



fondazione
cariplo

AREA Ricerca Scientifica

Bando con scadenza "Ricerca scientifica in ambito biomedico"

Contributi deliberati dal CdA del 17 dicembre 2013

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	A novel hypothesis on the development of metabolic syndrome in women	Adriana Maggi	Università degli Studi di Torino	350.000
Descrizione sintetica a cura dell'ente Molteplici evidenze suggeriscono un coinvolgimento degli estrogeni nell'eziopatogenesi della Sindrome Metabolica (MetS). Recenti studi condotti nel nostro laboratorio hanno evidenziato un ruolo chiave del recettore degli estrogeni alfa (REa) come sensore di stimoli nutrizionali e regolatore dell'omeostasi energetica in relazione alle funzioni riproduttive. Considerando che il fegato è il principale organo responsabile del controllo dell'omeostasi energetica con un ruolo chiave nello sviluppo della sindrome metabolica e che l'incidenza di questa patologia aumenta considerevolmente dopo la menopausa, proponiamo che, dopo la cessazione delle funzioni ovariche, il RE nel fegato mantenga la sua capacità di rispondere agli stimoli nutrizionali ma, in assenza delle appropriate vie di segnale mediate dagli estrogeni, questa capacità abbia un effetto sproporzionato sull'omeostasi energetica e conseguenze patologiche.						
Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di Neuroscienze	ROMA	ROMA	Caratterizzazione fenotipica delle mutazioni di PCDH19 che causano la sindrome "Epilessia e Ritardo Mentale Femminile" (EFMR) usando modelli in vitro ed in vivo	Chiara Verpelli	Azienda Ospedaliera-Universitaria Meyer Istituto Italiano di Tecnologia	350.000
Descrizione sintetica a cura dell'ente La patologia EFMR (Female-restricted Epilepsy and Mental Retardation) è una patologia neurologica fortemente debilitante che si manifesta solo in soggetti femminili. Si caratterizza per l'insorgenza, tra i 3 e i 36 mesi di età, di epilessia generalmente farmaco resistente, accompagnata da ritardo mentale a volte associato a tratti autistici. E' interessante notare che la prognosi conoscitiva non è associata alla severità dell'epilessia. Le crisi epilettiche diventano meno frequenti dopo il primo anno ma il rischio di "status epilepticus" rimane fino all'adolescenza. Recentemente è stato dimostrato che mutazioni a cario del gene PCDH19 sono la causa di questa patologia. Tale gene è localizzato sul cromosoma X e codifica per la proteina Protocaderina 19. La Protocaderina 19 è espressa in differenti tessuti inclusi cuore, reni, fibroblasti ma la sua espressione è predominante nel sistema nervoso centrale dove sembra svolgere un ruolo chiave nella formazione delle connessioni neuronali.						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Fondazione Istituto Nazionale di Genetica Molecolare	MILANO	MI	T cell RNA signatures in inflammatory bowel diseases	Jens Geginat	Yale University Università degli Studi di Milano	350.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Le malattie infiammatorie croniche intestinali rappresentano patologie importanti per il sistema sanitario lombardo in quanto caratterizzate da elevata frequenza e dal fatto che le terapie a disposizione non sempre sono efficaci. Queste patologie sono causate da un'eccessiva attività del sistema immunitario intestinale verso i batteri commensali. Nello specifico i linfociti T che producono la citochina anti-infiammatoria IL-10 hanno un ruolo fondamentale nella tolleranza verso i batteri commensali. L'analisi molecolare di queste importanti cellule, che sono però rare e quindi difficili da studiare, costituirebbe un importante passo avanti per la comprensione dei meccanismi coinvolti nella patogenesi di queste malattie. Lo sviluppo di nuove tecnologie nel campo del sequenziamento dell'RNA ha permesso l'analisi dettagliata di RNA codificanti e regolatori (microRNA) da popolazioni cellulari rare, e ha permesso di capire la loro funzione nella patologia umana.</p>						
