



ISTITUTO DI RICERCHE
FARMACOLOGICHE
MARIO NEGRI · IRCCS

REPORT ATTIVITÀ 2019

INDICE

L'istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS	pg 03
Struttura e organigramma	pg 05
Dipartimenti e laboratori	pg 06
Relazione sulle principali attività di ricerca dell'Istituto Mario Negri	pg 20
Selezione pubblica scientifiche	pg 30
Attività formative 2019	pg 34

Sede Legale

Mario Negri Milano

Via Mario Negri, 2 - 20156 Milano

Tel. +39 02 390141

2

**Centro di Ricerche Cliniche per le
Malattie Rare "Aldo e Cele Daccò"**

Villa Camozzi

Via G.B. Camozzi, 3 -24020 Ranica (BG)

Tel. +39 035 45351

Centro Anna Maria Astori

Parco Scientifico Tecnologico

Kilometro Rosso

Via Stezzano, 87 - 24126 Bergamo

marionegri.it

L'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri è un'organizzazione scientifica che opera nel campo della ricerca biomedica.

È stato costituito giuridicamente nel 1961 e ha iniziato le attività nella sede di Milano il 1° febbraio 1963.

Scopo fondamentale delle attività dell'Istituto è contribuire alla difesa della salute e della vita umana.

Per realizzare tale obiettivo, occorre anzitutto approfondire la comprensione dei meccanismi di funzionamento degli organismi viventi, individuare le ragioni per cui insorgono le malattie, conoscere i processi che si sviluppano negli organismi stessi in seguito all'introduzione di sostanze estranee: è in questo senso che si sviluppano le ricerche dell'Istituto, dal livello molecolare fino all'individuo e alle popolazioni.

I risultati che ne emergono servono sia per la messa a punto di nuovi farmaci che per accrescere l'efficacia di quelli già in uso.

Le aree di ricerca

I principali settori in cui l'Istituto è impegnato sono:

