i filtri ad iperfrequenza per le comunicazioni satellitari, le aritmie e il metabolismo. L'enorme sviluppo della potenza di calcolo consente la validazione di modelli complessi per il calcolo strutturale e statistico impensabili fino a pochi anni fa.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Le ricerche in corso riguardano l'analisi di immagini termografiche con fattorizzazione positiva di matrici; la modellazione di fenomeni socioeconomici; metodi per il ragionamento con informazione incerta e vaga; filtraggio e analisi di segnali elettrofisiologici; modellazione di processi metabolici, valutazione dell'esposizione a sostanze tossiche e radiazioni non ionizzanti; modellazione della distribuzione di contaminanti nel suolo; valutazione e ottimizzazione dell'ergonomicità di prodotti.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Lo sviluppo teorico e pratico di nuove metodologie per l'analisi di immagini, segnali e sistemi, pur nascendo da esigenze in specifici settori di ricerca, permette generalmente l'applicazione degli strumenti sviluppati in svariati settori socioeconomici con impegno relativamente piccolo di risorse. Un'adeguata disponibilità di tali risorse è comunque prerequisito indispensabile per il trasferimento del know how nei settori applicativi di specifico interesse del Dipartimento Medicina.

#### *Collaborazioni e committenti*

La collaborazione con altri progetti di ricerca nazionali ed internazionali è un obiettivo naturale nell'ambito dello sviluppo e trasferimento di metodologie matematiche innovative. In particolare, è prevista la continuazione di collaborazioni già attive con attuali Istituti CNR quali IITC, IASI,



etc., con enti di ricerca e università nazionali (Univ. Padova, ISS) e stranieri: INRIA (F), SZTAKI (H), EAWAG (CH), Vienna Technical University (A), Univ. Athens, (USA), Ben Gurion Univ. (Israele)

***Finalità***

***Obiettivi***

La linea risponde a esigenze di sviluppo di metodologie matematico- statistiche di interesse in settori multidisciplinari. Le competenze coprono un ampio spettro: rappresentazione, approssimazione, ottimizzazione, simulazione, identificazione; in partic. competenze teoriche su Hidden Markov M., M. statistici, Logica, Fuzzy sets, Sistemi dinamici deterministici stocastici, tecniche di fattorizzazione di matrici, filtraggio/analisi di segnali, statistica, sistemi a stati finiti/distribuiti

***Risultati attesi nell'anno***

2005: algoritmi e SW per immagini termografiche; pattern recognition di forme d'onda, inferenza statistica con modelli parametrici. Tali strumenti saranno impiegati in applicaz. su materiali e prodotti industriali, ecotossicologia, fisiologia umana/animale. 2006-7: applicaz. di metodi di apprendimento della conoscenza-approccio connessioneista e analisi di accuratezza e precisione di strumenti di misura; SW per identificazione di Hidden Markov M, M. Bayesiani- metodi MarkovChain MonteCarlo

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
1.103	325	87	1.190

importi in migliaia di euro



## **Imaging funzionale del sistema nervoso**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di scienze neurologiche (ISN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Piano Lago di Mangone (CS)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Francesco Fera

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.
Benedetto Bruno	V
Francesco Fera	III
Olivier Gallo	VI
Giuseppe Nicoletti	III

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

I pazienti sono sottoposti a screening neuropsicologico e successivamente a RM funzionale con test di Stroop, di memoria episodica, di integrazione visuo-motoria e di working memory. Le acquisizioni sono completate con tecnica convenzionale, di tipo volumetrico, per lo studio di parametri quantitativi. La successiva classificazione in base al genotipo identificherà le differenze di attività corticale tra i gruppi.

#### *Stato dell'arte*

L'Istituto è dotato di apparecchiatura RM ad alto campo, con la quale è possibile effettuare uno screening neuroradiologico e di imaging funzionale in pazienti con malattie del sistema nervoso. Tale possibilità si colloca in modo importante nel contesto socio-regionale, alla luce della elevata prevalenza di malattie ereditarie del sistema nervoso nel mezzogiorno d'Italia e si integra perfettamente con l'esperienza di screening genetico maturata nel corso degli anni nell'Istituto stesso.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

È in corso uno studio funzionale che riguarda la valutazione delle performances cognitive nella malattia di Parkinson e l'influenza della terapia con levodopa sul pattern di attività corticale in situazioni di breve o prolungata privazione del farmaco. Un altro studio esplora invece, in pazienti con sclerosi multipla, le correlazioni tra funzioni corticali (sensitivo-motorie, memoria) misure di RM quantitativa (atrofia) e polimorfismo del gene per BDNF, un marker di plasticità neuronale.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Allo stato attuale l'Istituto dispone dei mezzi e delle unità di personale necessarie per condurre studi di imaging funzionale. La prosecuzione degli studi stessi richiederà un potenziamento delle risorse tecnologiche con l'acquisizione di apparecchiatura RM ad altissimo campo (3.0 Tesla), che garantisce un enorme miglioramento dell'efficienza di acquisizione a vantaggio dell'inquadramento clinico-funzionale dei pazienti.

#### *Collaborazioni e committenti*

Il Laboratorio di Neuroimmagini collabora attivamente con il "Clinical Brain Disorders Branch" ed il "Laboratory of Functional and Molecular Imaging" del NIH, Bethesda e con l'Università di Pittsburgh per supporto scientifico, scambio ed analisi incrociata di dati, attività di consulenza su progetti di ricerca.



***Finalità***

***Obiettivi***

L'obiettivo del progetto è di valutare con RM Funzionale la modulazione dopaminergica della risposta neuronale associata alle funzioni frontali in pazienti parkinsoniani ed inoltre di valutare le differenze nella attività cerebrale legate al polimorfismo del gene per BDNF nella sclerosi multipla. L'apparecchiatura RM dell'Istituto consente applicazioni avanzate (BOLD, spettroscopia) gestite da personale con competenze di imaging funzionale e programmazione di softwares comportamentali.

***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 morfometrici che definiscano specifici markers di malattia. I modelli di studio farmacologici sono inoltre di supporto per una scelta terapeutica appropriata. Le tecniche di imaging funzionale consentono lo sviluppo di nuove competenze e la possibilità di brevettare nuovi paradigmi sperimentali con registrazione automatica delle risposte.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
459	210	1.537	1.996

importi in migliaia di euro



## Imaging molecolare: b+ traccianti

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare (IBFM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Mario Matarrese

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 4 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.
Maurizio Carenzi	VI
Assunta Carpinelli	III
Clara Castoldi	VII
Fiorella Descalzi	II
Mario Matarrese	II

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Radiosintesi di VC701 (PBR),<sup>[11C]</sup>MP4A,(acetilcolinesterasi), ligandi del sistema dopaminergico D2/D3. - Produzione di In-110, Cu-60, Cu-61, Cu-64 e radiosintesi di di Cu-ATSM (Ipossia) e di 110-In-Octreotato (tumori neuroendocrini). - Angiogenesi: Sintesi e marcatura di [<sup>18F</sup>]NGR-peptide.- Recettori sigma2: Radiosintesi di F-167 ligando con alta affinità recettoriale per i sigma2. - Terapia Genica: Messa a punto della sintesi e marcatura di [<sup>18F</sup>]FHPG. - Ipossia: Sintesi di [<sup>18F</sup>]Faza.

#### *Stato dell'arte*

La neurochimica è orientata allo sviluppo di traccianti applicabili per lo studio delle patologie neurodegenerative e dei principali sistemi di neurotrasmissione. In oncologia la ricerca attuale è volta alla sintesi di peptidi e piccole molecole marcabili con radioisotopi "non-convenzionali" emettitori di positroni tra cui In-110, Cu-64, Cu-60 e Cu-61 per applicarli nella marcatura di specifici radiofarmaci per lo studio dei tumori neuroendocrini, dell'ipossia ed alla terapia radiometabolica.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Sintesi e caratterizzazione chimica dei precursori freddi da marcare con gli idonei radioisotopi (C-11 e F-18), la sintesi degli standard analitici, con particolare riferimento al peptide NGR ed alle molecole per lo studio dell'ipossia: Faza e ATSM. Inoltre è in corso la progettazione del target per la produzione di Cu-60, Cu-61, Cu-64, In-110 e sua installazione su un ciclotrone per usi biomedici e la progettazione dei moduli per la purificazione e sintesi dei traccianti marcati.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

L'individuazione delle molecole biologicamente attive, la sintesi, purificazione di standard e precursori che saranno marcati con gli emettitori di positroni e la messa a punto delle condizioni sperimentali di marcatura rappresentano i punti critici fondamentali del progetto di ricerca della radiochimica. Nel corso dell'esecuzione del progetto verranno individuate di volta in volta e per ciascuna molecola e radiotracciante le procedure ottimali che consentano di ottenere i risultati prefissati.

#### *Collaborazioni 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.

***Finalità***

***Obiettivi***

Lo sviluppo di metodologie di marcatura richiede l'uso di nuove tecnologie (moduli di sintesi, target per la produzione di radioisotopi, automazione delle procedure di sintesi ecc), e l'attivazione di collaborazioni scientifiche con le Università italiane. Occorrerà caratterizzare il binding delle molecole che saranno individuate per la marcatura e sintetizzare e caratterizzare opportuni "prosthetic groups" da marcare con F-18, da utilizzare come intermedi nella radiosintesi dei traccianti.

