

ALLEGATO - FAC-SIMILE DI MODULO DI DOMANDA DI PARTECIPAZIONE

AVVISO PER LA PRESENTAZIONE DI PROPOSTE PROGETTUALI PER LA REALIZZAZIONE DI INIZIATIVE FINALIZZATE AD INCREMENTARE L'ATTRATTIVITÀ DEL TERRITORIO LOMBARDO, LA VALORIZZAZIONE DEL CAPITALE UMANO E LA COOPERAZIONE SCIENTIFICA, AI SENSI DELL'ARTICOLO 5 DELL'ACCORDO QUADRO DI COLLABORAZIONE CON LE UNIVERSITÀ DELLA LOMBARDIA SOTTOSCRITTO L'1 LUGLIO 2009, DI CUI ALLA DELIBERA DI GIUNTA REGIONALE N. 9139 DEL 30 MARZO 2009 COSÌ COME INTEGRATA DALLA DGR N. 9565 DELL'11 GIUGNO 2009.

[La domanda deve pervenire a Finlombarda S.p.A. entro il 21 ottobre 2009.

La domanda deve essere presentata direttamente alla Segreteria tecnica presso Finlombarda S.p.A., Via Oldofredi, 23 - 20124 Milano o spedita allo stesso indirizzo con raccomandata con avviso di ricevuta di ritorno; in tal caso fa fede la data di arrivo a Finlombarda S.p.A.: la segreteria tecnica non si assume alcuna responsabilità per la dispersione delle domande dipendente da recapiti errati, da disguidi postali o da disguidi imputabili a terzi]

SEGRETERIA TECNICA
di cui all'articolo 4 dell'Accordo Quadro
presso FINLOMBARDA SPA
Ente Gestore di Regione Lombardia per il "Fondo per la promozione degli Accordi Istituzionali"
Via Oldofredi, 23
20124 MILANO

OGGETTO: Domanda ai fini della concessione dell'Intervento Finanziario a valere sull'Avviso per la presentazione di proposte progettuali per la realizzazione di iniziative finalizzate ad incrementare l'attrattività del territorio lombardo, la valorizzazione del capitale umano e la cooperazione scientifica.

Titolo Progetto di ricerca:

Dalla scienza dei materiali allo sviluppo di nuovi dispositivi per la diagnosi e la cura di patologie associate all'invecchiamento

Soggetto beneficiario (*barrare almeno un'opzione*):

- Università singola/ Scuola Superiore Universitaria (di seguito università)
- presentazione congiunta da parte di più Università

Finalità perseguite con il Progetto di Ricerca (*barrare almeno un'opzione*):

- la promozione della partecipazione a progetti internazionali e il sostegno all'identificazione di potenziali partner stranieri per lo svolgimento di attività di ricerca e alta formazione al fine di favorire l'integrazione fra la produzione di conoscenza in materia di internazionalizzazione del sistema universitario e il mondo delle imprese;
- il sostegno a programmi volti a favorire il rientro in Lombardia di ricercatori dall'estero (o la permanenza in Lombardia di ricercatori rientrati dall'estero da almeno 6 mesi) mediante la promozione e attivazione di borse di ricerca;
- il raccordo tra imprese e sistema universitario della ricerca, attraverso l'attivazione di iniziative pilota e di networking congiunte a sostegno del rafforzamento del capitale umano e delle eccellenze lombarde;
- la diffusione della cultura scientifica e tecnologica, l'orientamento alla formazione e al trasferimento tecnologico, anche attraverso l'incentivazione dell'afflusso di capitale umano straniero altamente qualificato (ricercatori, post-doc, laureati, docenti) nell'ambito di settori strategici della ricerca e dell'alta formazione;
- la valorizzazione della produzione scientifica e del portafoglio brevetti;
- la promozione e la presentazione della ricerca anche attraverso il consolidamento, la diffusione e la valorizzazione del sistema QuESTIO (Quality Evaluation in Science and Technology for Innovation Opportunity).

Nel caso di progetti di ricerca internazionali, *indicare il Paese estero*:.....

Importo totale del Progetto di ricerca: €1000000

Importo totale dell'Intervento Finanziario richiesto: € 500000

Ai fini della domanda e della concessione dell'Intervento Finanziario di cui al presente Avviso:

L'Università di Pavia con sede legale in Pavia, C.F 8007270186 P.IVA 00462870189, rappresentata da Prof. Angiolino Stella in qualità di legale rappresentante di o di soggetto abilitato a rappresentare l'Università.

CHIEDE

**DI ESSERE AMMESSA/E ALL'INTERVENTO FINANZIARIO PER LA REALIZZAZIONE DI UN PROGETTO DI RICERCA DAL TITOLO
"Dalla scienza dei materiali allo sviluppo di nuovi dispositivi per la diagnosi e la cura di patologie associate all'invecchiamento"**

DI CUI ALLA PRESENTE DOMANDA DI PARTECIPAZIONE

per un importo richiesto di Intervento Finanziario di: Euro 500.000
comportante spese ammissibili complessivi pari ad Euro 1.000.000
per la realizzazione di un Progetto di Ricerca della durata di: mesi: 18
che rientra in una delle seguenti aree tematiche:

- 1. Agroalimentare
- 2. Energia/ambiente (ivi incluso il programma europeo sul clima 2020)
- 3. Salute
- 4. Manifatturiero Avanzato (ivi compresi i Beni Culturali)

A TAL FINE INDICA/INDICANO:

A. I soggetti coinvolti nel Progetto di Ricerca (Università di cui all'art. 3.1 dell'Avviso ed eventuali Soggetti cofinanziatori ai sensi dell'articolo 1.1 dell'Avviso) nella seguente tabella:

Nr.	Denominazione/ragione sociale	Ruolo (Soggetto Beneficiario o Soggetto cofinanziatore)	Tipologia*	Natura giuridica (di diritto pubblico, di diritto privatistico; se altro specificare)
1	Università degli Studi di Pavia	Beneficiario		Pubblica
2			
...			

Nel caso di domanda presentata congiuntamente da più Soggetti Beneficiari, riportare i nr. identificativi inseriti nelle sezioni precedenti.

* Nella colonna "Tipologia" indicare solo per i Soggetti cofinanziatori (ex articolo 1.1 del Bando) la natura giuridica degli stessi (per esempio Ente locale, Camera di commercio, Associazione imprenditoriale, Fondazione, Organismo di ricerca (diverso dai Soggetti beneficiari),).

DICHIARA/DICHIARANO

CHE L'INTERVENTO FINANZIARIO DI CUI ALLA PRESENTE DOMANDA VIENE RICHIESTO PER LA REALIZZAZIONE DEL SEGUENTE PROGETTO DI RICERCA

A. Descrizione del Progetto di Ricerca

A.1 Titolo del Progetto di Ricerca

Dalla scienza dei materiali allo sviluppo di nuovi dispositivi per la diagnosi e la cura di patologie associate all'invecchiamento

Scegliere un titolo o una sigla di non più di 20 caratteri da usare per identificare la proposta.

KRONOS

A.2 Aree tematiche

Indicare in quale delle aree tematiche rientra il Progetto di Ricerca:

- 1. Agroalimentare
- 2. Energia – Ambiente (ivi incluso il programma europeo sul clima 2020)
- 3. Salute
- 4. Manifatturiero Avanzato (ivi compresi Beni Culturali)

A.3 Luogo di realizzazione del Progetto di Ricerca

Indicare il Comune/i dove sarà realizzato il Progetto di Ricerca.

Pavia

A.4 Durata del Progetto di Ricerca

Indicare la durata di realizzazione del Progetto di Ricerca in numero di mesi complessivo.

18

A.5 Descrizione dell'Università proponente e dei dipartimenti/istituti dell'Università coinvolti nel Progetto di ricerca (di tutti i Soggetti Beneficiari e relativi Dipartimenti/istituti coinvolti nel caso di un Progetto di Ricerca presentato congiuntamente da più Soggetti Beneficiari)

Presentazione dei Soggetti Beneficiari corredata da un breve profilo dello stesso. Indicare le motivazioni poste alla base della scelta di ciascun Soggetto Beneficiario, evidenziando lo specifico contributo al Progetto di Ricerca la complementarietà e le rispettive responsabilità nella realizzazione del Progetto medesimo, le rispettive competenze nel settore di realizzazione delle attività del Progetto proposto, nonché il valore aggiunto di ciascuna partecipazione rispetto alla finalità del Progetto di Ricerca

L'Università degli Studi di Pavia è l'Ateneo più antico della Lombardia e uno dei più antichi d'Europa. All'825 risale il capitolare dell'imperatore Lotario che costituì a Pavia la scuola di retorica per i funzionari del regno; lo Studium Generale fu invece fondato da Carlo IV nel 1361: una scuola giuridica e letteraria di grande rinomanza, che richiamava studenti da tutta Europa. Tra i periodi di maggior fama dell'Università di Pavia occorre ricordare il XVIII secolo, con la radicale riforma di Maria Teresa e Giuseppe II d'Asburgo. Molti i docenti famosi che hanno insegnato a Pavia, dal naturalista Lazzaro Spallanzani, al matematico Lorenzo Mascheroni, al fisico Alessandro Volta che fu docente di Fisica Sperimentale, Rettore dell'Ateneo e inventore della pila elettrica, al medico Antonio Scarpa, iniziatore della Chirurgia moderna. Tra i grandi maestri dell'età napoleonica, si ricordano Vincenzo Monti e Ugo Foscolo che nel 1809 tenne a Pavia la famosa prolusione "Dell'origine e dell'ufficio della letteratura". Molti i medici illustri, come Carlo Forlanini, inventore del pneumotorace per la cura della tisi polmonare e Camillo Golgi, Nobel per la Medicina nel 1906. Accanto a Golgi, altri due docenti dell'Università di Pavia sono stati insigniti del premio Nobel: il chimico Giulio Natta e il fisico Carlo Rubbia. Oggi l'Alma Ticinensis Universitas di Pavia offre, nelle tre sedi di Pavia, Cremona a Mantova, 9 facoltà e 103 corsi di laurea; si propone come una *Research University*, partecipa a progetti internazionali ed è inserita in network di lavoro con i maggiori college del mondo, promuove ricerca in ambito interdisciplinare, dialoga con le imprese.

L'Università di Pavia è un campus a misura di studente, con oltre 24.000 iscritti, 15 collegi universitari dove ragazzi e ragazze vivono e crescono insieme, si scambiano idee e progetti, preparano al meglio il loro futuro. A questi giovani l'Ateneo pavese garantisce un percorso di orientamento personalizzato, 1600 borse di studio, 310 programmi di scambio con Università di tutto il mondo, 3300 occasioni di stage, contatti con le imprese e il mondo del lavoro.

Al presente progetto partecipano ricercatori di 11 Dipartimenti dell'Università di Pavia: Biochimica, Chimica Fisica, Chimica Generale e Inorganica, Fisica "A. Volta", Elettronica, Chimica Farmaceutica, Fisiologia, Genetica, Biologia Animale, Ematologia e Medicina Interna. Si tratta quindi di un progetto di natura fortemente multidisciplinare e interdisciplinare che riunisce e integra competenze fisiche, chimiche, ingegneristiche, farmacologiche, biologiche e mediche.

A.6 Descrizione dei Soggetti cofinanziatori (solo se applicabile)

Presentazione dei Soggetti cofinanziatori corredata da un breve profilo ed indicare le motivazioni poste alla base della scelta di ciascun Soggetto cofinanziatore di partecipare in termini finanziari alla realizzazione del Progetto di Ricerca.

A.7 Contesto di riferimento, motivazione e problematica affrontata

Indicare le principali problematiche a cui il Progetto di Ricerca vuole rispondere e le soluzioni ipotizzate per raggiungere gli obiettivi del Programma. Illustrare il vantaggio della/e soluzione/i tecnologica/e proposta/e (fornire una descrizione sintetica dello stato attuale dello sviluppo nel campo tecnico-scientifico trattato, il valore "innovativo" aggiunto del Progetto di Ricerca rispetto all'esistente, la trasferibilità del progetto in altri contesti e esemplari

Il cancro e le patologie degenerative da deposizione di proteine, quali le patologie neurodegenerative, rappresentano categorie nosologiche di crescente impatto socio-economico, perché strettamente legate al rapido processo di invecchiamento della popolazione. Queste patologie propongono alla scienza medica nuove sfide che devono essere affrontate con approcci sempre più multidisciplinari e che prevedano il contributo di scienze diverse quali la genetica, la chimica, la fisica e la medicina. Il nostro progetto di ricerca è fortemente caratterizzato da un approccio multidisciplinare che si svilupperà verso tre principali obiettivi:

- 1) comprensione delle basi molecolari dei meccanismi patogenetici;
- 2) messa a punto di nuove metodologie per la diagnosi precoce (identificazione di fasi della malattia sensibili ai farmaci);
- 3) sviluppo di nuovi farmaci e ottimizzazione di nuovi approcci terapeutici razionalizzati sulle basi molecolari delle malattie.

Le malattie mieloproliferative e le malattie degenerative da deposizione di proteine amiloidi di cui ci occuperemo sono due categorie nosologiche che nascono da meccanismi patogenetici apparentemente assai diversi tra loro, ma rappresentano due prototipi di patologie chiaramente legate ai processi di invecchiamento. Mentre per la prima patologia vi è una approfondita conoscenza sulle anomalie cellulari responsabili della malattia, nel secondo caso le conoscenze più approfondite riguardano le anomalie strutturali e funzionali delle proteine che si depositano nei tessuti. Il gruppo che propone il progetto include ricercatori che hanno una lunga tradizione di ricerca su queste malattie e che hanno contribuito in modo fondamentale a livello internazionale a definirne le cause e le possibili terapie (Merlini & Bellotti N Engl J Med 349(6):583-96 2003) (Cazzola M et al Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:166-75.). Il progetto è organizzato in 5 macrosettori di attività (Figura 1) in cui sono raccolte le varie attività clinico-biologico-molecolari e tecnologiche.

Per le due patologie in esame esiste un'ampia casistica clinica e una collezione di tessuti e fluidi biologici che in questi anni sono stati raccolti e catalogati in una banca di tessuti. I tre gruppi clinici (macrosettori 1 e 2 - Figura 1) guidati dal Prof Giampaolo Merlini, dal Prof Mario Cazzola e il Prof Carlo Balduini sono responsabili di registri nazionali delle malattie e partecipano a reti di centri europei ed extraeuropei per la raccolta di casistica e validazione di nuovi approcci diagnostici e terapeutici (*vedi allegato delle collaborazioni internazionali*). Lo studio clinico di queste due patologie sta generando specifiche problematiche che devono essere affrontate sul piano molecolare. La rete di laboratori collegati all'interno del progetto comprende esperti in aspetti della genetica, biologia strutturale, biochimica, fisiopatologia, ed istopatologia di questo tipo di malattie (macrosettore 3 Figura 1) e ricercatori dei settori chimico, fisico e ingegneristico di grande esperienza nello studio dei biomateriali e nella preparazione di dispositivi analitici adattabili a problematiche biologiche (macrosettore 4 Figura 1). Lo studio della casistica clinica con approcci molecolari la disponibilità di nuove tecnologie analitiche e la possibilità di manipolare a livello atomico nuovi materiali renderà possibili avanzamenti significativi sul piano della diagnostica e terapia che verranno principalmente sviluppati da ricercatori del settore clinico e farmacologico (macrosettore 5 Figura 1).

La rete di ricercatori di tutti i settori lavorerà con i gruppi clinici nell'affrontare le principali problematiche che rendono così gravi e scarsamente curabili questo tipo di patologie. In particolare, per quanto riguarda le malattie mieloproliferative associate alle mutazioni dei JAK2 già ampiamente caratterizzate da Cazzola e coll. (J Clin Oncol. 2009, 27:754-62) si potrà verificare la relazione tra mutazioni geneticamente trasmesse, fenotipo clinico e risposta alle terapie. Inoltre studi simili riguarderanno le mutazioni del gene *TET2* (cromosoma 4q24) e del gene *CBL* (cromosoma 11q23.3) in cui abbiamo recentemente scoperto mutazioni responsabili della trasformazione neoplastica. Per quanto riguarda invece le patologie da deposizione amiloide (malattie neurodegenerative e amiloidosi sistemiche) le problematiche che saranno affrontate e che appaiono di più difficile soluzione riguardano i meccanismi della sofferenza cellulare indotta dalle proteine aggregate, la suscettibilità individuale a questo tipo di malattie e la identificazione di farmaci capaci di ripristinare l'omeostasi proteica e di inibire l'autoaggregazione dei peptidi amiloidi.

