



**Regione Lombardia**

**Accordo di collaborazione tra l'Università degli Studi di Pavia e la Regione Lombardia per la sperimentazione di iniziative finalizzate ad incrementare l'attrattività del territorio lombardo**

**PROGETTO**

**DALLA SCIENZA DEI MATERIALI ALLA  
BIOMEDICINA MOLECOLARE**

Relazione tecnico-scientifica a conclusione del progetto

Pavia, 31-10-2009

## Premessa

Il progetto nasce articolato su due linee principali: i) Scienza dei Materiali e Nanotecnologie (SMN) e ii) Biomedicina Molecolare (BM), con l'obiettivo dichiarato di utilizzare competenze riconosciute a livello internazionale, presenti presso l'Università degli Studi di Pavia o disponibili tramite collaborazioni già esistenti, per favorire la crescita culturale e professionale di un gruppo selezionato di giovani ricercatori.

Grande attenzione è stata attribuita, sin dall'inizio, alla creazione di una atmosfera interdisciplinare e multidisciplinare, grazie alla quale i giovani afferenti alle due aree culturali potessero appropriarsi di un linguaggio comune ed interagire così in modo più stretto e proficuo. Ciò è stato realizzato attraverso una serie di iniziative, anche di tipo informale, in cui si è cercato di facilitare il più possibile lo scambio di esperienze e l'approfondimento dei diversi temi di ricerca. In particolare, è stata favorita l'interazione tra la piattaforma biologica, patrimonio della parte BM, e quella tecnologica, portata da SMN, al fine di creare le basi per lo sviluppo di tematiche di interesse del settore della Nanomedicina. Questa disciplina ha il proprio fondamento nella fusione delle competenze tecnologiche e quelle biomediche ed è considerata di importanza strategica sia dalla Regione Lombardia, che dall'Università di Pavia. In questo senso, le attività del presente progetto si integrano profondamente con la rete di ricerca e formazione alla base dell'istituendo Centro di Eccellenza di Nanomedicina.

## 1. Attività scientifica, aspetti tecnologici e collaborazioni con l'industria

I gruppi costituenti la rete scientifica coinvolta nella realizzazione del progetto hanno rafforzato le proprie attività di ricerca come dimostrato dalle pubblicazioni tecnico-scientifiche anche in collaborazione con istituzioni accademiche e industriali esterne all'università di Pavia. Nel seguito vengono evidenziati, per le varie linee di ricerca, i risultati di maggiore interesse dal punto di vista del trasferimento tecnologico e della successiva industrializzazione.

**(Gruppo A. Mattevi)** La ricerca nel campo della biomedicina molecolare ha rafforzato la sua partecipazione al consorzio europeo "Oxygreen" in cui sono coinvolti 6 partner accademici e 6 industrie (**DSM Evokin Rexim, Biolog Life, Enzyscreen, Dechma, Applied Biocatalysis**). Il gruppo ha potuto fornire dettagli strutturali su alcuni enzimi di interesse farmaceutico-industriali e sulla base di una nuova teoria sul meccanismo dell'attività enzimatica (Fig1) e si sono avviate le procedure per una serie di brevetti in partenariato. La caratterizzazione della struttura tridimensionale di enzimi coinvolti nella produzione di mediatori del sistema nervoso centrale la cui produzione è danneggiata in malattie neurodegenerative e invecchiamento fisiologico sono invece oggetto della ininterrotta collaborazione con la ditta **Newron (Bresso Milano-IT)**.

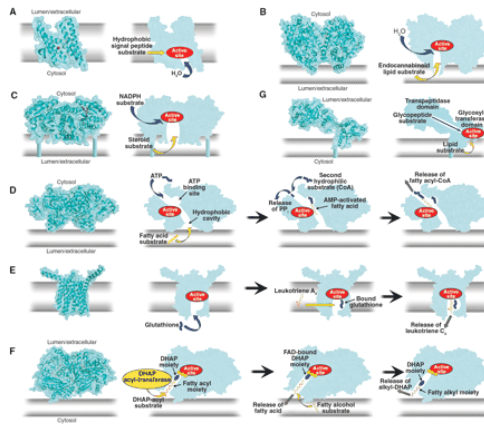


Figura 1: Enzymes Without Borders: Mobilizing Substrates, Delivering Products ( Science 2008)

(Gruppo V. Bellotti) Lo studio di struttura, funzione e dinamica di folding di proteine coinvolti in patologie da misfolding proteico ha portato invece alla scoperta di una nuovo modello sperimentale che in vitro mima la formazione di fibrille amiloidi in condizioni chimico fisiche compatibili con la fisiologia dei sistemi biologici. Questo lavoro si svolge sotto l'egida del **network europeo EURAMY** che comprende altri 10 laboratori europei. In figura 2 viene presentata la dimostrazione microscopica della nascita di fibrille amiloidi da superfici di collagene fibrillare. Condizione che mima perfettamente la crescita dell fibre amiloidi di una proteina amiloidogena prototipica ( $\beta$ 2-microglobulina) che si accumula in forma amiloide nei tessuti muscolari e scheletrici.

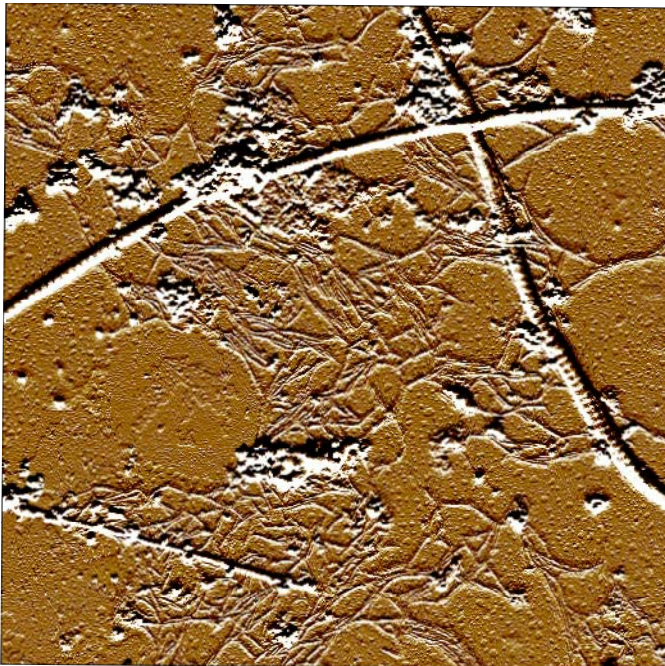


Figura 2: Crescita di Fibrille amiloidi su una matrice di fibre collageniche (Journal of Biological Chemistry 2008)

Il modello studiato ha permesso anche di chiarire il ruolo citotossico di aggregati pre-fibrillari che sono responsabili della citotossicità di queste proteine. Il modello che abbiamo messo a punto ha riscosso l'interesse del dipartimento di biotecnologie di VIB (Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium) con cui abbiamo prodotto anticorpi monoclonali a singola catena di piccole dimensioni (nanobodies di 100 aminoacidi) che si sono dimostrati potenti inibitori del processo di aggregazione patologica della b2-microglobulina. E' in corso una procedura di brevettazione di questi in partnership tra Università di Pavia e VIB. Esistono contatti con la ditta **AbLinx** (<http://www.ablynx.com/home/index.php>) che è interessata ad una collaborazione per lo sviluppo industriale di questi anticorpi. Lo sviluppo di nuovi modelli di malattia ha permesso di ricavare nuove informazioni sul meccanismo di interazione tra proteine patologiche e cellule che possono trovare nuove interessanti implicazioni in campo clinico.

**(Gruppo M. Cazzola) Basi molecolari delle neoplasie mieloproliferative**

**Neoplasia mieloproliferativa associata a mutazioni dell'esone 12 di JAK2**

In pazienti affetti malattia mieloproliferativa cronica negativi per la mutazione JAK2 (V617F) – che si trova nell'esone 14 – abbiamo sequenziato l'esone 12. Abbiamo trovato diverse mutazioni che sono riprodotte schematicamente nella Figura 3.

Queste mutazioni – principalmente delezioni di 6 basi – si trovano esclusivamente in pazienti affetti da policitemia vera o da eritrocitosi idiopatica, e la maggior parte dei pazienti affetti da policitemia vera portatori di tali mutazioni hanno una isolata eritrocitosi con valori bassi di eritropoietina sierica. Pertanto, le mutazioni somatiche dell'esone 12 di JAK2 sembrano comportare una selettiva espansione dell'eritropoiesi.

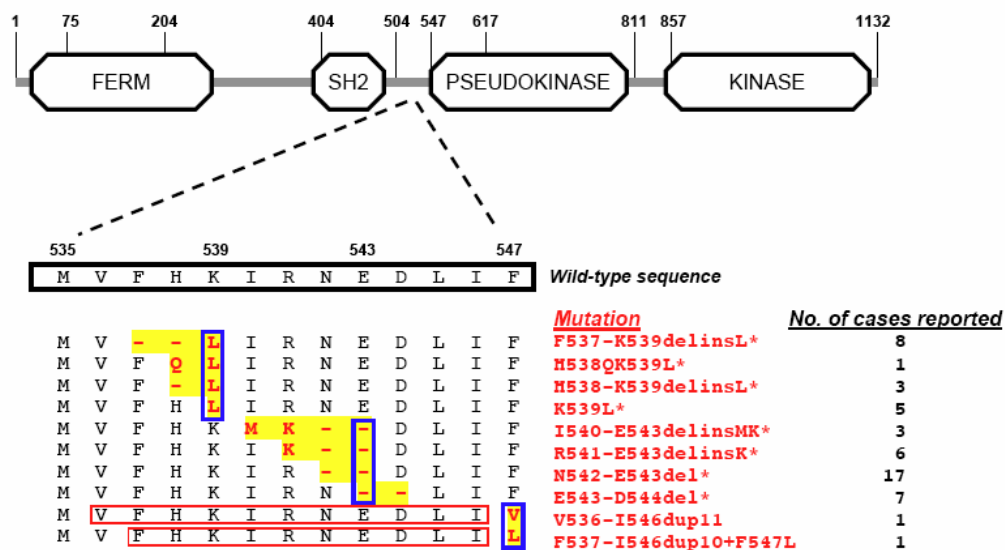


Figura 3: Mutazioni somatiche dell'esone 12 di JAK2 in pazienti affetti da policitemia vera JAK2 (V617F)-negativa [riprodotto da: Pietra et al. Somatic mutations of JAK2 exon 12 in patients with JAK2 (V617F)-negative myeloproliferative disorders. Blood. 2008 Feb 1;111(3):1686-9].