***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***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
380	107	21	401

importi in migliaia di euro



## Messa a punto di Metodiche Diagnostiche innovative di Imaging Quantitativo, Controlli di Qualità e Sicurezza, Ottimizzazione di Piani di Trattamento

### Descrizione generale

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biostrutture e bioimmagini (IBB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Napoli (NA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Progettazione Molecolare
<b>Responsabile indicato:</b>	Bruno Alfano

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 7 di cui Ricercatori: 5**

### Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Bruno Alfano	I	Carmela Imparato	VII	Paola Pugliese	VI
Gennaro Angrisano	VIII	Michele Larobina	III	Giorgio Punzo	III
Laura Cella	III	Raffaele Liuzzi	III	Mario Quarantelli	III
Alberto De Rosa	III	Anna Prinster	III	Anna Antonia Russo	II

### Temi

#### Tematiche di ricerca

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).

#### 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.

### Azioni

#### Attività in corso

Il gruppo è stato coordinatore fino al 2004 di un progetto del VPQ della UE ("PVEOut") nel cui ambito è stato sviluppato un software per estrarre informazioni corrette dalle indagini funzionali (PET e SPET) e produrre immagini "quantitative" delle funzioni studiate. E' in corso un progetto finanziato dal MIUR che prevede l'esportazione delle metodiche sviluppate nel corso del progetto PVEOut alla nuova tecnologia PET-TC. E' in continua evoluzione il software di segmentazione cerebrale.

#### Azioni da svolgere e punti critici

Il punto a maggiore criticità è quello legato allo sfruttamento industriale dei fantocci in quanto è legato sia all'estensione internazionale del brevetto sia a situazioni di mercato.

#### Collaborazioni 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.



**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.

**Risultati attesi nell'anno**

diffusione dell'utilizzo del software sviluppato per la correzione del volume parziale negli studi a bassa risoluzione - sfruttamento industriale dei fantocci sviluppati nell'ambito del progetto UE 'PVEOut' - applicazione della correzione per il volume parziale alla nuova tecnologia PET-CT sfruttando la maggiore accuratezza della coregistrazione ad alta risoluzione TC-RM.

**Potenziale impiego**

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

**Moduli**

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

**Luogo di svolgimento attività:** Roma (RM)

**Risorse Commessa 2005**

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
720	67	23	743

importi in migliaia di euro



## Modelli e Metodi Matematici in Fisiopatologia

### Descrizione generale

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di analisi dei sistemi ed informatica 'Antonio Ruberti' (IASI)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	ICT
<b>Responsabile indicato:</b>	Alessandro Bertuzzi

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

### Elenco dei partecipanti

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

### Temi

#### Tematiche di ricerca

Problemi di modellistica e stima in: sistemi metabolici, con approccio anche stocastico; effetto di substrati energetici sulla dinamica cardiovascolare; regioni di confidenza per parametri di modelli nonlineari; 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; rischio di rigetto di trapianti; distribuzione di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub> nei tessuti di pazienti settici.

#### 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 in corso

Studio di sistemi metabolici rappresentati da equazioni differenziali nonlineari o stocastiche, quali il sistema glucosio-insulina e l'utilizzazione di substrati lipidici; modelli di popolazioni cellulari (corde tumorali) che tengono conto della diffusione dell'ossigeno e del moto dei liquidi extracellulari; modelli della distribuzione, eliminazione e azione tossica di agenti xenobiotici; metodi per l'analisi dell'esposizione ambientale a radiazioni non ionizzanti.

#### Azioni da svolgere e punti critici

Un'adeguata disponibilità di risorse, comprendenti l'acquisizione di nuovo personale, è un prerequisito per una completa realizzazione degli obiettivi e per un trasferimento efficace ai settori applicativi di interesse.

#### Collaborazioni e committenti

Karl-Franzens University, Graz (Abt. Math); Dep. BioStatistics, University of Kobenhavn; Lilly Services S.A., Belgium; Biomatematica, Univ. Urbino; Dip. Matematica 'U. Dini', Univ. Firenze;



Dip. Informatica e Sistemistica, Univ. Roma 'La Sapienza'; Dip. Medicina Interna, Univ. Cattolica Sacro Cuore, Roma; Istituto Europeo di Oncologia, Milano; Istituto Superiore di Sanità, Roma; ISIB-CNR; Dip. Statistica, Univ. Venezia; Dip. Epidemiologia, Univ. Piemonte Orientale.

***Finalità***

***Obiettivi***

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 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 metabolici; algoritmi per la determinazione delle regioni di confidenza in modelli fortemente nonlineari; valutazione dell'influenza dello splitting della dose di un agente antitumorale sull'efficacia del trattamento; validazione di stime di dose di xenobiotici mediante il confronto con altri metodi comunemente impiegati nell'analisi del rischio; stima del rischio di rigetto di trapianti mediante indici immunologici.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
1.071	110	81	1.151

importi in migliaia di euro



## Nuovi radiotraccianti da ciclotrone

### *Descrizione generale*

**Progetto:** Innovazione-integrazione tecnologica in medicina  
**Tipologia di ricerca:** Progetti di sviluppo competenze  
**Istituto esecutore:** Istituto di fisiologia clinica (IFC)  
**Sede svolgimento attività:** Pisa (PI)  
**Dip. di prevista afferenza:** Medicina  
**Responsabile indicato:** Piero Salvadori

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 0 di cui Ricercatori: 0**

### *Elenco dei partecipanti*

### *Temi*

*Tematiche di ricerca*  
(contenuti da inserire)

*Stato dell'arte*  
(contenuti da inserire)

### *Azioni*

*Attività in corso*  
(contenuti da inserire)

*Azioni da svolgere e punti critici*  
(contenuti da inserire)

*Collaborazioni e committenti*  
(contenuti da inserire)

### *Finalità*

*Obiettivi*  
(contenuti da inserire)

*Risultati attesi nell'anno*  
(contenuti da inserire)

*Potenziale impiego*  
(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

### *Risorse Commessa 2005*

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
92	92	0	92

importi in migliaia di euro



## **Strumentazione per diagnostica avanzata e applicazioni cliniche**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di ingegneria biomedica (ISIB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Alessandro Soluri

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 7 di cui Ricercatori: 3**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.
Costantino Campisi	II
Vito Cardaci	IV
Stefania Cavaiola	III
Fabrizio Clemente	III
Alessandro Soluri	III
Biagino Trinti	V

### ***Temi***

#### *Tematiche di ricerca*

Ricerche di nuovi sistemi di imaging avanzato, metodologie e realizzazione di prototipi con nuovi design per applicazioni ad indagini di specifiche patologie (mammella, prostata).

#### *Stato dell'arte*

Collaborazioni con strutture Universitarie (Univ. "La Sapienza" e "Tor Vergata" di Roma, per la sperimentazione clinica su paziente. Collaborazioni con l'Istituto Demokritos (Grecia) per la sperimentazione su piccoli animali di nuovi radiofarmaci. Collaborazione con strutture industriali (Li-tech srl, Sintesi srl, Biomedica, ecc.)

### ***Azioni***

#### *Attività in corso*

Spin-off 'Dispositivi scintigrafici miniaturizzati' (CNR socio al 24%), realizzazione di nuovi dispositivi scintigrafici ad alta risoluzione spaziale.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Finanziamento e risorse adeguate all'importanza del progetto; collaborazioni per la realizzazione di elettronica e meccanica ad alta precisione. La massa spendibile è in gran parte vincolata da obblighi di spesa assunti nell'ambito delle attività previste dai contratti in essere.

#### *Collaborazioni e committenti*

Sintesi srl (Bari); Li-tech srl(Udine); Biomedica(Atene-Grecia); Università "La Sapienza"; Univ. "Tor Vergata"; ENEA- Casaccia (Roma)

### ***Finalità***

#### *Obiettivi*

Studio e realizzazione di prototipi di ricerca utilizzabili in medicina. Competenze in imaging scintigrafico, realizzazione di brevetti trasferiti all'industria.

#### *Risultati attesi nell'anno*

Realizzazione di nuove apparecchiature per lo studio di imaging ad alta risoluzione per piccoli animali; nuove apparecchiature dedicate per imaging di prostata e mammella.



*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
439	48	25	464

importi in migliaia di euro



## Studio dell'interazione tra campi elettromagnetici e cellule del sistema nervoso

### Descrizione generale

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti di sviluppo competenze
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurobiologia e medicina molecolare (INMM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Settimio Grimaldi

Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 0 di cui Ricercatori: 0

### Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Ugo Aloise	IV	Roberto Dominici	V	Antonio Olivieri	VIII
Francesca Berlinguer	VII	Mauro Fabiani	VIII	Pamela Papa	VII
Patrizia Caprini	VI	Vincenzo Febbraro Cardello	VIII	Mario Pelliccia	IV
Cinzia Cascioli	VIII	Annamaria Finocchiaro	V	Paola Procida	VII
Michele Casetti	VIII	Isabella Foresi	IV	Patrizia Re	VII
Marco Chiacchiarini	VIII	Letizia Giobbe	III	Alessandro Ridolfi	IV
Alvaro Colacicchi	IV	Marisa Grassi	VI	Carlo Santolamazza	IV
Marisa Colasuonno	VII	Settimio Grimaldi	III	Bruno Subania	VII
Luciano Corvo	VI	Antonella Lisi	III	Gabriella Trapella	V
Camilla Davoli	II	Antonia Liuzzi	II	Domenico Vaccaro	VII
Patrizia De Cresci	VII	Luciana Lucertini	IV	Romeo Aldo Vaccaro	VII
Remo Dejana	V	Americo Maresci	IV	Rita Vetro	V
Rosina Del Soldato	VII	Walter Nonni	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  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti. Il flusso di  $Ca^{2+}$  attraverso la membrana cellulare, e le conseguenti modificazioni della concentrazione intracellulare di questo ione, svolgono infatti un ruolo chiave nella regolazione di numerose fu