Organizzazione progetto **Kronos**

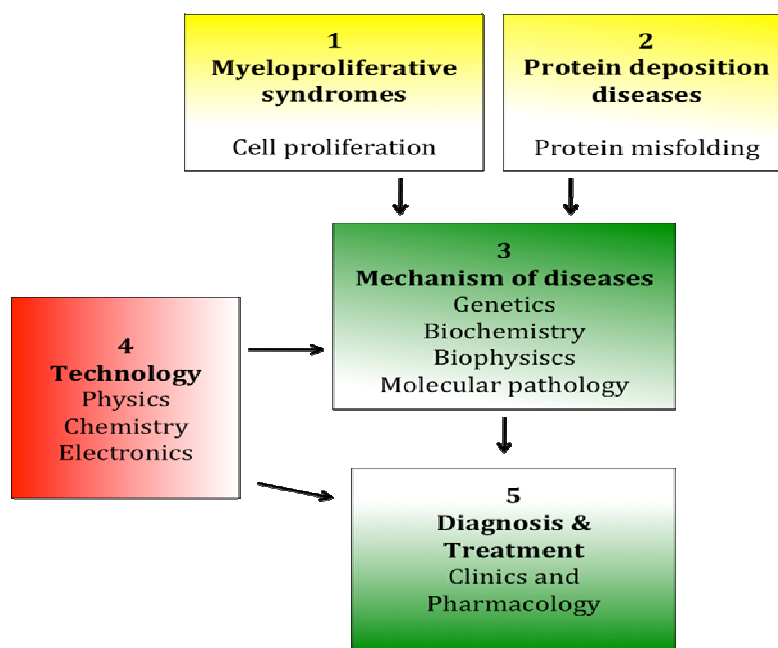


FIGURA 1

A.8 Obiettivi e finalità del Progetto di Ricerca

Descrivere gli obiettivi generali e specifici del Progetto di Ricerca evidenziando: lo scenario complessivo di riferimento nell'ambito del quale il Progetto di ricerca trova la sua giustificazione; le motivazioni che hanno portato a proporre la realizzazione del Progetto di Ricerca la coerenza del Progetto di ricerca con le finalità del Bando e le priorità programmatiche regionali; gli elementi di innovatività del Progetto di ricerca.

Il progetto si propone obiettivi a livello: i) di ricerca fondamentale e sviluppo sperimentale e, ii) di alta formazione di ricercatori.

i) ricerca fondamentale e sviluppo sperimentale.

Per quanto riguarda le malattie mieloproliferative associate alle mutazioni del gene JAK2 già ampiamente caratterizzate da Cazzola e coll. e dei geni TET2 e CBL. Il progetto si pone l'obiettivo di verificare la relazione tra mutazioni geneticamente trasmesse, fenotipo clinico e risposta alle terapie. Si prevede di allestire un sistema di identificazione delle mutazioni che garantisca elevata efficienza e sensibilità (i.e. dispositivi fotonici in collaborazione con gruppi Patrini e Degiorgio) si studieranno geni associati all'invecchiamento cellulare specificamente isolati dalle cellule neoplastiche (gruppo Giulotto) e il ruolo del microambiente midollare (gruppo A Balduini) nell'annidamento e proliferazione delle cellule neoplastiche. La costruzione di sistemi, *in vitro*, che mimano l'ambiente tissutale si potrà avvalere delle competenze dei gruppi chimici (gruppi Pallavicini, Mustarelli) per la predisposizione di dispositivi bio-compatibili e di sensori capaci di monitorare, in tempo reale, modifiche delle caratteristiche chimico fisiche dell'ambiente extracellulare. Gli studi sulla relazione molecolare tra tipo di mutazioni e fenotipo clinico e risposta alla terapia si potranno avvalere delle competenze di biologia strutturale (gruppo Binda) e di farmacologia (gruppo Lanni) che si focalizzeranno sugli effetti delle mutazioni sulla struttura e funzione della proteina JAK.

Per quanto riguarda le patologie associate alla deposizione di proteine amiloidi a livello cerebrale (patologie neurodegenerative) ed extra-cerebrale (patologie amiloidi) è nostro obiettivo affrontare il problema della selettività tissutale dei depositi patologici, comprendere il meccanismo di tossicità cellulare degli aggregati solubili e insolubili, studiare la suscettibilità individuale a queste patologie e studiare nuovi farmaci che inibiscano l'aggregazione proteica patologica.

La caratterizzazione proteomica e biochimica del materiale patologico naturale (gruppo Bellotti) verrà associata alla caratterizzazione con metodi di microscopia ad alta risoluzione quali il microscopio a forza atomica (gruppo Patrini e Mustarelli), l'immunocitochimica ultrastrutturale e la microscopia correlativa elettronico/confocale (gruppo Ricci-Solcia). Questi studi hanno l'obiettivo di ottenere le informazioni necessarie a ricostruire, *in vitro*, modelli in cui l'aggregazione delle proteine patologiche avvenga in

condizioni simil-fisiologiche. La ricostruzione di modelli in vitro in cui studiare il processo di aggregazione si avvarrà delle competenze biochimiche nel campo della matrice extracellulare normale e patologica (gruppi Forlino- A. Balduini). Mediante l'utilizzo di modelli cellulari in vitro sviluppati dai progenitori emopoietici del sangue periferico verrà valutata la possibilità di normalizzare l'emopoiesi in eccesso o in difetto dei malati con malattie mieloproliferative mediante molecole dirette contro specifici bersagli molecolari. Ciò mira a sviluppare un approccio terapeutico "personalizzato" basato su sistemi in vitro capaci di predire la risposta in vivo del singolo paziente. Verrà valutata l'efficacia sia di farmaci già impiegati in altre condizioni patologiche che di composti innovativi identificati sulla base delle loro caratteristiche molecolari (gruppo Ca. Balduini)

Questi sistemi possono essere considerati dei veri bio-reattori per la crescita delle fibrille amiloidi e sono essenziali all'obiettivo di comprendere le condizioni chimico-fisiche permissive della fibrillogenesi e scoprire farmaci capaci di inibire il processo. Allo sviluppo dei bioreattori e dei sensori necessari al monitoraggio di parametri chimico-fisici quali viscosità, pH, pressione, forza ionica etc contribuiranno con le proprie competenze e tecnologie i laboratori di chimica generale (gruppo Pallavicini) e chimica fisica (gruppo Mustarelli). Il processo aggregativo potrà essere studiato con tecniche di chimica analitica ad alta sensibilità e risoluzione (gruppo De Lorenzi). Uno degli obiettivi fondamentali del progetto riguarda la identificazione di fattori che accelerano il processo di invecchiamento o che rendano le cellule più sensibili alle patologie da accumulo proteico. Questi obiettivi saranno specificatamente perseguiti attraverso lo studio del coinvolgimento della proteina P53 nello sviluppo della malattia di Alzheimer (gruppo Lanni) e la caratterizzazione di aspetti funzionali del metabolismo telomerico nelle cellule esposte a materiale amiloide (gruppo Giulotto). La comprensione dei meccanismi di questo tipo di malattia richiede modelli di studio complessi e un obiettivo del progetto consiste nella messa a punto di modelli cellulari e tissutali di malattia. In particolare verrà caratterizzato il modello piastrinico della secrezione del peptide Abeta amiloide (gruppo Torti) e un modello di Caenorabditis che esprime proteine amiloidi globulari quali b2-microglobulina e transtiretina (gruppo Bellotti). Un ultimo obiettivo del progetto consiste nella definizione del meccanismo di citotossicità delle proteine amiloidi in diversi tipi cellulari e con diverso grado di differenziamento, avendo già dimostrato una diversa sensibilità di alcuni tipi cellulari agli effetti degli aggregati solubili di queste proteine (gruppo Garagna, Ricci-Solcia) investigando in dettaglio, per esempio, se e come un diverso intervento/efficienza dei meccanismi protettivi fisiologici cellulari di autofagia e proteolisi sia lisosomiale che extralisosomiale (sistema ubiquitina-proteasoma) svolga un ruolo in questa diversa sensibilità.

ii) Alta formazione di ricercatori

L'obiettivo primario dei percorsi avanzati di formazione che verranno istituiti nell'ambito del progetto è quello di avviare i giovani selezionati verso iniziative didattico-scientifiche in grado di integrare le competenze-esperienze maturate nel cammino di formazione a livello di dottorato di ricerca. Lo strumento adottato a tale scopo è l'attribuzione di assegni di ricerca. I giovani ricercatori verranno selezionati mediante concorso pubblico secondo le regole vigenti e svolgeranno la loro attività di ricerca nell'ambito delle tematiche di interesse del progetto stesso. Parte delle risorse finanziarie del progetto verrà dedicata al sostegno delle attività di ricerca-formazione utilizzando i seguenti strumenti: i) costituzione e ampliamento di una rete internazionale di collaborazioni (vedi parte finale del progetto; ii) soggiorno a Pavia di esperti qualificati italiani e stranieri chiamati a collaborare alle attività didattiche e di ricerca; iii) soggiorni all'estero dei giovani ricercatori presso le i laboratori della rete; iv) organizzazione di workshop e seminari di formazione (vedi WP5). Ci si attende che al termine del percorso formativo i giovani ricercatori abbiano conseguito un significativo arricchimento del loro bagaglio culturale ed abbiano maturato una elevata competenza ed autonomia nell'ambito delle tematiche di ricerca affrontate. Ci si attende inoltre che le attività formative previste conducano ad una maggiore attitudine agli approcci interdisciplinari ed alla valutazione della ricerca nell'ambito del contesto socio-economico del territorio.

A.9 Descrizione degli interventi e delle attività previsti nel Progetto di Ricerca

Fornire una descrizione dettagliata delle attività del Progetto di ricerca attraverso le quali si prevede di raggiungere gli obiettivi del Progetto di Ricerca. Indicare altresì se sono già esistenti o in corso di realizzazione, studi o ricerche similari o attinenti alle attività proposte nel Progetto di Ricerca.

Il numero delle fasi di attività deve essere appropriato alla complessità del Progetto di ricerca e costituire un'articolazione adeguata del Progetto di ricerca proposto, che dovrebbe anche portare a risultati concretamente verificabili. Esplicitare le eventuali attività che si intendono subappaltare.

Gli elementi essenziali da evidenziare sono:

- 1. Una descrizione dettagliata delle attività del Progetto di ricerca indicando per ciascuna la tempistica, le risorse umane da impegnare (precisando le rispettive competenze nel settore di attività del Progetto di ricerca), le risorse strumentali e materiali da impiegare. Dedicare uno specifico capitolo alla gestione del Progetto di Ricerca, fornendo informazioni sugli strumenti di gestione, di monitoraggio dei lavori, di controllo della qualità, ecc...*
- 2. Una tempistica del Piano di attività.*
- 3. Una presentazione grafica dei soggetti coinvolti nel Progetto di Ricerca, che mostri le sinergie ed interdipendenze nella realizzazione delle varie fasi di attività del Progetto di Ricerca.*
- 4. Una rappresentazione sintetica delle attività che indichi le risorse umane impiegate e la durata delle singole attività (sul modello della tabella seguente).*

Il progetto di ricerca comprende 5 *workpackage* (WP), ognuno dei quali raggruppa più attività omogenee dal punto di vista dell'area scientifico-tecnologica di riferimento. Quando necessario, le attività sono a loro volta strutturate in fasi.

WP 1 – Aspetti clinici e molecolari delle malattie modello

Attività 1.1 - Clinica e patogenesi delle sindromi mielodisplastiche (resp. Cazzola, C. Balduini, Macrosettore 1)

Studieremo le mutazioni di *TET2* (cromosoma 4q24) in tutti i pazienti affetti da sindrome mielodisplastica giunti alla nostra osservazione negli ultimi anni, utilizzando DNA genomico estratto sia da granulociti periferici sia da T linfociti circolanti. Useremo per tali indagini sia il sequenziamento convenzionale sia la tecnica del cosiddetto "*ultra-deep sequencing*", che consente di identificare percentuali di alleli mutanti inferiori all'1%. Nei pazienti che abbiano altre lesioni molecolari e/o alterazioni citogenetiche eseguiremo analisi di clonalità, al fine di stabilire se le mutazioni somatiche di *TET2* siano un evento precoce nella patogenesi molecolare, evento in grado di causare una dominanza clonale di cellule emopoietiche.

Studieremo inoltre le mutazioni del gene *CBL* (cromosoma 11q23.3), che appare frequentemente mutato nella leucemia mielomonocitica cronica, e del gene *ASXL1* (cromosoma 20q11.1), circa il quale nostre indagini preliminari dimostrano un'alta frequenza di mutazioni somatiche nei pazienti con sindrome mielodisplastica avanzata.

Una volta definito lo stato mutazionale dei suddetti geni, svilupperemo metodi diagnostici ad hoc e studieremo il significato prognostico dei geni mutanti. A questo scopo, analizzeremo in analisi univariata prima e multivariata poi il significato prognostico delle mutazioni identificate. Per tali analisi impiegheremo modelli di Cox, utilizzando una metodologia descritta in dettaglio in un recente lavoro (*Della Porta MG, et al., J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):754-62. Epub 2008 Dec 22. PubMed PMID: 19103730*).

Totale mesi-persona 28: 10 (personale strutturato), 18 (personale a contratto)

Attività 1.2 Controllo della proliferazione e differenziazione cellulare in vivo e in vitro: il modello megacariocitario (resp. A. Balduini, C. Balduini, Macrosettore 3)

Molte evidenze indicano che le caratteristiche del microambiente che circonda i progenitori emopoietici rivestono un ruolo fondamentale nella regolazione della produzione piastrinica all'interno del midollo (Larson et al, 2006; Balduini et al, 2008). Esiste una stretta relazione tra osteogenesi ed emopoiesi e gli osteoblasti giocano un importante ruolo nel regolare l'emopoiesi (Taichman et al, 2005). Nel midollo osseo, nella nicchia osteoblastica, i megacariociti e gli osteoblasti regolano reciprocamente il loro differenziamento e la loro maturazione (Kacena et al, 2006). Una volta migrati nella nicchia vascolare, i megacariociti interagiscono con i sinusoidi midollari: ne risulta un supporto da parte dei megacariociti all'integrità vascolare ed un controllo da parte dei sinusoidi midollari delle modificazioni dell'architettura dei megacariociti che consentono l'estensione delle pro piastrine ed il rilascio piastrinico (Avecilla et al, 2004, Kopp et al, 2005). Le due nicchie midollari, osteoblastica e vascolare, differiscono non solo per la loro composizione, ma anche per la tensione di ossigeno. I megacariociti maturi sono situati vicino ai vasi sanguigni, in una zona più ossigenata, mentre i progenitori più immaturi risiedono in un'area con una tensione d'ossigeno più bassa (Mostafa et al,



Figura 2: distribuzione della rete nazionale coordinata da centro di Pavia

2000; Kenneth et al, 2008). Insieme questi dati indicano, chiaramente, la necessità di disporre di un modello che riproduca in vitro tutte le caratteristiche del midollo osseo in modo da poter studiare i meccanismi di regolazione della megacariopoiesi in condizioni fisiologiche e patologiche. Uno degli scopi della nostra ricerca sarà perciò di mettere a punto il primo modello in vitro di funzionalità megacariocitaria nella nicchia osteoblastica e vascolare del midollo osseo, e di utilizzare questi modelli per studiare sistematicamente i processi di maturazione e funzione cellulare.