L'identificazione delle mutazioni dell'esone 12 di JAK2 ha anche consentito di validare la nozione di predisposizione genetica all'acquisizione di mutazioni responsabili della patogenesi delle malattie mieloproliferative croniche. In due famiglie abbiamo infatti trovato

2 fratelli e 2 sorelle affetti da policitemia vera (vedasi Figura 4): uno dei due (o una delle due) aveva la mutazione classica *JAK2* (V617F), mentre l'altro (o l'altra) aveva una mutazione dell'esone 12. Questo aveva anche un impatto sul fenotipo, in quanto i pazienti con la mutazione *JAK2* (V617F) avevano una classica policitemia vera, mentre quelli con la mutazione dell'esone 12 avevano una malattia mieloproliferativa essenzialmente eritrocitica.

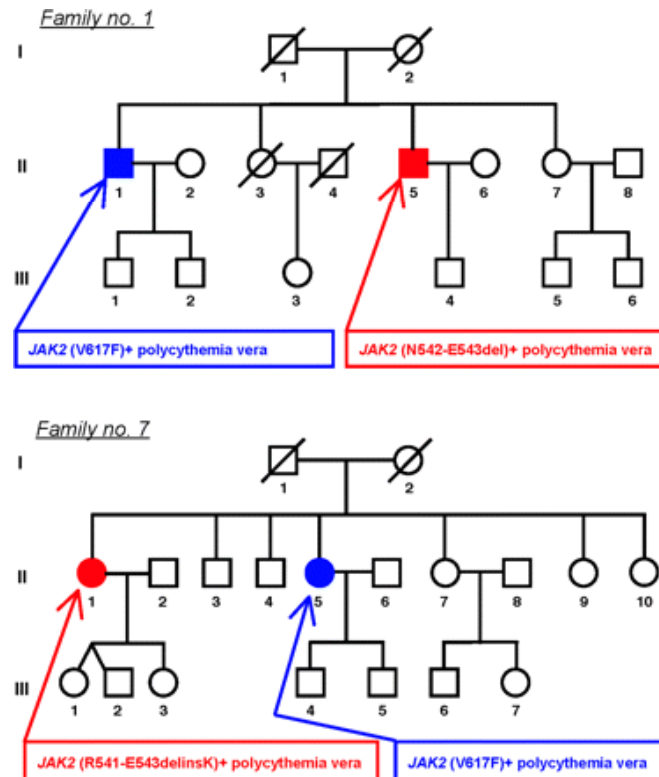


Figura 4: Alberi genealogici di due famiglie con malattie mieloproliferative croniche caratterizzate da discordanza intra-famigliare del tipo di mutazione di *JAK2* [riprodotto da: Pietra et al. Somatic mutations of *JAK2* exon 12 in patients with *JAK2* (V617F)-negative myeloproliferative disorders. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1686-9].

Recentemente abbiamo iniziato una collaborazione europea di cui siamo coordinatori, raccogliendo dati molecolari e clinici di circa 100 pazienti affetti da neoplasia mieloproliferativa associata a mutazioni dell'esone 12 di *JAK2*. Questo lavoro verrà presentato al meeting annuale della American Society of Hematology a New Orleans, 5-8 dicembre 2009 (Passamonti F, Schnittger S, Girodon F, Kiladjian J-J, McMullin MF, Ruggeri M, Lippert E, Vannucchi A, Besses C\*, Rumi E\*, Elena C, Haferlach T, Pascutto C, Cazzola: Molecular and Clinical Features of the Myeloproliferative Neoplasm Associated with *JAK2* Exon 12 Mutations: a European Multicenter Study).

### Carico mutazionale *JAK2* (V617F) e rischio di trasformazione mielofibrotica della policitemia vera

In una serie di 647 pazienti affetti da policitemia vera abbiamo trovato che la leucocitosi alla diagnosi rappresenta un fattore di rischio di evoluzione in mielofibrosi. La sopravvivenza mediana dei 68 pazienti con mielofibrosi post-policitemia vera è stata di 5,7 anni. Utilizzando un modello di Cox basato su analisi multivariata e covariate tempo-

dipendenti, abbiamo definito uno sistema di scoring utile per prevedere la sopravvivenza del singolo paziente. I tre fattori di rischio sono: emoglobina inferiore a 10 g/dL, piastrine inferiori a  $100 \times 10^9/L$ , e leucociti superiori a  $30 \times 10^9/L$ . Più recentemente abbiamo dimostrato che la percentuale di alleli mutanti *JAK2* (V617F) nei granulociti circolanti – cosiddetto carico mutazionale – è predittiva del rischio di trasformazione mielofibrotica della policitemia vera. Questo lavoro verrà presentato al meeting annuale della American Society of Hematology a New Orleans, 5-8 dicembre 2009 [Passamonti F, Rumi E\*, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, Astori C, Boggi S, Pascutto C, Lazzarino M, Cazzola: Relationship Between Granulocyte *JAK2* (V617F) Mutant Allele Burden and Risk of Progression to Myelofibrosis in Polycythemia Vera: a Prospective Study of 338 Patients].

### Significato clinico della fibrosi midollare nelle sindromi mielodisplastiche

In uno studio condotto su 301 pazienti affetti da sindrome mielodisplastica abbiamo significato clinico della fibrosi midollare in queste condizioni morbose. I pazienti con fibrosi midollare hanno cellularità midollare elevata, abnorme proliferazione megacariocitaria e cluster di cellule CD34-positive. In questi pazienti non sono state identificate mutazioni di *JAK2* o di *MPL*. La presenza di fibrosi midollare e di cluster di cellule CD34-positive sono fattori prognostici negativi nei pazienti con sindrome mielodisplastica.

### Neoplasia mielodisplastica/mieloproliferativa definita come anemia refrattaria con sideroblasti ad anello e marcata trombocitosi

Per quanto le sindromi mielodisplastiche e le neoplasie mieloproliferative abbiano caratteristiche cliniche ed ematologiche differenti (in particolare, la citopenia nelle prime contro la policitemia nelle seconde), l'esistenza di condizioni morbose ibride è nota. La classificazione WHO ha introdotto, infatti, le neoplasie mielodisplastiche/mieloproliferative, fra le quali rientra l'anemia refrattaria con sideroblasti ad anello associata a marcata trombocitosi (RARS-T). In uno studio recente, abbiamo dimostrato che la maggior parte di questi pazienti ha mutazioni di *JAK2* o di *MPL*, ed abbiamo documentato in alcuni casi la progressione da RARS a RARS-T attraverso l'acquisizione di tali mutazioni.

L'acquisizione di mutazione somatiche di *JAK2* o di *MPL* comporta sostanziali modifiche dei profili di espressione genica delle cellule staminali emopoietiche CD34-positive, come illustrato nella Figura 5.

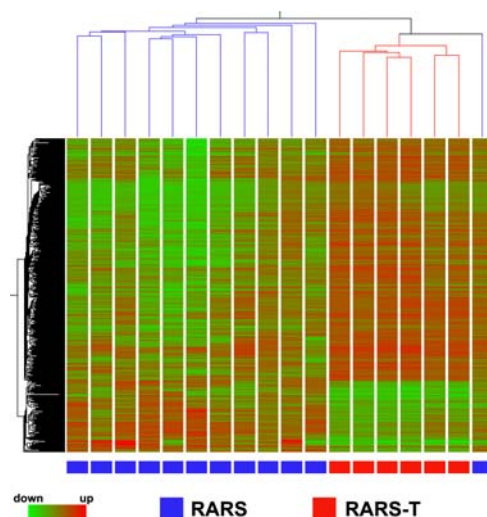


Figura 5: Profili di espressione genica in cellule staminali CD34-positive ottenute da pazienti affetti da anemia refrattaria con sideroblasti ad anello (RARS) e da anemia refrattaria con sideroblasti ad anello e

*marcata trombocitosi (RARS-T). Ciascuna riga rappresenta un singolo set di probe Affymetrix, mentre ciascuna colonna rappresenta un singolo paziente.*

**(Gruppo G. Merlini)** Nell'ambito degli studi sulla struttura-funzione di proteine depositarie di importanti funzioni metaboliche, ma predisposte alla conversione patologica ci siamo intensamente occupati di alcune varianti dell'apolipoproteina A<sub>I</sub>. Lo studio dei meccanismi patogenetici alla base delle forme ereditarie di amiloidosi sistemica si fonda sulla disponibilità di proteine amiloidogeniche mutate in forma ricombinante. E' stato pertanto ottimizzato con successo un nuovo metodo per la produzione in E. Coli di varianti amiloidogeniche di apolipoproteina A-I. Questo sistema di espressione consente la produzione della proteina di interesse a partire da una proteina di fusione con una inteina. La purificazione si fonda sulla presenza di un dominio di affinità e sulla capacità della inteina di rilasciare la proteina di interesse in seguito a taglio specifico indotto dalla presenza di tioli. Parallelamente allo studio delle proprietà strutturali e funzionali di queste varianti amiloidogeniche il gruppo, che lavora nel centro per lo studio e la cura delle amiloidosi della **Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo**, partecipa a ricerche finalizzate alla validazione di nuovi approcci farmacologici in grado di stabilizzare i precursori amiloidogenici mutati e/o interferire con il processo di fibrillogenese. Questi studi sono condotti nell'ambito di collaborazioni internazionali con partners europei (**Progetto Euramy UE**), con la **Boston University, che coordina una sperimentazione clinica finanziata dai National Institutes of Health (USA) e la ditta FoldRx (Cambridge, Massachusetts, USA)**.

**(Gruppo E. Giulotto)** L'attività sui modelli cellulari rappresentativi di malattia è stata molto intensa e si è concentrata sulla struttura funzione delle telomerasi dal cui funzionamento dipende largamente lo sviluppo di patologie associate all'invecchiamento quali il cancro e le malattie degenerative. Il laboratorio principalmente coinvolto in questi studi è partner del network europeo **Euratom Risc-Rad e collabora intensamente con il Broad Institute del MIT di Boston, il Swiss Federal Institute of technology di Zurigo e, il commissariato per l'Energia Atomica (CEA) a Fontenay-aux roses in Francia.** La competenza sviluppata dal gruppo sui sistemi di amplificazione genica ha permesso di realizzare delle linee cellulari che sovra esprimono proteine umane di interesse farmaceutico. Una collaborazione industriale è in corso con la ditta Kittaro Biotec per la produzione di eritropoietina ricombinante correttamente glicosilata.

**(Gruppo A. Balduini)** Partendo dall'osservazione che la traslocazione in membrana di matrici endogene regola l'adesione dei megacariociti a diverse matrici e la loro funzionalità, abbiamo studiato il ruolo della fibronectina endogena nello spreading e nella formazione di pro piastrine. Sono emersi interessanti risultati che hanno evidenziato come ci sia una mutua regolazione tra la matrice extracellulare e quella endogena e come la fibronectina endogena si rilocalizzi in membrana per favorire l'adesione ed interrompere la maturazione dei megacariociti sul collagene di tipo I.