Università Vita-Salute San Raffaele	MILANO	MI	Ruolo della proteina presinaptica PRRT2 nella patogenesi di patologie neurologiche parossistiche	Flavia Valtorta	Università degli Studi di Genova	300.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Le convulsioni infantili benigne familiari, le convulsioni infantili con coreoatetosi, l'emicrania emiplegica, la coreoatetosi/ discinesia chinesiogenica parossistica e l'atassia episodica sono esempi alquanto differenti di patologie neurologiche parossistiche. Sorprendentemente, nel corso degli ultimi anni, numerosi laboratori hanno identificato PRRT2 come il gene la cui mutazione è alla base di numerosi casi di queste patologie. L'eterogeneità nell'espressione fenotipica delle mutazioni di PRRT2 suggerisce che la proteina svolga un'importante funzione nella fisiologia del neurone. Il ruolo di PRRT2 è sconosciuto, tuttavia è stata dimostrata una sua interazione con SNAP25, una proteina multifunzionale implicata nel rilascio di neurotrasmettitori e nella regolazione del flusso di Ca²⁺.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Consiglio Nazionale delle Ricerche - Istituto di genetica molecolare	ROMA	ROMA	Analysis of the senataxin role in DNA damage response to define the molecular mechanism underlying the neurological disease Ataxia with Oculomotor Apraxia type 2	Giordano Liberi	Istituto Superiore di Sanità Università degli Studi di Milano	342.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente</p> <p>Le atassie cerebellari sono malattie rare e poco studiate; i meccanismi molecolari che le caratterizzano sono poco noti e unico tratto che le accomuna è un'alterazione della risposta al danno al DNA. Nel caso dell'atassia con aprassia oculomotoria di tipo 2 (AOA2), i sintomi iniziano a manifestarsi tra i 10 e 22 anni, comprendono atrofia cerebellare, neuropatia senso-motoria e aprassia oculomotoria, rendendo necessario l'uso della sedia a rotelle. Il gene mutato nella AOA2, conservato dal lievito all'uomo, codifica per una elicasi, chiamata senataxin/Sen1, coinvolta nel metabolismo dell'RNA. Inoltre, è noto che le cellule derivate dai pazienti mostrano sensibilità ad agenti genotossici, e nostri dati preliminari indicano che in lievito Sen1 previene problemi di replicazione in zone ad alta trascrizione. In questo progetto, quattro unità operative uniranno le loro competenze allo scopo di chiarire il meccanismo molecolare che porta alla neurodegenerazione.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Next-generation sequencing (NGS) approaches for the identification of novel inherited non-syndromic sensorineural hearing loss (NSHL) related genes	Rosanna Asselta	Ospedale Niguarda Ca' Granda	340.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente</p> <p>La sordità neurosensoriale non sindromica (NSHL), con 278 milioni di affetti nel mondo, è il più comune disordine sensoriale umano. La NSHL ereditaria è caratterizzata da una altissima eterogeneità genetica, con >100 loci finora identificati e 70 geni associati; tuttavia molti geni responsabili restano sconosciuti, rendendo impossibile la diagnosi molecolare per molti pazienti. Lo scopo di questo progetto è l'identificazione di nuovi geni causa di NSHL mediante un approccio omico, basato sull'utilizzo delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione in individui accuratamente selezionati. Il sequenziamento dell'esoma è attualmente l'approccio più promettente per identificare geni/alleli responsabili di malattie Mendeliane. I geni/mutazioni identificati saranno confermati mediante studi funzionali in linee cellulari e in organismi-modello quali zebrafish e topo, nella speranza di identificare nuovi meccanismi molecolari responsabili di sordità e potenziali target terapeutici.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro"	VERCELLI	VC	Epigenetic basis for infection and persistence of human papillomavirus: identification and characterization of ubiquitin-based modifications involved in chromatin remodelling and cancer progression	Lorenza Penengo	Swiss Federal Institute of Technology Zurich, ETH	297.600
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Human papillomaviruses (HPVs) induce benign and malignant epithelial lesions in the infected hosts, causing cervical and anogenital cancers, known to be the most common tumours worldwide. E6 and E7 oncoproteins, encoded by high-risk HPVs, exert their transforming potential via disruption of the cell cycle checkpoints through different mechanisms, including degradation of the tumour suppressors pRB and p53. In addition, E7 oncoprotein promotes histone acetylation, thereby creating a transcriptionally active chromatin structure to induce expression of genes that promote cell cycle progression. Despite many epigenetic alterations occur in both the virus and host cellular genomes during HPV infection, and host chromatin plays crucial role in HPV-associated carcinogenesis, little is known about the mechanisms adopted by HPV to induce chromatin remodelling and the molecular players at the basis of these changes.</p>						