Totale mesi-persona 22: 10 (personale strutturato), 12 (personale a contratto)

Attività 1.3 Clinica e patogenesi delle malattie da aggregazione proteica (resp. Merlini, Macrosettore 2)

Il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche è stato istituito presso il Policlinico San Matteo nel 1986. E' stato riconosciuto centro di eccellenza dell'ente sui criteri stabiliti per i centri di eccellenza, è centro di riferimento per le amiloidosi sistemiche riconosciuto dalla Regione Lombardia ed è stato recentemente incaricato del coordinamento regionale per la stesura dei percorsi

diagnostico terapeutici assistenziali (PDTA). Gli obiettivi del Centro sono la diffusione delle conoscenze su queste malattie rare e la ottimizzazione della traduzione delle conoscenze nella pratica clinica attraverso l'organizzazione e il coordinamento di una rete di 68 centri clinici dedicati a queste patologie distribuiti su tutto il territorio nazionale (Figura 2). L'altro obiettivo fondamentale è il miglioramento della diagnosi e della terapia attraverso la continua traslazione dei risultati della ricerca di base e clinica nella pratica assistenziale grazie alla stretta collaborazione con i ricercatori del Dipartimento di Biochimica. Il Centro ha sviluppato negli anni metodi diagnostici innovativi basati su tecniche ultrastrutturali e di proteomica e riceve abitualmente campioni biologici da centri nazionali e internazionali per la ricerca e tipizzazione dei depositi di amiloide. I risultati delle ricerche sperimentali si sono tradotti in nuovi approcci terapeutici concretizzati in 5 sperimentazioni cliniche di fase I/II con nuovi farmaci. Ogni anno, presso il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche sono formulate circa 200 nuove diagnosi di amiloidosi sistemica e vengono eseguite più di 3000 valutazioni di pazienti (nel 2008 sono state 3243). Il Centro dispone di una ampia e perfettamente documentata bio-banca, organizzata secondo le recenti linee guida, di liquidi biologici (circa 40.000 campioni) e di tessuti con depositi di amiloide.

Totale mesi-persona 20: 8 (personale strutturato), 12 (personale a contratto)

WP 2 – Biochimica strutturale e biologia molecolare

Attività 2.1 Genomica e proteomica di cellule e tessuti patologici (resp. Bellotti, Merlini, Ricci, Solcia, Forlino, Cazzola, Macrosettore 3)

La collaborazione di laboratori universitari e ospedalieri mette a disposizione tecnologie allo stato dell'arte per il sequenziamento genico e include la recente acquisizione del sistema di sequenziamento "solexa" e l'accesso al sistema di microarray "affymetrix" per lo studio su larga scala della trascrizione. Le analisi su sequenza e trascrizione di geni coinvolti nelle malattie proliferative e in quelle associate al misfolding proteico saranno associabili a studi di proteomica sulle cellule patologiche e sui tessuti interessati dalla malattia. I due approcci, genomico e proteomico, sono necessari a raccogliere i dati sulla struttura e il livello di espressione delle proteine coinvolte e correlarle con la funzione patologica e gli effetti clinici. Gli studi sul materiale biologico provenienti da pazienti saranno confrontati con quelli conducibili su modelli sperimentali di malattia e in particolare su linee cellulari e su tessuti ottenuti da organismi pluri-cellulari in cui viene mimato il processo patologico su tempi molto rapidi di sviluppo della malattia (es. *C.elegans*).

Totale mesi-persona 30: 12 (personale strutturato), 18 (personale a contratto)

Attività 2.2 Valutazione della citotossicità delle proteine amiloidi e caratterizzazione del metabolismo telomerico in cellule staminali pluripotenti durante il loro differenziamento in cardiomiociti (resp. Giulotto, Garagna, Macrosettore 3)

L'amiloidosi è una malattia sistemica caratterizzata dalla deposizione di fibre amiloidi nei tessuti, ma come già enunciato in altre sezioni del progetto il meccanismo di danno cellulare e tissutale non è pienamente caratterizzato. Uno dei tessuti più sensibili alla patologia amiloide extra-cerebrale è il miocardio e proprio la citotossicità dell'amiloide per i cardiomiociti è l'oggetto di questa attività. E' stato recentemente dimostrato che la tossicità degli aggregati A β può dipendere dal grado di differenziamento raggiunto dalla cellula, sebbene i risultati ottenuti siano spesso contraddittori e indicherebbero una specificità cellulare. In alcuni tipi cellulari gli aggregati sono molto più tossici quando le cellule si trovano in una condizione indifferenziata, in altri casi la tossicità maggiore si riscontra nelle cellule differenziate. La stabilità del genoma delle cellule esposte al materiale amiloide potrebbe condizionare la risposta cellulare; è altrettanto possibile che proprio il materiale amiloide influenzi *pathway* metabolici che difendono tale stabilità. I telomeri sono le estremità dei cromosomi e nelle cellule somatiche normali il progressivo accorciamento della loro lunghezza causa la senescenza (Figura 3).

L'accorciamento dei telomeri sembra anche associato a diversi tipi di stress cellulare. Recentemente, la biologia dei telomeri ha acquistato una notevole rilevanza nella ricerca in campo cardiovascolare perchè è stata osservata un'associazione fra accorciamento dei telomeri, aterosclerosi e infarto. Tuttavia il ruolo dei telomeri nelle malattie cardiovascolari è al momento oscuro. Sfruttando l'opportunità data dalle cellule staminali embrionali (ES) di poter differenziare *in vitro* in cardiomiociti funzionali, in questo studio, valuteremo il grado di tossicità e le alterazioni indotte dalla presenza di aggregati amiloidi durante le fasi principali del

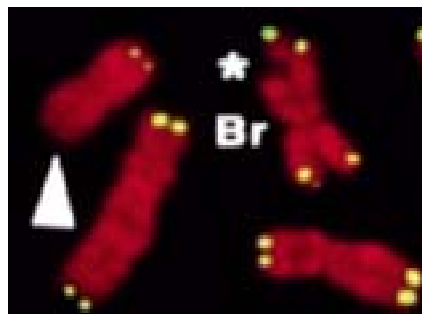


Figura 3: Instabilità telomerica indotta dall'aumento di molecole di TERRA. I telomeri sono marcati in giallo, la freccia indica la perdita di un telomero, l'asterisco una rottura.

differenziamento cardiomiocitario. Un nostro lavoro preliminare indica che gli aggregati A β amiloidi sono poco tossici verso le cellule ES, quindi ci attendiamo, dal presente progetto, di poter cogliere la finestra (momento) differenziativa in cui la cellula in fase di trasformazione cardiomiocitaria diventa sensibile alla presenza di fibre amiloidi. Valuteremo inoltre diversi parametri del metabolismo dei telomeri quali la loro lunghezza e l'espressione dell'RNA telomerico. Questo modello di studio ci permetterà di affrontare un'analisi più mirata dei meccanismi coinvolti nel processo degenerativo indotto dagli aggregati amiloidi. Per ottenere informazioni sull'effetto degli aggregati amiloidi in cellule umane, i parametri telomerici saranno studiati anche in linee cellulari derivate da diversi tessuti umani.

Totale mesi-persona 44: 8 (personale strutturato), 36 (personale a contratto)

Attività 2.3 Determinazione della struttura e della dinamica molecolare delle proteine/enzimi coinvolti nel processo patologico (resp. Binda, Bellotti, De Lorenzi, Macrosettore 3)

L'approccio cristallografico-strutturalistico è fondamentale per determinare la relazione tra la struttura primaria delle proteine e la organizzazione tridimensionale da cui dipende la funzione e stabilità. Il laboratorio di biologia strutturale (Prof Binda) continuerà ad acquisire informazioni su alcune proteine per le quali ha già raggiunto elevati livelli di definizione strutturale e in particolare si occuperà di due sistemi enzimatici (monoammina ossidasi che fanno parte di contesti biologici diversi ma che condividono alcuni aspetti chimici come il meccanismo catalitico e la produzione di perossido di idrogeno e di radicali dell'ossigeno le cui sovra-produzione e mancata detossificazione sono direttamente collegati al processo di invecchiamento. In particolare si tratta delle monoammina ossidasi (MAO) e della istone demetilasi lisino-specifica 1 (LSD1). Le MAO catalizzano la deaminazione ossidativa di neurotrasmettitori aromatici, come serotonina e dopamina, con la concomitante riduzione di ossigeno a perossido di idrogeno. Questi enzimi sono noti target farmacologici per la cura di malattie neurologiche come il morbo di Parkinson e la depressione. LSD1 è una proteina multi-dominio che fa parte di complessi della cromatina coinvolti nella regolazione della trascrizione. LSD1 catalizza la rimozione di gruppi metilici dalle code N-terminali degli istoni e rappresenta la prima istone demetilasi ad essere stata identificata. Questa scoperta ha rappresentato un punto di svolta nel campo della neurobiologia in quanto squilibri nelle modifiche epigenetiche sono connessi a vari disturbi neurologici. Il gruppo di biologia strutturale sarà inoltre impegnato nella cristallizzazione di proteine identificate ed espresse in vitro nell'ambito dell'attività 1 di questo wp. Per alcune proteine di interesse in cui non esista la possibilità di condurre studi cristallografici sarà invece possibile condurre studi computazionali di previsione della struttura terziaria. Gli studi cristallografici saranno associati a studi su aspetti dinamici della struttura delle proteine patologiche. In particolare nel laboratorio di biochimica dedicato allo studio del folding e misfolding proteico si potranno determinare parametri essenziali per la funzione delle proteine quali le cinetiche di *folding* e *unfolding*, la stabilità termodinamica e la cinetica e termodinamica del legame di ligandi (cofattori o farmaci). Questo tipo di approccio permetterà di risolvere strutture quali quella riportata in figura 4 che rappresenta la proteina amiloidogena TTR nel complesso con un nuovo farmaco sviluppato dai nostri laboratori in collaborazione con laboratori de l'University College di Londra - UK diretti dal Prof Mark Pepys).

Totale mesi-persona 28: 10 (personale strutturato), 18 (personale a contratto)

Attività 2.4 Monitoraggio di processi di assemblaggio e polimerizzazione patologica delle proteine (resp. De Lorenzi, Macrosettore 3)

Gli studi proteomici e di biochimica strutturale hanno messo in evidenza che il processo di invecchiamento biologico si associa ad una maggiore suscettibilità all'aggregazione proteica e una ridotta capacità di eliminazione di aggregati proteici insolubili. Il laboratorio di chimica analitica che partecipa al progetto (E DeLorenzi) utilizzerà tecniche analitiche innovative, quali l'elettroforesi capillare e la *flow field flow fractionation*, dotate di elevata efficienza e risoluzione, per monitorare il processo aggregativo di proteine e peptidi che in patologia formano depositi insolubili patogenici. Il gruppo ha già messo a punto, con entrambe le tecniche, metodi per la separazione di intermedi oligomerici solubili e di protofibrille durante il processo di formazione fibrillare ed effettuerà studi di coincubazione con potenziali farmaci, per evidenziare, durante il processo dinamico di aggregazione, l'effetto sulla formazione delle specie intermedie separate e l'effetto sulla formazione delle fibrille (anche mediante microscopia elettronica a trasmissione). Si prevede inoltre di impiegare un metodo già messo a punto per la separazione di conformeri della proteina amiloidogena beta2-microglobulina e il peptide A β della malattia di Alzheimer in studi di elettroforesi capillare di affinità in presenza di molecole drug-like, con l'obiettivo di identificare e quantificare la complessazione con la forma nativa della proteina e i conformeri separati, come *target* indipendenti. Si condurranno anche studi, mediante

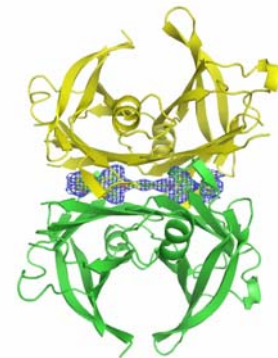


Figura 4: struttura del complesso TTR- mds84

elettroforesi capillare, di cinetiche di *refolding* della beta2microglobulina, in presenza dei farmaci che hanno dimostrato affinità per la proteina stessa.

Totale mesi-persona 18: 6 (personale strutturato), 12 (personale a contratto).

Attività 2.5 – Identificazione di marcatori biologici nelle patologie modello e in particolare nella malattia di Alzheimer (resp. Lanni, Macrosettore 3)

In gran parte delle patologie associate all'invecchiamento e ad esordio tardivo è assai importante scoprire fattori di predisposizione alla malattia che siano rivelabili in periodo pre-sintomatico e pre-patologico. Le attività 1 e 2 del WP2 hanno in sé questo obiettivo. Una volta identificati nuovi marcatori di malattia sarà possibile verificare nella casistica clinica e sui campioni biologici retrospettivi la potenza di questi marcatori nel predire la malattia e il suo fenotipo. Questa attività sarà coordinata dal laboratorio di farmacologia (Cristina Lanni) che ha con successo già svolto indagini di questo tipo sulla malattia di Alzheimer; una condizione prototipo per valutare la rilevanza di un marcatore biologico nel migliorare l'accuratezza della diagnosi e l'appropriatezza di nuove terapie. Questo gruppo continuerà a valutare in particolare le differenze di quantità del contenuto plasmatico della proteina P53 il cui stato è alterato dalla patologia come recentemente dimostrato proprio da questo gruppo di ricerca (Uberti et al, *Neurobiol of Aging*, 2006). Si valuterà soprattutto la significatività statistica delle differenze in concentrazione plasmatica di P53 in soggetti controllo, pazienti AD, soggetti affetti da *mild cognitive impairment* (uno stato di transizione verso l'AD). La proteina circolante è contenuta nelle cellule del sangue periferico di questi pazienti e la concentrazione della sua forma solubile circolante è legato alla fisiopatologia della malattia. La presenza del difetto nella proteina p53, riscontrata nei pazienti AD, rende le cellule meno sensibili al danno ossidativo e potenzialmente permette la sopravvivenza di cellule disfunzionali. Da notare che tale effetto può essere mimato *in vitro* in modelli sperimentali esponendo le cellule a beta-amiloide, peptide chiave nella malattia (Lanni et al, *JAD*, 2007).

Totale mesi-persona 18: 6 (personale strutturato), 12 (personale a contratto)

Attività 2.6 Profilo delle possibili attività nel contesto del modello piastrinico e del peptide beta-amiloide. (resp. Torti, Macrosettore 3)

Lo sviluppo del modello piastrinico per lo studio del metabolismo della proteina precursore di amiloide consentirà di meglio definire i meccanismi di tossicità e di citoprotezione del peptide beta-amiloide e del frammento alternativo sAPPalpha. Questo approccio si inserisce nel processo di rivalutazione delle malattie neurodegenerative associate all'invecchiamento in un più ampio contesto fisiopatologico che contempla il loro impatto a livello cardiovascolare come possibile fattore di rischio aterotrombotico. Ci si prefigge pertanto di valutare l'effetto del peptide Abeta amiloide e del frammento sAPPalpha prodotto nell'alternativa via non-amiloidogena sull'attivazione piastrinica e sulla capacità di queste cellule di formare aggregati e trombi sia in sistemi *in vitro* che *in vivo*, attraverso l'analisi in modelli murini di trombosi arteriosa. Si intende inoltre valutare la capacità di questi peptidi di indurre la secrezione da parte delle piastrine circolanti di fattori aterogenici, trombogenici e pro-infiammatori. Infine ci si prefigge l'obiettivo di indagare se l'esposizione ad aggregati di proteina beta amiloide o ad altri frammenti proteolitici determini un'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno da parte delle piastrine e di valutare le possibili conseguenze dell'aumentato stress ossidativo sulle altre componenti del distretto vascolare (eritrociti, leucociti, cellule endoteliali). A tale scopo risulterà prezioso la messa a punto e l'utilizzo di nuovi biosensori per il monitoraggio dello stato ossidoriduttivo intra ed extracellulare, l'identificazione di macromolecole ossidate e delle diverse specie reattive dell'ossigeno.

