



**fondazione**  
**cariplo**

AREA Ricerca Scientifica

Bando con scadenza "Ricerca scientifica in ambito biomedico"

Contributi deliberati dal CdA del 20 dicembre 2011

Organizzazione	Sede legale	Provincia	Titolo del progetto	Responsabile scientifico	Partenariato	Contributo deliberato (€)
Centro di Ricerca E. Menni - Fondazione Poliambulanza	BRESCIA	BS	Preeclampsia and Placental Mesenchymal Cells: new perspectives on the etiopathogenesis of pregnancy-related hypertensive disorders	Parolini Ornella	Università di Torino	214.380
<b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b> La Preeclampsia (PE), principale causa di morbilità e mortalità materno-fetale, colpisce il 5-10% delle gravidanze. È caratterizzata da alterata placentazione, difetti della vascolarizzazione utero-placentare, anomalie del ciclo cellulare del trofoblasto, disfunzione endoteliale e esagerata risposta infiammatoria. L'eziopatogenesi della PE non è stata ancora del tutto chiarita ma una causa potrebbe essere un'anomala risposta immunitaria materna verso l'unità feto-placentare. Dai tessuti placentari sono state isolate cellule mesenchimali (PDMSCs) con proprietà immunomodulanti, anti-infiammatorie e di regolazione dell'angiogenesi e ciclo cellulare di cellule circostanti. Sulla base di dati preliminari che indicano un'alterata produzione di citochine pro-infiammatorie e dell'effetto anti-angiogenetico di PDMSCs isolate da placentate con PE, l'ipotesi del progetto è che le PDMSCs possano contribuire all'anomala risposta immunitaria materno-placentare e all'alterato sviluppo del trofoblasto.						
Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di genetica molecolare	ROMA	ROMA	Real time monitoring of liver oxidative stress injuries by means of an innovative methodology based on integrated autofluorescence optical biopsy. Application to transplantation procedure	Bottiroli Giovanni	Università degli Studi di Pavia	279.300
<b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b> Lo stress ossidativo è un fattore patogenico da iper-generazione di ROS, non adeguatamente controllate dalle difese antiossidanti dell'organismo. Nel fegato e nel trapianto di organi marginali gli effetti da danno da stress ossidativo, più marcati nel fegato grasso, saranno studiati per lo sviluppo di strategie operative, anche farmacologiche, utili a migliorare la riuscita del trapianto e aumentare il numero di organi donatore. L'attività riguarda una metodologia innovativa (Biopsia Ottica integrata), basata sulle proprietà di autofluorescenza di biomarcatori intrinseci del tessuto epatico, sviluppata a validata mediante analisi metabolomica dei correlati anatomopatologici, per fornire informazioni diagnostiche in vivo, in tempo reale, in modo minimamente invasivo. Attività svolta in cooperazione con i Dip. Biologia Animale e Medicina Interna e Terapia, Università di Pavia, con il supporto tecnologico di due PMI-Fornitori, e la supervisione di esperti clinici di fama internazionale.						

Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Neuroscienze	ROMA	ROMA	LRRK2 as a therapeutic target in Parkinson's disease	Piccoli Giovanni	Università degli Studi di Genova Università degli Studi di Padova Università degli Studi di Milano	409.910
--	------	------	--	------------------	--	---------

**Descrizione sintetica a cura dell'ente**

Il morbo di Parkinson rappresenta la seconda più comune malattia neurodegenerativa. Nel 13% dei casi famigliari e nel 2% di quelli sporadici si riscontrano mutazioni nel gene LRRK2, il cui ruolo fisiologico e patologico non è ancora chiaro. In modelli sperimentali che riproducono il difetto genico si riscontrano alterazioni presinaptiche e i proponenti hanno dimostrato che il gene è richiesto per il corretto traffico vescicolare per la trasmissione del segnale nervoso. La proteina mutata potrebbe alterare il traffico delle vescicole in corrispondenza delle sinapsi neuronali attraverso la modificazione (fosforilazione) di proteine presinaptiche. Sulla base di tale ipotesi, l'inibizione farmacologica dell'attività chinasi (che rende la proteina capace di modificare le proteine) della LRRK2 dovrebbe costituire un approccio terapeutico efficace per limitare il processo neurodegenerativo. I proponenti valuteranno l'efficacia di tale approccio in diversi modelli sperimentali di Parkinson.