#### 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 epidemiolog

### Azioni

#### Attività in corso

Attualmente sono in corso esperimenti preliminari atti a valutare la fattibilità dell'utilizzo dei campi elettromagnetici alle frequenze di risonanza di ioni come metodo non invasivo ed alternativo all'utilizzo di differenzianti chimici per il differenziamento di cellule umane indifferenziate e per il differenziamento di cellule staminali. Nel caso di cellule indifferenziate sono stati effettuati esperimenti, in collaborazione con il Dipartimento di Medicina Sperimentale e Patologia, su cellule

#### Azioni da svolgere e punti critici

Il punto critico principale risiede nel fatto che non tutte le cellule mostreranno lo stesso comportamento biochimico nei confronti della singola radiazione di risonanza, quindi dovranno essere individuate le linee/ceppi cellulari umani che rispondano allo stimolo fisico. La principale



condizione di fattibilità della ricerca oltre al cofinanziamento ISPEL è dovuta al fatto che le condizioni di risonanza di ciclotrone sono possibili solo in ambienti totalmente schermati sia dal campo magnetico terrestre che dai campi elettromagnetici ambientali; tali condizioni sono quelle che si hanno nella camera amagnetica dell'Istituto di Neurobiologia e Medicina Molecolare in cui si svolgerà il progetto

#### *Collaborazioni e committenti*

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

#### *Finalità*

##### *Obiettivi*

L'esposizione ai campi elettromagnetici avverrà mediante l'impiego di 2 dispositivi entrambi capaci di generare campi elettromagnetici di forma d'onda sinusoidale con ampiezza compresa tra 5 e 1000 mT e frequenza variabile da 10 a 100 Hz. Il primo, realizzato per le esposizioni acute sarà compatibile con gli strumenti di misurazione delle correnti attraverso le membrane cellulari; il secondo sarà realizzato in maniera tale da poter essere posizionato nell'incubatore a CO<sub>2</sub> utilizzato per le colture cellulari. All'interno di tale dispositivo, le cellule saranno trattate cronicamente (da 72 ore ad una settimana) con i campi ELF. Gli esperimenti saranno condotti su diversi modelli cellulari che consentano, tra l'altro, di studiare i diversi tipi di canali del Ca<sup>2+</sup> (granuli cerebellari e neuroni di corteccia cerebrale di ratto, cellule di neuroblastoma umano IMR32, cellule pituitarie di ratto GH3). Le diverse cellule utilizzate saranno coltivate in un incubatore a CO<sub>2</sub> (5%), alla temperatura di 37°C nei rispettivi terreni di coltura arricchiti di penicillina (100 UI/ml), streptomina (100 µg/ml) e siero fetale bovino (10%). Le correnti del Ca<sup>2+</sup> attraverso la membrana cellulare verranno misurate utilizzando la tecnica del patch clamp nelle configurazioni "whole-cell" e "cell-attached". Si utilizzerà a tale scopo un amplificatore Axopatch 200B, connesso ad un PC tramite un'interfaccia analogico-digitale. Per la stimolazione, l'acquisizione e l'analisi dei dati si impiegheranno i software pCLAMP 6.0.3 e TAC. Gli elettrodi saranno preparati con capillari di vetro borosilicato che, una volta riempiti con la soluzione "interna", avranno una resistenza finale di 3-5 MW. Le soluzioni impiegate per gli esperimenti in configurazione "whole-cell" avranno la seguente composizione: soluzione esterna: (in mM) 125 NaCl, 10 BaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, pH 7,3 con NaOH; soluzione interna: (in mM) 110 CsCl, 30 TEA-Cl, 10 EGTA, 2 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, 8 glucosio, 4 ATP, 0,25 cAMP, 4 fosfocreatina, pH 7,3 con CsOH.; soluzione di Tyrode: (in mM)

##### *Risultati attesi nell'anno*

Risultati finali I risultati di questo studio consentiranno di verificare se l'esposizione dei neuroni a campi ELF sia in grado di modificare il flusso di ioni Ca<sup>2+</sup> attraverso la membrana neuronale, modulando le proprietà funzionali e l'espressione dei canali del Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti. In particolare, ci si attende di dimostrare: 1) gli effetti degli ELF sul flusso transmembrana di ioni Ca<sup>2+</sup>; 2) le proprietà funzionali del canale (conduttanza, probabilità di apertura, tempo medio di apertura e di chiusura del canale) che sono influenzate dagli ELF; 3) l'eventuale specificità degli effetti osservati sui vari sottotipi di canali del Ca<sup>2+</sup> voltaggio-dipendenti presenti nei neuroni; 4) l'influenza degli ELF sull'espressione dei canali sulla membrana cellulare, in relazione alla proliferazione ed al differenziamento neuronale; 5) quali caratteristiche del campo (frequenza ed intensità) siano in grado di determinare effetti biologici significativi sulle diverse popolazioni neuronali studiate. Dai risultati di queste ricerche potranno emergere importanti informazioni circa le caratteristiche dei campi elettromagnetici che possono indurre danno biologico nei neuroni e, quindi, indicazioni operative utilizzabili a tutela della salute pubblica.



*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
682	20	0	682

importi in migliaia di euro



## **Sviluppo ed applicazione di tecnologie innovative nell'ambito della proteomica, metabolomica, genomica, sistemi informatici, microarray e nanotecnologie.**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti di sviluppo competenze
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di tecnologie biomediche (ITB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Gianluca De Bellis

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 10 di cui Ricercatori: 6**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Alberto Albertini	DIRE	Giovanni Difronzo	II	Angelo Rossi Mori	II
Louise Benazzi	III	Maria Elena Ferioli	II	Enrico Rosti	VI
Ida Biunno	III	Annalisa Frattini	III	Ermanna Rovida	III
Diana Boraschi	I	Francesco Gambirasio	VII	Maria Grazia Sacco	III
Gian Carlo Caramenti	VIII	John Timothy Hatton	VI	Lucia Susani	VI
Silviana Carmarino	VI	Maria Cristina Magli	III	Mariagiovanna Torti	VI
Biancamaria Carulli	V	Pietro Luigi Mauri	III	Sara Vesely	III
Monica Cattaneo	III	Luciano Milanese	III	Paolo Maria Vezzoni	III
Clarissa Consolandi	III	Massimo Musicco	III	Anna Villa	II
Leite Maria Lea Correa	III	Antonio Musio	III	Luigi Zecca	II
Igea D'agnano	III	Alfredo Nicolosi	I	Ileana Zucchi	III
Gianluca De Bellis	III	Roberto Revoltella	I		
Michela Di Carlo	VI	Alberto Ribolla	VIII		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Prosecuzione attività in corso (sviluppo metodologie innovative e loro applicazioni in ambito biomedico)

#### *Stato dell'arte*

La ricerca scientifica avanzata in campo biomedico richiede tecnologie innovative che permettano aumento di risoluzione, di sensibilità e forniscano maggiori informazioni in tempi sempre più brevi. Inoltre, l'aumento delle informazioni sperimentali richiede complesse procedure di elaborazione e gestione computerizzata. E' quindi molto importante, per effettuare studi originali ed importanti, stare al passo con lo sviluppo tecnologico ed, anzi, sviluppare appositamente sistemi innovativi.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Progetti in corso FIRB Nanotecnologie Biochip FIRB Nanotecnologie Micran CEE Oliv-Track Progetto Kedrion CEE Oriel Progetto Indena

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Punti critici Le infrastrutture analitiche sono di primissimo livello ma dimensionate per piccoli gruppi di ricerca e progetti di portata relativamente ridotta. Il riconoscimento di questi laboratori come "large scale facility" di genomica e proteomica con gli opportuni investimenti in termini di dotazione ordinaria e di personale strutturato, permetterebbe di sostenere il salto di qualità verso la realizzazione di un centro di genomica e proteomica di livello nazionale e internazionale

#### *Collaborazioni e committenti*

IRCSS Università (sia nazionali che internazionali) Altri enti di ricerca (sia nazionali che internazionali) Imprese



***Finalità***

***Obiettivi***

L'obiettivo principale di questa macrolinea sarà quello di ottenere confronti ed integrazioni tra le diverse tecnologie innovative disponibili nell'ambito della genomica, proteomica e della elaborazione computerizzata dei dati, applicate a sistemi biologici e in particolare a studi di genomica funzionale. Nel contempo verranno sviluppate procedure e protocolli per effettuare lo scale-down analitico, così da poter trasferire il know-how acquisito a situazioni più complesse

***Risultati attesi nell'anno***

Il risultato principale di questa macrolinea sarà quello di ottenere confronti ed integrazioni tra le diverse tecnologie innovative disponibili nell'ambito della genomica, proteomica e della elaborazione computerizzata dei dati, applicate a sistemi biologici. Nel contempo verranno sviluppate procedure e protocolli per effettuare lo scale-down analitico, così da poter trasferire il know-how acquisito a situazioni di maggiore complessità.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>

importi in migliaia di euro



## **Tecniche innovative di imaging neuronale in vivo ed in vitro**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neuroscienze (IN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Gian Michele Ratto

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Giovanni Bottaro	VI	Luciano Domenici	II	Claudio Palla	IV
Yuri Bozzi	III	Lucia Galli	II	Gian Michele Ratto	III
Matteo Caleo	III	Maria Lenzi	IV	Barbara Roncolini	VII
Giulio Cesare Cappagli	IV	Marcello Morelli	IV	Carmela Trimarchi	V
Maria Cristina Cenni	III	Danila Moriconi	VIII		
Mario Costa	III	Carlo Orsini	IV		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

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). Sviluppo di software per la ricostruzione tridimensionale dei campioni permettendo la correzione di artefatti dovuti al movimento dell'organo mantenuto in vivo. Studio di dinamica molecolare mediante sonde fluorescenti e misure di recupero dal fotospegnimento e della autocorrelazione della fluorescenza.