Inoltre, con lo scopo di approfondire lo studio già descritto sui meccanismi che regolano la megacariopoiesi all'interno del midollo osseo stiamo portando avanti esperimenti sui meccanismi biochimici che intervengono nella regolazione la megacariopoiesi umana da parte di diversi matrici extracellulari.

Infine, con lo scopo di creare un modello tridimensionale per studiare tutti gli aspetti della megacariopoiesi sopra descritti, abbiamo consolidato la collaborazione con il Department of Biomedical Engineering, Tufts University, Medford (Boston), USA.

**(Gruppo M. Torti)** La regolazione del differenziamento e dell'attivazione cellulare è stata affrontata sul modello delle piastrine circolanti, prendendo in considerazione tutti i livelli di differenziazione cellulare isolabili, dalla cellula staminale al megacariocita maturo, alla piastrina attivata. Sfruttando le competenze biochimiche specifiche esistenti nello studio funzionale della trasduzione del segnale si sono scoperte nuovi meccanismi di controllo della differenziazione e dell'attivazione che dipendono da specifiche proteine G monometriche e da enzimi che regolano il metabolismo di particolari messaggeri di natura lipidica, a loro volta coinvolti nella stimolazione di enzimi chiave come la protein chinasi C. Questi risultati sono di grande interesse nella prospettiva di preparare cellule differenziabili in piastrine attive per terapia cellulare di pazienti affetti da gravi piastrinopenie di varia origine. Inoltre i risultati ottenuti descrivono nuove vie di segnalazione e, attraverso il riconoscimento del ruolo chiave di nuovi effettori intracellulari nel controllo dell'aggregazione piastrinica, identificano nuovi possibili bersagli per lo sviluppo di molecole con attività anti-trombotica.

**(Gruppo C. Balduini)** Il lavoro svolto ha consentito di migliorare la comprensione dei meccanismi patogenetici della Malattia MYH9-correlata e di sfruttare l'avanzamento della conoscenza per migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico ai pazienti portatori della patologia. Per quanto riguarda il primo aspetto, è stata identificata una nuova tipologia di alterazione genetica che può causare la malattia e sono state studiate le interazioni tra proteina mutante e proteina wild-type in linee cellulari transfettate con DNA normale e diverse tipologie di DNA mutante. Grazie all'utilizzo di megacariociti differenziati da staminali emopoietiche del sangue periferico dei pazienti è stato inoltre possibile individuare il meccanismo patogenetico attraverso il quale le mutazioni di MYH9 si rendono responsabili di piastrinopenia.

Per quanto riguarda gli aspetti translazionali della ricerca, la creazione del Registro Italiano per la Malattia MYH9-correlata (<http://www.registromyh9.org/>), cui hanno aderito più di 100 centri italiani oltre a numerose istituzioni straniere, ha consentito di raccogliere 150 casi e di studiare a fondo le caratteristiche cliniche, genetiche e biologiche di questa piastrinopenia ereditaria sindromica. In particolare, è stato possibile identificare correlazioni statisticamente significative tra mutazioni e quadro clinico, rendendo così possibile il riconoscimento precoce dei pazienti che sono destinati a sviluppare nel corso della vita insufficienza renale, sordità e/o cataratta. Uno studio osservazionale su di un piccolo gruppo di pazienti ha consentito di ipotizzare come una terapia tempestiva con ACE-inibitori possa modificare favorevolmente la storia naturale della nefropatia, che rappresenta la complicanza più severa della malattia. La disponibilità della più vasta casistica sino ad oggi arruolata ha anche permesso di organizzare e dare l'avvio ad uno studio clinico prospettico, sponsorizzato dalla **Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo e supportato dalla ditta GlaxoSmithKline**, per valutare la capacità di un farmaco trombopoietino-mimetico di aumentare il numero di piastrine nei soggetti a rischio emorragico. Sembra quindi giustificato affermare che gli studi effettuati hanno portato non solo ad un importante avanzamento della conoscenza in tema Malattia MYH9-correlata, ma ha anche permesso di migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico a questa grave forma di piastrinopenia sindromica.

**(Gruppo S. Garagna)** Obiettivo del lavoro di ricerca è stato indagare le basi molecolari che definiscono la pluripotenza delle cellule dell'embrione (e quindi delle cellule embrionali



staminali, ES) rintracciandole nella cellula uovo prima della fecondazione. Abbiamo pertanto studiato l'espressione di Oct-4, uno dei tre geni marcatori della pluripotenza nelle ES (Nanog, Sox-2 e Oct-4), durante la maturazione della cellula uovo nell'ovario di topo. I risultati hanno messo in evidenza la presenza nell'ovario di due gruppi di oociti, entrambi in grado di completare il processo di accrescimento, ma solo quelli in cui Oct-4 e' espresso sono in grado di dare origine, se fecondati, ad un nuovo individuo. L'assenza del fattore di trascrizione OCT-4 determina l'attivazione di un gene network apoptotico in grado di spiegare l'incompetenza allo sviluppo. Al contrario, la presenza di OCT-4 determina l'espressione, nella regione del Nanog locus, di Stella, un *maternal effect gene*, indispensabile al completamento dello sviluppo embrionale preimpianto.

L'individuazione di marcatori della competenza allo sviluppo embrionale dell'oocita ha stimolato l'interesse di una azienda sanitaria privata nel settore della procreazione assistita (Tecnobios procreazione, Bologna) con la quale è in corso una collaborazione di ricerca. E' continuata anche nel 2009 la collaborazione con la multinazionale Millipore per il miglioramento della qualità dei terreni di coltura utilizzati per la coltura di embrioni preimpianto e di cellule staminali e della qualità dell'acqua utilizzata per analisi di biologia molecolare.

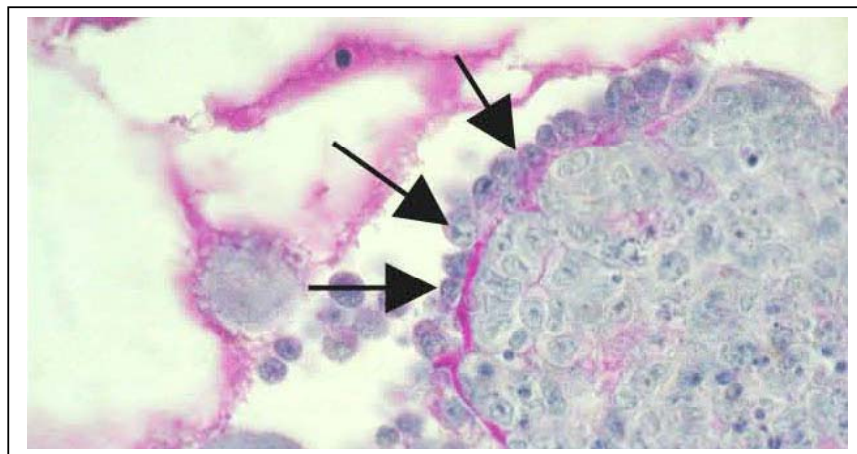


Figura 6: Differenziamento delle cellule ES in corpi embrionali. Le frecce indicano la componente mesodermica.

**(Gruppo M. Racchi)** Gli studi condotti dal gruppo su modelli sperimentali di invecchiamento hanno dimostrato che, sia nel cervello che nel sistema immunitario, l'invecchiamento porta ad una alterazione della funzionalità di proteina chinasi C (PKC). In particolare l'alterazione dell'attività di PKC è dovuta ad una ridotta espressione della proteina RACK-1 che è necessaria per la corretta veicolazione del segnale trasdotto da PKC. La somministrazione di DHEA (un ormone androgeno secreto dalle ghiandole surrenali) ad animali vecchi ripristina sia nelle cellule del sistema immunitario che nel cervello, i normali livelli della proteina RACK-1. Il nostro obiettivo di ricerca è stato lo studio del meccanismo di regolazione dell'espressione di RACK-1 da parte di DHEA caratterizzando gli elementi funzionali nel promotore del gene per RACK-1 umano. La ricerca ha portato a dimostrare che non esistono elementi responsivi diretti per DHEA nel promotore ma che esistono elementi di regolazione negativa per i glucocorticoidi e che il DHEA agisce sull'espressione genica di RACK-1 probabilmente secondo un meccanismo di

competizione revertendo l'effetto del cortisolo.

**(Gruppo E. De Lorenzi)** Lo studio dei mediatori proteici associati a patologie da invecchiamento e degenerazione richiede una particolare attenzione ad aspetti analitici che sono garantiti da un laboratorio di chimica analitica che ha sviluppato metodiche separative innovative in grado di isolare conformeri proteici distinguibili sulla base della conformazione e dello stato di associazione. Le tecnologie utilizzate hanno permesso di dimostrare che alcuni antitumorali, derivati antracenedionici e aza-antracenedionici, sono dei potenti inibitori dell'aggregazione del peptide amiloide Abeta42 della Malattia di Alzheimer e che il meccanismo d'azione coinvolge popolazioni oligomeriche intermedie e tossiche. La scoperta è stata coperta da brevetto (**Patent n. MI2008A366, 2008**) **stipulato con la sede di Seattle della ditta Cell Therapeutics Europe** per un eventuale sviluppo industriale di queste ricerche. I risultati sono di interesse anche per il laboratorio di **Protéines et Nanotechnologies en Sciences Séparatives dell'Università di Parigi XI** con cui è in corso una intensa collaborazione.

Durante il secondo anno del progetto, il metodo messo a punto ha suscitato l'interesse di altri gruppi di ricerca, dal punto di vista non solo analitico ma anche applicativo. Con l'Università di Bologna si è infatti messo a punto un metodo con una tecnica diversa (la Flow Field Flow Fractionation con rivelazione Multi Angle Light Scattering, AF4-MALS) complementare a quella usata nel metodo brevettato (elettroforesi capillare, CE), per monitorare il processo di aggregazione dello stesso peptide e identificare specie protofibrillari insolubili non analizzabili in CE, anch'esse potenziali targets di farmaci. L'Università di Siena, che ha in corso la progettazione di *multitarget-derived ligands* (derivati bistacrinici) da impiegare nella Malattia di Alzheimer, ha fornito le proprie molecole in studio per testarne l'attività sugli oligomeri tossici mediante CE, con risultati promettenti. Analogo interesse è stato espresso dall'Università di Toledo (OH, USA), originariamente proprietaria dei derivati antracenicici sopra menzionati, che possiede una serie di derivati aza-antracenedionici senza attività tumorale, non cardiotossici, attualmente in studio presso il nostro laboratorio.

**(Gruppo A. Rossi, A. Forlino)** I recenti progressi delle ricerche biomediche incoraggiano lo sviluppo di terapie cellulari usando funzioni specializzate di cellule differenziate, le capacità di riprodursi e di differenziarsi di vari tipi di cellule staminali e la rete di segnali che le cellule si scambiano rilasciando sostanze chimiche all'esterno, così come la finissima regolazione realizzata dai meccanismi di trasduzione del segnale. Date le enormi difficoltà tecniche e conoscitive legate alla terapia cellulare sull'uomo, è essenziale poter disporre di modelli animali di malattie umane da utilizzare sia per la messa a punto di tecnologie innovative sia per lo studio degli effetti sull'intero organismo.