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta	MILANO	MI	Definition and characterization of disease genes in mitochondrial disorders	Zeviani Massimo	Università degli Studi di Padova Università degli Studi di Parma	300.400
---	--------	----	---	-----------------	---	---------

**Descrizione sintetica a cura dell'ente**

I mitocondri forniscono la maggior parte dell'ATP cellulare mediante l'accoppiamento tra respirazione e fosforilazione (fosforilazione ossidativa, OXPHOS). Questi processi sono connessi ad altre numerose funzioni omeostatiche e di segnale. L'OXPHOS è il risultato dell'interazione tra due genomi fisicamente separati e funzionalmente semi-autonomi, mitocondriale e nucleare. Mutazioni in ciascun genoma possono causare un deficit OXPHOS e l'insorgenza di malattie mitocondriali. Tale complessità genetica e biochimica da conto dell'ancora incompleta conoscenza della eziopatogenesi di queste patologie. Il consorzio MITGEN ha contribuito recentemente alla identificazione di numerosi nuovi geni-malattia nell'ambito delle malattie mitocondriali, e si propone di estendere ulteriormente questa missione, grazie all'integrazione di competenze di ricerca clinica e traslazionale su pazienti, con quelle legate alla creazione di modelli di patologia mitocondriale in mammiferi, artropodi e lieviti.

<b>Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino IRCCS</b>	PAVIA	PV	Ruolo dell'immunità innata nell'effetto neuroprotettivo degli estrogeni: meccanismi molecolari e rilevanza per la malattia di Parkinson	Armentero Marie	Università degli Studi di Milano	390.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Dati epidemiologici e sperimentali indicano una maggiore suscettibilità nei soggetti di sesso maschile a danni neurotossici a carico delle strutture nigrostriatali il cui coinvolgimento è alla base della malattia di Parkinson (MP). In tal senso, la protezione nel sesso femminile è riconducibile all'attività estrogenica, che costituisce pertanto un interessante target farmacologico. Osservazioni recenti indicano un ruolo centrale dell'infiammazione nel processo neurodegenerativo alla base della MP. In questo contesto, abbiamo recentemente dimostrato che gli estrogeni svolgono un effetto regolatorio su cellule macrofagiche, che svolgono un ruolo centrale nel processo neurodegenerativo. Tuttavia, la mancata definizione dei meccanismi molecolari alla base di tal effetto ne ostacola il potenziale sfruttamento in ambito clinico. Il progetto intende definire i meccanismi tramite cui estrogeni svolgono effetti immunoregolatori sulle cellule macrofagiche presenti in aree di neurodegenerazione.</p>						
<b>Fondazione Luigi Villa</b>	MILANO	MI	Sequenziamento in parallelo dell'esoma emostatico nella trombosi venosa profonda	Payvandi Flora	Università degli Studi di Milano	200.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  La trombosi venosa profonda (TVP), una delle più comuni e gravi malattie trombotiche, ha forti basi genetiche. Si ritiene che fattori di rischio ereditari, genetici, abbiano un contributo di 50-60% nell'insorgenza della TVP, ma varianti della sequenza del DNA note per aumentare il rischio di TVP sono individuabili solo nel 20-30% dei pazienti. Ciò indica l'esistenza di altre varianti, non ancora identificate, che aumentano la predisposizione a questa malattia. I recenti sviluppi delle tecniche di analisi del DNA consentono un nuovo approccio alla ricerca di varianti genetiche che influenzano il rischio di sviluppare malattie come la TVP. Lo scopo di questo studio è di individuare fattori di rischio genetico per TVP sfruttando tecniche di sequenziamento del DNA di nuova generazione.</p>						
<b>Fondazione Matilde Tettamanti Menotti De Marchi ONLUS</b>	MONZA	MB	Identificazione e caratterizzazione funzionale di nuovi fattori prognostici nella leucemia linfoblastica acuta pediatrica	Cazzaniga Giovanni	Università di Padova	412.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  La leucemia acuta linfoblastica (LAL) è la forma più frequente di tumore dei bambini. È una malattia eterogenea, sia a livello clinico che biologico. È sempre più evidente che il meccanismo di insorgenza della LAL, ancora sconosciuto nei dettagli, si compone di diversi passaggi, in ognuno dei quali avvengono lesioni genetiche. L'accumulo progressivo di tali lesioni porta alla manifestazione clinica della malattia. Tuttavia non tutte le alterazioni genetiche sono note e d'altra parte, nonostante il successo nella cura della LAL pediatrica sia quasi all'80%, la ricaduta di malattia è ancora frequente, così come elevata è la tossicità associata alla terapia multichemioterapica, con conseguenti effetti a lunga distanza. L'avanzamento tecnologico che ha portato al sequenziamento del genoma umano ha consegnato la possibilità di utilizzare la stessa metodologia per identificare nuove alterazioni, ad oggi non note perché non visibili con metodiche convenzionali.</p>						