#### *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.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

a) Messa a punto del microscopio a 2-fotoni e applicazione allo studio della stabilità strutturale della corteccia cerebrale dopo manipolazione farmacologica della matrice extracellulare b) Generazione di sonde fluorescenti per lo studio della localizzazione e mobilità della chinasi ERK. c) Sviluppo ed utilizzo di tecniche di microscopia per lo studio della dinamica molecolare. Applicazioni allo studio della replicazione, crescita e differenziamento cellulare e della plasticità sinaptica.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Parte della strumentazione è già disponibile. Il laser infrarosso è stato acquisito dal Laboratorio di Neurobiologia della Scuola Normale Superiore, nell'ambito della collaborazione tra SNS e CNR. Sono necessarie risorse aggiuntive per la strumentazione accessoria e per l'acquisizione di una seconda unità confocale. Il personale dedicato al progetto è al limite della sufficienza e sarebbe auspicabile incrementarlo con opportuni contratti.



***Collaborazioni e committenti***

Possono avvenire a due livelli. Inizialmente le collaborazioni sono possibili, ed in parte già in atto, tra diversi gruppi dell'Istituto di Neuroscienze su temi affini a queste ricerche. E' auspicabile che la linea coinvolga altri Istituti afferenti al Dipartimento: effettivamente, in passato ci sono state già fruttuose collaborazioni con l'Istituto di Fisiologia Clinica. L'istituzione del Dipartimento dovrebbe ulteriormente favorire lo scambio di tecniche e idee tra diversi laboratori.

***Finalità***

***Obiettivi***

Nell'ambito del personale di ricerca dell'Istituto di Neuroscienze vi sono molti ricercatori con lunga esperienza nel campo dell'imaging ottico in neurobiologia. Inoltre sono disponibili le competenze tecniche che hanno portato alla progettazione ed installazione di due unità confocali a due fotoni, una delle quali tuttora in sviluppo nei laboratori dell'Istituto di Neuroscienze.

***Risultati attesi nell'anno***

a) Microscopio 2-fotoni completo dei fotomoltiplicatori esterni per la misura ad alta efficienza della fluorescenza in presenza di elevato scattering (entro il 2005) b) Hardware e software per la modulazione in ampiezza della eccitazione per esperimenti di fotobleaching e per l'imaging 2-fotoni in vivo (fine 2005). c) Software per la analisi degli stack di immagini 4-dimensionali d) Hardware e software per misura ed analisi dello spettro di autocorrelazione della fluorescenza (fine 2006)

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
669	109	14	683

importi in migliaia di euro



## **Tecniche terapeutiche innovative**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di bioimmagini e fisiologia molecolare (IBFM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Ferruccio Fazio

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 4 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Luisa Aquino	VII	Clara Castoldi	VII	Felice Neutro	V
Maurizio Careni	VI	Bruno Gasparetto	II	Pasquale Petta	VII
Isabella Castiglioni	III	Barbara Giglioni	II	Giovanna Rizzo	II

### *Tem*

#### *Tematiche di ricerca*

1) Messa a punto di un protocollo PET/TC per definizione volumi di trattamento e monitoraggio terapia 2) Sviluppo/valutazione di tecniche di registrazione delle immagini, 3) Sviluppo di tecniche per il miglioramento qualità di immagini mirato alla 'lesion detectability' 4) Implementazione di metodi per la definizione del volume bersaglio 'biologico' 4) valutazione dei movimenti d'organo e gating 5) valutazione delle prestazioni di Tomoterapia 5) valutazione efficacia/tossicità dei trattamenti

#### *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 (includere 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 in corso*

Durante questo periodo sono stati definiti i protocolli clinici per l'esecuzione della PET/TC come guida per l'irradiazione con Tomoterapia ed i protocolli per la corretta definizione dei volumi biologici di trattamento. Sono stati inoltre selezionati i tumori candidabili per l'esecuzione della Tomoterapia sotto guida funzionale PET/TC ed in particolare il tumore del polmone, del capo collo, della prostata, l'adenocarcinoma del pancreas e metastasi toraciche e/o addominali.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

La fattibilità è garantita dalla presenza di PET/TC e Tomoterapia (presso l'IRCCS San Raffaele) e del gruppo di ricerca dell'imaging dell'Istituto, che ne permette lo sviluppo ed il funzionamento verso l'integrazione delle immagini al trattamento. Punto di criticità è quello della necessità futura di sviluppare ulteriori tecniche di imaging (imaging molecolare) e di trattamento radiante, per arrivare ad una sempre maggior accuratezza diagnostica e di efficacia di trattamento.

#### *Collaborazioni e committenti*

Istituto di Scienze Radiologiche, Università degli Studi, Milano - Servizio di Radiologia e Radioterapia, H S. Raffaele, Milano - Servizio di Radioterapia, I.E.O., Milano - Dipartimento di Ingegneria Biomedica, Politecnico, Milano - Servizio di Fisica Sanitaria e Servizio di Radioterapia, H San Raffaele, Milano.



***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. Le competenze coinvolte sono di natura fisico/ingegneristica per la valutazione delle tecnologie impiegate e per l'analisi/elaborazione delle immagini e di tipo medico (diagnostica per immagini e radioterapia) per l'applicazione dei metodi allo studio in pazienti.

***Risultati attesi nell'anno***

I risultati a tempi brevi (1-2 anni) prevedono la messa a punto di controlli di qualità del sistema (sia diagnostico che terapeutico), di sistemi per il miglioramento della qualità e dell'analisi di immagini e la stesura di linee guida per il trattamento radioterapico guidato da immagini metaboliche. In tempi medi (3 anni) saranno disponibili i risultati di tossicità in pazienti e in tempi lunghi (5-10 anni a seconda del tumore) i risultati di efficacia del trattamento.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
452	2	15	467

importi in migliaia di euro



## Tecnologie Biomediche

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di fisiologia clinica (IFC)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Antonio Benassi

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 42 di cui Ricercatori: 16**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Lucia Antonelli	VI	Elisabetta Donnini	VI	Alessandro Pilo	II
Rita Balocchi	II	Gianna Lisa Eufrate	VIII	Luca Pisani	VIII
Daniela Banti	VIII	Riccardo Favilla	III	Paolo Pisani	IV
Marina Barsotti	VI	Ezio Maria Ferdeghini	III	Patrizia Pisani	III
Riccardo Bartalini	VI	Antonio Fernandez	II	Vincenzo Positano	III
Remo Bedini	II	Perez De Talens		Ginevra Quaratesi	V
Andrea Belardinelli	III	Daniele Ferri	VI	Dachiardi	
Antonio Benassi	I	Fabio Ficelli	VIII	Mauro Raciti	V
Marco Bensi	VII	Cristina Fiori	VI	Ivana Ricci	VIII
Sandro Bensi	VII	Chiara Franceschi	VIII	Andrea Ripoli	III
Roberta Bertolini	VI	Raffaello Francesconi	IV	Massimo Rocca	VII
Francesco Bonaguidi	VI	Antonella Gadducci	V	Nilo Roggero	VI
Danilo Bonora	VIII	Vincenzo Gemignani	III	Daniela Romboli	VI
Emanuela Campani	VIII	Alberto Genova	III	Manuela Rovini	VI
Piero Chiarelli	III	Massimo Giannoni	VIII	Maria Filomena	III
Davide Cini	VII	Daniela Grossi	V	Santarelli	
Alessio Ciregia	VIII	Giuliano Kraft	V	Sabrina Serani	VI
Ilaria Citti	VIII	Patrizia Landi	VIII	Luca Serasini	VIII
Fabrizio Conforti	III	Marilena Macri	VI	Giorgio Soldani	III
Raffaele Conte	III	Lidia Manca	IV	Dario Solombrino	VII
Giuseppe Coppini	III	Paolo Marcheschi	III	Elisabetta Spagnolo	VIII
Stefano Dalmiani	III	Irene Marinaro	VIII	Alessandro Taddei	II
Gustavo Del Lupo	III	Alessandro Mazzarisi	V	Marco Torre	III
Fabio Di Francesco	III	Mauro Micalizzi	III	Berto Torri	VI
Graziella Distante	V	Marina Parolini	VIII	Maurizio Varanini	III
Goran Djukic	VI	Mirko Passera	VIII	Samira Volpi	VIII
Claudio Domenici	II	Marco Paterni	V	Ottavio Zirilli	II

### ***Tem***

*Tematiche di ricerca*  
(contenuti da inserire)

*Stato dell'arte*  
(contenuti da inserire)

### ***Azioni***

*Attività in corso*  
(contenuti da inserire)

*Azioni da svolgere e punti critici*  
(contenuti da inserire)



*Collaborazioni e committenti*  
(contenuti da inserire)

*Finalità*

*Obiettivi*  
(contenuti da inserire)

*Risultati attesi nell'anno*  
(contenuti da inserire)