Presso il nostro laboratorio è disponibile il topo BrtlIV, l'unico modello murino di Osteogenesis Imperfecta (OI) che riproduce la mutazione tipica dei pazienti osteogenetici, la sostituzione di una glicina (Gly349Cys) in un allele endogeno col1a1, la trasmissione autosomica dominante ed il fenotipo clinico moderatamente severo caratteristico dei pazienti OI di tipo IV. L'OI è una malattia ossea dominante, causata da mutazioni nel collagene di tipo I. Il trapianto con cellule midollari sane è stato utilizzato in alcuni pazienti OI, ma in base ai primi risultati si rende necessario approfondire problemi scientifici e tecnici su modelli animali che permettano di studiare un sufficiente numero di soggetti e di analizzare l'osso difficilmente ottenibile dall'uomo.

Nel presente lavoro, condotto in collaborazione con l'**NIH di Bethesda (Bone and Extracellular Matrix Branch e Section of Physical Biochemistry, NICHD)**, l'**Università**

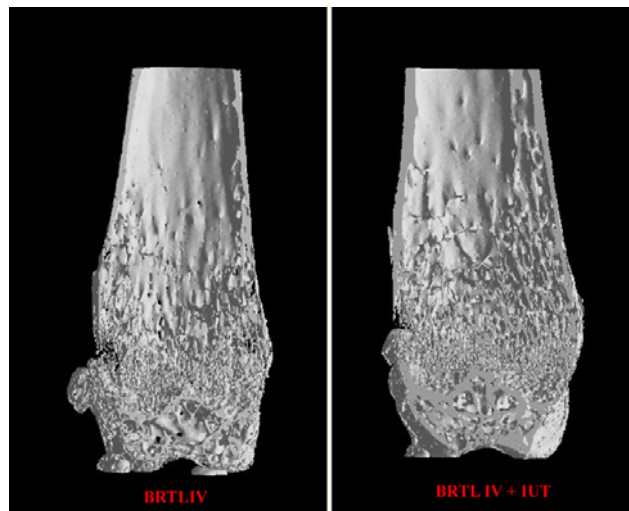
**del Michigan, l'Istituto Humanitas di Rozzano e l'Istituto Rizzoli di Bologna**, topi BrtlIV e WT sono stati sottoposti a trapianto di midollo totale al giorno di gestazione E13.5-14.5 utilizzando come donatori topi transgenici per la Green Fluorescent Protein (GFP) di 1-2 mesi.

I topi trapiantati sono stati analizzati a 2 mesi di vita, età che corrisponde al periodo in cui il fenotipo osseo è più severamente colpito nei mutati rispetto ai controlli. Al sacrificio è stata dimostrata la presenza di cellule del donatore in organi ematopoietici e non ematopoietici mediante osservazione con microscopio a fluorescenza.

La percentuale di attecchimento, valutata mediante FACS, è risultata dell'1-2% in milza, midollo osseo e del 2-5% nelle cellule ematopoietiche. L'attecchimento è stato confermato nelle ossa lunghe sia mediante microscopia confocale che mediante Real Time PCR. L'analisi del collagene di tipo I delle ossa dei topi trattati e non trattati ha rivelato che il 2% di cellule del donatore determinano la produzione del 20% di collagene normale.

I topi trapiantati hanno evidenziato un miglioramento significativo delle proprietà geometriche e meccaniche delle ossa lunghe (Fig. 7) e la mineralizzazione attorno alle cellule del donatore è risultata più omogenea a dimostrazione di un effetto positivo sull'organizzazione della matrice extracellulare. Il trapianto di midollo totale ha inoltre eliminato il 30% di letalità perinatale caratteristico di questo modello.

Ulteriori studi sono in corso per valutare gli effetti del trapianto a breve (1 mese) e a lungo termine (6 mesi) e per migliorare l'attecchimento nei tessuti del ricevente.



*Figura 7: Immagine al microCT del femore distale di topi BrtlIV mutati non trattati o trattati (+IUT) con trapianto in utero di cellule staminali da midollo osseo.*

**(Gruppo G. Guizzetti)** Il Laboratorio di spettroscopia ottica è attivo per quanto riguarda disegno, progettazione, simulazione e caratterizzazione ottica di strutture, nano strutture fotoniche e plasmoniche, dispositivi. In anni recenti sono state implementate tecniche di spettroscopia ottica avanzate per indagine di materiali micro- e nano-strutturati in riflettanza, trasmittanza, emissione, fluorescenza ed interferometria. Le linee di ricerca maggiormente attive nell'ultimo anno sono state:

- progettazione e test di sensori a schiera o ad alta risoluzione spaziale e spettrale per detezione di molecole inorganiche e biologiche e per applicazioni in campo biomedico ed ambientale. In particolare, sono stati progettati, realizzati e testati sensori estesi basati su risonanze plasmoniche da plasmoni di superficie oppure risonanze fotoniche da modi superficiali di Bloch, una via innovativa per realizzare sensori di specie biologiche basati

su amplificazione di diffrazione o fluorescenza. D'altro canto, riguardo a sensori di poche o singole molecole, è stato progettato un dispositivo plasmonico, integrato con un microscopio a forza atomica, per misure simultanee di AFM e Raman scattering mediante un sistema a microscopio confocale.

- preparazione e studio di monostrati funzionali auto-assemblate di nanoparticelle metalliche su superfici vetrose a rilascio controllato. Monostrati molecolari reattivi sono stati preparati ad hoc, mediante sintesi di nanoparticelle e appropriata funzionalizzazione, e caratterizzati sia mediante spettroscopie ottiche nel visibile e medio infrarosso (in ATR), sia mediante microscopia a forza atomica. Questi materiali sono utili nella preparazione di attrezzature medicali che svolgano azione antimicrobica.

- progettazione e studio di sistemi optoelettronici per LED integrati in chip a silicio operanti nel vicino infrarosso. L'attività è orientata alla integrazione di strutture fotoniche in microelettronica a silicio, impiantato con terre rare, al fine di amplificare l'emissione di luce nella finestra attorno a 1.5 micron, in collaborazione con ST Microelectronics.

- indagine di strutture avanzate per celle fotovoltaiche. L'attività di ricerca è orientata allo sviluppo di cristalli fotonici per aumentare l'efficienza di conversione di celle fotovoltaiche basate su concentratori fluorescenti e su materiali organici, in collaborazione con ENI.

- studio delle proprietà ottiche ed elettroniche di polimeri coniugati di interesse per applicazioni in fotonica. In particolare, sono state effettuate misure ottiche e Raman in luce polarizzata su campioni di PPV orientato applicando una pressione idrostatica al fine di modulare le interazioni intermolecolari.

Tutte le ricerche citate prevedono la realizzazione di prototipi con possibile trasferimento industriale. Sono attive collaborazioni con le industrie: ENI Divisione Strategie e Sviluppo – Centro Ricerche di Novara; STMicroelectronics; VEECO Instruments Inc..

Procedure di brevettazione sono state avviate congiuntamente dall'Università di Pavia e dal JRC Ispra per un sensore per applicazioni in campo biomedico ed ambientale basato su una base nanostrutturata metallo/polimero a basso costo. Inoltre, è stato avviato uno spin-off per la produzione di prototipi di sensori. Manifestazioni di interesse sono state raccolte dal parco tecnologico di Busto Arsizio e da Istituti di Cura e Ricerca.

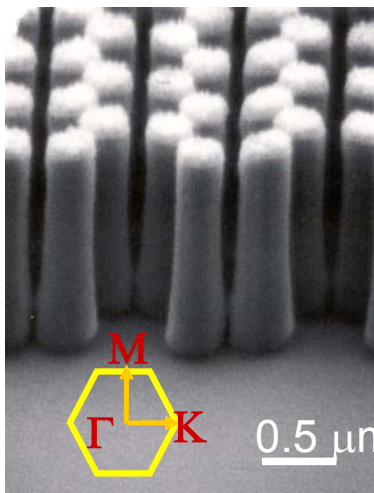


Figura 8: Reticolo di silicio (base di biosensore)

**(Gruppo P. Pallavicini)** All'interno del laboratorio di Nanochimica @ Dipartimento di Chimica Generale (dr. Pallavicini, dr. Taglietti) sono stati ottenuti numerosi risultati utili in campo nanomedico e nanochimico, riassumibili con:

- 1) Sintesi controllata di NanoParticelle di argento, loro funzionalizzazione e deposizione stabile in monostrato su superfici ricoperte di monostrati molecolari reattivi preparati ad hoc; caratterizzazione fisico-ottica sia dei monostrati molecolari-base e che monostrati di NP. Questi materiali sono utili nella preparazione di attrezzi medicali che svolgano azione antimicrobica. (partecipante coinvolto: Giacomo Dacarro, borsista)
- 2) Studio di dispositivi molecolari multicomponente, autoassemblati in contenitori micellari. Sono stati preparati in particolare sensori fluorescenti per finestre di pH e misuratori fluorescenti della lipofilità molecolare. Si è dimostrata l'efficienza e la versatilità di questi sistemi in micelle di surfattanti tradizionali, e si è poi trasferito il know-how a micelle di tipo polimerico biocompatibili. Si tratta di dispositivi particolarmente utili per i) la valutazione di una proprietà fondamentale per la farmacocinetica, il drug design e il drug delivery quale la lipofilità, misurata su interfacce mimetiche rispetto a quella membrana cellulare-ECS e identiche a quelle utilizzate nell'upload micellare per il drug delivery; ii) segnalazione di anomalie (p.es. proliferazione di cellule tumorali, formazione di biofilm) e misurazione di pH in situ (partecipante coinvolto: Luca Pasotti, dottorando)
- 3) Preparazione di NP di ossidi di ferro superparamagnetiche, loro funzionalizzazione con monostrati stabilizzanti di silice, ulteriore funzionalizzazione covalente dei monostrati di silice con molecole reattive verso SiO<sub>2</sub> e recanti una funzione adatta a reazioni di coupling (-SH, -NH<sub>2</sub>), e coupling con molecole fluorescenti e polimeri biocompatibili. L'applicazione di queste NP funzionalizzate e stabilizzate è nel campo dell'imaging biomedico, sia come agenti di contrasto per MRI, sia come agenti per imaging multiplo (MRI, fluorescenza, PET). (partecipante coinvolto: Bertrand Kwamou, borsista)

**(Gruppo V. Degiorgio e I. Cristiani)** Le attività svolte presso il Laboratorio di Elettronica Quantistica si inquadrano in due filoni principali: A) Materiali e Dispositivi per la Fotonica, B) Biofotonica.