Fondazione Multimedita Onlus	MILANO	MI	Nuovi meccanismi patofisiologici molecolari e cellulari della malattia vascolare diabetica	Madeddu Paolo	Università degli Studi di Chieti Università degli Studi di Padova	340.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  La nuova epidemia di diabete mellito che colpisce la popolazione dei paesi sviluppati ma anche dei paesi in via di sviluppo rappresenta un problema di estrema importanza sociale ed economica. In particolare, tale epidemia porterà nei prossimi anni ad incremento della incidenza di complicazioni cardiovascolari, data la stretta associazione tra diabete e malattia macro- e micro-vascolare. La popolazione italiana e quella della Regione Lombardia non sono esenti da tale problematica. Occorre quindi investire pesantemente su nuove ricerche che consentano di comprendere i meccanismi molecolari e cellulari alla base della malattia vascolare diabetica. Un approccio sistematico tuttavia è reso difficile dallo stato di frammentazione del processo investigativo. Questo progetto si propone di investigare alcuni meccanismi molecolari che potrebbero essere oggetto di approcci terapeutici, utilizzando competenze multidisciplinari applicate alle varie componenti cellulari del vaso arterioso.</p>						
Fondazione Policlinico "San Matteo" IRCCS	PAVIA	PV	Basi molecolari delle sindromi respiratorie gravi da influenza virus di tipo A (pandemico e stagionale): studio dell'evoluzione virale ed identificazione di marcatori genetici prognostici	Baldanti Fausto	Università degli Studi di Milano Istituto Superiore di Sanità CNR, Istituto di Genetica Molecolare Istituto Nazionale di Malattie Infettive, L. Spallanzani	775.400
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  L'infezione da influenza virus di tipo A (sia pandemico sia stagionale) è un problema di grande rilevanza epidemiologica, clinica, di sanità pubblica e sociale. Il rischio di infezione severa è attualmente attribuito a preesistenti comorbidità. Tuttavia, non sono completamente noti i meccanismi molecolari di morbilità e mortalità. Nella pandemia del 2009, mutazioni (D222G/N) nell'emogglutininina (HA) virale sono state associate ai casi gravi. Analogamente, mutazioni nei geni HA, NA, PA/PB1/PB2 e NS1 sono state precedentemente associate ad incremento di virulenza sia nei ceppi umani (pandemia 1918) che aviari (H5N1). È ipotizzabile che i casi gravi in qualunque epidemia e/o pandemia siano, almeno in parte, dovuti a ceppi aggressivi. Determinare le basi molecolari delle infezioni gravi consentirebbe il miglioramento: i) degli approcci diagnostici e terapeutici nei singoli pazienti, ii) delle procedure di sorveglianza; iii) degli approcci vaccinali e terapeutici.</p>						