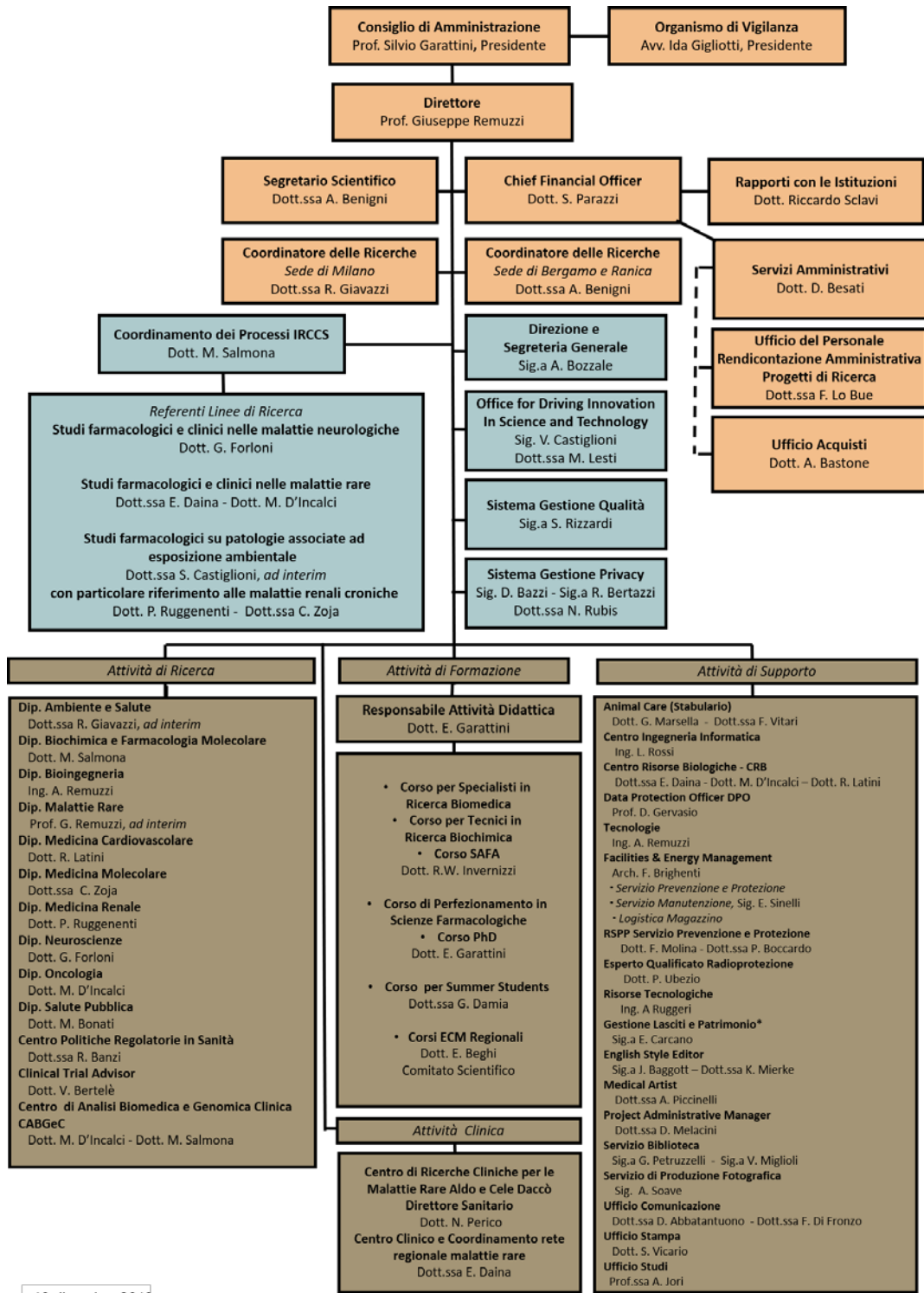
- la lotta contro il cancro
- le malattie nervose e mentali
- le malattie del cuore e dei vasi sanguigni
- le malattie renali
- i trapianti
- le malattie rare
- la salute pubblica
- gli effetti tossici delle sostanze che inquinano l'ambiente
- la lotta contro il dolore
- lo studio delle droghe
- la salute materno-infantile

La formazione e la diffusione della cultura scientifica

Oltre alla ricerca scientifica, l'Istituto svolge anche l'attività di insegnamento per la formazione professionale di tecnici di laboratorio e di ricercatori laureati, conferendo degli attestati di qualificazione professionale e dei diplomi di dottorato di ricerca in collaborazione con il MIUR, di PhD in collaborazione con la Open University (UK).

L'istituto contribuisce con molteplici iniziative alla diffusione della cultura scientifica in campo biomedico, sia allo scopo di migliorare la pratica sanitaria sia per l'uso più appropriato dei farmaci.

STRUTTURA E ORGANIGRAMMA



10 dicembre 2019

*L'attività è sovrintesa dal Prof. Garattini per delega del Direttore

DIPARTIMENTI & LABORATORI

Presso l'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS sono attivi 10 Dipartimenti:

- 6 ubicati presso la sede di Milano
- 4 ubicati presso le sedi di Bergamo e Ranica (BG).

Segue l'elenco dei dipartimenti.

1. Dipartimento di Ambiente e Salute
2. Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare
3. Dipartimento di Bioingegneria
4. Dipartimento di Malattie Rare
5. Dipartimento di Medicina Cardiovascolare
6. Dipartimento di Medicina Molecolare
7. Dipartimento di Medicina Renale
8. Dipartimento di Neuroscienze
9. Dipartimento di Oncologia
10. Dipartimento di Salute Pubblica

DIPARTIMENTO DI AMBIENTE E SALUTE

Capo Dipartimento: Raffaella Giavazzi

Il dipartimento si occupa di identificare e prevenire l'effetto negativo dei fattori ambientali sulla salute.

In particolare si dedica a identificare l'esposizione della popolazione alle sostanze chimiche e a valutarne il rischio utilizzando studi di tossicità in silico e in vitro, tecniche analitiche di spettrometria di massa e di epidemiologia.