Un risultato significativo dell'attività A è rappresentato dallo sviluppo di un convertitore ottico di lunghezza d'onda per applicazioni ai sistemi di comunicazioni ottiche e per la generazione di radiazione intensa nella regione blu-verde dello spettro. E' in corso una collaborazione con l'università di Padova allo scopo di studiare cristalli di niobato di litio drogato magnesio che dovrebbero fornire elevata resistenza all'effetto fotorifrattiva e notevole qualità ottica. Inoltre è tuttora in corso una collaborazione scientifica con il POLICOM e con l'Università di Stanford (California, USA) per esperimenti di inserimento del dispositivo in una linea reale di comunicazioni ottiche al fine di compensare le distorsioni dovute ad effetti dispersivi e nonlineari. Quest'anno sono stati svolti nuovi esperimenti che hanno dimostrato la conversione di un segnale a 100 Gbit/s attraverso una guida PPLN in configurazione indipendente dalla polarizzazione.

Per quanto riguarda l'attività B, oltre a mantenere l'attività sui dispositivi tweezers in fibra è stato realizzato un nuovo dispositivo chiamato stretcher ottico basato su due fasci contropropaganti emessi da fibre ottiche, in grado di analizzare le proprietà meccaniche di singole cellule. Studi preliminari sono stati svolti sui globuli rossi.

**(Gruppo M. Malvezzi)** Il Laboratorio sta sviluppando nell'ambito di un progetto di ricerca con ENEA uno strumento innovativo ad alta risoluzione spaziale e temporale per la misura della emissione di matrici di diodi impulsati ad alta potenza nel vicino infrarosso. Il progetto è alla sua conclusione ed il prototipo verrà consegnato ad ENEA a breve. L'accordo di riservatezza non permette al momento alcuna pubblicazione al riguardo in vista di possibili ed auspicabili sviluppi brevettuali.

Il Laboratorio ha anche allo studio, nell'ambito di un progetto COFIN 2007 appena finanziato, uno studio delle proprietà piezo-polarimetriche di cristalli quali LiF e MgF per la realizzazione di un polarimetro ad immagini nella regione spettrale VUV tra i 100 ed i 125 nm. Lo strumento, di interesse ed uso spaziale, servirà all'osservazione per immagini in luce polarizzata dell'emissione risonante nella corona solare. La realizzazione futura di questo tipo di strumentazione verrà a cura dell'industria aerospaziale italiana, in vista dell'utilizzo in ambito della future missioni solari ESA-NASA.

Il laboratorio è membro nel Network Europeo di Eccellenza Phoremot sulla nanofotonica dalla nascita del medesimo. In questo ambito ha sviluppato recentemente un nuovo sistema di bio-rivelazione basato su tecniche di ottica non lineare in guide d'onda planare nanostrutturate (cristalli fotonici). Questa attività continuerà anche in futuro con i partners europei. Il Laboratorio si è altresì impegnato nel promuovere nuove iniziative di collaborazione europea nell'ambito del nuovo programma europeo FP7.

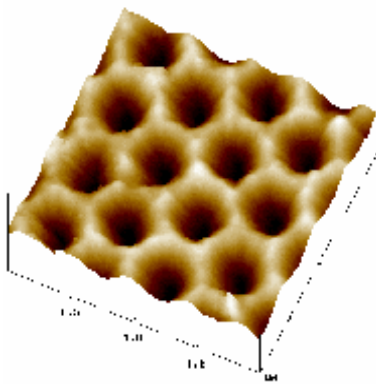


Figura 9: Pattern triangolare in un film di nitruro di gallio.

**(Gruppo P. Mustarelli)** Il Laboratorio di materiali e dispositivi elettrochimici è attivo su due linee di ricerca: A) materiali per celle a combustibile polimeriche e ad ossidi solidi, B) biomateriali e nanomateriali di interesse per la nanomedicina. Nell'ambito della linea A) sono stati sviluppati materiali per celle a combustibile polimeriche e a ossidi solidi, nonché materiali elettrolitici ed elettrodi per batterie al litio. Occorre notare che al momento nel panorama lombardo non sono presenti al momento ditte interessate alla progettazione di materiali per dispositivi energetici come le celle a combustibile. Per quanto riguarda la linea B), abbiamo messo a punto materiali per *scaffold* per crescita ossea come biovetri a base di silicio e fosforo. I biovetri sono stati utilizzati come *coating* per scaffold di titanio microporoso. Tale attività viene svolta nell'ambito del CIT di Pavia (progetti FIRB e Cariplo) in collaborazione con le ditte Adienne (Milano) e Lima (Udine). Nel settore della nanomedicina l'attenzione è rivolta alla messa a punto ed alla caratterizzazione tossicologica di nanotubi di carbonio funzionalizzati per il drug delivery di farmaci. I nanotubi funzionalizzati sono stati testati da punto di vista tossicologico mediante prove in vitro di vitalità cellulare.

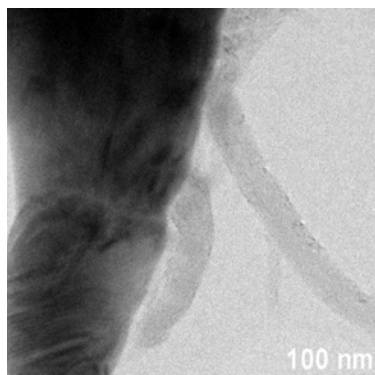


Figura 10: Immagine TEM di una particella di  $\text{LiFePO}_4$  con nanotubi di carbonio.

### Considerazioni conclusive

Il progetto è nato con obiettivi di alta formazione nel settore della ricerca biomedica e nella scienza dei materiali ed è stato vissuto da tutti i partecipanti con la convinzione che fosse possibile condividere progressivamente le due culture scientifiche e le tecnologie dei due settori. L'avvicinamento dei due progetti è stato realizzato nel I anno attraverso una forte attività seminariale, inizialmente condotta dai coordinatori dei gruppi di ricerca e successivamente dai giovani ricercatori supportati dal progetto. Nel II anno si è chiaramente manifestata la nascita di progetti collaborativi, soprattutto ispirati dalla esigenza del settore biomedico di utilizzare la potenza analitica e interpretativa degli eventi molecolari patologici che viene garantita dal settore fisico-chimico. Il progetto, che si conclude nella suo aspetto formale alla fine del 2009, si è così fortemente rivitalizzato e proprio alla sua scadenza naturale viene riproposto su obiettivi specifici della medicina molecolare.

La nostra esperienza suggerisce che l'approccio multidisciplinare ai problemi della medicina non è semplice e di immediata applicazione perché richiede il superamento dei confini delle competenze e dei diversi approcci metodologici dei ricercatori delle varie discipline. La piattaforma scientifica e tecnologica che abbiamo realizzato si è costituita lavorando in modo deciso sul superamento dei confini culturali, pur ovviamente mantenendo e valorizzando i ruoli specifici degli esperti delle singole materie. Il gruppo che si è così strutturato è ora in grado di studiare aspetti di medicina molecolare che propongono livelli di complessità non affrontabili individualmente dai singoli gruppi. La convinzione di poter affrontare progetti di grande impegno si è costruita con il lavoro di questi due anni in cui si sono messe in luce le competenze cliniche riconosciute a livello nazionale e internazionale, la tradizione degli studi molecolari sulle cause di queste malattie e la conoscenza della potenza analitica che tecnologie dei settori avanzati della chimica e della fisica dei materiali mettono a disposizione. In particolare, è stato predisposto un progetto di ricerca focalizzato sulla patogenesi e terapia di due categorie nosologiche di grande impatto socio-economico associate all'invecchiamento della popolazione: le malattie da *misfolding* proteico e le malattie mielodisplastiche-mieloproliferative (vedi nuovo progetto su [www.unipv.it/reglom06](http://www.unipv.it/reglom06)).

## Lavori pubblicati nell'ambito del progetto (biennio 2008-2009)

1. Giorgetti S, Raimondi S, Cassinelli S, Bucciantini M, Stefani M, Gregorini G, Albonico G, Moratti R, Montagna G, Stoppini M, Bellotti V.  $\beta$ 2-microglobulin is potentially neurotoxic, but the blood brain barrier is likely to protect the brain from its toxicity. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Nov 12. [Epub ahead of print]
2. Bellotti V, Chiti F. Amyloidogenesis in its biological environment: challenging a fundamental issue in protein misfolding diseases. *Curr Opin Struct Biol*. 2008 Nov 12. [Epub ahead of print]
3. Rennella E, Corazza A, Fogolari F, Viglino P, Giorgetti S, Stoppini M, Bellotti V, Esposito G. Equilibrium unfolding thermodynamics of  $\beta$ 2-microglobulin analyzed through native-state H/D exchange. *Biophys J*. 2008 Oct 3. [Epub ahead of print]
4. Ricagno S, Colombo M, de Rosa M, Sangiovanni E, Giorgetti S, Raimondi S, Bellotti V, Bolognesi M. DE loop mutations affect  $\beta$ 2-microglobulin stability and amyloid aggregation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008 Dec 5;377(1):146-50. Epub 2008 Oct 1.
5. 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 and associated proteins in systemic amyloidosis proteome of adipose tissue. *Mol Cell Proteomics*. 2008 Aug;7(8):1570-83. Epub 2008 May 12.
6. Esposito G, Ricagno S, Corazza A, Rennella E, Gümral 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  $\beta$ 2-microglobulin function, folding and amyloid aggregation properties. *J Mol Biol*. 2008 May 9;378(4):887-97. Epub 2008 Mar 8.
7. Relini A, De Stefano S, Torrassa S, Cavalleri O, Rolandi R, Gliozzi A, Giorgetti S, Raimondi S, Marchese L, Verga L, Rossi A, Stoppini M, Bellotti V. Heparin strongly enhances the formation of  $\beta$ 2-microglobulin amyloid fibrils in the presence of type I collagen. *J Biol Chem*. 2008 Feb 22;283(8):4912-20. Epub 2007 Dec 3.
8. Rapezzi C, Riva L, Quarta CC, Perugini E, Salvi F, Longhi S, Ciliberti P, Pastorelli F, Biagini E, Leone O, Cooke RM, Bacchi-Reggiani L, Ferlini A, Cavo M, Merlini G, Perlini S, Pasquali S, Branzi A. Gender-related risk of myocardial involvement in systemic amyloidosis. *Amyloid* 2008; 15:40-8.
9. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, Obici L, Barcellona R, Federici S, Buoncompagni A, Plebani A, Merlini G, Martini A. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58:1516-20.
10. Merlini G, Palladini G. Amyloidosis: is a cure possible?. *Ann Oncol*. 2008; 19 (Suppl) 4:iv63-6.
11. Palladini G, Russo P, Lavatelli F, Nuvolone M, Albertini R, Bosoni T, Perfetti V, Obici L, Perlini S, Moratti R, Merlini G. Treatment of patients with advanced cardiac AL amyloidosis with oral melphalan, dexamethasone, and thalidomide. *Ann Hematol*. 2008 Sep 9. [Epub ahead of print]
12. Meijer JM, Schonland SO, Palladini G, Merlini G, Hegenbart U, Ciocca O, Perfetti V, Leijnsma MK, Bootsma H, Hazenberg BP. Sjögren's syndrome and localized nodular cutaneous amyloidosis: coincidence or a distinct clinical entity?. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1992-9.
13. Salzano A, Kochiashvili N, Nergadze SG, Khoriauli L, Smirnova A, Ruiz-Herrera A, Mondello C, Giulotto E. Enhanced gene amplification in human cells knocked down for DNA-PKcs. *DNA Repair (Amst)*. 2008 Oct 20. [Epub ahead of print]
14. Zongaro S, Verri A, Giulotto E, Mondello C. Telomere length and radiosensitivity in human fibroblast clones immortalized by ectopic telomerase expression. *Oncol Rep*. 2008 Jun;19(6):1605-9.
15. 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 Oct 24;283(43):28795-805. Epub 2008 Aug 28.