Fondazione Istituto Nazionale di Genetica Molecolare	MILANO	MI	Modulation of anti-cancer immune response by regulatory non-coding RNAs	Massimiliano Pagani	Università degli Studi di Milano Bicocca	350.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente I tessuti tumorali possono essere infiltrati da cellule T specifiche per gli antigeni tumorali che contrastano lo sviluppo del tumore. Le funzioni effettrici di queste cellule sono generalmente attenuate dalla presenza di diversi tipi di cellule del sistema immunitario con funzione immunosoppressiva fra cui i linfociti CD4+ regolatori (Tregs). E' ormai accettato che le Tregs hanno un'eterogeneità funzionale che correla con il tipo di tumore e con l'ambiente infiammatorio tipico di quel tumore. La comprensione delle caratteristiche funzionali e molecolari delle Tregs infiltranti i tumori può portare a una migliore comprensione del ruolo che queste cellule giocano nel permettere al tumore di evadere il controllo del sistema immunitario e alla definizione di nuovi target terapeutici per la modulazione delle Tregs nel cancro.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"	MILANO	MI	Valutazione del significato clinico patologico e prognostico delle alterazioni nei meccanismi di regolazione trascrizionale nel tumore epiteliale dell'ovaio	Sergio Marchini	Università degli studi di Brescia Università degli studi di Padova	350.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Il carcinoma ovarico (EOC) è la quinta causa di decessi per cancro tra le donne. L'alto tasso di mortalità deriva dalla sua natura asintomatica, dalla mancanza di test di screening adeguati, dalla diagnosi spesso in fase avanzata e dall'alta incidenza di recidive chemioresistenti. EOC è generalmente una malattia incurabile e i parametri prognostici attualmente disponibili sono inadeguati. Questo riflette l'incompleta comprensione delle basi molecolari della patogenesi e della progressione di questa neoplasia, per cui una migliore conoscenza dei meccanismi che influenzano il comportamento cellulare nell'EOC rimane una priorità anche per individuare nuove e più efficaci terapie. Recenti evidenze hanno mostrato che i microRNA e i long non-codingRNA svolgono un ruolo fondamentale nel regolare importanti processi biologici, che supportano le normali funzioni cellulari, e che l'aberrante regolazione di queste funzioni può promuovere lo sviluppo di tumori e la risposta alla terapia.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Processing of RNA:DNA hybrid molecules by RNaseH in the pathogenesis of the Aicardi-Goutières syndrome and other autoimmune diseases	Paolo Plevani	Università degli Studi di Brescia Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino IRCCS	340.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente La sindrome di Aicardi-Goutières (AGS) ha manifestazioni cliniche simili a quelle provocate da infezioni virali in utero e a quelle riscontrate in pazienti affetti da lupus (SLE). I meccanismi di autoimmunità sono innescati da acidi nucleici di origine esogena (virus) o endogena. L'analisi genetica ha rilevato che il ~90% dei pazienti AGS ha mutazioni in 6 geni (TREX1,RNASEH2A,RNASEH2B,RNASEH2C,SAMDH1,ADAR1). AGS, quindi, è un modello paradigmatico per altre malattie autoimmuni più comuni. Il progetto integra approcci genetici in un organismo modello con approcci immunologici e biochimici in cellule umane derivate da pazienti AGS (linee linfoblastoidi immortalizzate e cellule staminali pluripotenti indotte dalla riprogrammazione epigenetica di cellule somatiche). Risultati preliminari indicano che gli approcci proposti sono utili per comprendere la patogenesi di AGS. Il progetto, combina un sistema modello con cellule di pazienti, valorizzando aspetti innovativi e multidisciplinari.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Shaping and reshaping the synapses: from physiology to Intellectual Disability syndromes	Monica Di Luca	Università degli Studi del Piemonte Orientale Università degli Studi di Roma Tor Vergata	330.