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"	MILANO	MI	Counteracting tumor metastases spread after angiogenesis inhibition: molecularly based therapeutics driven by optical tomography	Cesca Marta	Politecnico di Milano	180.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  L'effetto che la terapia anti-angiogenica ha sulle metastasi è argomento di poche pubblicazioni che riportano risultati controversi ottenuti in ambito preclinico, e sono oggetto di discussione anche in ambito clinico. Lo scopo principale della presente ricerca è studiare l'effetto che le terapie antiangiogeniche hanno sul processo metastatico. In particolare, prendendo il via da un nostro studio preliminare (Lewis Lung Carcinoma -LLC) i cui risultati mostrano un inaspettato aumento di metastasi al polmone in topi trattati con sunitinib (inibitore di VEGFR1-2, PDGFR, c-kit), si andranno ad individuare le basi molecolari di questo fenomeno con l'obiettivo finale di contrastarlo, mettendo a punto "terapie di combinazione". Saranno studiati modelli tumorali metastatici e trattamenti farmaco specifici che rispecchiano le linee di utilizzo in clinica. Lo studio della morfologia, della vascolatura tumorale, e delle metastasi sarà effettuato con un nuovo metodo di tomografia ottica.</p>						
Ospedale Niguarda Ca' Granda Azienda Ospedaliera	MILANO	MI	LCAT deficiency, a rare inherited disorder associated with rapidly progressive kidney disease: genetic and phenotypic heterogeneity, pathogenesis of renal damage and therapeutic developments	Calabresi Laura	Istituto di Ricerche Farmacologiche M. Negri Università degli Studi di Milano Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia	200.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Mutazioni nel gene che codifica per l'enzima LCAT (lecitina:colesterolo aciltransferasi) causano due malattie rare del metabolismo lipidico, "Familial LCAT Deficiency (FLD) e "Fish Eye Disease" (FED), caratterizzate da deficit totale (FLD) o parziale (FED) dell'attività enzimatica e ridotti livelli plasmatici di HDL. L'insufficienza renale, la cui patogenesi è ancora sconosciuta, rappresenta la principale causa di morbilità e mortalità nei soggetti affetti. L'impatto delle anomalie lipidiche/lipoproteiche caratteristiche delle due malattie sul rischio cardiovascolare è tuttora controverso. Il nostro gruppo di ricerca ha recentemente identificato 26 famiglie Italiane portatrici di mutazioni nel gene dell'LCAT, la casistica più ampia disponibile al mondo. La disponibilità di tale casistica, che ci proponiamo di ampliare ulteriormente nell'ambito del progetto, permetterà di approfondire numerosi aspetti ancora inesplorati sulla relazione genotipo-fenotipo nei deficit di LCAT.</p>						

Università degli Studi dell'Insubria	VARESE	VA	Dopaminergic modulation of CD4+ T lymphocytes: relevance for neurodegeneration and neuroprotection in parkinson's disease - the dopaminergic neuro-immune connection	Cosentino Marco	Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino IRCCS	320.000
--------------------------------------	--------	----	--	-----------------	--	---------

**Descrizione sintetica a cura dell'ente**

Il progetto intende caratterizzare approfonditamente l'importanza della modulazione dopaminergica dei linfociti CD4+ e in particolare della sottopopolazione regolatoria (Treg) nella malattia di Parkinson (PD), una delle principali malattie neurodegenerative con un impatto estremamente rilevante sia a livello individuale che sociale e nella quale il ruolo del sistema immunitario è stato preso in considerazione solo recentemente ma ha rapidamente destato estremo interesse. Dal momento che i principali farmaci utilizzati nei pazienti con PD agiscono sul sistema dopaminergico, la caratterizzazione del loro effetto sui linfociti T CD4+ (che svolgono un ruolo cruciale nella neurodegenerazione e nella neuroprotezione) potrebbe offrire la possibilità di migliorare l'efficacia delle terapie farmacologiche correnti nonché di identificare innovative strategie terapeutiche.

Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro"	VERCELLI	VC	Mechanisms of intrinsic protection in steatotic and non steatotic liver upon pharmacological and genetic activation of adenosine A2a receptor	Carini Rita	Università di Torino	450.000
---	----------	----	---	-------------	----------------------	---------

**Descrizione sintetica a cura dell'ente**

La breve interruzione dell'apporto ematico al fegato seguita da riperfusione, previene il danno prodotto da una successiva ischemia/riperfusione (I/R) prolungata. La scoperta di questo fenomeno, noto come preconditionamento, ha dimostrato l'esistenza di sistemi intrinseci di epatoprotezione la cui attivazione può bloccare lo sviluppo del danno epatico irreversibile ed ha aperto la possibilità di impiegare questi stessi sistemi come nuova opportunità terapeutica. Nonostante il crescente numero di studi, la conoscenza sugli effetti e sui meccanismi molecolari del preconditionamento è ancora limitata. Studi effettuati in modelli preclinici, hanno comunque comprovato il ruolo centrale della attivazione dei recettori A2a dell'adenosina.

Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro"	VERCELLI	VC	Interactions between resident and infiltrating liver cells as a driving force to the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	Albano Emanuele	Università di Firenze Università degli Studi di Milano-Bicocca Università di Torino	320.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  In tutto il mondo la diffusione dell'obesità tra adulti e bambini ha fatto sì che l'accumulo di grassi nel fegato, noto come steatosi epatica non-alcolica (NAFLD), sia divenuta una delle più frequenti lesioni epatiche, con una prevalenza intorno al 20% nella popolazione generale che sale al 70% nei soggetti sovrappeso. Sebbene la NAFLD sia frequentemente benigna, nel 20-30% dei pazienti la malattia progredisce a steatoepatite (NASH) ed a cirrosi. I fattori responsabili dell'evoluzione della malattia sono ancora largamente sconosciuti, ma la loro identificazione è urgente in quanto: a) la prevalenza dell'obesità è destinata ad aumentare nei prossimi anni; b) la diffusione della malattia rende necessario poter riconoscere i soggetti a rischio di evoluzione verso la cirrosi poiché questi richiedono un monitoraggio delle lesioni epatiche che non è praticabile in tutti i soggetti con NAFLD; c) è urgente identificare terapie specifiche che interrompano la progressione del danno epatico.</p>						
Università degli Studi del Piemonte Orientale "Amedeo Avogadro"	VERCELLI	VC	Ricerca delle basi molecolari della Anemia di Diamond-Blackfan	Dianzani Irma	Istituto Piemontese per la Ricerca sull'Anemia di Diamond-Blackfan	200.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  La Anemia di Diamond-Blackfan (DBA) è dovuta a un difetto ereditario dei progenitori dei globuli rossi. Molti pazienti necessitano di terapia trasfusionale cronica o di trapianto di cellule staminali. La DBA è dovuta a mutazioni in geni che codificano proteine del ribosoma (RP), ma il meccanismo che collega il difetto di una RP all'alterata eritropoiesi non è noto. Al difetto di una RP consegue uno specifico tipo di sofferenza cellulare (stress ribosomale), a cui consegue blocco della proliferazione e induzione della morte cellulare. Non si conosce come venga attivato tale stress, ma si sa che in certi casi la cellula è in grado di indurre meccanismi di compenso. Ne sono esempi l'effetto degli steroidi e della leucina (in vitro e in vivo), l'effetto dell'overespressione di PIM1 (in vitro) e la comparsa di remissione spontanea in rari pazienti. Ci proponiamo di approfondire le conoscenze di questi meccanismi.</p>						