*Potenziale impiego*  
(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
5.977	2.468	183	6.160

importi in migliaia di euro



## Tecnologie Grid in Biomedicina

### *Descrizione generale*

**Progetto:** Innovazione-integrazione tecnologica in medicina  
**Tipologia di ricerca:** Progetti di sviluppo competenze  
**Istituto esecutore:** Istituto di fisiologia clinica (IFC)  
**Sede svolgimento attività:** Pisa (PI)  
**Dip. di prevista afferenza:** Medicina  
**Responsabile indicato:** Andrea Ripoli

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 0 di cui Ricercatori: 0**

### *Elenco dei partecipanti*

### *Temi*

*Tematiche di ricerca*  
(contenuti da inserire)

**Stato dell'arte:**  
(contenuti da inserire)

### *Azioni*

*Attività in corso*  
(contenuti da inserire)

*Azioni da svolgere e punti critici*  
(contenuti da inserire)

*Collaborazioni e committenti*  
(contenuti da inserire)

### *Finalità*

*Obiettivi*  
(contenuti da inserire)

*Risultati attesi nell'anno*  
(contenuti da inserire)

*Potenziale impiego*  
(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

### *Risorse Commessa 2005*

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
193	92	0	193

importi in migliaia di euro



## **Tecnologie/metodologie per disabilità/patologie invalidanti**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Innovazione-integrazione tecnologica in medicina
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di ingegneria biomedica (ISIB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Milano (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Gabriella Tognola

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 19 di cui Ricercatori: 8**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Giovanni Bertocchi	VI	Nicole Mancy	V	Sharon Scagnetti	VI
Paolo Bison	III	Andrea Mari	II	Stefano Secchi	III
Giovanni Bortolan	II	Susanna Masiero	VI	Karl Thomaseth	I
Alberto Braggiotti	III	Rosanna Meneghetti	IV	Gabriella Tognola	III
Alessandra Rosalba Brazzale	III	Giovanni Pacini	I	Francesca Tonin	VI
Claudio Cavaggion	IV	Franca Pagotto	IV	Gaetano Trainito	II
Angelo Da Ronch	II	Carlo Antonio Pirovano	VII	Andrea Tura	III
Ferdinando Grandori	I	Paolo Ravazzani	III	Silvia Zoletto	III

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Oltre alle attività di ricerca sperimentale e teorica, ricercatori del gruppo contano di svolgere importanti funzioni in comitati/gruppi di lavoro a livello internazionale, nazionale e locale. Ad es. a livello regionale, la partecipazione alla Commissione Network Sordità della Regione Lombardia che legifera dalla fine del '03 su tutte le questioni attinenti la sordità; la partecipazione ad alcuni Comitati CEI (62A,B,D) sulle apparecchiature elettromedicali e diagnostica per immagini.

#### *Stato dell'arte*

Nei settori oggetto delle attività, in particolare nella diagnosi precoce e terapia della sordità e disturbi del SNC, nello studio dei meccanismi fisiologici responsabili dei disturbi metabolici e relative complicanze (incl. problemi cardiovascolari), nello sviluppo di ausili per non-vedenti, tutte patologie di grande rilevanza sociale, i gruppi di ricerca afferenti a questa proposta di commessa hanno un ruolo di leadership riconosciuto a livello internazionale.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Ricercatori afferenti a questa macrolinea hanno proposto e coordinano (Coordinam. Centrale) i seguenti quattro Progetti CE attivi su alcune delle linee sintetizzate più sopra: EMF-NET (FP6, 2004-06); AHEAD II (FP5, 2000-05); GUARD (FP5,2002-05), EMFNear (DG Sanco, n.2004127, 2005- 2007) e partecipano ad altri progetti finanziati dalla CE e da aziende, PMI e multinazionali del settore farmaceutico e elettromedicale.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

La massa spendibile è in gran parte vincolata da obblighi di spesa assunti nell'ambito delle attività previste dai contratti in essere.

#### *Collaborazioni e committenti*

Collaborazioni strette con i più qualificati gruppi UE ed italiani. Scienziati e clinici di paesi UE ed extra-UE passano soggiorni di studio presso ISIB. Ricercatori del gruppo prestano consulenza per importanti agenzie governative e di ricerca negli USA (CDC-National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities) e INIH-National Institute on Deafness and Other Communication Disorders e per autorità sanitarie francesi, inglesi, tedesche, polacche, paesi baltici.



***Finalità***

***Obiettivi***

Metodi ed apparecchiature per diagnosi, prevenzione, terapie e ausili tecnologici per le patologie sopra ricordate. Sviluppo di sistemi di telemonitoraggio domiciliare di pazienti con patologie croniche, quali il diabete mellito e relative complicanze. Impiego di campi elettromagnetici in medicina e determinazione di eventuali rischi sul corpo umano. Per le competenze non presenti all'interno, si collaborerà con i più qualificati gruppi a livello internaz. e nazionale.

***Risultati attesi nell'anno***

Dispositivi, protocolli e linee guida per screening neonatale uditivo con valenza internazionale - metà 2006- e sua piena diffusione sul territorio nazionale -fine '08. Linee guida sul rischio di danno da esposizione e SAR a frequenze GSM e UMTS - fine '07. Metodi e modelli di interesse nella sindrome metabolica, valutazione dell'efficacia di farmaci in collaborazione con centri di ricerca nazionali e internazionali e industrie farmaceutiche.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
1.809	539	123	1.932

importi in migliaia di euro



## Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari

### *Descrizione obiettivi generali*

Studiare coorti di popolazioni fenotipicamente definite per identificazione/quantizzazione di fattori di rischio genetici e ambientali; sviluppare sistemi informativi per l'organizzazione e la gestione dei servizi sanitari.

numero commesse	numero moduli	personale equivalente tempo pieno	
		ricercatori	totale
10	1	32	66

### *Istituti esecutori*

Biomedicina e Immunologia Molecolari "Alberto Monroy"

Fisiologia Clinica

Genetica Molecolare

Neurogenetica e Neurofarmacologia

Tecnologie Biomediche

Matematica Applicata e Tecnologie Informatiche

Ricerca sulla Popolazione e le Politiche Sociali

### *Sintesi dei risultati attesi*

(da revisionare a cura dei comitati ordinatori)

Studio dei fattori di rischio nella sindrome metabolica e nel rischio vascolare dell'insufficienza renale. Identificazione di fattori di rischio genetici e ambientali. Prosecuzione del monitoraggio delle tossicodipendenze mediante indagini sul campo e registri di popolazione. Valutazione dell'incidenza delle infezioni da HIV e da epatite tra i tossicodipendenti. Inizio o continuazione di registri di patologie e banche dati di patologie diverse (cardiovascolare, mm. neurodegenerative). Sviluppo di sistemi informativi, indicatori sanitari e valutazione costi-benefici, e programmi informatici e-health e telemedicina per la gestione integrata delle attività cliniche, gestionali e di governo nel sistema sanitario.

### *Risorse complessive del triennio*

Le risorse da impegnare per questo progetto nel triennio sono:

anno	risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
	A	B	C	D = A + C
2005	8,79	3,35	0,23	9,02
2006	8,59	3,28	0,23	8,82
2007	8,36	3,51	0,23	8,59

importi in milioni di euro



## **Epidemiologia Clinica del Rischio Cardiovascolare nelle nefropatie croniche**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare "Alberto Monroy" (IBIM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Palermo (PA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Zoccali Zoccali

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 13 di cui Ricercatori: 9**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Paolo Arico <sup>1</sup>	VII	Giuliana Pagnotta	III	Alessandra Testa	III
Adalgisa Curatola	III	Rosa Maria Teresa Parlongo	VI	Giovanni Luigi Tripepi	VI
Sebastiano Cutrupi	V	Patrizia Pizzini	VI	Rocco Tripepi	VI
Daniela Leonardis	III	Filippa Salnitro	III	Maria Verduci	VII
Carmela Marino	VI	Belinda Gilda Spoto	III	Antonio Demetrio Vilasi	VI

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Organizzazione di rilevazioni epidemiologiche associate a banche di campioni biologici (raccolta sistematica di sierii, di DNA e campioni tissutali vascolari, renali e di tessuto adiposo).  
Organizzazione e conduzione dello studio di interventi multipli (studio MAURO).

#### *Stato dell'arte*

(contenuti da inserire)

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Sono in corso studi trasversali e di coorte finalizzati ad analizzare i rapporti tra fattori emergenti di rischio cardiovascolare e morbilità e mortalità nei pazienti con gradi minori di disfunzione renale e con malattie renali conclamate. Particolare attenzione è focalizzata su un inibitore endogeno dell'ossido nitrico che si accumula nelle malattie renali (l'ADMA), i geni che regolano la sintesi dell'ossido nitrico, la progressione delle malattie renali ed il rischio ad esse associato.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

La gran parte degli studi progettati è già già opportunamente finanziata ed avviata.

#### *Collaborazioni e committenti*

Inst. Med. Sci., Tokai University, Isehara (Dr T. Funahashi). Clin. Pharmacol., Hamburg University (Prof. R Boger). Centre for Clin. Pharmacol., University College London (Prof. P. Vallance). Div. Renal Med., Karolinska Institutet, Huddinge (Prof. P. Stenvinkel). Faculty of Pharmacy, University of Picardie, Amiens (Dr ZA Massy). Inst. Human Genetics, Monaco (Prof. Meitinger) Ist. Mario Negri - Bergamo (Prof. G. Remuzzi) Dip. di Medicina Interna, Univ. Magna Grecia

### *Finalità*

#### *Obiettivi*

Obiettivi generali: 1) indagare i rapporti tra fattori di rischio emergenti e progressione dell'insufficienza renale e del rischio cardiovascolare ad essa associato; 2) Effettuare un trial randomizzato per testare l'efficacia di un intervento multiplo sui fattori di rischio cardio-renali



(studio MAURO). Competenze da utilizzare: - Genetica Molecolare - Biostatistica - Biochimica clinica

*Risultati attesi nell'anno*

Gli studi in corso contribuiranno a chiarire il ruolo dei fattori emergenti nella progressione delle malattie renali e dell'alta incidenza di complicazioni cardiovascolari dei nefropatici. Lo studio di intervento MAURO consentirà di verificare se un approccio multi-metodo che prevede audit sistematici può migliorare significativamente gli outcome clinici nei nefropatici.