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Una caratteristica fondamentale della patogenesi molecolare delle sindromi di disabilità intellettiva è rappresentata da una alterazione morfologica delle spine dendritiche. Queste alterazioni, che perturbano il corretto funzionamento della sinapsi eccitatoria, sono state riscontrate sia in modelli animali che in pazienti. In condizioni fisiologiche, la struttura delle spine dendritiche è modulata dall'espressione genica e da meccanismi di traduzione locale. Il progetto è mirato allo studio del meccanismo d'azione come messaggero nucleare di una nuova proteina sinaptica, RNF10, e all'analisi del ruolo dei suoi geni target. RNF10 è in grado di legare recettori specifici per il glutammato (NMDA) e in condizioni di attivazione sinaptica, di traslocare al nucleo e agire come modulatore della trascrizione. Geni target di RNF10, quali Ophn1, ArhGef6, ArhGap4 e MMP-9 sono stati correlati a sindromi di disabilità intellettiva e possono essere regolati da meccanismi di traduzione locale.</p>						
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"	MILANO	MI	Targeting SK channels and downstream signaling pathways to improve pharmacotherapy for Parkinson's Disease	Riccardo Brambilla	Istituto Italiano di Tecnologia	345.500
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente La malattia di Parkinson (MP) è caratterizzata da una progressiva perdita delle cellule secernenti il neurotrasmettitore dopamina localizzate nella area mesolimbica della Substantia Nigra Pars Compacta (SNc). Come conseguenza le funzioni motorie normalmente governate da una bilanciata azione di due sottoclassi di neuroni dello striato, il nucleo input dei gangli della base, sono altamente compromesse. Fortunatamente, da lungo tempo sono disponibili farmaci quali la L-DOPA, il precursore della dopamina, in grado di ripristinare in gran parte le funzioni motorie nei pazienti parkinsoniani. Tuttavia il trattamento cronico con questi farmaci comporta l'insorgenza di gravi effetti collaterali motori, la cosiddetta discinesia L-DOPA dipendente. In questo progetto verranno investigati i meccanismi sinaptici e comportamentali associati all'attività dei canali di potassio calcio-attivati SK e della una via di segnalazione sinaptica ERK, che agisce a valle di questi canali nello striato.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Pavia	PAVIA	PV	Development of an innovative targeted therapy with functionalised nanoparticles for the management of fibrotic lung diseases due to uncontrolled mesenchymal cell proliferation	Carlomaurizio Montecucco	Università di Padova	342.800
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente</p> <p>Il rigetto cronico nel trapianto di polmone e la sclerosi sistemica sono due patologie diverse ma accomunate dalla presenza di un esteso processo infiammatorio e da fibrosi a livello polmonare che causano la progressiva distruzione dell'epitelio con conseguente decesso. Al momento le terapie farmacologiche più promettenti sembrano essere quelle indirizzate alla inibizione della eccessiva proliferazione delle cellule stromali e alla riduzione degli effetti della cascata infiammatoria. Tuttavia la somministrazione di questi farmaci per via sistemica sono inefficaci a causa della difficoltà a raggiungere la sede fibrotica e per gli effetti collaterali. Il presente progetto si propone di superare questi ostacoli mediante lo sviluppo di nano particelle funzionalizzate (NPF) cariche di specifici farmaci che possano essere somministrate per via aerosolica al fine di raggiungere il principale effettore del processo fibrotico (cellula mesenchimale) riducendo la tossicità sistemica e polmonare.</p>						
Università degli Studi di Pavia	PAVIA	PV	Metabolomica del BALf nel rigetto cronico polmonare: un approccio innovativo per identificare markers e subfenotipi clinici	Paolo Iadarola	Università degli Studi Milano Bicocca	280.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente</p> <p>Una delle complicanze che minano la sopravvivenza dei pazienti con trapianto di polmone è la Sindrome da Bronchiolite Obliterante (BOS) caratterizzata da una fibrosi irregolare dei bronchioli respiratori che provoca un'occlusione quasi totale o totale del lume delle vie aeree. Dal punto di vista clinico, BOS è altamente eterogenea sia per l'insorgenza che per l'aggressività del suo decorso clinico. Questa eterogeneità ha portato ad una sub-fenotipizzazione dei pazienti con rigetto cronico. In particolare sono noti due subfenotipi conosciuti come i) Neutrophilic Reversible Allograft Dysfunction (NRAD) in cui i pazienti presentano una risposta all'azitromicina ed ii) il fenotipo Fibroproliferativo (fBOS), che rappresenta il 60-70% dei pazienti, nel quale non si ha risposta all'azitromicina. A questi si è aggiunto recentemente un altro subfenotipo chiamato Restrictive Allograft Dysfunction (RAS) caratterizzato da un pattern restrittivo di funzionalità polmonare.