16. Balduini A, Pallotta I, Malara A, Lova P, Pecci A, Viarengo G, Balduini CL, Torti M. Adhesive receptors, extracellular proteins and myosin IIA orchestrate proplatelet formation by human megakaryocytes. *J Thromb Haemost.* 2008 Nov;6(11):1900-7. Epub 2008 Aug 22.
17. Baldassarri S, Bertoni A, Bagarotti A, Sarasso C, Zanfa M, Catani MV, Avigliano L, Maccarrone M, Torti M, Sinigaglia F. The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol activates human platelets through non-CB1/CB2 receptors. *J Thromb Haemost.* 2008 Oct;6(10):1772-9. Epub 2008 Jul 19.
18. Canobbio I, Trionfini P, Guidetti GF, Balduini C, Torti M. Targeting of the small GTPase Rap2b, but not Rap1b, to lipid rafts is promoted by palmitoylation at Cys176 and Cys177 and is required for efficient protein activation in human platelets. *Cell Signal.* 2008 Sep;20(9):1662-70. Epub 2008 Jun 7.
19. De Lorenzi, E Colombo R, Sabella S, Dorthe B, Corlin, Heegaard N "The influence of Cu<sup>2+</sup> on the unfolding and refolding of intact and proteolytically processed  $\beta$ 2-microglobulin" *Electrophoresis 2008*, 29, 1734-1740;
20. Carazzone C, Colombo R, Quaglia M, Mangione P, Raimondi S, Giorgetti S, Caccialanza G, Bellotti V De Lorenzi E Sulphonated molecules that bind a partially structured species of beta<sub>2</sub>-microglobulin also influence refolding and fibrillogenesis" *Electrophoresis 2008*, 29, 1502-1510;
21. Del Vecchio I, Zuccotti A, Pisano F, Canneva F, Lenzen SC, Rousset F, Corsini E, Govoni S, Racchi M. "Functional mapping of the promoter region of the GNB2L1 human gene coding for RACK1 scaffold protein" *Gene.* 2008 Oct 21
22. 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.
23. Boveri E, Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Arcaini L, Pascutto C, Castello A, Cazzola M, Magrini U, Lazzarino M. Bone marrow microvessel density in chronic myeloproliferative disorders: a study of 115 patients with clinicopathological and molecular correlations. *Br J Haematol.* 2008 Jan;140(2):162-8.
24. Passamonti F, Rumi E, Caramella M, Elena C, Arcaini L, Boveri E, Del Curto C, Pietra D, Vanelli L, Bernasconi P, Pascutto C, Cazzola M, Morra E, Lazzarino M. A dynamic prognostic model to predict survival in post-polycythemia vera myelofibrosis. *Blood.* 2008 Apr 1;111(7):3383-7.
25. Pellagatti A, Hellström-Lindberg E, Giagounidis A, Perry J, Malcovati L, DellaPorta MG, Jädersten M, Killick S, Fidler C, Cazzola M, Wainscoat JS, Boultonwood J. Haploinsufficiency of RPS14 in 5q- syndrome is associated with deregulation of ribosomal- and translation-related genes. *Br J Haematol.* 2008 Jul;142(1):57-64.
26. Fraaije MW, Mattevi A. Cyclization in concert. *Nat Chem Biol.* 2008 Dec;4(12):719-21. No abstract available.
27. Forneris F, Mattevi A Enzymes without borders: mobilizing substrates, delivering products. *Science.* 2008 Jul 11;321(5886):213-6.
28. Alfieri A, Malito E, Orru R, Fraaije MW, Mattevi A. Revealing the moonlighting role of NADP in the structure of a flavin-containing monooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 May 6;105(18):6572-7. Epub 2008 Apr 28.
29. Binda C, Wang J, Li M, Hubalek F, Mattevi A, Edmondson DE. Structural and mechanistic studies of arylalkylhydrazine inhibition of human monoamine oxidases A and B. *Biochemistry.* 2008 May 20;47(20):5616-25. Epub 2008 Apr 22.
30. Forneris F, Binda C, Battaglioli E, Mattevi A. LSD1: oxidative chemistry for multifaceted functions in chromatin regulation. *Trends Biochem Sci.* 2008 Apr;33(4):181-9. Epub 2008 Mar 17. Review.
31. Forneris F, Heuts DP, Delvecchio M, Rovida S, Fraaije MW, Mattevi A Structural analysis of the catalytic mechanism and stereoselectivity in *Streptomyces coelicolor* alditol oxidase. *Biochemistry.* 2008 Jan 22;47(3):978-85. Epub 2007 Dec 23.
32. Coutard B, Gorbalenya AE, Snijder EJ, Leontovich AM, Poupon A, De Lamballerie X, Charrel R, Gould EA, Gunther S, Norder H, Klempa B, Bourhy H, Rohayem J, L'hermite E,

- Nordlund P, Stuart DI, Owens RJ, Grimes JM, Tucker PA, Bolognesi M, Mattevi A, Coll M, Jones TA, Aqvist J, Unge T, Hilgenfeld R, Bricogne G, Neyts J, La Colla P, Puerstinger G, Gonzalez JP, Leroy E, Cambillau C, Romette JL, Canard B. The VIZIER project: preparedness against pathogenic RNA viruses. *Antiviral Res.* 2008 Apr;78(1):37-46. Epub 2007 Nov 29.
33. Speroni S, De Colibus L, Mastrangelo E, Gould E, Coutard B, Forrester NL, Blanc S, Canard B, Mattevi A. Structure and biochemical analysis of Kokobera virus helicase. *Proteins.* 2008 Feb 15;70(3):1120-3. No abstract available.
  34. Ami D., Neri T., Natalello A., Mereghetti P., Doglia S.M., Zanoni M., Zuccotti M., Garagna S., Redi C.A.: Embryonic stem cell differentiation studied *in situ* by FT-IR spectroscopy. *Biochimica et Biophysica Acta – Molecular Cell Research* 1783: 98-106, 2008.
  35. Neri T., Merico V., Garagna S., Redi C.A., 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. *Biochimica et Biophysica Acta – General Subject* 1780: 826-836, 2008.
  36. Merico V., Diaz de Barboza G., Vasco C., Ponce R., Rodriguez V., Garagna S., Tolosa de Talamoni N.: A mitochondrial mechanism is involved in apoptosis of Robertsonian mouse male germ cells. *Reproduction* 135: 797-804, 2008.
  37. Zuccotti M., Merico V., Sacchi L., Bellone M., Brink T.C., Bellazzi R., Stefanelli M., Redi C.A., Garagna S., Adjaye J.: Maternal Oct-4 is a potential key regulator of the developmental competence of mouse oocytes. *BMC Developmental Biology* 8:97, 2008. doi:10.1186/1471-213X-8-97
  38. Rebuzzini P., Neri T., Mazzini G., Zuccotti M., Redi C.A., Garagna S.: Karyotype analysis of the euploid cell population of a mouse embryonic stem cell line revealed a high incidence of chromosome abnormalities that varied during culture. *Cytogenetics and Genome Research* 121: 18-24, 2008.
  39. Rebuzzini P., Neri T., Zuccotti M., Redi C.A., Garagna S.: Chromosome number variation in three mouse embryonic stem cell lines during culture. *Cytotechnology* 2008, in press DOI 10.1007/s10616-008-9164-x
  40. Ruiz-Herrera A, Nergadze SG, Santagostino M, Giulotto E. Telomeric repeats far from the ends: mechanisms of origin and role in evolution. *Cytogenet Genome Res.* 2008;122(3-4):219-28.
  41. Hermanns P, Unger S, Rossi A, Perez-Aytes A, Cortina H, Bonafé L, Boccone L, Setzu V, Dutoit M, Sangiorgi L, Pecora F, Reichert K, Nishimura G, Spranger J, Zabel B, Superti-Furga A Congenital joint dislocations caused by carbohydrate sulfotransferase 3 deficiency in recessive Larsen syndrome and humero-spinal dysostosis. *Am J Hum Genet.* 2008 Jun;82(6):1368-74.
  42. 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 Jul 25;283(30):21187-97. Epub 2008 May 15.
  43. Bonafé L, Hastbacka J, de la Chapelle A, Campos-Xavier AB, Chiesa C, Forlino A, Superti-Furga A, Rossi A. A novel mutation in the sulphate transporter gene SLC26A2 (DTDST) specific to the Finnish population causes de la Chapelle dysplasia. *J Med Genet.* 2008 Aug 15. [Epub ahead of print]
  44. Collin-Osdoby P, Cabral WA, Ledgard F, Goldberg L, Bergwitz C, Forlino A, Osdoby P, Gronowicz GA, Marini JC. Cellular Mechanism of Decreased Bone in Brl Mouse Model of OI: Imbalance of Decreased Osteoblast Function and Increased Osteoclasts and Their Precursors. *Uveges TE, J Bone Miner Res.* 2008 Aug 6. [Epub ahead of print]
  45. Raspanti M, Viola M, Forlino A, Tenni R, Gruppi C, Tira ME. Glycosaminoglycans show a specific periodic interaction with type I collagen fibrils. *J Struct Biol.* 2008 Oct;164(1):134-9.