Totale mesi-persona 20: 8 (personale strutturato), 12 (personale a contratto)

WP 3 – Piattaforma tecnologica (aree chimica, fisica e ingegneristica)

Attività 3.1 - Sintesi e caratterizzazione di nanosensori chimici e vettori per il drug delivery (resp. Pallavicini, Macrosettore 4)

Fase 1 (mesi 1-6). Sintesi dei componenti molecolari da auto-assemblare in micelle biocompatibili (copolimeri a blocchi), per ottenere nanodispositivi micellari capaci di misurare *in vitro* parametri quali viscosità, pH, micropolarità, concentrazioni anomale di specie molecolari, per la diagnosi e l'imaging ottico delle patologie mieloproliferative e degenerative da deposizione di proteine amiloidi. Valutazione delle dimensioni, resistenza, mobilità dei dispositivi con misure chimico fisiche tradizionali e per la scala nanometrica (DLS, TGA).

Fase 2 (mesi 7-12). Sintesi di NanoParticelle e nanorods d'oro come piattaforme e vettori per dispensare farmaci molecolari contro le patologie in studio. Modificazione delle superfici delle NP e NR con ricoperture stabilizzanti biocompatibili (PEO, polimeri, SiO₂) per l'uso *in vivo* e co-ricopertura con i farmaci da somministrare. Studio di dimensioni, mobilità, stabilità, cinetica di rilascio dei farmaci con metodi analitici

classici e con DLS, XRD, TEM, TGA. Prove in vivo con gli altri gruppi di ricerca e modificazione dei sensori micellari studiati nei mesi 1-6, per loro ottimizzazione e adattamento all'applicazione in vivo.

Fase 3 (Mesi 12-18). Uso di sistemi micellari analoghi a quelli dei mesi 1-6 per il drug-delivery per le patologie in studio. Funzionalizzazione dei nanovettori micellari e cofunzionalizzazione di NP e NR con molecole capaci dare targeting attivo sui tessuti/organi in cui si sviluppano le patologie in studio. Continuo monitoraggio delle caratteristiche chimico fisiche a livello nanometrico e tradizionale dei carrier modificati. Aggiustamento fine delle caratteristiche (ricopertura, dimensioni, forma, tipo di funzionalizzazione per il targeting attivo) di NP e NR sulla base delle risposte/suggerimenti provenienti dagli altri gruppi dopo le prove in vivo.

Totale mesi-persona 44: 8 (personale strutturato), 36 (personale a contratto)

Attività 3.2. Materiali sensibili e funzionali per diagnostica di analiti biologici (resp. Patrini, Macrosettore 4)

Studio e caratterizzazione di materiali e substrati allo stato solido da utilizzare come base per dispositivi atti alla diagnostica in-vitro di aggregati proteici e molecolari coinvolti nelle patologie in studio. In particolare, verranno utilizzate micro- e nano-strutture fotoniche e plasmoniche, con eventuale funzionalizzazione mediante nanoparticelle metalliche e cromofori. Inoltre, verranno caratterizzate nanoparticelle metalliche in soluzione, funzionalizzate nell'attività 3.1, per veicolazione di farmaci. Queste tipologie di materiali sono ottenute sia da tecniche di evaporazione o litografiche, sia di auto-assemblaggio da soluzione. In ogni caso, si privilegeranno materiali a minore costo di fabbricazione, minor peso e possibilità di implementazione su larga scala.

La caratterizzazione ottica delle micro- e nano-strutture verrà effettuata nel Laboratorio di Spettroscopia Ottica mediante tecniche FTIR, ATR, ellissometria per determinare la loro risposta ottica e verificarne la qualità. Le misure ottiche sono complementate da misure topografiche e morfologiche di microscopia a forza atomica (AFM). Nelle strutture risonanti con modi di superficie fotonici o plasmonici (BSW o SPR) oppure attivate da cromofori verranno effettuate misure di fluorescenza o scattering Raman.

Totale mesi-persona 16: 8 (personale strutturato), 8 (personale a contratto)

Attività 3.3 Studio e progettazione di biosensori per genomica e proteomica (resp. Patrini, Macrosettore 4)

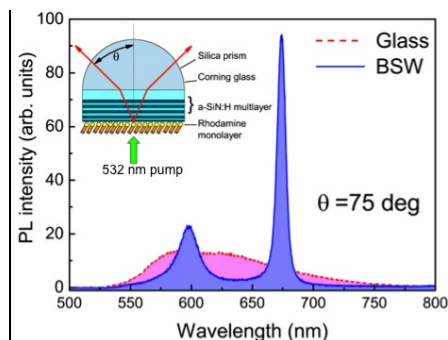
Sviluppo e caratterizzazione di sistemi biosensori basati su tecniche fotoniche, in grado di identificare mediante spettroscopie ottiche specie e sequenze in analiti e cellule. Adottando le superfici funzionali e sistemi micro- e nano-strutturati studiati in attività 3.2, si progetteranno innovative metodologie per biosensori ad elevata risoluzione spettrale e spaziale (entrambe nanometriche), elevata sensibilità (sino ad attoM), e funzionalità specifica per differenti analiti. L'elevata sensibilità di biosensori fotonici e plasmonici, come riportato in letteratura, permette infatti la rivelazione di sub-monstrati organici legati covalentemente o adsorbiti sulla superficie dei biosensori, rendendo possibile la calibrazione quantitativa (in termini di densità molecolare superficiale rilevabile) degli stessi. Il segnale otticamente rilevabile può essere progettato in riflettanza, diffrazione, SERS o fluorescenza nella regione spettrale visibile.

Si studieranno due principali tipologie di biosensori: la prima fotonica, basata su strutture a cristallo fotonico mono- e bi-dimensionale che supportino modi risonanti; la seconda plasmonica, anche mediante array ordinati di nano strutture, ed eventualmente in configurazione microfluidica.

Totale mesi-persona 20: 10 (personale strutturato), 10 (personale a contratto)

Attività 3.4 – Messa a punto di dispositivi ottici per sensing e manipolazione cellulare (resp Degiorgio, Macrosettore 4)

Nell'ambito della biologia molecolare e cellulare si è recentemente sviluppata la necessità di dispositivi atti a selezionare, isolare e manipolare singole cellule o piccoli gruppi di esse. Le analisi tradizionali, infatti, permettono di ricavare informazioni solo tramite dati medi ottenuti su un'ampia popolazione di cellule. Tuttavia i recenti studi hanno mostrato comportamenti estremamente eterogenei nella risposta delle cellule analizzate, aprendo nuove strade per la comprensione dei meccanismi biologici. L'utilizzo di forze ottiche consente lo sviluppo di tecniche per la manipolazione e lo studio a livello di singola cellula che siano contemporaneamente precise, non invasive e non distruttive per i campioni in esame. In particolare nel



Evidenza della amplificazione della luce emessa da un singolo monostato di rodamina, a seguito di eccitazione di un modo fotonico di superficie (all'interno) schema operativo del sensore.

Laboratorio di Elettronica Quantistica sono stati realizzati due dispositivi, basati sull'utilizzo di forze ottiche, che consentono di ottenere informazioni di diversa natura sulle proprietà cellulari: una pinza ottica in fibra ed uno stretcher ottico. Il primo consente di manipolare facilmente singole cellule e costituisce un dispositivo in grado di selezionare, isolare e monitorare campioni biologici, mentre il secondo permette di valutare le proprietà meccaniche ed elastiche delle cellule. Questi dispositivi verranno applicati allo studio dei sistemi biologici di cui ai WP 1 e 2.

Inoltre si vuole effettuare lo studio di biosensori ottici di tipo "label-free", basati su cristalli fotonici (CF) ad elevato rapporto di aspetto, fabbricati tramite attacco elettrochimico del silicio. Questo progetto si inserisce nell'ambito dell'utilizzo di tecnologie microelettroniche applicate al silicio per la realizzazione di biochips di tipo optofluidico e lo sviluppo di microsistemi in silicio da impiegare nella settore della ricerca biochimica. Detti microsistemi dovrebbero permettere di effettuare analisi basate su microsensori, eventualmente funzionalizzati con materiale biologico, integrati con moduli di microfluidica e di elettronica di elaborazione, per effettuare studi di interazione fra biomolecole, biotessuti e farmaci. Come esempi di potenziali applicazioni future, esso potrebbe essere efficacemente utilizzato per il monitoraggio della crescita di nanostrutture biologiche, si potrebbe realizzare un micro-incubatore in silicio per culture cellulari, con il vantaggio di poter effettuare un monitoraggio in tempo reale della crescita. Altro esempio di applicazione è la realizzazione di un microarray lineare di biosensori a CF, sullo stesso chip, per il monitoraggio contemporaneo di fenomeni diversi, quali ad esempio l'effetto di farmaci diversi oppure la presenza di antigeni relativi a differenti patologie nello stesso campione biologico distribuito nei vari sensori del microarray.

Totale mesi-persona 28: 10 (personale strutturato), 18 (personale a contratto)

WP 4 – Terapia mirata su target molecolari e su specifico background genetico

Le attività dei WP 1 e 2 di tipo clinico biologico sostenute da un forte supporto tecnico e scientifico descritto nel WP 2 e 3 permettono di delineare con elevato livello di definizione nuovi target molecolari dei farmaci e di rivelare gli aspetti biologici della malattia associati al genotipo e fenotipo del singolo paziente. L'approccio che viene proposto e che è perseguito da questo gruppo di ricerca già permette di realizzare una ricerca clinica radicata su evidenze molecolari e che verranno realizzate in tre attività

Attività 4.1 (Basi molecolari della efficacia dei presidi terapeutici nelle malattie mielodisplastiche. (resp. Cazzola, Macrosettore 5)

Per questa attività coordinata da Mario Cazzola è preliminare la definizione dello stato mutazionale dei geni coinvolti in malattie e mielodisplastiche mediante le metodiche già in uso e altre frutto della collaborazione con la piattaforma tecnologica (wp1,wp2 e wp3). Su questa base analizzeremo in analisi univariata prima e multivariata poi il significato prognostico delle mutazioni identificate. Per tali studi impiegheremo modelli di Cox, utilizzando una metodologia descritta in dettaglio in un recente lavoro (*Della Porta et al. J Clin Oncol. 2009 Feb 10;27(5):754-62*). È prevedibile che si definisca la prevalenza delle mutazioni di *TET2*, nonché il ruolo di tali mutazioni nel determinare la dominanza clonale di cellule emopoietiche. Saranno inoltre identificate mutazioni somatiche dei geni *ASXL1* e *CBL*, verosimilmente associate a stadi avanzati di malattia. Sulla base di queste acquisizioni si definirà un modello prognostico basato su parametri molecolari. Tale modello prognostico verrà primariamente utilizzato per valutare il rapporto rischio/beneficio riguardante l'impiego del trapianto di cellule staminali allogeniche in pazienti affetti da sindrome mielodisplastica. Abbiamo in precedenza dimostrato l'importanza prognostica al riguardo del WPSS [*Alessandrino et al. Blood. 2008 Aug 1;112(3):895-902*]. Stiamo attualmente sviluppando un modello di Markov per condurre un'analisi decisionale al riguardo. Una volta completata, tale analisi ci consentirà di predire nel singolo paziente l'impatto del trapianto di cellule staminali allogeniche sulla sopravvivenza e sulla qualità di vita rispetto alla terapia di supporto ematologico, e di fornire quindi al paziente informazioni dettagliate per la scelta terapeutica.

Totale mesi-persona 18: 6 (personale strutturato), 12 (personale a contratto)

Attività 4.2 Basi molecolari della sensibilità ai farmaci inibitori del proteasoma delle cellule secernenti proteine amiloidi (resp. Merlini, Macrosettore 5)

Questo gruppo di ricerca studierà il rapporto fra propensione al misfolding delle catene leggere e sensibilità in vivo agli inibitori del proteasoma, che rappresentano attualmente i farmaci più promettenti in questa malattia. Le plasmacellule che producono catene leggere amiloidogeniche devono fare fronte allo stress, e in particolare al "proteasome stress", indotto dalla produzione di una proteina destabilizzata. Quanto più alta è la propensione al misfolding della catena leggera, maggiore sarà lo stress del meccanismo che fa capo al proteasoma e la sensibilità ai farmaci inibitori del proteasoma. Lo studio, da sottoporre all'approvazione del Comitato Etico della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, prevede l'arruolamento di 30 pazienti candidati al trattamento con l'inibitore del proteasoma, bortezomib. Le catene leggere amiloidogeniche

saranno isolate dalle urine dei pazienti e la loro propensione al *misfolding* sarà misurata in collaborazione con il Gruppo del Prof. Bellotti utilizzando tecnologie consolidate e validate (fluorescenza in guanidinio cloruro, CD, spettrometria ad infrarossi). L'instabilità strutturale della catena leggera sarà correlata con la risposta al trattamento con bortezomib valutata attraverso biomarcatori del clone amiloidogenico (test Freelite) e biomarcatori di danno d'organo, specialmente cardiaco (NT-proBNP), causato dalle proteine amiloidi. I risultati di questo studio potrebbero avere un importante impatto sulla pratica clinica, consentendo di prevedere la sensibilità al trattamento con gli inibitori del proteosoma attraverso la misura della propensione al *misfolding* della proteina amiloidogenica.

Totale mesi-persona 24: 10 (personale strutturato), 14 (personale a contratto)

Attività 4.3 Valutazione dell'efficacia terapeutica di nuovi inibitori dell'aggregazione amiloide di b2-microglobulina (resp. Bellotti, Macrosettore 5)

Il gruppo di ricerca di Vittorio Bellotti ha recentemente scoperto che la doxyciclina è in grado di inibire l'aggregazione della b2-m che si deposita in forma amiloide nei pazienti trattati con emodialisi cronica. Questa scoperta, resa possibile dalla messa a punto di un metodo di crescita delle fibrille amiloidi in vitro (Relini et al JBC 283(8):4912-20 2008) può essere ora trasferita nella pratica clinica. Si è infatti dimostrato, grazie alla collaborazione clinica-biochimica che questa tetraciclina si accumula selettivamente nei tessuti osteo-tendinei dove tende a depositarsi la stessa amiloide. In collaborazione con l'Istituto Mario Negri di Milano (Prof. Mario Salmona) verrà predisposto uno studio clinico multicentrico allo scopo di verificare la relazione tra screening in vitro ed efficacia terapeutica di inibitori dell'aggregazione della b2-microglobulina in dialisi.

Totale mesi-persona 18: 6 (personale strutturato), 12 (personale a contratto)

WP 5 – Gestione del progetto (resp. Bellotti, Mustarelli)

Data la elevata complessità del progetto e la numerosità dei partecipanti, verrà nominato un comitato di gestione costituito da un responsabile per ogni WP. Il comitato di gestione si riunirà tipicamente una volta al mese per la verifica dello stato di avanzamento del progetto nella sua interezza e per la messa a punto di eventuali correttivi. Il comitato di gestione nominerà al suo interno un Responsabile di Progetto.

Workshop plenari dei gruppi partecipanti verranno effettuati: 1) allo start-up, 2) dopo 6 mesi, 3) dopo 12 mesi; 4) dopo 18 mesi. Durante i workshop, che si svolgeranno lungo un'intera giornata, ogni gruppo partecipante relazionerà sullo stato di avanzamento della propria attività, con particolare riferimento all'andamento delle interazioni interne e delle collaborazioni internazionali. Il workshop finale avrà dimensione nazionale.

I risultati del progetto non passibili di protezione brevettuale verranno disseminati attraverso il sito web attivato nell'ambito del precedente progetto di alta formazione (Reglom16). Verrà prevista la possibilità di connessione libera o mediante password per l'accesso a insiemi differenti di informazioni. I risultati sensibili dal punto di vista della brevettabilità e del trasferimento tecnologico verranno trattati secondo le regole della proprietà intellettuale fissate da UNIPV (vedi anche il successivo punto A.12).

La gestione economica del progetto verrà affidata alla Segreteria amministrativa del CILSOMAF-UNIPV che ha già curato il precedente progetto.

Per quanto riguarda la formazione dei giovani ricercatori, verranno organizzate le seguenti attività:

- cicli di seminari tenuti da esperti di UNIPV o di altre università;
- cicli di seminari tenuti dagli stessi giovani ricercatori inseriti nel progetto (nella seconda metà del periodo di svolgimento del progetto);
- scambi interlaboratorio;
- partecipazione a conferenze nazionali e internazionali.