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	MILANO	MI	Role of tumor microenvironment in thyroid carcinogenesis onset and progression: thyroid cells cross-talk with macrophages	Angela Greco	Fondazione Humanitas per la Ricerca Università degli Studi di Brescia	350.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Il carcinoma della tiroide è il tumore endocrino più frequente, e la sua incidenza è in aumento. L'istotipo più frequente è il carcinoma papillare della tiroide (PTC). Il gruppo proponente, in collaborazione col gruppo partner 1, ha dimostrato la promozione da parte di oncogeni tiroidei di un programma pro-infiammatorio in un modello di PTC e la sua validazione in tumori umani. Recentemente, ha dimostrato anche il coinvolgimento, nella patogenesi dei tumori tiroidei, della oncogene-induced senescence (OIS), un nuovo meccanismo di rilevante importanza nei tumori. Tuttavia i meccanismi della cancerogenesi tiroidea non sono del tutto chiariti, soprattutto la conversione da microcarcinoma indolente a carcinoma invasivo e radioiodiorefrattario. In questo progetto ci proponiamo di studiare il rapporto funzionale tra tireociti senescenti e neoplastici con i macrofagi, dato che infiltrazioni di queste cellule sono presenti in molti carcinomi tiroidei, ma non è noto il loro ruolo funzionale.</p>						
Gruppo Ospedaliero San Donato Foundation	MILANO	MI	Role of miR-210 hypoxamiR in peripheral ischemia	Fabio Martelli	Fondazione Multimedica ONLUS	350.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente L'arteriopatia periferica è un problema sanitario di crescente importanza nel mondo occidentale. E' una malattia vascolare aterotrombotica, caratterizzata dal restringimento o dall'occlusione dei vasi sanguigni negli arti inferiori che, in alcuni casi, ha esito in ischemia critica (CLI). Come tutte le malattie cardiovascolari, è particolarmente frequente e grave nei pazienti diabetici. Quindi, è importante comprendere i meccanismi molecolari responsabili della risposta all'ischemia e della seguente risposta neo-angiogenica. E' stato dimostrato che l'ischemia modifica l'espressione dei microRNA, piccoli RNA non-codificanti che modulano negativamente l'espressione genica. L'espressione di uno di essi, miR-210, risulta essere fortemente indotta sia in seguito ad ipossia che ad ischemia. Lo scopo di questo progetto è di valutare il ruolo pro-angiogenico di miR-210 e dei suoi targets in modelli preclinici di angiogenesi e di risposta cellulare e tissutale all'ischemia periferica.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	MILANO	MI	Disease recurrence in epithelial ovarian cancer: deciphering miRNA-driven regulatory networks related to drug sensitivity/cellular plasticity and exploring nanomaterial-based targeted delivery of identified key molecules for therapeutic purposes	Delia Mezzanzanica	Fondazione Istituto Italiano di Tecnologia Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori Fondazione G. Pascale	350.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Il carcinoma ovarico (CaOv) è una patologia oncologica ad elevata mortalità a causa della difficoltà di diagnosi in stadio precoce e dell'alta frequenza di recidive chemio-resistenti. Il trattamento di elezione è una chirurgia volta alla totale eradicazione del tumore (non sempre possibile) seguita da chemioterapia a base di platino e taxani. Nonostante gli sforzi, sia clinici che sperimentali, la prognosi non è sostanzialmente cambiata negli ultimi 30 anni; la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi rimane inferiore al 40%. La scelta delle opzioni terapeutiche per il CaOv recidivante è guidata da parametri clinici che non tengono ancora conto dell'elevata complessità molecolare del tumore. Una precisa conoscenza dei meccanismi molecolari alla base della progressione del CaOv e dello sviluppo di resistenza alla chemioterapia è dunque essenziale per una più accurata predizione del rischio di ricaduta delle pazienti e per definire il trattamento adeguato al profilo molecolare del tumore.</p>						
Università degli Studi di Milano - Bicocca	MILANO	MI	Role of cripto in orchestrating tissue remodeling in muscle damage	Silvia Brunelli	Institute of Genetics and Biophysics "Adriano Buzzati Traverso", CNR	262.400