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
1.099	311	62	1.161

importi in migliaia di euro



## **Epidemiologia delle Broncopneumopatie**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di biomedicina e di immunologia molecolare "Alberto Monroy" (IBIM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Palermo (PA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Fabio Cibella

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 3 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Giovanni Bonsignore	DIRE	Mario Raphael Melis	III	Donatella Spera	VII
Francesca Cavoli	VIII	Pietrina Parisi	V	Provvidenza Tarantino	VII
Fabio Cibella	III	Daniela Riccobono	VII	Rosa Turatto	VII
Giuseppina Cuttitta	III	Sabrina Sanzone	VII		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

Selezionare Scuole per l'omogenea copertura del territorio Ottenere le necessarie autorizzazioni istituzionali "Passaggio" nelle scuole per la valutazione dei ragazzi Georeferenziare i soggetti studiati e le Scuole Realizzare una infrastruttura di dati spaziali per l'analisi dei dati in rapporto al territorio Valutare i dati dell'inquinamento ambientale provenienti dalle centraline di monitoraggio Classificare il campione studiato in base alle caratteristiche territoriali.

#### *Stato dell'arte*

L'asma bronchiale ha una prevalenza di circa il 12% nella fascia di età della scuola dell'obbligo, cioè la rende la prima malattia cronica per assenze scolastiche. Fumo passivo, inquinamento urbano e stile di vita (alimentazione, attività fisica, ecc.) possono interferire con la malattia. La corretta definizione dell'interazione fra tali fattori e asma appare importante in una città con disomogenea distribuzione urbana delle caratteristiche sociali e culturali quale è Palermo.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Nel corso dell'anno scolastico 2003-2004, è stata condotta una indagine su 1450 ragazzi di 8 Scuole Medie Statali inferiori della città di Palermo. È in atto la realizzazione di una infrastruttura di dati territoriali che consenta la georeferenziazione dei soggetti studiati sulla base della cartografia numerica, per mettere in relazione le caratteristiche territoriali della popolazione con gli elementi del tessuto urbano e del traffico veicolare cittadino.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

Le fasi realizzative del progetto sono già state pienamente definite. Sono stati richiesti gli adeguati finanziamenti ad Enti esterni.

#### *Collaborazioni e committenti*

Istituto Superiore di Sanità, Reparto Farmacodipendenza, Tossicodipendenza e Doping. Comune di Palermo, Servizio Ambiente e Tutela del Territorio.

### *Finalità*

#### *Obiettivi*

Obiettivi Identificazione di fattori indoor, outdoor, e abitudini/stili di vita per rischio di patologia respiratoria; identificazione di misure di prevenzione primaria e secondaria per le malattie



respiratorie. Competenze Misure di funzione respiratoria non invasive tali da potere essere eseguite su una vasta popolazione di ragazzi in età scolare; costruzione di una infrastruttura di dati spaziali (Geographical Information System) attorno alle strade e la classificazione del territorio.

*Risultati attesi nell'anno*

Costruzione di mappe per la visualizzazione della distribuzione territoriale dei dati ottenuti  
Costruzione di mappe tematiche e di mappe di rischio per la classificazione dei soggetti studiati  
Identificazione di fattori di rischio ambientali per malattie respiratorie  
Valutazione a distanza dell'effetto delle modificazioni di stile/abitudini di vita sulla salute respiratoria.

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
272	17	12	285

importi in migliaia di euro



## **Epidemiologia delle demenze #**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neuroscienze (IN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Lamberto Maffei

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 3 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca:*

La continuazione della raccolta dati negli studi di popolazione e l'analisi dei dati raccolti, con particolare attenzione alla diffusione e divulgazione delle informazioni raccolte, al fine della loro utilizzazione nella pianificazione socio-sanitaria

#### *Stato dell'arte*

Nell'ambito della commessa sono in corso progetti epidemiologici in collaborazione con diverse Università ed Aziende ospedaliere nazionali e centri di ricerca internazionali. Tutti i progetti sono finanziati da contratti con la Commissione Europea, il Ministero della Salute e il settore privato.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Le ricerche in corso sono nel settore della: - storia naturale della demenza e di altre patologie degenerative dell'invecchiamento - valutazione della richiesta e dell'offerta dei servizi per l'assistenza alla popolazione anziana - creazione di linee guida standardizzate per il profilo di cura e di assistenza al paziente anziano disabile

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

La gestione di progetti epidemiologici è complessa e 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 e la sua programmazione a lungo termine.

#### *Collaborazioni e committenti*

Le collaborazioni previste sono sia nel settore pubblico (Ministero della Salute, Commissione Europea, NIH, CDC, centri universitari) che privato (industria, istituti e fondazioni per la ricerca, ecc)

### *Finalità*

#### *Obiettivi*

Gli obiettivi sono quelli di fornire servizi a strutture esterne nei seguenti settori: - Pianificazione e monitoraggio di studi epidemiologici sulla demenza 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*

Le ricerche condotte forniranno i primi dati nazionali sulla frequenza dei disturbi cognitivi in fase iniziale e la loro evoluzione in demenza conclamata. Questi risultati sono di fondamentale



importanza per l'intervento farmacologico, efficace solo se somministrato in fase iniziale di malattia. Si prevede pertanto l'utilizzo dei dati da parte dell'industria farmaceutica.

*Potenziale impiego*

(campo da compilare a cura dell' istituto)

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

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
0	0	9	9

importi in migliaia di euro



## Epidemiologia e Ricerca sui Servizi Sanitari

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di fisiologia clinica (IFC)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pisa (PI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Fabio Mariani

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 17 di cui Ricercatori: 6**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Lucia Antonelli	VI	Cristina Doveri	VIII	Ginevra Quaratesi D'achiardi	V
Sandra Baldacci	III	Gianna Lisa Eufrate	VIII	Michela Rial	VI
Silvia Baldacci	III	Gianfranco Ferrari	III	Ivana Ricci	VIII
Daniela Banti	VIII	Daniele Ferri	VI	Massimo Rocca	VII
Elena Barberini	VIII	Fabio Ficelli	VIII	Anna Maria Romanelli	III
Marina Barsotti	VI	Cristina Fiori	VI	Daniela Romboli	VI
Riccardo Bartolini	VI	Chiara Franceschi	VIII	Giuseppe Rossi	III
Marco Bensi	VII	Antonella Gadducci	V	Manuela Rovini	VI
Sandro Bensi	VII	Alberto Genova	III	Stefano Salvadori	III
Roberta Bertolini	VI	Daniela Grossi	V	Patrizia Silvi	VIII
Fabrizio Bianchi	II	Marilena Macrì	VI	Dario Solombrino	VII
Francesco Bonaguidi	VI	Lidia Manca	IV	Elisabetta Spagnolo	VIII
Andrea Boni	VIII	Antonio Mancini	IV	Marco Torre	III
Emanuela Campani	VIII	Maurizio Mangione	III	Berto Torri	VI
Sonia Catalano	VIII	Fabio Mariani	I	Giancarlo Tosti	IV
Olivia Curzio	VI	Vincenza Nassisi	V	Gabriele Trivellini	VIII
Claudio De Lazzari	III	Antonella Niccolini	VIII	Giovanni Viegi	II
Michele De Nes	VIII	Stefanella Pardini	VI	Samira Volpi	VIII
Gustavo Del Lupo	III	Marina Parolini	VIII		
Francesca Denoth	VIII	Anna Pierini	III		
Elisabetta Donnini	VI	Maria Angela Protti	VII		

### ***Tem***

#### *Tematiche di ricerca*

(contenuti da inserire)

#### *Stato dell'arte*

(contenuti da inserire)

### ***Azioni***

#### *Attività in corso*

(contenuti da inserire)

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

(contenuti da inserire)

#### *Collaborazioni e committenti*

(contenuti da inserire)

### ***Finalità***

#### *Obiettivi*

(contenuti da inserire)



*Risultati attesi nell'anno*  
(contenuti da inserire)

*Potenziale impiego*  
(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

**Moduli**

**Istituto esecutore:** Istituto di matematica applicata e tecnologie informatiche (IMATI)

**Luogo di svolgimento attività:** Milano (MI)

*Risorse Commessa 2005*

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
3.646	1.309	88	3.733

importi in migliaia di euro



## Genetica della popolazione italiana e meccanismi di evoluzione

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di genetica molecolare (IGM)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Pavia (PV)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Carlo Matessi

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Cristina Bagarotti	VII	Maria Fede Gallo Balma	V	Cecilia Montana Villamizar	IX
Anna Agata Bianchi	VIII	Ercole Labo <sup>1</sup>	IV	Mario Spairani	VII
Paolo Capella	VII	Antonella Lisa	III	Daniela Tavarne <sup>1</sup>	VII
Giuseppe Damiani	II	Gloria Lombardi	V		
Ornella Fiorani	V	Carlo Matessi	I		

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

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. 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. Modelli della rete metabolica in organismi complessi e nell'uomo.