Totale mesi-persona 6

N.	Titolo della fase di attività (vedi descrizione)	Identificativo del soggetto responsabile	Soggetto Beneficiario	Mesi persona	Mese di inizio	Mese di conclusione
1	1.1	Vedi descrizione	UNIPV	28	1	14
2	1.2	"	UNIPV	22	1	14
3	1.3	"	UNIPV	20	1	14
4	2.1	"	UNIPV	30	4	18
5	2.2	"	UNIPV	44	4	18
6	2.3	"	UNIPV	28	1	18
7	2.4	"	UNIPV	18	4	18
8	2.5	"	UNIPV	18	1	14
9	2.6	"	UNIPV	20	1	14
10	3.1	"	UNIPV	44	1	18
11	3.2	"	UNIPV	16	4	18
12	3.3	"	UNIPV	20	4	18
13	3.4	"	UNIPV	28	4	18
14	4.1	"	UNIPV	18	4	18
15	4.2	"	UNIPV	24	4	18
16	4.3	"	UNIPV	18	4	18
17	5	"	UNIPV	6	4	18
	TOTALE					

Diagramma di Gantt



A.10 Team del Progetto di Ricerca:

Indicare e descrivere il Team del Progetto di Ricerca specificando per ciascun responsabile le competenze specifiche e le esperienze acquisite relativamente al settore di attività del Progetto (evincibili anche dal curriculum vitae europeo da allegare alla domanda di partecipazione), la complementarità e le rispettive responsabilità nella realizzazione del Progetto di Ricerca. Precisare (coerentemente con quanto già indicato nella sezione A.9) il coinvolgimento di eventuali subappaltatori, fornendo informazioni circa le loro competenze relativamente alle attività che andrebbero a svolgere nell'ambito del Progetto di Ricerca. Le informazioni fornite dovranno essere finalizzate a dimostrare la qualità e la credibilità del Team di Progetto di Ricerca in relazione agli obiettivi del Progetto di Ricerca.

Alessandra Balduini (Dipartimento di Biochimica)

Ha una vasta esperienza nella ricerca sulle cellule staminali e la biologia dei megacariociti, negli aspetti clinici delle patologie correlate alle piastrine e nei processi di coagulazione. La sua ricerca si focalizza sullo studio dei meccanismi dell'emopoiesi, differenziamento dei megacariociti e rilascio piastrinico in condizioni fisiologiche e patologiche, analizzando in particolare come i differenti componenti del microambiente midollare regolano questi processi (Chen et al., 2007; Pecci et al., 2009). Recentemente ha scoperto un nuovo ruolo funzionale della GP1b nella sindrome Bernard Soulier di tipo Bolzano (Balduini et al., 2009).
- Pecci A, Malara A, Bauducco A, Bozzi V, Torti M, Balduini CL, Balduini A. Megakaryocytes of patients with myh9-related thrombocytopenia present an altered proplatelet formation. (2009) Thromb Haemost. 2009

Jul;102(1):90-6

- Balduini A, Malara A, Pecci A, Badalucco S, Bozzi V, Pallotta I, Noris P, Torti M, Balduini CL. Proplatelet formation in heterozygous bernard-soulier syndrome type Bolzano. (2008) J Thromb Haemost. 2009 Mar;7(3):478-84.

- Balduini A, Pallotta I, Malara A, Lova P, Pecci A, Viarengo G, Balduini CL, Torti M: Adhesive proteins, GPIIb-IIIa, and myosin IIA orchestrate proplatelet formation by human megakaryocytes (2008), J Thromb Haemost., 6 (11): 1900-07

- Chen Z, Naveiras O, Balduini A, Mammoto A, Conti MA, Hosoya H, Adelstein R, Ingber D, Daley GQ, Shivdasani R: The May-Hegglin anomaly gene *Myh9* is a negative regulator of platelet biogenesis modulated by the Rho-ROCK pathway (2007) Blood, 110:171-9

- Balduini A, D'Apolito M, Arcelli D, Contis V, Pecci A, Pietra D, Danova M, Benvenuto F, Perotti C, Zelante L, Volinia S, Balduini CL, Savoia A: Cord blood in vitro expanded CD41⁺ cells: identification of novel components of megakaryocytopoiesis. (2006) J Thromb Haemost, 4 (4): 848-60

Carlo Balduini (Dipartimento di Medicina Interna)

Da molti anni uno dei campi di ricerca maggiormente coltivati dal prof. Carlo L. Balduini include i disordini dell'emopoiesi, con particolare riguardo alle alterazioni per eccesso o per difetto della megacariocitopoiesi. Per quanto riguarda le malattie mieloproliferative, ha indagato in larghe casistiche di pazienti la funzione piastrinica con metodiche innovative al fine di definire i meccanismi patogenetici ed identificare parametri predittivi del rischio trombotico ed emorragico caratteristico di queste forme. Più recentemente, ha esteso la propria ricerca alle malattie con difetto della produzione piastrinica, dedicandosi allo studio degli aspetti patogenetici e clinici delle piastrinopenie su base genetica. L'attività di ricerca è stata sostenuta da finanziamenti da parte di diverse Istituzioni ed è stata prevalentemente svolta in collaborazione con numerosi centri sia nazionali che di altri paesi.

- De Rocco D., Pujol-Moix N., Pecci A., Faletra F. Bozzi V., Balduini C. L., Savoia A. Identification of the first duplication in MYH9-related disease: A hot spot for unequal crossing-over within exon 24 of the MYH9 gene, EUROPEAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS Volume: 52 (2009) 191-194

- Pecci A., Malara A., Badalucco S., Bozzi V., Torti M., Balduini C.L., Balduini A., Megakaryocytes of patients with MYH9-related thrombocytopenia present an altered proplatelet formation, THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS, 102 (2009) 90-96.

- Gresele P., Falcinelli E., Giannini S., D'Adamo P., D'Eustacchio A., Corazzi T., Mezzasoma AM, Di Bari F., Guglielmini G., Cecchetti L., Noris P., Balduini, C.L., Savoia A., Dominant inheritance of a novel integrin beta(3) mutation associated with a hereditary macrothrombocytopenia and platelet dysfunction in two Italian families, HAEMATOLOGICA-THE HEMATOLOGY JOURNAL 94 (2009) 663-669.

Vittorio Bellotti (Dipartimento di Biochimica)

Vittorio Bellotti è laureato in medicina e si è occupato da oltre 20 anni di aspetti clinici, patologici e biochimici delle malattie causate da misfolding proteico e aggregazione. È professore ordinario di Biochimica all'Università di Pavia e visiting professor all'University College di Londra dove è inserito stabilmente in progetti di ricerca del "Amyloid National Centre". Il suo gruppo di ricerca di Pavia è inserito in progetti di ricerca sulle amiloidosi finanziate dalla unione europea (progetto EURAMY) e da istituzioni italiane pubbliche (MIUR) e private (CARIPO). Nell'ambito del progetto si occuperà della caratterizzazione di aspetti dinamici della struttura e della funzione di proteine associate alla deposizione amiloide. Il suo gruppo parteciperà all'attivazione di uno studio clinico atto a validare l'efficacia terapeutica di alcune tetracicline nel trattamento dell'amiloidosi associata ad emodialisi cronica

5 sel publ. 2006-2009

1. Kolstoe SE, Ridha BH, Bellotti V, Wang N, Robinson CV, Crutch SJ, Keir G, Kukkastenvahmas R, Gallimore JR, Hutchinson WL, Hawkins PN, Wood SP, Rossor MN, Pepys MB.

Molecular dissection of Alzheimer's disease neuropathology by depletion of serum amyloid P component.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 May 5;106(18):7619-23. Epub 2009 Apr 16.

2. Bellotti V, Chiti F. Amyloidogenesis in its biological environment: challenging a fundamental issue in protein misfolding diseases. Curr Opin Struct Biol. 2008 Dec;18(6):771-9. Epub 2008 Nov 13. Review.

3. Esposito G, Ricagno S, Corazza A, Rennella E, Gümräl D, Mimmi MC, Betto E, Pucillo CE, Fogolari F, Viglino P, Raimondi S, Giorgetti S, Bolognesi B, Merlini G, Stoppini M, Bolognesi M, Bellotti V.

The controlling roles of Trp60 and Trp95 in beta2-microglobulin function, folding and amyloid aggregation properties. J Mol Biol. 2008 May 9;378(4):887-97. Epub 2008 Mar 8.

4. Relini A, De Stefano S, Torrassa S, Cavalleri O, Rolandi R, Gliozzi A, Giorgetti S, Raimondi S, Rossi A, Stoppini M, Bellotti V. Heparin strongly enhances the formation of beta2-microglobulin amyloid fibrils in the presence of type I collagen. J Biol Chem. 2008 Feb 22;283(8):4912-20.

5. Pepys MB, Hirschfeld GM, Tennent GA, Bellotti V, Hawkins PN, Myers RM, Smith MD, Polara A, Cobb AJ, Ley SV, Aquilina JA, Robinson CV, Sharif I, Gray GA, Sabin CA, Jenvey MC, Kolstoe SE, Thompson D, Wood SP Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. Nature. 2006 Apr

Claudia Binda (Dipartimento di Genetica)

Nell'ambito del progetto le competenze di Claudia Binda riguardano due sistemi enzimatici che producono perossido di idrogeno nell'ambito di contesti biologici distinti. In particolare, esse comprendono, per una parte del progetto, la caratterizzazione strutturale mediante cristallografia a raggi X delle monoammina ossidasi eucariotiche (MAO) che catalizzano la deaminazione ossidativa di neurotrasmettitori quali la dopamina e la serotonina. Per quanto riguarda l'altro sistema enzimatico, le competenze sono l'espressione in batteri e la purificazione della forma ricombinante della istone demetilasi lisino-specifica 1 (LSD1) umana, nonché la sua caratterizzazione funzionale e strutturale mediante tecniche spettrofotometriche e cristallografiche.

1. Binda, C., Hubalek, F., Li, M., Castagnoli, N., Edmondson, D.E., Mattevi, A. (2006). Structure of the human mitochondrial monoamine oxidase B: new chemical implications for neuroprotectant drug design. *Neurology* 67, S5-7.
2. Binda, C., Wang, J., Pisani, L., Caccia, C., Carotti, A., Salvati, P., Edmondson, D.E., Mattevi, A. (2007). Structures of Human Monoamine Oxidase B Complexes with Selective Noncovalent Inhibitors: Safinamide and Coumarin Analogs. *J. Med. Chem.* 50, 5848-5852.
3. Forneris, F., Binda, C., Battaglioli, E., Mattevi, A. (2008). LSD1: oxidative chemistry for multifaceted functions in chromatin regulation. *Trends Biochem. Sci.* 33, 181-189.
4. Binda, C., Wang, J., Li, M., Hubalek, F., Mattevi, A., Edmondson, D.E. (2008). Structural and mechanistic studies of arylalkylhydrazine inhibition of human monoamine oxidases A and B. *Biochemistry*, 47, 5616-5625.
5. Karytinis, A., Forneris, F., Profumo, A., Ciossani, G., Battaglioli, E., Binda, C., Mattevi, A. (2009) A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase. *J. Biol. Chem.*, 284, 17775-17782.

Mario Cazzola (Dipartimento di Scienze Ematologiche)

Professore ordinario di Ematologia e Pro-rettore. Svolge attività assistenziale presso il Policlinico San Matteo dal 1974, dapprima in medicina interna e dal 1999 in ematologia. Ha sviluppato nuovi approcci diagnostici per la diagnosi delle anemie, dei disordini genetici del metabolismo del ferro, delle sindromi mielodisplastiche e delle neoplasie mieloproliferative. Ha condotto e sta conducendo trial clinici sull'impiego di farmaci innovativi nel campo delle sindromi mielodisplastiche e delle neoplasie mieloproliferative, ed ha definito approcci terapeutici innovativi, quali l'impiego dell'eritropoietina umana ricombinante nel trattamento dell'anemia associata a malattia linfoproliferativa. I trial clinici in corso riguardano l'impiego di farmaci aventi attività anti-JAK2 nel trattamento di neoplasie mieloproliferative.

1. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 10;25(23):3503-10.
2. Rumi E, Passamonti F, Della Porta MG, Elena C, Arcaini L, Vanelli L, Del Curto C, Pietra D, Boveri E, Pascutto C, Cazzola M, Lazzarino M. Familial chronic myeloproliferative disorders: clinical phenotype and evidence of disease anticipation. *J Clin Oncol.* 2007 Dec 10;25(35):5630-5. Epub 2007 Nov 12.
3. Pietra D, Li S, Brisci A, Passamonti F, Rumi E, Theocharides A, Ferrari M, Gisslinger H, Kralovics R, Cremonesi L, Skoda R, Cazzola M. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood.* 2008 Feb 1;111(3):1686-9. Epub 2007 Nov 5.
4. Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, Travaglino E, Pietra D, Pascutto C, Passamonti F, Invernizzi R, Castello A, Magrini U, Lazzarino M, Cazzola M. Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 10;27(5):754-62.
5. Malcovati L, Della Porta MG, Pietra D, Boveri E, Pellagatti A, Galli A, Travaglino E, Brisci A, Rumi E, Passamonti F, Invernizzi R, Cremonesi L, Boulwood J, Wainscoat JS, Hellstrom-Lindberg E, Cazzola M. Molecular and clinical features of refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis. *Blood.* 2009 Aug 19.

Vittorio Degiorgio (Dipartimento di Elettronica)

Professore ordinario di Fisica della Materia. Ha svolto attività scientifica nel campo dei laser, dell'ottica nonlineare, dei dispositivi fotonici, e della diffusione di luce.

Ha competenze nei seguenti settori di interesse del progetto: i) Caratterizzazione e manipolazione di nano- e micro-particelle mediante fasci laser, ii) Spettroscopia nonlineare, iii) Proprietà ottiche di materiali microstrutturati

- 1, C. Liberale, S.K. Mohanty, K.S. Mohanty, V. Degiorgio, S. Cabrini, A. Carpentiero, E. Ferrari, D. Cojoc, E. Di Fabrizio "Optical micromanipulation of microscopic particles using axicon tipped fiber" SPIE "Nanobiophotonics and Biomedical Applications III" 6095, 60950F1-10 (2006)
2. S. Cabrini, C. Liberale, D. Cojoc, A. Carpentiero, M. Prasciolu, S. Mora, V. Degiorgio, F. De Angelis, E. Di

- Fabrizio "Axicon lens on optical fiber forming optical tweezers, made by focused ion beam milling" *Microelectronic Engineering* 83, 804807 (2006).
3. P. Minzioni, I. Cristiani, J. Yu, J. Parravicini, E. P. Kokanyan and V. Degiorgio "Linear and nonlinear optical properties of Hafnium-doped lithium-niobate crystals" *Optics Express* 15, 14171-14176 (2007)
 4. K.S. Mohanty, C. Liberale, S.K. Mohanty, and V. Degiorgio "In depth fiber optic trapping of low-index microscopic objects" *Applied Physics Letters* 92, 151113 (2008)
 5. M. Clerici, O. Jedrkiewicz, E. Rubino, D. Faccio, L. Tartara, V. Degiorgio, and P. Di Trapani "Generation and amplification of pulsed Bessel beams by seeding an optical parametric amplifier" *Optics Letters* 33, 2296-2298 (2008).

Ersilia De Lorenzi (Dipartimento di Chimica Farmaceutica)

Professore Associato di Chimica Farmaceutica. Ha consolidate competenze in campo analitico farmaceutico, in particolare nell'uso di tecniche analitiche innovative, dotate di elevata efficienza e risoluzione, nella separazione e nella quantificazione di conformeri proteici distinguibili sulla base della conformazione e/o dello stato di associazione, nel monitoraggio di processi di aggregazione di proteine amiloidogeniche (peptide Abeta coinvolto nella Malattia di Alzheimer), nello studio di cinetiche di refolding di proteine amiloidogeniche (beta2-microglobulina, responsabile dell'amiloidosi correlata alla dialisi) nell'identificazione e la quantificazione di complessazioni farmaco-proteina, nello screening di affinità per proteine target di librerie di composti drug-like.