46. Lupi A, Tenni R, Rossi A, Cetta G, Forlino A. Human prolidase and prolidase deficiency: an overview on the characterization of the enzyme involved in proline recycling and on the effects of its mutations. *Amino Acids*. 2008 Nov;35(4):739-52.
47. Pucci-Minafra I, Cancemi P, Di Cara G, Minafra L, Feo S, Forlino A, Tira ME, Tenni R, Martini D, Ruggeri A, Minafra S. Decorin transfection induces proteomic and phenotypic modulation in breast cancer cells 8701-BC. *Connect Tissue Res*. 2008;49(1):30-41.
48. Pecci A, Panza E, Pujol-Moix N, Klersy C, Di Bari F, Bozzi V, Paolo Gresele P, Lethagen S, Fabris F, Dufour C, Granata A, Doubek M, Pecoraro C, Koivisto PA, Heller PG, Iolascon A, Alvisi P, Schwabe D, De Candia E, Rocca B, Russo U, Ramenghi U, Noris P, Seri M, Balduini CL, Savoia A. The position of NMMHC-IIA mutations predicts the risk of non-hematological complications of MYH9-related disease. *Human Mutations* 2008;29:409-17.
49. Pecci A, Granata A, Fiore CE, Balduini CL. Renin-angiotensin system blockade is effective in reducing proteinuria of patients with progressive nephropathy caused by MYH9 mutations (Fechtner-Epstein syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2690-2.
50. R. Cherif, M. Zghal, L. Tartara, and V. Degiorgio "Supercontinuum generation by higher-order mode excitation in a photonic crystal fiber" *Optics Express* 16, 2147-2152 (2008)
51. 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)
52. 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).
53. M. S. Sbarra, A. Di Poto, C. R. Arciola, E. Saino, M. Sharma, F. Bragheri, I. Cristiani, P. Speziale, L. Visai "Photodynamic action of merocyanine 540 on *Staphylococcus epidermidis* biofilms", *The International Journal of Artificial Organs*, 31, 848-857, (2008)
54. D. Faccio, M. Clerici, A. Averchi, O. Jedrkiewicz, S. Tzortzakis, D. Papazoglou, F. Bragheri, L. Tartara, A. Trita, S. Henin, I. Cristiani, A. Couairon, and P. Di Trapani, "Kerr-induced spontaneous Bessel beam formation in the regime of strong two-photon absorption" *Optics Express*, 16, 8213-8218, (2008).
55. M. Sharma, L. Visai, F. Bragheri, I. Cristiani, P. K. Gupta, P. Speziale, "Toluidine Blue-Mediated Photodynamic Effects on *Staphylococcal* Biofilms" *Antimicrobiological Agents and Chemotherapy*, 52, 299-305, (2008).
56. M. Sharma, L. Visai, F. Bragheri, I. Cristiani, P. Speziale, "Photodynamic effects of toluidine blue on *staphylococcal* biofilms" *Cytometry Part A*, 73A, 101-102, (2008).
57. P. Minzioni, F. Bragheri, C. Liberale, E. Di Fabrizio, I. Cristiani, "A novel approach to fiber-optic tweezers: Numerical analysis of the trapping efficiency" *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 14, 151-157, (2008).
58. F. Bragheri, P. Minzioni, C. Liberale, E. Di Fabrizio, I. Cristiani, "Design and optimization of reflection-based fiber-optic tweezers", *Optics Express*, 16, 17647-17653 (2008).
59. M. Fernández-Perea, J. I. Larruquert, J. A. Aznárez, J. A. Méndez, L. Poletto, A. M. Malvezzi, A. Giglia, S. Nannarone "Determination of the transmittance and extinction coefficient of Ce films in the 6-1,200-eV range" *J. Appl. Phys.* 103, 073501 (2008).
60. M. Fernández-Perea, M. Vidal-Dasilva, J. A. Aznárez, J. I. Larruquert, J. A. Méndez, L. Poletto, D. Garoli, A. M. Malvezzi, A. Giglia and S. Nannarone Transmittance and optical constants of Pr films in the 4–1600 eV spectral range, *J. Appl. Phys.* 103, 113515 (2008).
61. L.J. Martinez, A. R. Alija, P. A. Postigo, J. F. Galisteo-López, M. Galli, L. C. Andreani, C. Seassal, P. Viktorovitch, Effect of implementation of a Bragg reflector in the photonic band structure of the Suzuki- phase photonic crystal lattice, *Optics Express* 16, 8509 (2008)
62. M. Belotti, J. F. Galisteo-López, S. De Angelis, M. Galli, I. Maksymov and L. C. Andreani, All-optical switching in 2D silicon photonic crystals with low loss waveguides and optical cavities, *Optics Express* 16, 11624 (2008)
63. 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).
64. L. C. Andreani, A. Balestreri, J. F. Galisteo-López, M. Galli, and M. Patrini, E. Descrovi, A. Chiodoni, and F. Giorgis, L. Pallavidino and F. Geobaldo, Optical response with threefold symmetry axis on oriented microdomains of opal photonic crystals, *Phys. Rev. B* 78, (2008) in press
  65. 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).
  66. D. Bajoni, E. Semenova, A. Lemaître, S. Bouchoule, E. Wertz, P. Senellart, S. Barbay, R. Kuszelewicz, J. Bloch, "Optical Bistability in a GaAs-Based Polariton Diode" *Phys. Rev. Lett.* 101, 266402 (2008).
  67. D. Bajoni, E. Semenova, A. Lemaître, S. Bouchoule, E. Wertz, P. Senellart, J. Bloch, "Polariton light-emitting diode in a GaAs-based microcavity" *Phys. Rev. B* 77 113303 (2008).
  68. A. Amo, D. Ballarini, D. Sanvitto, E. Kozhemyakina, L. Viña, A. Lemaître, D. Bajoni, and J. Bloch "Optically induced ultrafast quenching of the semiconductor quantum well luminescence" *Appl. Phys. Lett.* 92, 061912 (2008).
  69. D. Bajoni, P. Senellart, E. Wertz, I. Sagnes, A. Miard, A. Lemaître, J. Bloch, "Polariton Laser Using Single Micropillar GaAs-GaAlAs Semiconductor Cavities" *Phys. Rev. Lett.* 100, 047401 (2008).
  70. A.M. Malvezzi, "Harmonic generation in nanostructures: metal nanoparticles and photonic crystals", in "Photonic Crystals: Physics and Technology", C. Sibilia, T. M. Benson eds., Springer, (2008)
  71. A. V. Scherbakov, T. Berstermann, A. V. Akimov, D. R. Yakovlev, G. Beaudoin, D. Bajoni, I. Sagnes, J. Bloch, and M. Bayer, "Ultrafast control of light emission from a quantum-well semiconductor microcavity using picosecond strain pulses" *Phys. Rev. B* 78, 241302 (2008).
  72. G. Das, F. Mearini, F. De Angelis, M. Prasciolu, C. Liberale, M. Patrini, E. Di Fabrizio, Attomole (amol) myoglobin Raman detection from plasmonic nanostructures, *Microelectronic Engineering* 85, 1282 (2008).
  73. V. Morandi, F. Marabelli, V. Amendola, M. Meneghetti, D. Comoretto, Light Localization Effect on the Optical Properties of Opals Doped with Gold Nanoparticles, *J. Phys. Chem. C*, 112 (16), 6293 -6298, 2008
  74. G. Chirico, M. Collini, L. D'Alfonso, F. Denat, Y.A. Diaz-Fernandez, L. Pasotti, Y. Rousselin, N. Sok and P. Pallavicini, Micelles as containers for self-assembled nanodevices: a fluorescent sensor for lipophilicity, *ChemPhysChem*, 2008, 9, 1729-1737.
  75. Laura Linati, Gigliola Lusvardi, Gianluca Malavasi, Ledi Menabue, M. Cristina Menziani, Piercarlo Mustarelli, Alfonso Pedone and Ulderico Segre, Medium range order in phosphosilicate bioactive glasses: insights from MAS-NMR spectra, chemical durability experiments and molecular dynamics simulations, *Journal of Non-Crystalline Solids* 354 (2008) 84–89 (USA).
  76. Piercarlo Mustarelli, Eliana Quartarone, Stefania Grandi, Arianna Carollo and Aldo Magistris, Polybenzimidazole-based membranes as a real alternative to Nafion for fuel cells operating at low temperature, *Advanced Materials* 20 (2008) 1339-1343 (Germany).
  77. E. Quartarone, P. Mustarelli, C. Poggio, M. Lombardini, Surface kinetic roughening caused by dental erosion: a AFM study, *Journal of Applied Physics* 103(10) (2008), 104702/1-104702/6 (USA).
  78. Doretta Capsoni, Marcella Bini, Vincenzo Massarotti, Piercarlo Mustarelli, Gaetano Chiodelli, Carlo B. Azzoni, Maria C. Mozzati, Laura Linati, Stefania Ferrari, Cations distribution and valence states in Mn-substituted  $\text{Li}_4\text{Ti}_5\text{O}_{12}$  structure, *Chemistry of Materials* 20 (2008) 4291-4298 (USA).
  79. Panza P, Marini M, Pecci A, Giacobelli F, Bozzi V, Seri M, Balduini CL, Ravazzolo R. Transfection of the mutant MYH9 cDNA reproduces the most typical cellular phenotype of MYH9-related disease in different cell lines *PathoGenetics* 2008,1:5 (1 December 2008)

80. De Rocco D, Pujol-Moix N, Pecci A, Faletra F, Bozzi V, Balduini CL, Savoia A. Identification of the first duplication in MYH9-related disease: A hot spot for hot unequal crossing-over within exon 24 of the MYH9 gene. *Eur J Med Genet* 2009;52:191-4.
81. Pecci A, Malara A, Badalucco S, Bozzi V, Torti M, Balduini CL, Balduini A. Megakaryocytes of patients with MYH9-related thrombocytopenia present an altered proplatelet formation. *Thromb Haemost.* 2009;102:90-6.
82. 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. (2009) *J Thromb Haemost.*, 7(3): 478-84.
83. Pallotta I, Lovett M, Rice W, Kaplan DL, Balduini A. Bone marrow osteoblastic niche: a new model to study physiological regulation of megakaryopoiesis. *PlosONE*, under review.
84. 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 Abeta42 peptide and display antifibrillogenic activity. *Electrophoresis*, 30 (2009) 1418-1429.
85. D.C. Rambaldi, A. Zattoni, P. Reschiglian, R. Colombo, E. De Lorenzi. *In vitro* amyloid A $\beta$ <sub>1-42</sub> peptide aggregation monitoring by asymmetrical flow field-flow fractionation with multi-angle light scattering detection. *Anal. Bioanal. Chem.*, (2009) 2145-2149.
86. Forneris, F., Orru, R., Bonivento, D., Chiarelli, L.R., Mattevi, A. (2009) ThermoFAD, a ThermoFluor®-adapted flavin ad hoc detection system for protein folding and ligand binding *FEBS J.* 276, 2833-2840
87. 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
88. Edmondson, D.E., Binda, C., Wang, J., Upadhyay, A.K., Mattevi, A. (2009) Molecular and Mechanistic Properties of the Membrane-Bound Mitochondrial Monoamine Oxidases. *Biochemistry* 48, 4220-4230
89. Baron, R., Riley, C., Chenprakhon, P., Thotsaporn, K., Winter, R., Alfieri, A., Forneris, F., van Berkel, W., Chaiyen, P., Fraaije, M.W., Mattevi, A., McCammon, J.A. (2009) Multiple pathways guide oxygen diffusion into flavoenzyme active sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 10603-10608
90. Forneris, F., Battaglioli, E., Mattevi, A., Binda, C. (2009) New roles of flavoproteins in molecular cell biology: histone demethylase LSD1 and chromatin. *FEBS J.* 276, 4304-4312
91. 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.
92. 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, Boultonwood 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 [Epub ahead of print].
93. Canobbio I, Stefanini L, Cipolla L, Ciruolo E, Gruppi C, Balduini C, Hirsch E, Torti M. Genetic evidence for a predominant role of PI3Kbeta catalytic activity in ITAM- and integrin-mediated signaling in platelets. *Blood.* 2009, 114:2193-6.
94. Guidetti GF, Bernardi B, Consonni A, Rizzo P, Gruppi C, Balduini C, Torti M. Integrin alpha2beta1 induces phosphorylation-dependent and phosphorylation-independent activation of phospholipase Cgamma2 in platelets: role of Src kinase and Rac GTPase. *J Thromb Haemost.* 2009, 7:1200-6.
95. 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) 6 Nov in press.
96. Nergadze SG, Farnung BO, Wischnewski H, Khoriauli L, Vitelli V, Chawla, Giulotto E, Azzalin C. CpGisland promoters drive transcription of human telomeres. *RNA* (2009) Oct 22 [Epub ahead of print].