Si studiano anche gli effetti dei farmaci diffusi nell'ambiente e i consumi di droghe di abuso attraverso la loro identificazione e misura nelle acque reflue urbane.

Obiettivi

- Identificare, misurare e prevenire l'impatto di fattori ambientali sulla salute, in particolare l'esposizione a fumo di tabacco, sostanze chimiche, alcool e stili di vita, incluso il ruolo dei nutrienti come fattori di rischio per lo sviluppo di malattie croniche, quali malattie cardiovascolari, diabete e obesità
- Studiare i meccanismi molecolari alla base di malattie umane attraverso l'identificazione di alterazioni del proteoma e del metaboloma indotte da stati patologici
- Sviluppare modelli in silico e in vitro per la valutazione del rischio tossicologico e detossicologico delle sostanze chimiche
- Condurre studi di neurotossicità di inquinanti ambientali e interferenti endocrini in modelli in vitro basati sul differenziamento di cellule staminali pluripotenti indotte (iPS) di origine umana verso un fenotipo neuronale
- Sviluppare nuove applicazioni della "wastewater-based epidemiology", una metodologia che permette di studiare i consumi di droghe d'abuso, nicotina, alcool, farmaci e specifici marcatori metabolici, indici dello stato di salute della popolazione, misurandoli nelle acque di scarico urbane
- Sviluppare tecniche avanzate di spettrometria di massa (imaging) per studiare la penetrazione di farmaci antitumorali negli xenotrapianti di tumori.

Laboratori

1. Laboratorio Tossicologia della Nutrizione
2. Laboratorio Chimica e Tossicologia dell'Ambiente
3. Laboratorio Spettrometria di Massa
4. Laboratorio Epidemiologia degli Stili di Vita

DIPARTIMENTO DI BIOCHIMICA E FARMACOLOGIA MOLECOLARE

Capo Dipartimento: Mario Salmona

La ricerca del **Dipartimento di Biochimica e Farmacologia Molecolare** è mirata allo **studio strutturale e funzionale di prodotti genici specifici e farmacologicamente rilevanti**.

Uno degli obiettivi è l'identificazione di nuove proteine che potrebbero rappresentare dei bersagli per la terapia farmacologica.

Le potenziali interazioni tra farmaci e proteine sono studiate anche a livello molecolare, utilizzando un'ampia varietà di approcci che vanno dagli studi condotti sugli animali a simulazioni computazionali.

Obiettivi

- Sviluppo di strategie farmacologiche efficaci mediante studi farmacologici e funzionali (farmacocinetica/farmacodinamica), riposizionamento dei farmaci, terapia con peptidi, approcci multiomici e machine learning nel processo di stratificazione dei pazienti, come elemento critico per l'implementazione della medicina personalizzata, nanoparticelle in nanomedicina e nanodiagnostica, agenti differenzianti per il trattamento personalizzato del cancro al seno e allo stomaco, analisi dei recettori nucleari come bersaglio farmacologico in oncologia, analisi delle interazioni molecolari
- Identificazione di bersagli molecolari di patologie mediate da proteine (malattie con base genetica e malattie causate da proteine con struttura aberrante)
- Identificazione di marcatori proteici in fluidi biologici, cellule, tessuti e vescicole extracellulari in pazienti e modelli animali

Laboratori

1. Laboratorio Biochimica e Chimica delle Proteine
2. Laboratorio Biologia Molecolare
3. Laboratorio Patologia Umana in Organismi Modello
4. Laboratorio Trasduzione del Segnale
5. Laboratorio Biomarcatori Traslazionali
6. Laboratorio Studio dei Sistemi Biologici

7. Laboratorio Farmacodinamica e Farmacocinetica

DIPARTIMENTO DI BIOINGEGNERIA

Capo Dipartimento: Andrea Remuzzi

Il Dipartimento di Bioingegneria svolge attività di ricerca a livello sperimentale e clinico. All'interno del Dipartimento si studiano **processi fisiopatologici mediante l'impiego di tecniche ingegneristiche** e si sviluppano **strategie terapeutiche innovative**.