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Il muscolo scheletrico, in seguito al danno acuto o in malattie degenerative croniche, attiva una serie di risposte coordinate e complesse, che coinvolgono l'interazione di molte popolazioni cellulari che promuovono l'infiammazione, la rigenerazione muscolare e l'angiogenesi. L'obiettivo di questo progetto è studiare in dettaglio alcuni di questi processi, al fine di sviluppare nuovi approcci terapeutici mirati ad ottimizzare l'azione delle cellule staminali endogene nella risoluzione delle malattie degenerative. Abbiamo identificato Cripto quale molecola chiave nel complesso scenario di interazioni cellulari nel muscolo danneggiato e quale possibile target terapeutico. Cripto è un fattore extra-cellulare espresso sia dalle cellule staminali del muscolo sia dalle cellule infiammatorie. Il nostro scopo è di valutare il ruolo fisiologico di Cripto, dissezionando il suo specifico contributo nei diversi tipi cellulari, mediante la sua overespressione o ablazione tessuto specifiche.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Milano - Bicocca	MILANO	MI	Understanding the pathogenesis of oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity	Paola Marmioli	Università degli Studi del Piemonte Orientale	280.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Il progetto di ricerca intende affrontare il problema della identificazione di meccanismi patogenetici alla base di uno degli effetti collaterali più gravi del trattamento chemioterapico antitumorale, la neurotossicità periferica. Questo tipo di tossicità è diventato sempre più rilevante a seguito a) dell'aumento dei soggetti che sopravvivono a lungo dopo chemioterapia antineoplastica (molte decine di migliaia in Italia), b) del miglioramento della capacità di gestire le altre tossicità maggiori, c) della potenziale gravità del suo impatto sulla qualità di vita dei pazienti, d) della mancanza di un trattamento efficace per ridurre l'intensità. Il farmaco oggetto dello studio sarà l'oxaliplatino, antineoplastico neurotossico di più largo utilizzo, somministrato a quasi tutti i pazienti affetti da tumore del colon-retto (terza causa di morte per patologia neoplastica nei Paesi occidentali) oltre che a molti pazienti affetti da neoplasia gastrica.</p>						
Fondazione Humanitas per la Ricerca	ROZZANO	MI	Development of a corrective strategy for the treatment of Brugada syndrome through normalization of L-type Calcium Channel	Daniele Catalucci	Fondazione Salvatore Maugeri Clinica del Lavoro e della Riabilitazione Istituto di Ricerca Genetica e Biomedica (IRGB) del Consiglio Nazionale delle Ricerche	350.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente La sindrome di Brugada (BrS) è una canalopatia cardiaca ereditaria a trasmissione autosomica dominante e responsabile del 12% di tutte le morti improvvise e di almeno il 20% dei decessi di pazienti con cuore strutturalmente sano. Le cause di morte sono legate a tachicardia ventricolare polimorfa o fibrillazione ventricolare. Alla base della BrS vi è una base genetica con mutazioni in 7 geni che influenzano le correnti di sodio e di calcio e rappresentano il 26-41% dei casi di BrS. In particolare, studi recenti hanno dimostrato come le mutazioni con perdita di funzione nel canale del calcio di tipo L (LTCC) siano associate ad un sindrome di morte improvvisa cardiaca familiare con fenotipo tipico della BrS. Sulla base del nostro precedente lavoro e attuali dati preliminari (precedente progetto Cariplo), proponiamo qui un nuovo approccio terapeutico per il trattamento di BrS mediante normalizzazione della funzione LTCC attraverso un approccio basato su tecnologia di peptidi mimetici.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università degli Studi di Pavia	PAVIA	PV	Endoplasmic Reticulum stress in osteogenesis imperfecta: a potential therapeutic target	Antonella Forlino	Università degli Studi di Siena Università degli Studi di Milano	335.