97. Salzano A, Kochiashvili N, Nergadze SG, Khoriauli 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.
98. Zannoni M., Garagna S., Redi C.A., Zuccotti M.: The 2-cell block occurring during development of outbred mouse embryos is rescued by cytoplasmic factors present in inbred metaphase II oocytes. *The International Journal of Developmental Biology* 53:129-134, 2009.
99. Rebuzzini P., Castiglia R., Nergadze S., Mitsainas G., Munclinger P., Zuccotti M., Capanna E., Redi C.A., Garagna S.: Quantitative variation of LINE-1 sequences in five species and three subspecies of the subgenus *Mus* and in five Robertsonian races of *Mus musculus domesticus*. *Chromosome Res.* 17: 65-76, 2009.
100. 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. *Human Reproduction* 24: 2225-2237, 2009.
101. Zuccotti M, Garagna S, Redi CA. Nuclear and somatic cell genetic reprogramming. In: *Trends in Stem Cell Biology and Technology*. Baharvand, Hossein (Ed.), Humana Press, Springer Dordrecht Heidelberg London New York pp 57-70, 2009.
102. Manterola M., Page J., Vasco C., Berríos S., Parra M.T., Viera A, Rufas J.S., Zuccotti M., Garagna S., Fernández-Donoso R.: A high incidence of meiotic silencing of unsynapsed chromatin is not associated to substantial pachytene loss in heterozygous male mice carrying multiple simple Robertsonian translocations". *PLoS Genet.* 2009 Aug;5(8):e1000625.
103. Bellone M., Zuccotti M., Redi C.A., Garagna S.: The position of the germinal vesicle and the chromatin organization together provide a marker of the developmental competence of mouse antral oocytes. *Reproduction* 138: 639-643, 2009.
104. Vasco C., Zuccotti M., Redi C.A., Garagna S.: Identification, isolation and RT-PCR analysis of single stage-specific spermatogenic cells obtained from portions of seminiferous tubules classified by transillumination microscopy. *Molecular Reproduction and Development, Mol Reprod Dev.* 2009 Jul 16. [Epub ahead of print]
105. Rodriguez V., Diaz de Barboza G., Ponce R., Merico V., Garagna S., Tolosa de Talamoni N.: Spermatocyte apoptosis, which involves both intrinsic and extrinsic pathways, explains the sterility of *Graomys griseoflavus* x *Graomys centralis* male hybrids. *Reproduction, Fertility and Development*, in press.
106. Zuccotti M., Merico V., Redi C.A., Bellazzi R., Adjaye J., Garagna S.: The role of Oct-4 during the acquisition of the mouse oocyte 's developmental competence. *RBM Online*, in press.
107. 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 Jul 9;114(2):459-68. Epub 2009 May 4.
108. Besio R, Alleva S, Forlino A, Lupi A, Meneghini C, Minicozzi V, Profumo A, Stellato F, Tenni R, Morante S. Identifying the structure of the active sites of human recombinant prolidase. *Eur Biophys J.* 2009 May 5. [Epub ahead of print]
109. P. Pallavicini, G. Dacarro, M. Galli, M. Patrini, Spectroscopic evaluation of surface functionalization efficiency in the preparation of mercaptopropyltrimethoxysilane self-assembled monolayers on glass, *J. Colloid Interf. Sci.*, 2009, 332, 432-438;
110. P. Pallavicini, Y.A. Diaz-Fernandez, L. Pasotti, Smoothly shifting fluorescent windows: a tunable "off-on-off" micellar sensor for pH, *Analyst*, 2009, 134, 2147 – 2152
111. F. Denat, Y.A. Diaz-Fernandez, L. Pasotti, N. Sok, P. Pallavicini, A micellar multitasking device: sensing pH windows and gauging the lipophilicity of drugs with fluorescent signals, *Chem Eur. J.*, 2009, in the press
112. A. Irrera, M. Galli, M. Miritello, R. LoSavio, F. Iacona, G. Franzò, A. Canino, A.M. Piro, M. Belotti, D. Gerace, A. Politi, M. Liscidini, M. Patrini, D. Sanfilippo, P.G. Fallica, L.C.

- Andreani, F. Priolo "New approaches for enhancing light emission from Er-based materials and devices", *Physica E* 41, 891 (2009).
113. M. Galli, S.L. Portalupi, M. Belotti, L.C. Andreani, L. O Faolain, T.F. Krauss "Light scattering and fano resonances in high-q photonic crystal nanocavities " *Applied Physics Letters* 94, 071101 (2009) .
  114. V. Morandi, M. Galli, F. Marabelli, D. Comoretto "Highly oriented poly(paraphenylene vinylene): polarized optical spectroscopy under pressure " *Physical Review B* 79, 045202 (2009).
  115. S. Buzzi, M. Galli, M. Agio, J.F. Löffler, "Silver high-aspect-ratio micro- and nanoimprinting for optical applications" *Applied Physics Letters* 94, 223115 (2009).
  116. Martinez L.J., Alen B., Prieto I., Galisteo-Lopez J.F., Galli M., Andreani L.C., Seassal C., Viktorovitch P., Postigo P.A. "Two-dimensional surface emitting photonic crystal laser with hybrid triangular-graphite structure" *Optics Express* 17, 15043 (2009).
  117. Creatore C., Andreani L.C., Galli M., Miritello M., Lo Savio R., Priolo F., "Theoretical and experimental investigation of radiative decay rates in active slot waveguides" *J. Opt. A: Pure Appl. Opt.* 11, 114011 (2009).
  118. 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).
  119. M. Liscidini, M. Galli, M. Patrini, R.W. Loo, M. C. Goh, C. Ricciardi, F. Giorgis, and J. E. Sipe "Demonstration of diffraction enhancement via Bloch surface waves in a-sin:h multilayers" *Applied Physics Letters* 94, 043117 (2009).
  120. 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).
  121. F. De Angelis, G. Das, P. Candeloro, M. Patrini, M. Galli, A. Bek, M. Lazzarino, I. Maksymov, C. Liberale, L. C. Andreani, E. Di Fabrizio, Nanoscale chemical mapping using three-dimensional adiabatic compression of surface plasmon polaritons, *Nature Nanotechnology*, in press (2009).
  122. P. Minzioni, "Nonlinearity Compensation in a Fiber Optic Link by Optical Phase Conjugation" *Taylor & Francis, Fiber & Integrated Optics*, 28, 179-209 (2009)
  123. D. Faccio, A. Lotti, A. Matijosius, F. Bragheri, V. Degiorgio, A. Couairon, P. Di Trapani, "Experimental energy-density flux characterization of ultrashort laser pulse filaments" *Optics Express*, 17, 8193-8200 (2009)
  124. P. Martelli, P. Boffi, M. Ferrario, L. Marazzi, P. Parolari, R. Siano, V. Pusino, P. Minzioni, I. Cristiani, C. Langrock, M. M. Fejer, M. Martinelli, V. Degiorgio, "All-Optical Wavelength Conversion of a 100-Gb/s Polarization-Multiplexed Signal" *Optics Express*, 17, 17758-17763 (2009)
  125. S. Ferrari, E. Quartarone, P. Mustarelli, A. Magistris, S. Protti, S. Lazzaroni, M. Fagnoni, A. Albini, A binary ionic liquid system composed of *N*-methoxyethyl-*N*-methylpyrrolidinium bis(trifluoromethanesulfonyl)-imide and lithium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide: A new promising electrolyte for lithium batteries, *Journal of Power Sources*, 194 (2009) 45-50.
  126. Maurizio Fagnoni, Antonella Profumo, Daniele Dondi, Daniele Merli, Piercarlo Mustarelli, and Eliana Quartarone, Water miscible liquid multi-walled carbon nanotubes, *Advanced Materials* 21 (2009) 1761-1765.
  127. G. Vaccaro, S. Agnello, G. Buscarino, L. Nuccio, S. Grandi, and P. Mustarelli, <sup>29</sup>Si attribution of the 1.3 mT hyperfine structure of the *E*<sup>1</sup> centers in amorphous SiO<sub>2</sub>, *Journal of Applied Physics*, 105 (2009) 093514.
  128. M. Bini, S. Grandi, D. Capsoni, P. Mustarelli, E. Saino, L. Visai, SiO<sub>2</sub>-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>-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.
  129. E. Quartarone, A. Magistris, P. Mustarelli, S. Grandi, A. Carollo, G.Z. Żukowska, J.E. Garbarczyk, J.L. Nowiński, C. Gerbaldi, S. Bodoardo, Pyridine-based PBI composite membranes for PEMFCs, *Fuel Cells* 9 (2009) 349-355.

130. E. Quartarone, P. Mustarelli, A. Carollo, S. Grandi, A. Magistris, C. Gerbaldi, PBI composite and nanocomposite membranes for PEMFCs: the role of the filler, *Fuel Cells* 9 (2009) 231-236.
131. Enrica Saino, Valentina Maliardi, Eliana Quartarone, Lorenzo Fassina, Laura Benedetti, Maria Gabriella Cusella De Angelis, Piercarlo Mustarelli, Livia Visai, *In vitro* enhancement of calcified matrix deposition by SAOS-2 cells onto 3D titanium scaffolds bioglass-coated by r.f. magnetron sputtering, in press on *Tissue Engineering*.