#### *Stato dell'arte*

Il tema generale delle ricerche è l'analisi dei meccanismi dell'evoluzione biologica sul piano empirico e su quello teorico. Negli ultimi anni le ricerche, assieme a quelle di altri gruppi hanno contribuito all'affermazione di uno sviluppo della teoria matematica dell'evoluzione 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 in corso*

Studio dell'evoluzione di popolazioni umane per individuare i ruoli dei fattori neutrali e di quelli selettivi nell'evoluzione biologica e comprendere l'interazione tra evoluzione biologica e culturale. Tipizzazione genetica della popolazione italiana (Lombardia). Analisi teorica dell'evoluzione adattativa dovuta a fenomeni selettivi complessi dovuti a interazioni con fattori biotici ed abiotici dell'ambiente, operanti lungo le diverse fasi del ciclo riproduttivo degli organismi.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

L'indagine genetica sulla popolazione italiana potrà essere estesa ad altre regioni oltre la Lombardia solo se si renderanno disponibili risorse finanziarie adeguate, la cui reperibilità è al momento incerta.

#### *Collaborazioni e committenti*

Collaborazioni con i gruppi di Genetica Umana e di Popolazioni e di Immunogenetica del Dipartimento di Genetica e Microbiologia dell'Università di Pavia. Per le ricerche teoriche sulla selezione è in atto una collaborazione col Dep. of Ecology and Evolutionary Biology della Università del Tennessee, Knoxville, U.S.A.



***Finalità***

***Obiettivi***

Caratterizzazione della struttura genetica della popolazione italiana. Comprensione dell'evoluzione a lungo termine di un carattere quantitativo soggetto a selezione disruptiva. Sviluppo di modelli della regolazione dell'espressione genica. Competenze in Genetica di Popolazioni e Molecolare, Demografia, Statistica, Ecologia di Popolazioni e Comportamentale, Analisi Matematica. Uso del calcolatore elettronico per lo sviluppo di programmi di simulazione e analisi di banche dati genetici.

***Risultati attesi nell'anno***

Banca dati essenziale per l'epidemiologia di malattie genetiche. Storia delle stratificazioni etniche della popolazione italiana. Comprensione delle cause e proprietà della diversità biologica intra- ed inter-specifica. Contributo ad una comprensione sintetica della morfogenesi e dei meccanismi di patologie complesse come quelle autoimmuni, neurodegenerative, tumorali. Questi risultati potranno essere conseguiti nell'arco di 2-3 anni.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
502	41	18	519

importi in migliaia di euro



## Gestione dei dati e conduzione di ricerche epidemiologiche applicate a diverse malattie.

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di tecnologie biomediche (ITB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Alfredo Nicolosi

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

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.		liv.		liv.
Alberto Albertini	DIRE	Giovanni Difronzo	II	Angelo Rossi Mori	II
Louise Benazzi	III	Maria Elena Ferioli	II	Enrico Rosti	VI
Ida Bionno	III	Annalisa Frattini	III	Ermanna Rovida	III
Diana Boraschi	I	Francesco Gambirasio	VII	Maria Grazia Sacco	III
Gian Carlo Caramenti	VIII	John Timothy Hatton	VI	Lucia Susani	VI
Silviana Carmarino	VI	Maria Cristina Magli	III	Mariagiovanna Torti	VI
Biancamaria Carulli	V	Pietro Luigi Mauri	III	Sara Vesely	III
Monica Cattaneo	III	Luciano Milanese	III	Paolo Maria Vezzoni	III
Clarissa Consolandi	III	Massimo Musicco	III	Anna Villa	II
Leite Maria Lea Correa	III	Antonio Musio	III	Luigi Zecca	II
Igea Dagnano	III	Alfredo Nicolosi	I	Ileana Zucchi	III
Gianluca De Bellis	III	Roberto Revoltella	I		
Michela Di Carlo	VI	Alberto Ribolla	VIII		

### *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'incidenza delle infezioni da HIV e da vari tipi di epatite fra i tossicodipendenti. Studio della prevalenza della sindrome metabolica. Studio dell'appropriatezza dei parametri attualmente usati per accertare il sovrappeso. Studio dei fattori di rischio per l'obesità.

#### *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. 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 in corso*

Le attività della Sezione si svolgono nell'ambito di progetti nazionali, internazionali e attraverso convenzioni con enti pubblici. Sviluppo e approfondimento dei concetti e metodi dell'epidemiologia e delle sue applicazioni nell'informatica; promozione e conduzione di ricerche epidemiologiche applicate a diverse malattie e fenomeni sociali; sostegno epidemiologico a ricerche multidisciplinari condotte in collaborazione con ricercatori di altri settori delle scienze mediche e biologiche



**Azioni da svolgere e punti critici**

Il punto critico è rappresentato dalla disponibilità di personale competente che possa collaborare alle ricerche. Attualmente disponiamo di tale personale in forma precaria. Tuttavia, proprio gli elementi giovani e più di spicco, in assenza di una prospettiva di inquadramento in ruolo da parte del CNR, vanno in fuga verso altre aziende pubbliche o private (spesso all'estero) che garantiscono loro una posizione più sicura.

**Collaborazioni e committenti**  
(contenuti da inserire)

**Finalità**

**Obiettivi**

La Sezione possiede competenze in: metodi statistici 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, studi sulla storia naturale delle malattie, studi sugli effetti avversi dei farmaci a livello di popolazione.

**Risultati attesi nell'anno**

Studio dell'incidenza delle infezioni da HIV e da vari tipi di epatite fra i tossicodipendenti. Studio della prevalenza della sindrome metabolica. Studio dell'appropriatezza dei parametri attualmente usati per accertare il sovrappeso. Studio dei fattori di rischio per l'obesità. Studio sulla utilizzazione e gli effetti di farmaci nella popolazione pediatrica.

**Potenziale impiego**

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

**Risorse Commessa 2005**

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
780	204	21	801

importi in migliaia di euro



## **ICT e applicazioni biomediche in sanità.**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di tecnologie biomediche (ITB)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Segrate (MI)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Angelo Rossi Mori

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

### *Elenco dei partecipanti*

### *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*

'Nel progetto europeo ERA-eHealth (pianificazione di ricerca nel settore) si individuerà come organizzare queste tematiche negli Istituti CNR e quali attività possano essere trasferite a strutture permanenti in organismi statali e regionali esistenti o da creare. Punti critici: percezione da parte dei policy makers della drammaticità della situazione dell'ICT nella sanità e del ritardo accumulato rispetto ai Paesi più reattivi; disponibilità di personale competente per collaborare alle ricerche.'

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Il sistema sanitario è un settore economico con una spesa pubblica superiore a 80 mld euro/anno, più una spesa dei cittadini per altri 35 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.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

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.

#### *Collaborazioni e committenti*

Sviluppo e approfondimento degli aspetti semantici della cartella clinica elettronica e dei fattori non-tecnologici legati alla sua diffusione (individuare opportunità e benefici, definire il potenziale impatto sui modelli organizzativi, in particolare sul Chronic Disease Management). Sviluppo di standard e sistematizzazione dei contenuti clinici per scambi informativi tra operatori sanitari nei percorsi assistenziali (con società medico-scientifiche nazionali e internazionali). Disseminazione.



***Finalità***

***Obiettivi***

Convenzione con il Ministero della Salute. 25 Ministeri della Salute europei nel progetto ERA-eHealth. Progetto PalmHIV (MIUR-FIRB). HL7 (chair Templates SIG, Technical Steering Committee), Regione Piemonte. CERGAS Bocconi, FIASO e Federsanità-ANCI (Federazioni delle Aziende Sanitarie). Forum PA, Sole 24 ore Sanità. ISMETT (Palermo). TNO (Olanda), Centri europei PROREC per la promozione della cartella clinica elettronica, Associazione EHTEL - European Health Telematics Association, IHE, OpenEHR.

***Risultati attesi nell'anno***

Griglia per la descrizione di roadmap regionali e nazionali per lo sviluppo dell'ehealth. Centro documentazione sulle strategie ehealth e sulle esperienze sul campo. Priorità di ricerca e sperimentazione su terminologia clinica, dataset clinici, fascicolo sanitario personale. Definizione di struttura e di contenuti per un insieme di documenti clinici rilevanti (per passaggio di responsabilità in percorsi assistenziali critici), con particolare riferimento a pazienti HIV e condizioni croniche.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
584	150	0	584

importi in migliaia di euro



## Sistemi informatici, technology assessment e valutazione epidemiologica

### Descrizione generale

<b>Progetto:</b>	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di ricerche sulla popolazione e le politiche sociali (IRPPS)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Roma (RM)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Identità Culturale
<b>Responsabile indicato:</b>	Fabrizio Ricci

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

### Elenco dei partecipanti

	liv.		liv.		liv.
Vincenzo Bisogno	VII	Giuseppe Gesano	I	Fabrizio Ricci	I
Antonio De Rosa	VI	Anna Gigli	III	Giuseppe Giovanni	III
Pietro Folino Gallo	II	Daniela Luzi	III	Stirparo	
Giovanni Galli	VI	Fabio Palazzo	III		

### Temi

#### Tematiche di ricerca

1) Modelli di sistemi informativi ed organizzativi relativi alle nuove modalità di erogazione della cura 2) Metodi e strumenti per favorire lo sviluppo dell'ICT in sanità 3) Metodi e sperimentazione di prodotti ECM in modalità FAD 4) Metodi e software statistici per la stima di indicatori sanitari 5) Technology Assessment con particolare attenzione alla valutazione economica mediante le tecniche costi-benefici. 6) Studi sull'appropriatezza delle prescrizioni mediche

#### Stato dell'arte

L'avvento dell'eSanità grazie all'ICT, lo sviluppo di sistemi di formazione del personale, la riduzione di risorse economiche e finanziarie, hanno messo in evidenza la necessità di effettuare studi e ricerche collegate allo sviluppo di tali settori. D'altra parte l'ottimizzazione delle informazioni di carattere clinico, epidemiologico, gestionale, nonché per la formazione del personale sanitario, richiedono strumenti informatici, statistici ed economici sempre più evoluti.