Università degli Studi di Brescia	BRESCIA	BS	Role of the dopamine D3 receptor in Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia	Missale Mariacristina	Università dell'Aquila	170.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  La Malattia di Parkinson (MP) è una malattia degenerativa progressiva, causata dalla morte dei neuroni dopaminergici della sostanza nera. La terapia della MP con L-DOPA è di tipo sintomatico e gli effetti benefici sono invalidati, a lungo termine, dalla comparsa di gravi effetti collaterali, come le discinesie, strettamente correlati alla progressiva neurodegenerazione. Identificare farmaci che contrastino la progressione della MP sarà quindi determinante per la cura di questa patologia. In questo contesto, il recettore D3 per la dopamina (D3R) potrebbe rappresentare un importante bersaglio farmacologico. Il D3R svolge infatti un ruolo chiave nei meccanismi neurotrofici e neuroprotettivi dei neuroni dopaminergici. D'altra parte, il D3R nello striato potrebbe essere coinvolto alle discinesie indotte dalla L-DOPA. Il ruolo dei D3R nei meccanismi di regolazione delle strutture coinvolte nella MP e nelle complicanze della terapia è quindi assolutamente da definire.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Immune and epigenetic mechanisms in the control of viral transcription/replication in chronic HBV patients antiviral treatments: an integrated approach to the new biomarkers identification and rational clinical decisions	Colombo Massimo	Fondazione INGM Università La Sapienza di Roma Università di Parma	430.260
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  L'infezione da virus B e le sue sequele croniche (epatite cronica, cirrosi ed epatocarcinoma) rappresentano un importante problema di sanità pubblica a livello mondiale, nonostante la disponibilità di un vaccino efficace. In Italia vi sono oltre 500.000 portatori cronici di HBV, con un importante aumento dell'incidenza e della prevalenza dell'infezione legata ai continui flussi di migrazione da aree del mondo ad alta endemia. HBV è, nel mondo, la causa più frequente d'insorgenza di epatocarcinoma, la terza causa di morte per neoplasia nel mondo, tanto che l'OMS lo classifica come il più importante agente carcinogenetico noto dopo il fumo di tabacco. Il presente progetto si propone di applicare tecniche avanzate ed innovative per studiare la replicazione virale, la risposta immune, il "trascrittoma" cellulare e la predisposizione genetica nelle epatiti croniche da virus B dell'epatite (HBV) e nella risposta alle terapie.</p>						

Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Platelet activation in type 2 diabetic patients with stable coronary artery disease: insights into their thrombotic propensity using a genome-wide approach	Camera Marina	Università Cattolica del Sacro Cuore Università degli Studi di Chieti	425.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  L'attivazione piastrinica gioca un ruolo essenziale nella patogenesi e progressione delle patologie aterotrombotiche, tra cui la malattia coronarica, e delle complicazioni cardiovascolari nel diabete mellito di tipo 2 (T2DM). Il progetto si propone di approfondire la comprensione del fenotipo e la propensione protrombotica delle piastrine dei pazienti T2DM con malattia coronarica (CAD) stabile, valutandone i profili genomici (mRNA e microRNA) e proteomici, in confronto a pazienti non diabetici con CAD stabile e pazienti diabetici senza CAD. Lo studio cercherà, inoltre, di evidenziare le correlazioni esistenti tra indici di attivazione cellulare, plasmatici e/o urinari di attivazione piastrinica e modificazioni del trascrittoma o del proteoma. In particolare, testeremo l'ipotesi che un profilo genomico e/o proteomico piastrinico alterato nei pazienti T2DM sia associato ad aumentata attivazione piastrinica trombossano-dipendente.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Targeting pro-survival features of tumor cells by novel inhibitors of the AKT kinase	Colombo Diego Rodolfo	Università degli Studi di Milano-Bicocca Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori	270.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  L'attivazione di vie di sopravvivenza cellulare è caratteristica delle cellule tumorali e contribuisce alla limitata efficacia dei trattamenti antitumorali. La de-regolazione delle vie di segnalazione cellulare legate agli oncogeni aumenta la sopravvivenza delle cellule tumorali ed è mediata da diverse proteine chinasi fra cui Akt. La sua inappropriata attivazione si osserva spesso nei tumori umani e molte evidenze supportano l'ipotesi che sia coinvolta nella resistenza ai farmaci in alcuni tipi di cancro. In particolare linee cellulari tumorali farmaco-resistenti mostrano un'aumentata attivazione di Akt e il loro trattamento con farmaci a bersaglio molecolare, come gli inibitori di m-TOR, possono causare l'attivazione di circuiti alternativi coinvolgenti Akt. L'uso di nuovi inibitori specifici di Akt potrebbe aiutare a chiarire il ruolo di Akt nei meccanismi di sopravvivenza della cellula tumorale con particolare riferimento al fenomeno della farmacoresistenza e alla capacità invasiva.</p>						

Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Nuove basi molecolari per l'emicrania: ruolo del sistema purinergico e di mediatori del dolore nella comunicazione fra neuroni sensoriali e cellule neuro-infiammatorie nel ganglio trigemino.	Abbraccio Mariapia	Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati - SISSA	140.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  L'emicrania colpisce circa il 15% degli adulti nel mondo occidentale ed è stata inserita dall'OMS fra le 20 patologie più disabilitanti, a causa degli enormi costi personali e sociali, in termini di qualità della vita, giorni di lavoro persi e spesa sanitaria. In Italia ne soffrono cronicamente circa 7 milioni di persone, soprattutto donne nell'età adulta attiva (25-50 anni). La sua gravità è tale che la Lombardia è stata la prima (e per ora la sola) regione italiana in cui i pazienti emicranici possono ottenere un certo grado di invalidità civile. Benché siano disponibili sul mercato nuovi farmaci (ad es. i triptani), un numero significativo di pazienti emicranici è insensibile alle terapie attuali e va incontro ad attacchi episodici ricorrenti e di gravità sempre maggiore. Ciò suggerisce che ci siano componenti molecolari nello sviluppo e nel mantenimento del dolore emicranico che ancora non sono state identificate e che non sono bersaglio dei farmaci attualmente disponibili.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Studio delle interazione genetiche che governano la linfangiogenesi in topo e zebrafish: una strategia per rivelare le basi molecolari delle patologie vascolari linfatiche	Beltrame Monica	The University of Queensland	250.800
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Il sistema linfatico svolge ruoli fisiologici cruciali nell'omeostasi dei fluidi, nell'assorbimento dei grassi e nella difesa immunitaria. Esso è implicato in diverse condizioni patologiche quali il linfedema, l'infiammazione e la metastatizzazione dei tumori. La linfangiogenesi (crescita dei vasi linfatici) è tuttavia meno studiata dell'angiogenesi (crescita dei vasi sanguigni): alcuni fattori molecolari sono stati identificati, ma molto resta da chiarire. Il fattore trascrizionale SOX18 ha un ruolo chiave nel differenziamento in senso linfatico delle cellule endoteliali. Mutazioni in SOX18 sono associate alla sindrome HLT, una forma di linfedema primario. Questo progetto prevede di chiarire i meccanismi molecolari che governano la linfangiogenesi attraverso la stretta collaborazione dei due enti partner e l'uso combinato di due potenti sistemi modello, topo e zebrafish. Una migliore conoscenza di base potrà portare in futuro a ricadute positive per la salute umana.</p>						

Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	Characterization of microRNA functional role in cholesterol metabolism and in the pathogenesis of atherosclerosis	Chiesa Giulia	Tampere University Hospital	236.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Endogenous cholesterol metabolism is a finely tuned process to cope with the amount of dietary cholesterol intake. It is well known that hypercholesterolemia represents a significant risk factor for cardiovascular diseases. The understanding of how dietary cholesterol levels may influence the regulation of gene expression, particularly due to miRNA (miRNAs) activity, is still in its infancy. MiRNAs constitute a recently discovered family of non-coding RNA molecules, post-transcriptional regulators of gene expression, blocking the translation of messenger RNAs and/or promoting their degradation. Single miRNAs can bind to one or more consensus sequences on multiple mRNAs, simultaneously regulating many genes. The purpose of the proposed project is to investigate miRNA expression patterns and molecular lipid composition of organs primarily involved in cholesterol intake/excretion, synthesis and metabolism, by exploiting murine animal models with appropriate genetic backgrounds.</p>						
Università degli Studi di Milano	MILANO	MI	The action of stress and psychiatric drugs on glutamate release in cortical areas: relevance for stress-related neuropsychiatric disorders	Racagni Giorgio	Università Vita-Salute San Raffaele	307.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Lo stress comportamentale è un fattore di rischio per malattie neuropsichiatriche. Studi clinici di neuroimaging hanno rivelato cambiamenti volumetrici/funzionali in aree cerebrali dove neuroni e sinapsi glutamatergici predominano. Inoltre, molti studi hanno rivelato disfunzioni nella trasmissione e plasticità glutamatergica in modelli preclinici di stress. In studi precedenti abbiamo trovato che lo stress acuto aumenta il rilascio attività-dipendente di glutammato, e che trattamenti con antidepressivi prevengono questo aumento, mediato da un rapido aumento dei livelli circolanti di corticosterone, attivazione di recettori glucocorticoidi e rapida accumulazione di complessi proteici presinaptici SNARE (che mediano la fusione delle vescicole sinaptiche). Lo scopo generale di questo progetto è caratterizzare in profondità l'azione dello stress e dei farmaci psichiatrici sui meccanismi del rilascio del glutammato e della trasmissione sinaptica, con un approccio multidisciplinare.</p>						