1. M.C. Mimmi, T.J.D. Jørgensen, F. Pettrossi, A. Corazza, P. Viglino, G. Esposito, E. De Lorenzi, S. Giorgetti, M. Pries, D.B. Corlin, M.H. Nissen, N.H.H. Heegaard. Variants of b₂-microglobulin cleaved at lysine-58 retain the main conformational features of the native protein but are more conformationally heterogeneous and unstable at physiological temperature. *The FEBS Journal* 273 (2006) 2461-2474.
2. C. Carrazzone, R. Colombo, M. Quaglia, P. Mangione, S. Raimondi, S. Giorgetti, G. Caccialanza, V. Bellotti, E. De Lorenzi. Sulfonated molecules that bind a partially structured species of b₂-microglobulin also influence refolding and fibrillogenesis *Electrophoresis* 29 (2008) 1502-1510.
3. E. De Lorenzi, R. Colombo, S. Sabella, D. B. Corlin, N. H. H. Heegaard The influence of Cu²⁺ on the unfolding and refolding of intact and proteolytically processed b₂-microglobulin. *Electrophoresis*, 29 (2008) 1734-1740.
4. R. Colombo, A. Carotti, M. Catto, M. Racchi, C. Lanni, L. Verga, G. Caccialanza, E. De Lorenzi. Capillary electrophoresis can identify small molecules that selectively target soluble oligomers of Ab₁₄₂ peptide and display antifibrillogenic activity. *Electrophoresis*, 30 (2009) 1418-1429.
5. D.C. Rambaldi, A. Zattoni, P. Reschiglian, R. Colombo, E. De Lorenzi In vitro amyloid Aβ₁₋₄₂ peptide aggregation monitoring by asymmetrical flow field-flow fractionation with multi-angle light scattering detection. *Anal. Bioanal. Chem.*, (2009) 2145-2149.

Antonella Forlino (Dipartimento di Biochimica) Ricercatrice universitaria ha competenze nella caratterizzazione biochimica e molecolare delle proteine della matrice extracellulare in condizioni normali e in patologie ereditarie che coinvolgono la cute, la cartilagine e l'osso. Tali studi sono mirati sia a chiarire il rapporto struttura-funzione delle proteine della matrice sia a definire la patogenesi a livello molecolare delle patologie connettivali nei tessuti citati sopra. Il gruppo di ricerca ha competenze: a) nell'allestimento di modelli di studio in vitro (colture cellulari); b) nell'espressione di proteine ricombinanti in sistemi procariotici ed eucariotici; c) nella generazione di modelli murini di malattie umane (topi transgenici); d) nella caratterizzazione a livello molecolare, biochimico e morfologico di tali modelli animali.

- 1: Panaroni C, Gioia R, Lupi A, Besio R, Goldstein SA, Kreider J, Leikin S, Vera JC, Mertz EL, Perilli E, Baruffaldi F, Villa I, Farina A, Casasco M, Cetta G, Rossi A, Frattini A, Marini JC, Vezzoni P, Forlino A. In utero transplantation of adult bone marrow decreases perinatal lethality and rescues the bone phenotype in the knockin murine model for classical, dominant osteogenesis imperfecta. *Blood*. 2009;114:459-68.
- 2: Sweeney SM, Orgel JP, Fertala A, McAuliffe JD, Turner KR, Di Lullo GA, Chen S, Antipova O, Perumal S, Ala-Kokko L, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC, San Antonio JD. Candidate cell and matrix interaction domains on the collagen fibril, the predominant protein of vertebrates. *J Biol Chem*. 2008; 283:283-292.
- 3: Forlino A, Kuznetsova NV, Marini JC, Leikin S. Selective retention and degradation of molecules with a single mutant alpha1(I) chain in the Brlt IV mouse model of OI. *Matrix Biol*. 2007;26:604-14.
- 4: Forlino A, Tani C, Rossi A, Lupi A, Campari E, Gualeni B, Bianchi L, Armini A, Cetta G, Bini L, Marini JC. Differential expression of both extracellular and intracellular proteins is involved in the lethal or nonlethal phenotypic variation of BrltIV, a murine model for osteogenesis imperfecta. *Proteomics*. 2007; 7:1877-91.
- 5: Lupi A, Della Torre S, Campari E, Tenni R, Cetta G, Rossi A, Forlino A. Human recombinant prolidase from eukaryotic and prokaryotic sources. Expression, purification, characterization and long-term stability studies. *FEBS J*. 2006; 273:5466-78.

Silvia Garagna (Dipartimento di Biologia Animale)

E' esperta di cellule staminali. In particolare, si è recentemente dedicata allo studio della citotossicità dell'oligomero del peptide amiloidogenico A β 42 in diversi tipi cellulari, tra i quali cellule staminali ematopoietiche, cellule staminali embrionali di topo e linee cellulari (SHSY5Y e H-END). Il risultato più rilevante della ricerca è stato l'aver individuato una sensibilità differenziale dei diversi tipi cellulari al peptide amiloidogenico A β 42. Nelle cellule staminali non è stato evidenziato alcun segno di apoptosi cellulare o perturbazione della proliferazione. I risultati suggeriscono una resistenza delle cellule staminali contro il peptide amiloidogenico e aprono nuove vie di indagine sul potenziale uso di queste cellule nella malattia di Alzheimer o di altre patologie associate all'invecchiamento. Nella nostra unità di ricerca lo studio della citotossicità è da anni esteso anche ad altre molecole quali ad esempio il bentazone o la diossina di cui abbiamo dimostrato gli effetti sulla spermatogenesi o sulle cellule staminali embrionali di topo.

1) Manterola M, Page J, Vasco C, Berríos S, Parra MT, Viera A, Rufas JS, Zuccotti M, Garagna S, Fernández-Donoso R.: A high incidence of meiotic silencing of unsynapsed chromatin is not associated with substantial pachytene loss in heterozygous male mice carrying multiple simple robertsonian translocations. *PLoS Genet.* 2009 Aug;5(8):e1000625.

2) Zuccotti M, Merico V, Sacchi L, Bellone M, Brink TC, Stefanelli M, Redi CA, Bellazzi R, Adjaye J, Garagna S. Oct-4 regulates the expression of Stella and Foxj2 at the Nanog locus: implications for the developmental competence of mouse oocytes. *Hum Reprod.* 2009 Sep;24(9):2225-37. Epub 2009 May 28.

3) Zuccotti M, Merico V, Sacchi L, Bellone M, Brink TC, Bellazzi R, Stefanelli M, Redi CA, Garagna S, Adjaye J.: Maternal Oct-4 is a potential key regulator of the developmental competence of mouse oocytes. *BMC Dev Biol.* 2008 Oct 6;8:97.

4) Neri T, Merico V, Garagna S, Redi CA, Zuccotti M.: Expression of phase I and phase II genes in mouse embryonic stem cells cultured in the presence of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin. *Biochim Biophys Acta.* 2008 May;1780(5):826-36.

5) Ami D, Neri T, Nataello A, Mereghetti P, Doglia SM, Zanoni M, Zuccotti M, Garagna S, Redi CA.: Embryonic stem cell differentiation studied by FT-IR spectroscopy. *Biochim Biophys Acta.* 2008 Jan;1783(1):98-106.

Elena Giulotto (Dipartimento di Genetica e Microbiologia)

Professore Ordinario di Biologia Molecolare e responsabile del laboratorio di Biologia Molecolare e Cellulare presso il Dipartimento di Genetica e Microbiologia. L'attività di ricerca riguarda la genetica e biologia molecolare delle cellule di mammifero, con particolare attenzione ai meccanismi di instabilità genomica quali l'amplificazione genica, la riparazione del DNA e i centromeri. Di particolare rilevanza per questo Progetto è lo studio dei telomeri che ha portato recentemente alla scoperta di un fenomeno biologico mai descritto prima: la produzione di molecole di RNA da parte dei telomeri, denominate TERRA (Telomeric Repeat containing RNA). Le competenze tecniche del laboratorio comprendono: colture cellulari, metodiche del DNA ricombinante, analisi microscopiche e citogenetiche, tecniche bioinformatiche.

1. Azzalin CM, Reichenbach P, Khoriantseva L, Giulotto E, Lingner J. Telomeric repeat containing RNA and RNA surveillance factors at mammalian chromosome ends. *SCIENCE* (2007) 318, 789-801

2. Nergadze S.G, Santagostino M, Salzano A, Mondello C, Giulotto E. Contribution of telomerase RNA retrotranscription to DNA double-strand break repair during mammalian genome evolution. *GENOME BIOLOGY* (2007) 8, R260

3. Salzano A, Kochiashvili N, Nergadze SG, Khoriantseva L, Smirnova A, Ruiz-Herrera A, Mondello C, Giulotto E. Enhanced gene amplification in human cells knocked down for DNA-PKcs. *DNA REPAIR* (2009) 8, 19-28

4. Wade CM, Giulotto E, Sigurdsson S, Zoli M, Gnerre S et al. Genome sequence, comparative analysis and population genetics of the domestic horse (*Equus caballus*). *SCIENCE* (2009) in press

5. Nergadze SG, Farnung BO, Wischniewski H, Khoriantseva L, Vitelli V, Chawla, Giulotto E, Azzalin C. CpG-island promoters drive transcription of human telomeres. *RNA* (2009) in press

Cristina Lanni (Dipartimento di Farmacologia Sperimentale ed Applicata)

Laureata in Biologia e Ricercatore non confermato da Dicembre 2008 in Farmacologia presso l'Università degli Studi di Pavia. La sua attività di ricerca è orientata allo studio dei meccanismi patogenetici della malattia di Alzheimer ed in particolar modo alla farmacologia del metabolismo del precursore di proteina amiloide ed allo studio dei meccanismi di neurotossicità del peptide beta amiloide. Più recentemente il suo principale impegno consiste nell'individuazione di marcatori biologici diagnostici per la malattia di Alzheimer. Da queste ricerche risulta autrice di 27 pubblicazioni su riviste indicizzate.

1) Salvioli S, Capri M, Bucci L, Lanni C, Racchi M, Uberti D, Memo M, Mari D, Govoni S, Franceschi C. Why do centenarians escape or postpone cancer? The role of IGF-1, inflammation and p53. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(12):1909-17.

2) Lanni C, Racchi M, Uberti D, Mazzini G, Stanga S, Sinforiani E, Memo M, Govoni S. Pharmacogenetics and pharmagenomics, trends in normal and pathological aging studies: focus on p53. *Curr Pharm Des.* 2008;14(26):2665-71.

- 3) Lanni C, Uberti D, Racchi M, Govoni S, Memo M. Unfolded p53: a potential biomarker for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2007;12(1):93-9.
- 4) Lanni C, Racchi M, Mazzini G, Ranzenigo A, Polotti R, Sinforiani E, Olivari L, Barcikowska M, Styczynska M, Kuznicki J, Szybinska A, Govoni S, Memo M, Uberti D. Conformationally altered p53: a novel Alzheimer's disease marker? *Mol Psychiatry.* 2008;13(6):641-7.
- 5) Uberti D, Lanni C, Carsana T, Francisconi S, Missale C, Racchi M, Govoni S, Memo M. Identification of a mutant-like conformation of p53 in fibroblasts from sporadic Alzheimer's disease patients. *Neurobiol Aging.* 2006;27(9):1193-201.

Giampaolo Merlini (Dipartimento di Biochimica-Policlinico San Matteo)

Medico, Professore Ordinario di Biochimica Clinica e Presidente della International Society of Amyloidosis. Ha istituito il Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche e la rete nazionale dei Centri dedicati a queste malattie. Ha contribuito in modo sostanziale alla scoperta di una nuova famiglia di molecole in grado di inibire la formazione di amiloide e di promuoverne il riassorbimento e ha sviluppato l'uso di biomarcatori per la misura del danno d'organo prodotto dall'amiloide. Le ricerche sono finanziate dalla unione europea (progetto EURAMY) e da istituzioni italiane pubbliche (MIUR, Ministero della Salute) e private (CARIPLO). Il contributo dei ricercatori del Centro per lo Studio e la Cura delle Amiloidosi Sistemiche a questo progetto riguarda lo studio della citotossicità e dei meccanismi di danno d'organo causati dalle proteine amiloidogeniche.

1. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, Dimopoulos MA, Dhodapkar MV, McCoy J, Crowley J, Ocio EM, Garcia-Sanz R, Treon SP, Leblond V, Kyle RA, Barlogie B, Merlini G. International prognostic scoring system for Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood.* 2009 Apr 30;113(18):4163-70.
2. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, Nuvolone M, Obici L, Casarini S, Donadei S, Albertini R, Righetti G, Marini M, Graziani MS, Melzi D'Eril GV, Moratti R, Merlini G. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem.* 2009 Mar;55(3):499-504.
3. Lavatelli F, Perlman DH, Spencer B, Prokaeva T, McComb ME, Théberge R, Connors LH, Bellotti V, Seldin DC, Merlini G, Skinner M, Costello CE. Amyloidogenic associated proteins in systemic amyloidosis proteome of adipose tissue. *Mol Cell Proteomics.* 2008 Aug;7(8):1570-83.
4. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I, Livneh A, Lesnyak O, Puéchal X, Lachmann HJ, Obici L, Balshaw R, Garceau D, Hauck W, Skinner M; Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007 Jun 7;356(23):2349-60.
5. Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood.* 2006 Oct 15;108(8):2520-30.

Piercarlo Mustarelli (Dipartimento di Chimica Fisica)

Laureato in Fisica e professore di Chimica Fisica. Ha competenze nel campo della sintesi e della caratterizzazione di materiali e nanomateriali per applicazioni in energetica, sensoristica e biomedicina. Si è recentemente occupato, tra l'altro: i) di funzionalizzazione di nanotubi di carbonio per applicazioni di *drug delivery* e ii) di sintesi di biovetri e rivestimenti in film sottile per *scaffold* di tessuto osseo. Tra le competenze relative alle tecniche di caratterizzazione, un ruolo di rilievo è riservato all'NMR allo stato solido ed alla spettroscopia di impedenza.

- 1) E. Roda, A.F. Castoldi, T. Coccini, P. Mustarelli, E. Quartarone, A. Profumo, D. Merli, M. Fagnoni, L. Manzo, In vitro toxicity assessment of single- and multi-walled carbon nanotubes in human astrocytoma and lung carcinoma cells, *TOXICOLOGY LETTERS*, 172 (2007) S235-S236.
- 2) Laura Linati, Gigliola Lusvardi, Gianluca Malavasi, Ledi Menabue, M. Cristina Menziani, Piercarlo Mustarelli, Alfonso Pedone and Ulderico Segre, Medium range order in phospho-silicate bioactive glasses: insights from MAS-NMR spectra, chemical durability experiments and molecular dynamics simulations, *Journal of Non-Crystalline Solids* 354 (2008) 84-89.
- 3) M. Bini, S. Grandi, D. Capsoni, P. Mustarelli, E. Saino, L. Visai, SiO₂-P₂O₅-CaO glasses and glass-ceramics with and without ZnO: relationships among composition, microstructure and bioactivity, *Journal of Physical Chemistry C*, 113(20) (2009) 8821-8828.
- 4) M. Fagnoni, A. Profumo, D. Dondi, D. Merli, P. Mustarelli, and E. Quartarone, Water miscible liquid multi-walled carbon nanotubes, *Advanced Materials* 21 (2009) 1761-1765.
- 5) T. Coccini, E. Roda, D.A. Sarigiannis, P. Mustarelli, A. Profumo, L. Manzo, The degree of functionalization affects in vitro cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes (CNTs), *TOXICOLOGY LETTERS* 189 (2009) S183-S184

Piersandro Pallavicini (Dipartimento di Chimica Generale)

Ricercatore e docente di Chimica Generale e Inorganica e Chimica Supramolecolare. Ha esperienza nella sintesi di Nano Particelle e di NanoRods di Ag, Au e di Ossidi di Fe (SPION) con controllo delle dimensioni, della distribuzione dimensionale, e della aspect-ratio.