### Azioni

#### Attività in corso

Progettazione concettuale di sistemi informativi a supporto di nuove modalità di erogazione dei servizi sanitari e della formazione a distanza (ECM). - Valutazioni economiche (technology assessment). - Sviluppo di metodologie e strumenti per favorire lo sviluppo dell'ICT in sanità. - Sviluppo di metodi statistici per la stima di indicatori con applicazioni in oncologia.

#### Azioni da svolgere e punti critici

La crisi finanziaria esistente in tutti i Paesi europei è limite per la disponibilità di dati provenienti dall'esterno. Indipendentemente quindi dalle risorse esistenti (alcune attività hanno già trovato fondi per proseguire le ricerche in corso), l'interazione con altri centri di ricerca potrebbe trovare ostacoli qualora anche questi non venissero sufficientemente finanziati. Finanziamenti su un arco temporale più ampio sono quindi condizione fondamentale per il raggiungimento degli obiettivi.

#### Collaborazioni e committenti

Università: La Sapienza, Tor Vergata, Cattolica Roma; Parma Enti pubblici: Min. Salute, Ist. Superiore Sanità, Agenzia Sanità Pubblica Regione Lazio, RAI, CIMEMA Associazione Culturale Pediatri e Società Italiana di Pediatria IBM Semea Collaborazioni internazionali con 18 Paesi europei (Progetto EURO-MED- STAT Database)



***Finalità***

***Obiettivi***

Fornire strumenti gestionali, valutativi e di conoscenza per il servizio sanitario grazie alle competenze nello sviluppo di metodologie avanzate, dal punto di vista informatico, organizzativo-gestionale, didattico- andragogico, statistico ed economico. In particolare, costituzione di banche dati, requisiti di sistemi informativi, metodologie di valutazione economiche, corsi di formazione ECM in modalità FAD, indicatori statistico-sanitari.

***Risultati attesi nell'anno***

1. Definire i requisiti del SIO del ricovero virtuale nel contesto del nuovo SIS e promuoverne la diffusione. 2. Definire il modello concettuale di clinical trial e le specifiche dei software presenti in ogni fase. 3. Creare per il 2005- 2007 un provider nazionale per l'ECM-FAD. 4. Valutare procedure di screening per il K del colon e per il K della mammella. 5. Costituire un sistema di valutazione dell'appropriatezza delle prescrizioni mediante banche dati internazionali.

***Potenziale impiego***

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

***Risorse Commessa 2005***

<b>risorse finanziarie totali allocate</b>	<b>di cui risorse da terzi</b>	<b>costi figurativi</b>	<b>valore effettivo</b>
<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D = A+C</b>
632	281	12	644

importi in migliaia di euro



## Sviluppo progetto pilota HL7

### *Descrizione generale*

**Progetto:** Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari  
**Tipologia di ricerca:** Progetti di sviluppo competenze  
**Istituto esecutore:** Istituto di fisiologia clinica (IFC)  
**Sede svolgimento attività:** Pisa (PI)  
**Dip. di prevista afferenza:** Medicina  
**Responsabile indicato:** Paolo Marcheschi

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 0 di cui Ricercatori: 0**

### *Elenco dei partecipanti*

### *Temi*

*Tematiche di ricerca*  
(contenuti da inserire)

*Stato dell'arte*  
(contenuti da inserire)

### *Azioni*

*Attività in corso*  
(contenuti da inserire)

*Azioni da svolgere e punti critici*  
(contenuti da inserire)

*Collaborazioni e committenti*  
(contenuti da inserire)

### *Finalità*

*Obiettivi*  
(contenuti da inserire)

*Risultati attesi nell'anno*  
(contenuti da inserire)

*Potenziale impiego*  
(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

### *Risorse Commessa 2005*

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
100	0	0	100

importi in migliaia di euro



## **Utilizzo della popolazione sarda, per la sua omogeneità, per lo studio dei tratti fenotipici e di malattie complesse legate all'invecchiamento**

### *Descrizione generale*

<b>Progetto:</b>	Epidemiologia e ricerca sui servizi sanitari
<b>Tipologia di ricerca:</b>	Progetti a carattere strategico
<b>Istituto esecutore:</b>	Istituto di neurogenetica e neurofarmacologia (INN)
<b>Sede svolgimento attività:</b>	Selargius su Planu (CA)
<b>Dip. di prevista afferenza:</b>	Medicina
<b>Responsabile indicato:</b>	Giuseppe Pilia

**Unità di personale a tempo indeterminato (equivalente tempo pieno): 3 di cui Ricercatori: 2**

### *Elenco dei partecipanti*

	liv.
Manila Deiana	VI
Caterina Flore	V
Nazario Olla	V
Giuseppe Pilia	I
Manuela Uda	III

### *Temi*

#### *Tematiche di ricerca*

1 GENETICA DELL'ASMA ALLERGICO Fase 1-3. Completamento della raccolta delle famiglie Sarde con Asma; Fase 4-5. Completamento dell'analisi del Genoma e ricerca della mutazioni patogenetiche nelle regioni candidate. Fase 6. Analisi funzionali sui geni candidati. 2. PROGETTO PROGEMIA Fase 1-3. Inizio della fase longitudinale del progetto. Fase 4-5. Identificazione mutazioni patogenetiche nelle regioni candidate. Fase 6. 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. Le patogenesi di questi fenotipi complessi sono per lo più ancora sconosciute. La popolazione Sarda è ideale per lo studio della genetica dei tratti e delle patologie complesse. L'identificazione dei meccanismi genetici ereditari, responsabile della predisposizione ad ammalarsi, permetterà una prevenzione e soprattutto una terapia più efficace.

### *Azioni*

#### *Attività in corso*

Le attività di ricerca su cui ci stiamo concentrando sono le seguenti: 1. Genetica dell'Asma Allergico nella popolazione Sarda, 2. Genetica ed Epidemiologia di alcuni tratti e patologie associate all'invecchiamento (Progetto Progenia); Per quanto riguarda il progetto Progenia, non stiamo studiando una singola patologia, come nel caso dell'Asma, ma stiamo studiando anche dei tratti fenotipici continui che rappresentano essi stessi dei fattori di rischio per le patologie tipiche dell'invecchiamento.

#### *Azioni da svolgere e punti critici*

I seguenti punti critici sono indispensabili per la fattibilità dei rispettivi obiettivi intermedi: GENETICA DELL'ASMA ALLERGICO e PROGETTO PROGEMIA Fase 1-3. Disponibilità delle famiglie a collaborare al progetto Fase 4-5. Identificazione (tramite lo studio di linkage o associazione) di regioni cromosomiche candidate contenenti le mutazioni patogenetiche Fase 6. Identificazione di geni candidati su cui condurre gli studi funzionali.

#### *Collaborazioni e committenti*

1 GENETICA DELL'ASMA ALLERGICO Collaborazione con l'Università di Cagliari e di Sassari, l'Ospedale Binaghi di Cagliari e tutte le principali strutture Ospedaliere Sarde coinvolte nella



diagnosi e cura dell'Asma. 2. PROGETTO PROGEMIA Il principale collaboratore è il National Institute on Aging, NIA del National Institute of Health, NIH (Istituto Superiore di Sanità) degli Stati Uniti. Collaboriamo inoltre anche con l'Università di Cagliari e diversi Atenei Italiani.

**Finalità**

**Obiettivi**

Per ciascuna patologia o tratto sono previsti diversi obiettivi con relative competenze: -INDAGINI EPIDEMIOLOGICHE (incidenza, prevalenza, ereditabilità); -IDENTIFICAZIONE DELLE FAMIGLIE E RACCOLTA DEI DATI FENOTIPICI con creazione di un database. -RACCOLTA DEL MATERIALE BIOLOGICO E SUO PROCESSAMENTO; -GENOTIPIZZAZIONE DEL DNA; -ANALISI STATISTICA per identificazione delle regioni cromosomiche e delle mutazioni del DNA con effetto sul fenotipo di interesse; -ANALISI FUNZIONALE

**Risultati attesi nell'anno**

1. GENETICA DELL'ASMA ALLERGICO Fase 1-3. Raccolta di 150 nuove famiglie Sarde con Asma (50/anno) Fase 4-5. Genotipizzazione di 300 microsatelliti su 100 famiglie (10 anno) e analisi di 1000 SNP su 2000 DNA (2-30 anno) Fase 6. Analisi funzionali sui 3 geni candidati (3/anno) 2. PROGETTO PROGEMIA Fase 1-3. Studio dei 6000 individui già studiati. Fase 4-5. Genotipizzazione di analisi di 1200 SNP su 6000 DNA (4000/anno) Fase 6. Analisi funzionali sui 6 geni candidati (2/anno)

**Potenziale impiego**

(campo da compilare a cura dell'istituto)

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

**Risorse Commessa 2005**

risorse finanziarie totali allocate	di cui risorse da terzi	costi figurativi	valore effettivo
A	B	C	D = A+C
1.176	1.039	9	1.184

importi in migliaia di euro