Università degli Studi di Pavia	PAVIA	PV	Tyrosine kinases in cardiovascular diseases: unravelling the role of the focal adhesion kinase Pyk2 in platelet function, arterial thrombosis, and abdominal aortic aneurysm	Torti Mauro	Università degli Studi di Perugia	349.500
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  L'infarto del miocardio e l'ictus rappresentano le principali cause di morte ed invalidità dei Paesi industrializzati e sono causati da episodi di trombosi arteriosa che spesso insorgono come complicazione dell'aterosclerosi. Le piastrine circolanti giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'aterotrombosi, in quanto sono proprio queste cellule che, quando attivate, producono aggregati, o trombi, che possono occludere l'arteria interessata e compromettere il rifornimento di ossigeno ai tessuti. Per tale ragione, soggetti a rischio trombotico sono generalmente sottoposti a terapia antiplastrinica, con farmaci i quali, purtroppo, presentano numerosi problemi non ancora risolti che ne limitano l'efficacia. Pertanto, è certamente di vitale importanza approfondire le conoscenze sui meccanismi che controllano la funzionalità piastrinica e la trombosi, al fine di identificare nuove molecole coinvolte nell'insorgenza di una patologia ad elevato impatto sociale quale l'aterotrombosi.</p>						
Università degli Studi di Pavia	PAVIA	PV	Molecular mechanisms of Helicobacter pylori interplay with epithelial and non-epithelial cells of human gastric mucosa leading to immune-inflammatory response and carcinogenesis: a combined in vitro and in vivo study	Ricci Vittorio	Università degli studi di Padova	200.000
<p><b>Descrizione sintetica a cura dell'ente</b>  Helicobacter pylori (HP) è un batterio Gram-negativo che colonizza lo stomaco di circa metà della popolazione mondiale. HP causa invariabilmente gastrite cronica che può successivamente evolvere in patologie più gravi come gastrite atrofica, ulcera peptica, linfoma e cancro dello stomaco. L'infezione da HP rappresenta il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie gastriche. Nel 1994 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha classificato HP come un cancerogeno di classe I, cioè ad azione cancerogena certa. Il cancro dello stomaco è al quarto posto fra i cancri umani più frequenti, rappresenta la seconda causa di morte per cancro e, complessivamente, la quattordicesima causa di morte. È quindi evidente l'altissimo costo sociale dell'infezione da HP sia in termini di sofferenza umana e morte che di assistenza sanitaria. Nonostante i numerosi studi condotti, rimangono ancora senza risposta molti quesiti circa i meccanismi molecolari dell'azione patogenetica di HP.</p>						

Università degli Studi di Pavia	PAVIA	PV	Meccanismi patogenetici della sordità conseguente a mutazioni del gene Eps8	Masetto Sergio	Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare University of Sheffield	320.000
---------------------------------	-------	----	---	----------------	--	---------

**Descrizione sintetica a cura dell'ente**

La sordità affligge alcune centinaia di milioni di persone nel mondo. Spesso è congenita per mutazione di geni che codificano per proteine specifiche della coclea. Nell'adulto invece, la perdita dell'udito è frequentemente prodotta dall'assunzione di alcuni tipi di farmaci come gli antibiotici aminoglicosidici, tuttora ampiamente utilizzati per combattere infezioni da batteri altrimenti resistenti. In tutte queste patologie si osserva la morte delle cellule ciliate, i recettori sensoriali della coclea. Recentemente abbiamo dimostrato che il knock-out del gene Eps8, il cui prodotto è coinvolto nella regolazione della dinamica dell'actina, determina sordità nel topo. Nei topi Eps8 KO la differenziazione delle cellule ciliate cocleari è bloccata ad uno stadio immaturo. Inoltre, è stata da poco identificata una mutazione del gene EPS8 nell'uomo che determina perdita dell'udito a seguito dell'assunzione anche sporadica di antibiotici aminoglicosidici.