Per la realizzazione di questo progetto metterà a disposizione la sua esperienza nella funzionalizzazione omo-molecolare o multipla di NP e NR, per l'ottenimento di nano-oggetti destinati all'uso di imaging e terapia in vivo. È esperto nel campo correlato della funzionalizzazione di superfici bulk inorganiche con SelfAssembledMonolayers molecolari e di nanoparticelle, capaci di rilasciare cationi metallici antibatterici e/o farmaci in modo controllato. Ha inoltre una lunga esperienza nell'ottenimento di dispositivi multi-molecolari micellari, in grado di valutare le capacità di carico, di trasporto e di rilascio dei carrier micellari nel drug delivery, di valutare le caratteristiche delle molecole d'interesse farmaceutico (lipofilità, pKa) e di valutare con un segnale fluorescente il pH locale in ambiente fisiologico.

1. Pallavicini P, Diaz-Fernandez YA, Pasotti L Micelles as nanosized containers for the self-assembly of multicomponent fluorescent sensors Coordination Chemistry Reviews, 253, 2226-2240 (2009)
2. Pallavicini P, Dacarro G, Galli M, Patrini M Spectroscopic evaluation of surface functionalization efficiency in the preparation of mercaptopropyltrimethoxysilane self-assembled monolayers on glass Journal of Colloid and Interface Science, 332, 432-438 (2009)
3. Chirico G, Collini M, D'Alfonso L, Denat F., Diaz-Fernandez YA, Pasotti L, Rousselin Y, Sok N, Pallavicini P Micelles as containers for self-assembled nanodevices: A fluorescent sensor for lipophilicity Chem Phys Chem, 9, 1729-1737 (2008)
4. Cannone F, Collini M, D'Alfonso L, Baldini G, Chirico G, Tallarida G, Pallavicini P Voltage regulation of fluorescence emission of single dyes bound to gold nanoparticles Nano Letters, 7, 1070-1075, (2007)
5. Aurora A, Cattaruzza F, Coluzza C, Della Volpe C, Di Santo G, Flamini A, Mangano C, Morpurgo S, Pallavicini P, Zanoni R Cathodic electrografting of versatile ligands on Si(100) as a low-impact approach for establishing a Si-C bond: A surface-coordination study of substituted 2,2'-bipyridines with Cu-I ions Chemistry-A European Journal, 13, 1240-1250 (2007).

Maddalena Patrini (Dipartimento di Fisica "A. Volta")

Ricercatore confermato, svolge attività di ricerca presso il Laboratorio di Spettroscopia Ottica ed attività didattica in corsi di Chimica e Tecnologia Farmaceutiche e Biotecnologie. Il gruppo di ricerca a cui collabora possiede consolidate competenze, sia sperimentali sia teoriche, nell'indagine di materiali micro- e nano-strutturati, e delle loro proprietà ottiche ed elettroniche. Oltre a caratterizzare la composizione e funzionalità dei materiali, vengono studiati sistemi fotonici e plasmonici al fine di controllare l'emissione e la rivelazione di luce e realizzare dispositivi avanzati. Le competenze specifiche per il presente progetto riguardano tre aspetti:

- a. Studio e progettazione di materiali e dispositivi per diagnostica *in-vitro* e per veicolazione di farmaci. In particolare, vengono utilizzate micro- e nano-strutture fotoniche e plasmoniche, nanoparticelle metalliche e polimeriche.
- b. Sviluppo e caratterizzazione di biosensori per soluzioni di analiti e cellule. Adottando superfici funzionali e sistemi micro- e nano-strutturati, si progettano e studiano innovative metodologie per biosensori ad elevata sensibilità, valutandone specificità a differenti analiti.
- c. Caratterizzazione strutturale e funzionale *in-vitro* di materiali e dispositivi coinvolti negli studi di progetto, mediante microscopia a forza atomica e spettroscopie ottiche (e.g. FTIR, ATR, SPR, fluorescenza, e Raman scattering).

1. P.A. Postigo, A.R. Alija, L.J. Martinez, M.L. Dotor, D. Golmayo, J. Sanchez-Dehesa, C. Seassal, P. Viktorovitch, M. Galli, A. Politi, M. Patrini, L.C. Andreani " Laser nanosources based on planar photonic crystals as new platforms for nanophotonic devices" Photonics and Nanostructures 5, 79 (2007)
2. F. De Angelis, M. Patrini, G. Das, I. Maksymov, M Galli, L. Businaro, L.C. Andreani, E. Di Fabrizio , " A hybrid plasmonic-photonic nanodevice for label-free detection of a few molecules" , Nano Letters 8, 2321 (2008)
3. X. Wei, C. Kan, M. Liscidini, G. Rong, S. T. Retterer, M. Patrini, J.E. Sipe, S.M. Weiss, " Grating couplers on porous silicon planar waveguides for sensing applications " , Journal of Applied Physics 104, 123113 (2008)
4. P.Pallavicini, G. Dacarro, M. Galli, M. Patrini, "Spectroscopic evaluation of surface functionalization efficiency in the preparation of mercaptopropyltrimethoxysilane self-assembled monolayers on glass" Journal of Colloid and Interface Science 332 , 432 (2009)
5. M. Liscidini, M. Galli, M. Shi, G. Dacarro, M. Patrini, D. Bajoni, J. E. Sipe, "Strong modification of light emission from a dye monolayer via Bloch surface waves", Optics Letters 34, 2318 (2009)

Vittorio Ricci (Dipartimento di Fisiologia)

Il gruppo di ricerca coordinato da Vittorio Ricci e di cui fa parte il Prof Enrico Solcia (prof di anatomia patologia e attuale direttore scientifico del centro CNAO di Pavia) ha un'ampia esperienza in citopatologia,

fisiopatologia sperimentale e biologia cellulare sia su modelli *in vitro* (cellule umane in coltura) che *in vivo* ed *ex vivo* (biopsie umane) e di tecniche di microscopia ottica ed elettronica a trasmissione (TEM) avanzate (microscopia confocale quantitativa ed immunocitochimica ultrastrutturale). E' attualmente in fase di avanzato sviluppo la tecnica di microscopia correlativa elettronico/confocale che viene in particolare applicata allo studio dei processi di autofagia e proteolisi sia lisosomiale che extralisosomiale che sono di stretto e specifico interesse per il presente progetto di ricerca.

In questo contesto, il gruppo dispone in particolare di:

1. un proprio laboratorio TEM, con personale tecnico dedicato ad alta qualificazione professionale, in grado di garantire la gestione completa di ogni tipo di campione biologico nonché l'esecuzione ed analisi di studi di immunocitochimica ultrastrutturale;

2. un proprio laboratorio Colture Cellulari, completamente attrezzato e con personale dedicato, in grado di gestire l'allestimento, mantenimento, manipolazione sperimentale di cellule umane epiteliali e non-epiteliali in coltura;

3. un proprio laboratorio di chimica/biochimica e di biologia molecolare completamente attrezzato, d'appoggio all'attività di fisiopatologia sperimentale e di biologia cellulare

1) Gauthier N.C., Ricci V., Landraud L., and Boquet P. (2006) *Helicobacter pylori* VacA toxin: a tool to study novel early endosomes. Trends Microbiol. 14: 292-294.

2) Romano M., Ricci V., and Zarrilli R. (2006) Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis – implications for chemopreventions. Nature Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 3: 622-632.

3) Necchi V., Candusso M.E., Tava F., Luinetti O., Ventura U., Fiocca R., Ricci V., and Solcia E. (2007) Intracellular, intercellular and stromal invasion of gastric mucosa, preneoplastic lesions, and cancer by *H. pylori*. Gastroenterology 132: 1009-1023.

4) Gauthier N.C., Monzo P., Gonzales T., Doye A., Oldani A., Gounon P., Ricci V., Cormont M., and Boquet P. (2007) Early endosomes associated with dynamic F-actin structures are required for late trafficking of *H. pylori* VacA toxin. J. Cell Biol. 177: 343-354.

5) Oldani A., Cormont M., Hofman V., Chiozzi V., Oregioni O., Canonici A., Sciullo A., Sommi P., Fabbri A., Ricci V., and Boquet P. (2009) *Helicobacter pylori* counteracts the apoptotic action of its VacA toxin by injecting the CagA protein into gastric epithelial cells. PLoS Pathog. 5: e1000603.

Mauro Torti (Dipartimento di Biochimica)

Il prof. Torti ha conseguito comprovate competenze ed esperienze scientifiche nell'ambito della tematiche della trasduzione del segnale e della comunicazione intercellulare attraverso anni di lavoro e studio sui meccanismi biochimici e molecolari della funzionalità delle piastrine circolanti. In particolare i suoi interessi di ricerca hanno riguardato principalmente i seguenti aspetti: studio dei meccanismi di riorganizzazione del citoscheletro piastrinico e della interazione di proteine coinvolte nella traduzione del segnale con i filamenti di actina; meccanismi biochimici per l'attivazione e regolazione delle proteine GTP-leganti a basso peso molecolare Rap1B e Rap2B; ruolo del recettore P2Y12 dell'ADP accoppiato alla proteina Gi nell'attivazione piastrinica; meccanismi di controllo dell'attivazione delle protein chinasi e dei processi di fosforilazione in tirosina; analisi dei processi di trasduzione del segnale innescati dal legame del fattore von Willebrand al recettore piastrinico GPIb-IX-V: ruolo della fosforilazione ed attivazione degli immunorecettori contenenti sequenze ITAM; processi di trasduzione del segnale innescati dall'adesione piastrinica mediata dalle integrine $\alpha 2\beta 1$ e $\alpha 1\text{b}\beta 3$. Analisi biochimica della funzionalità e del citoscheletro di piastrine di pazienti affetti da macrotrombocitopenia ereditaria causata da mutazioni del gene per la catena pesante della miosina non muscolare IIA; caratterizzazione dei megacariociti differenziati da cellule staminali da sangue di cordone o sangue periferico come modello per lo studio della funzionalità piastrinica. Studio del metabolismo della proteina precursore di amiloide nelle piastrine quiescenti e stimulate. Le competenze ed esperienze maturate attraverso questi studi sono documentate dalle pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali.

1: Canobbio I, Stefanini L, Cipolla L, Ciraolo E, Gruppi C, Balduini C, Hirsch E, Torti M. Genetic evidence for a predominant role of PI3K β catalytic activity in ITAM- and integrin-mediated signaling in platelets. Blood. 2009, 114:2193-6.

2: Guidetti GF, Bernardi B, Consonni A, Rizzo P, Gruppi C, Balduini C, Torti M. Integrin $\alpha 2\beta 1$ induces phosphorylation-dependent and phosphorylation-independent activation of phospholipase C $\gamma 2$ in platelets: role of Src kinase and Rac GTPase. J Thromb Haemost. 2009, 7:1200-6.

3: Guidetti GF, Lova P, Bernardi B, Campus F, Baldanzi G, Graziani A, Balduini C, Torti M. The Gi-coupled P2Y12 receptor regulates diacylglycerol-mediated signaling in human platelets. J Biol Chem. 2008, 283:28795-805.

4: Mancini F, Rigacci S, Berti A, Balduini C, Torti M. The low-molecular-weight phosphotyrosine phosphatase is a negative regulator of Fc γ RIIA-mediated cell activation. Blood. 2007, 110:1871-8

5: Bernardi B, Guidetti GF, Campus F, Crittenden JR, Graybiel AM, Balduini C, Torti M. The small GTPase Rap1b regulates the cross talk between platelet integrin alpha2beta1 and integrin alphallbbeta3. Blood 2006, 107:2728-35.

A.11 Impatto sul territorio

Fornire una descrizione dei risultati e dell'impatto attesi dalla realizzazione del Programma di Ricerca in termini di: occupazione (attivazione di nuovi contratti e nuove assunzioni), potenziamento dei rapporti istituzionali tra Regione Lombardia e Paesi/Regioni estere, creazioni di network di eccellenza tra Università, ecc..

Sul piano occupazionale, il progetto prevede l'attivazione di 15 assegni di ricerca annuali rinnovabili (o altre forme di contratto di natura equivalente). I giovani coinvolti nel progetto verranno avviati alla ricerca scientifica mediante un programma di training comprendente seminari di esperti, workshop periodici di approfondimento, relazioni interne con discussione, partecipazione a congressi nazionali e internazionali (vedi anche WP di gestione del progetto). L'esperienza acquisita consentirà l'inserimento in strutture di ricerca pubbliche e private e nelle realtà produttive dei settori materiali avanzati, farmaceutico, biotecnologico e biomedico.

Molte delle attività previste al punto A9 verranno svolte in collaborazione con partner esteri, come anche evidenziato dalla documentazione allegata. Queste collaborazioni contribuiranno alla creazione ed al rafforzamento di una rete di ricerca internazionale che consentirà, tra l'altro, la partecipazione ai futuri progetti in ambito europeo (FP7 Health, NMP, Ideas, etc.)

I dettagli sulle collaborazioni internazionali sono riportati in Allegato1.

A.12 Disseminazione dei risultati

Fornire una descrizione delle modalità attraverso cui si garantirà la disseminazione e lo sfruttamento dei risultati del Programma di Ricerca.

Questo progetto prende spunto da un precedente progetto biennale dal titolo "DALLA SCIENZA DEI MATERIALI ALLA BIOMEDICINA MOLECOLARE", co-finanziato da regione Lombardia e Università di Pavia nell'ambito di un accordo di collaborazione per la sperimentazione di iniziative finalizzate ad incrementare l'attrattività del territorio lombardo. Nell'ambito del progetto di cui sopra è stato progettato un sito web (www.unipv.it/reglom06) attraverso il quale sono stati propagandati tutte le attività di formazione ed i risultati scientifici ottenuti. Questa modalità di disseminazione dei risultati è apparsa molto efficace e sarà utilizzata anche nell'ambito di questo nuovo progetto.

Per quanto riguarda i dati "sensibili", come i risultati innovativi e originali ed il materiale brevettabile, si procederà utilizzando i metodi standard del/dei settore/i interessato/i (pubblicazioni su riviste internazionali, brevetti). I risultati passibili di trasferimento tecnologico verranno gestiti in accordo con i regolamenti di Ateneo, anche utilizzando la struttura tecnico-amministrativa del Centro di Trasferimento Tecnologico dell'Ateneo stesso.

A.13 Riepilogo delle spese ammissibili Indicare, compilando la tabella che segue, le spese ammissibili del Progetto di Ricerca a fronte dei quali viene fatta richiesta di Intervento Finanziario, indicando sia gli importi al netto dell'IVA, sia l'importo di IVA ammissibile a finanziamento (esclusivamente quando non possa essere recuperata, rimborsata o compensata), nel rispetto dei vincoli indicati agli articoli 4 e 5 dell'Avviso.

N.B.:in caso di domanda presentata congiuntamente da più Soggetti Beneficiari, compilare una delle suddette tabelle per ciascun Soggetto Beneficiario.

Soggetto Beneficiario

Denominazione/ragione sociale: Università degli Studi di Pavia

Tipologia di attività in cui si articola il Progetto di Ricerca	Spesa ammissibile totale prevista nel Progetto di Ricerca (€)		Intervento Finanziario richiesto	
	€ al netto di IVA	€ IVA	Importo €	% (intensità di aiuto applicata)
a.1) Personale di ruolo (ricercatori, tecnici e altro personale ausiliario)	300000			50
a.2) Personale per nuovi contratti/assunzioni (assegnisti inclusi)	300000			
b) Spese di formazione	15000	3000		
c) Strumentazione ed attrezzature di nuova acquisizione (costi di ammortamento corrispondenti al ciclo di vita del progetto)	60000	12000		
d) Ricerca contrattuale, competenze tecniche e brevetti, servizi di consulenza e servizi equivalenti.				

e) Spese di pubblicizzazione				
f) Altri costi di esercizio direttamente imputabili all'attività di ricerca (materiali, missioni)	190000			
g) Spese generali supplementari direttamente imputabili all'attività di ricerca	120000			50
TOTALE	985000	15000	1000000	500000

N.B.: L'Intervento Finanziario di Regione Lombardia a favore di ciascun progetto di ricerca (e quindi a favore di ciascuna Convenzione operativa) sarà pari al 50% delle spese totali ammissibili.

A.14 Tabella Riepilogativa per Soggetto Beneficiario

Nr.	Spese Ammissibili totali (€)*	Partecipazione in % alle spese ammissibili (se applicabile ovvero caso di presentazione congiunta di più Soggetti Beneficiari)	Intervento Finanziario richiesto (€)**	Intervento Finanziario in % ai costi ammissibili**
1	1000000	100	500000	50
Totale	1000000	100	500000	50

* La spesa totale ammissibile del Progetto di Ricerca che deve essere compresa tra Euro 500.000,00 ed Euro 1.000.000,00.