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente L'osteogenesis imperfecta (OI) è una malattia genetica dell'osso causata per lo più da mutazioni dominanti nei geni che codificano per il collagene di tipo I o recessive in geni che codificano per enzimi importanti per le sue modificazioni post tradizionali, trasporto intracellulare o incorporazione nella matrice extracellulare. Pazienti OI con forme dominanti o recessive presentano spesso un fenotipo clinico sovrapponibile e ciò suggerisce la presenza di meccanismi molecolari simili, che se identificati potrebbero rappresentare degli innovativi target terapeutici. Uno di questi meccanismi recentemente ipotizzato da noi e da altri ricercatori potrebbe essere lo stress intracellulare causato dall'accumulo di collagene anormale. Negli ultimi anni è stato dimostrato infatti in varie patologie che le proteine mutate della matrice extracellulare sono spesso trattenute nel reticolo endoplasmico (RE) causando stress cellulare che potrebbe contribuire alla gravità del fenotipo clinico.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Molecular and Cellular Bases of Serpin Conformational Diseases	Sonia Caccia	Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico S.Matteo Università degli Studi di Brescia Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Biofisica	350.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Il progetto affronta vari aspetti molecolari e cellulari legati alla patogenesi delle serpinopatie, una classe di malattie conformazionali ciascuna causata da mutazioni in una specifica serpina. La proposta è focalizzata sul deficit di alfa1-antitripsina (AATD) e sull'angioedema ereditario (HAE), patologie dovute rispettivamente a mutazioni nei geni dell'alfa1-antitripsina (AAT) e del C1-inibitore (C1-INH). Le serpine sono una famiglia di proteine con elevata omologia strutturale, coinvolte in diversi processi fisiologici, tipicamente come inibitori delle proteasi a serina. La flessibilità strutturale necessaria per l'attività inibitoria rende queste proteine molto vulnerabili a mutazioni puntiformi, che spesso portano alla polimerizzazione delle serpine mutate nel reticolo endoplasmatico delle cellule di sintesi, con conseguente danno locale associato all'accumulo di polimeri e difetto di secrezione con perdita della funzione inibitoria.</p>						

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Università Vita-Salute San Raffaele	MILANO	MI	Genetic and epigenetic biomarkers in established autoimmunity	Maria Grazia Roncarolo	Università degli Studi di Verona Università degli Studi di Milano-Bicocca	349.600
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Le malattie autoimmuni (AIDs) sono malattie croniche dovute alla perdita della tolleranza immunologica verso gli antigeni "self" e rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie (organo specifico o sistemico). La natura cronica di queste malattie le rende particolarmente onerose. Tra le diverse varianti autoimmuni il diabete di tipo 1 (T1D) e la sclerosi multipla (MS) sono le due forme più frequenti e socialmente rilevanti. Entrambe sono malattie croniche derivanti da un'alterata risposta immunologica mediata dai linfociti T. Nonostante i numerosi progressi fatti nel definire i meccanismi che stanno alla base del T1D e della MS, ancora molto è da chiarire soprattutto a livello molecolare. Con questa proposta intendiamo definire le caratteristiche molecolari di tre subset cellulari identificati come quelli rilevanti nell'immunopatogenesi di queste due malattie autoimmuni.</p>						
Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico "San Matteo"	PAVIA	PV	Structure-function relation of amyloid: understanding the molecular bases of protein misfolding diseases to design new treatments	Giampaolo Merlini	Università degli Studi di Milano Bicocca Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri Università degli Studi di Pavia	300.000
<p>Descrizione sintetica a cura dell'ente Le amiloidosi sono patologie da alterata conformazione proteica, in cui proteine autologhe perdono la conformazione nativa, formando aggregati e depositandosi come fibrille nei tessuti. La scarsa conoscenza riguardo gli effetti dei depositi su metabolismo ed espressione proteica tissutale, e riguardo i meccanismi che legano l'assunzione di una determinata conformazione all'insorgenza di danno cellulare, limita lo sviluppo di terapie mirate. Tra le amiloidosi sistemiche, quelle da β2-microglobulina (β2-m), associata ad emodialisi, e da catene leggere (CL) delle immunoglobuline (amiloidosi AL), sono le più diffuse nei paesi occidentali. Questo progetto, integrando competenze biofisiche, biochimiche, biologiche e cliniche, mira a elucidare le basi molecolari delle amiloidosi, correlando la struttura degli aggregati proteici fibrillari e prefibrillari di β2-m e CL con la tossicità, esplorata in vivo e su tessuto umano affetto, mediante tecniche avanzate di proteomica e metabolomica.</p>						