** Indicare l'importo dell'Intervento Finanziario richiesto sulle spese ammissibili pari al 50% delle spese ammissibili e nel rispetto delle condizioni di cui all'articolo 5.2 dell'Avviso.

A.15 Copertura finanziaria del Progetto di Ricerca

Indicare le fonti di copertura finanziaria del Progetto di Ricerca (nel caso di presentazione congiunta da parte di più Soggetti Beneficiari fornire tali indicazioni per tutti i Soggetti Beneficiari riportando la numerazione per Soggetto Beneficiario adottata nelle tabelle precedenti)

Nr.	Mezzi propri		Altre fonti – Soggetti cofinanziatori (€)	Altre fonti (indicare quali) (€)	Intervento Finanziario richiesto (€)	Totale (€)
	€	gg/uomo quantificate in € (ex articolo 1.1 dell'Avviso)				
1.	120000	380000			500000	1000000
Totale	120000	380000			500000	1000000

A.16 Elenco documentazione allegata

Oltre alla documentazione richiesta all'articolo 6 dell'Avviso, il Soggetto Beneficiario può allegare qualsiasi documentazione cartacea ritenesse idonea a supporto di quanto dichiarato nella presente domanda.

Allegato 1: Descrizione della rete di collaborazioni internazionali

Allegato 2: CV in formato europeo dei responsabili delle attività

DICHIARA/DICHIARANO ALTRESI'

ai sensi e per gli effetti di cui agli artt. 38, 46, 47, 48, 75 e 76 del Decreto del Presidente della Repubblica 28 dicembre 2000, n. 445:

- o di avere compilato e trasmesso tutta la documentazione prevista per la partecipazione all'Avviso e di prendere atto che essa costituisce parte integrante e sostanziale della presente domanda;
- o di fornire, nei tempi e nei modi previsti dall'Avviso e dagli atti a questo conseguenti, la documentazione e le informazioni che saranno richieste dalla Segreteria Tecnica o dal Comitato di indirizzo strategico di cui all'art. 4 dell'Accordo Quadro;
- o di essere in possesso dei requisiti per beneficiare degli Interventi Finanziari previsti dall'Avviso;
- o di prendere atto delle condizioni di concessione degli Interventi Finanziari stabilite nell'Avviso;
- o la veridicità e la conformità di dati, notizie e dichiarazioni riportate nella presente domanda di partecipazione e negli allegati richiesti per la partecipazione all'Avviso; di impegnarsi a produrre ogni ulteriore documentazione, anche sotto forma di autocertificazione, che Segreteria Tecnica o dal

Comitato di indirizzo strategico di cui all'art. 4 dell'Accordo Quadro riterrà utile richiedere ai fini della valutazione del Progetto di Ricerca presentato;

- di non avere già presentato richiesta di accesso agli interventi finanziari a valere sul presente Avviso;
- garantire il cofinanziamento del Progetto di Ricerca;
- di non aver presentato richiesta per ottenere né di aver ottenuto, per il Progetto di Ricerca di cui alla presente domanda, alcun contributo pubblico (comunitario, nazionale, regionale, ecc...);

INOLTRE (per tutti i Soggetti Beneficiari richiedenti)

Allega la seguente documentazione:

- copia fotostatica di un documento di identità del Soggetto Beneficiario richiedente;
- copia dell'eventuale procura conferita per la sottoscrizione della domanda di partecipazione in caso di soggetto abilitato a rappresentare il Soggetto Beneficiario diverso dal legale rappresentante;

Pavia, 15-10-2009

Luogo e data

Prof. Angiolino Stella

Timbro del Soggetto Beneficiario Richiedente
e firma del legale rappresentante
o del soggetto abilitato a rappresentare

AVVISO PER LA PRESENTAZIONE DI PROPOSTE PROGETTUALI PER LA REALIZZAZIONE DI INIZIATIVE FINALIZZATE AD INCREMENTARE L'ATTRATTIVITÀ DEL TERRITORIO LOMBARDO, LA VALORIZZAZIONE DEL CAPITALE UMANO E LA COOPERAZIONE SCIENTIFICA, AI SENSI DELL'ARTICOLO 5 DELL'ACCORDO QUADRO DI COLLABORAZIONE CON LE UNIVERSITÀ DELLA LOMBARDIA SOTTOSCRITTO L'1 LUGLIO 2009, DI CUI ALLA DELIBERA DI GIUNTA REGIONALE N. 9139 DEL 30 MARZO 2009 COSÌ COME INTEGRATA DALLA DGR N. 9565 DELL'11 GIUGNO 2009.

Manifestazione del consenso ex art. 23 D. Lgs. 196/03

(nel caso di presentazione congiunta da parte di più Soggetti Beneficiari compilare la seguente scheda per ogni Soggetto Beneficiario)

Preso atto della sotto riportata informativa, resa ai sensi dell'art. 13 del D. Lgs. 196/03, esprimiamo il consenso a che Finlombarda S.p.A. e Regione Lombardia procedano al trattamento, anche automatizzato, dei nostri dati personali e sensibili, ivi inclusa la loro eventuale comunicazione/diffusione ai soggetti indicati nella predetta informativa, limitatamente ai fini ivi richiamati.

Data: 15-10-2009

Timbro del Soggetto Beneficiario/Soggetto Cofinanziatore
e firma del legale rappresentante: Prof. Angiolino Stella

Informativa resa ex art. 13 D. Lgs. n. 196 del 30 giugno 2003

Ai sensi dell'art. 13 del Decreto Legislativo 30 giugno 2003 n. 196 recante il Codice in materia di Protezione dei Dati Personali (di seguito denominato semplicemente quale "Codice") ed in relazione ai dati personali che conferirete in relazione all'Avviso in oggetto, Vi informiamo di quanto segue:

Finalità del trattamento dei dati

Il trattamento dei dati da Voi conferiti avverrà solo per le finalità strettamente connesse e funzionali alle procedure di valutazione della Vostra domanda e di eventuale erogazione dei fondi oggetto del Bando.

Modalità del trattamento dei dati

Il trattamento dei Vostri dati sarà svolto con l'ausilio di strumenti, anche elettronici, idonei a garantirne la sicurezza e la riservatezza.

Conferimento dei dati:

Il conferimento dei dati personali è facoltativo, ma l'eventuale rifiuto comporterà l'impossibilità di provvedere allo svolgimento delle operazioni sopra indicate.

Comunicazione dei dati

I Vostri dati potranno essere comunicati e/o diffusi, nei limiti stabiliti dagli obblighi di legge e regolamentari e per le finalità sopra indicate, al personale di Regione Lombardia, e di Finlombarda S.p.A. incaricata del trattamento, e anche ad altre Pubbliche Amministrazioni per lo svolgimento delle relative funzioni istituzionali, in forma anonima, per finalità di ricerca scientifica o di statistica.

Diritti dell'interessato

In relazione al trattamento dei dati Voi potrete esercitare i diritti di cui all'art. 7 del D. Lgs. 196/03, tra cui il diritto ad ottenere in qualunque momento la conferma dell'esistenza o meno di dati che possono riguardarVi, di conoscerne il contenuto e l'origine, verificarne l'esattezza, chiederne ed ottenerne l'aggiornamento, la rettifica o l'integrazione; potrete, altresì, chiedere la cancellazione, la trasformazione in forma anonima od il blocco dei dati trattati in violazione della legge, nonché l'aggiornamento, la rettifica o l'integrazione dei dati, nonché quello di opporsi, per motivi legittimi, al trattamento dei dati.

Titolare e responsabile del trattamento:

Titolare del trattamento è la Giunta Regionale della Lombardia, nella persona del Presidente con sede in Via F. Filzi 22, 20124 Milano.

Responsabile del trattamento sono: il Direttore Centrale della Direzione Centrale Programmazione Integrata, con sede in Via Fabio Filzi 22, 20124 Milano e il Direttore Generale di Finlombarda S.p.A., con sede legale in Piazza Belgioioso n. 2, 20121 Milano.

ALLEGATO 1

Elenco delle collaborazioni internazionali coinvolte nel progetto

Elenco delle collaborazioni internazionali (ordinate per responsabili di attività) che coinvolgono sia laboratori situati nelle regioni indicate nel bando, sia laboratori collocati in altre regioni. I laboratori aventi sede nelle regioni indicate nel bando sono segnalate con asterisco.

Balduini A

1. Department of Biomedical Engineering, Tufts University, Medford (MA) *

Bellotti V

1. Mark Pepys FRS FMedSci Division of Medicine, Royal Free Campus Centre for Amyloidosis & Acute Phase Proteins University College London Medical School Rowland Hill Street London NW3 2PF, UK
2. Prof. Shavlovsky Laboratory of molecular genetics Institute of Experimental medicine RAMS (Saint-Petersburg, Russia)*
3. Yuji Goto Institute for Protein Research, Osaka University 3-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

Binda C

1. Dale Edmondson Emory University Dept. Biochemistry, 1510 Clifton Road - Atlanta - USA
2. Marco Fraaije University of Groningen Dept. Biotechnology, Nijenborgh 4 - Groningen - The Netherlands
3. Abraham Nudelman Bar-Ilan University Dept. of Chemistry, Ramat Gan 52900 - Israel *

Cazzola M

1. Molecular Haematology Unit, John Radcliffe Hospital, Oxford (Dr. Jacqueline Boulwood), collaborazione riguardante indagini relative al gene expression profiling sindromi mielodisplastiche;
2. Center for Molecular Medicine of the Austrian Academy of Sciences, Vienna, Austria (Dr. Robert Kralovics), collaborazione riguardante indagini relative alla predisposizione genetica ad acquisire mutazioni somatiche responsabili di neoplasie mieloidi. La Dott.ssa Elisa Rumi si trova attualmente presso tale centro

Degiorgio V

1. Prof. M.M. Fejer, Edward Ginzton Laboratory, Stanford University, 450 Via Palou, 94305 Stanford, CA, USA
2. Prof. A. Piskarskas, Department of Quantum Electronics, Vilnius University, Saulėtekio Ave. 9, LT-10222, Vilnius, Lithuania
3. Dr. M. Zghal, Cirta'Com Laboratory, Engineering School of Communication of Tunis (Sup'Com), Ghazala Technopark, 2083, Ariana, Tunisia
4. Dr. E.P. Kokanyan, Institute for Physical Research, National Academy of Sciences of Armenia, 0203, Ashtarak-2, Armenia

De Lorenzi E

1. Miles Hacker PhD, Department of Pharmacology, College of Pharmacy, University of Toledo, Toledo, OH 43606
2. Prof. Myriam Taverna, Proteines et nanotechnologies en Science Separatives, Université Paris XI , Faculté de Pharmacie, Rue JB Clement, 92290 Chatenay-Malabry, France

Forlino A

1. Joan C. Marini, Chief of Bone and Extracellular Matrix Branch, of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bldg 10 Rm10N316, Bethesda MD, USA *
2. Sergey Leikin, Ph.D. Chief, Section on Physical Biochemistry, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, Bldg. 9, Rm. 1N-111, Bethesda, MD 20892, USA*
3. James Phang, M.D. Bldg 538, Room 115, Laboratory of Comparative Carcinogenesis, CCR, NCI-Frederick, USA

4. Prof. Dr. med. Andrea Superti-Furga, Department of Pediatrics, University of Freiburg, Freiburg University Hospital, Mathildenstr. 1, D-79106 Freiburg, Germany.
5. Dr. Valérie Cormier-Daire, University Paris Descartes, Department of Genetics, INSERM U 781 and 807, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France.
6. Prof. Daniel Markovich, School of Biomedical Sciences, The University of Queensland, St. Lucia QLD. 4072 Australia *
7. Prof. Stefan Mundlos, Max Planck Institute for Molecular Genetics, Ihnestrasse 63-73, 14195 Berlin, Germany

Garagna S

1. James Adjaye, Max Planck Institute, Berlin, Germany
2. Jeremy Searle, Department of Biology, University of York, UK
3. Nori Tolosa de Talamoni, Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina
4. Raul Fernandez-Donoso, Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile
5. Jesús Page Utrilla, Departamento de Biología, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain

Giulotto E

1. Università Autonoma di Barcellona su un progetto dal titolo: "RNA telomeric". *
2. ETH di Zurigo:

Mustarelli P

1. Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil *

Pallavicini P

1. Franck Denat, dell Institut de Chimie Moleculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB), a Dijon, Francia

Patrini M

1. Canada (Ontario): Department of Physics and Dept. of Chemistry, University of Toronto *
2. USA (Tennessee): School of Engineering Faculty, Vanderbilt University
3. Spagna: Instituto de Microelectrónica de Madrid, IMM-CNM-CSIC Madrid
4. Francia: Néel Institute/CNRS, Grenoble
5. Regno Unito: School of Physics and Astronomy, University of St Andrews
6. Regno Unito: Dept. of Electronics and Electrical Engineering, University of Glasgow

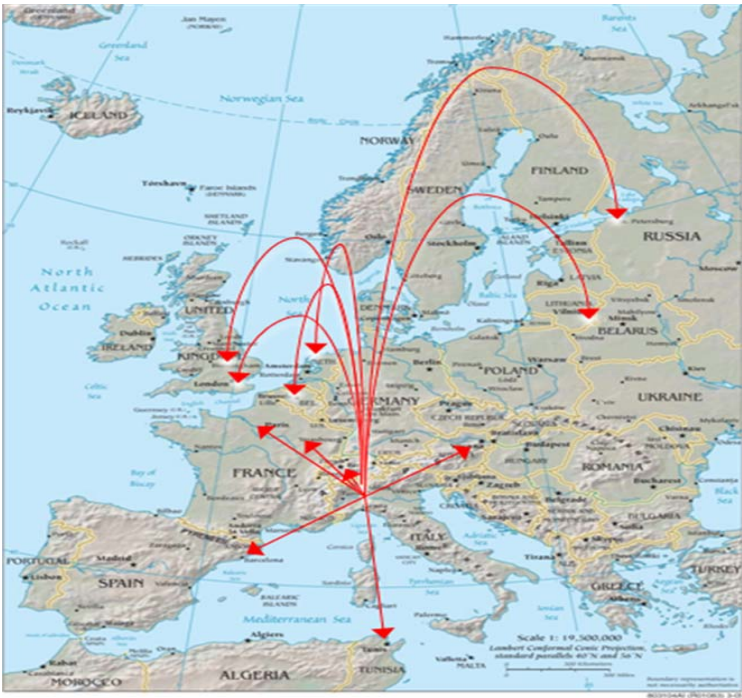
Ricci V

1. Department of Medicine, Division of Gastroenterology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA (Prof. RJ Coffey and coworkers)
2. Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN, USA (Prof. TL Cover and coworkers)
3. Department of Medicine, Section of Molecular Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA (Prof. JR Murphy and coworkers) *
4. Department of Molecular and Cellular Biology, University of California at Davis, Davis, CA, USA (Prof. JM Scholey and coworkers)
5. Institute of Toxicology, Hannover University Medical School, Hannover, Germany (Prof. I Just and coworkers)
6. INSERM Unit 895, Mediterranean Center for Molecular Medicine, Nice University School of Medicine, Nice, France (Prof. Y Le Marchand-Brustel and coworkers)
7. Department of Clinical Bacteriology, Nice University Hospital, Nice, France (Prof. P Boquet and coworkers)
8. Curie Institute, Research Unit UMR 144 CNRS, Paris, France (Prof. L Johannes)
9. Pasteur Institute, Department of Microbiology, Paris, France (Prof. MR Popoff and coworkers).

Torti M

1. Dr. Steve Watson, Centre for Cardiovascular Sciences, University of Birmingham UK,
2. Dr. Ann M. Graybiel, MIT Cancer Center, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA *
3. Dr. Mitsuhiro Okigaki, Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan
4. Dr. Bernard Payrastre, INSERM, U563, Département Oncogénèse, Signalisation et Innovation Thérapeutique, Toulouse, France

Collaborazioni in Europa



Collaborazioni in altri continenti