Obiettivi

- Capire i meccanismi coinvolti nella progressione delle nefropatie croniche
- Comprendere il ruolo dell'emodinamica nello sviluppo del danno vascolare
- Sviluppare tecniche di laboratorio per l'ingegneria dei tessuti
- Sviluppare sistemi informativi per studi clinici controllati e pratica clinica

Laboratori

1. Laboratorio Biofisica Renale
2. Laboratorio Ingegneria dei Tessuti per la Medicina Rigenerativa
3. Laboratorio Tecnologie Biomediche

DIPARTIMENTO DI MALATTIE RARE

Capo Dipartimento: Giuseppe Remuzzi

Il Dipartimento di Malattie Rare si occupa di patologie che hanno una prevalenza non superiore ad 1 caso ogni 2.000 abitanti nella popolazione generale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che ci siano circa 7.000 **malattie rare**, di cui la grande maggioranza è di origine genetica.

Si tratta di patologie molto eterogenee che coinvolgono praticamente tutte le aree di interesse medico. L'attività dell'Istituto si concretizza grazie a progetti multidisciplinari che spaziano dalla ricerca di base a quella epidemiologica, alla ricerca clinica, accompagnati da un forte impegno nel campo della divulgazione e della formazione di giovani ricercatori.

Tra le malattie rare di cui si occupa l'Istituto ci sono: **Microangiopatie Trombotiche (SEU e PTT), Glomerulonefriti Membranoproliferative, Sindromi Nefrosiche Steroido-Resistenti.**

Obiettivi

- Favorire la disponibilità di informazioni aggiornate sulle malattie rare
- Promuovere l'avanzamento delle conoscenze
- Raccogliere casistiche significative e funzionali allo sviluppo di progetti di ricerca
- Sviluppare progetti multidisciplinari (ricerca di base, ricerca epidemiologica, ricerca clinica)
- Studiare le basi molecolari di alcune malattie
- Caratterizzare le alterazioni biochimiche e genetiche per lo sviluppo di terapie mirate

Laboratori

1. Documentazione e ricerca sulle malattie rare
2. Sviluppo Collaborazioni Malattie Rare
3. Laboratorio Immunologia e Genetica delle Malattie Rare
4. Coordinamento Rapporti Internazionali Malattie Rare

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CARDIOVASCOLARE

Capo Dipartimento: Roberto Latini

Il **Dipartimento di Medicina Cardiovascolare** è impegnato in attività di ricerca che coprono sia l'area sperimentale e di ricerca di base, sia quella della **valutazione clinica ed epidemiologica di farmaci, di strategie diagnostico-terapeutiche, di fattori di rischio delle malattie cardiovascolari.**

Obiettivi:

- Migliorare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari e gli stili di vita
- Valutare l'efficacia di nuovi farmaci nell'ambito della prevenzione cardiovascolare
- Valutare la reale trasferibilità degli interventi preventivi di provata efficacia nella pratica clinica quotidiana
- Descrivere l'epidemiologia e la farmaco-epidemiologia delle malattie cardiovascolari
- Migliorare i trattamenti di pazienti con insufficienza cardiaca e diabete o altre comorbidità
- Valutare il ruolo predittivo di biomarcatori circolanti nella prevenzione della cardiotossicità di chemioterapia antitumorale
- Valutare l'efficacia di un betabloccante in una malattia rara, angiomi cavernosi cerebrali familiari (CCM)
- Verificare l'efficacia di albumina umana nello shock settico e comprendere i meccanismi dell'eventuale beneficio attraverso lo studio di molecole circolanti
- Verificare l'efficacia di nuove metodologie di defibrillazione e di nuovi interventi neuro-protettivi come l'argon, sulla base di valutazioni precliniche sui meccanismi di danno cerebrale dopo rianimazione post-arresto cardiaco

Laboratori

1. Laboratorio Farmacologia Clinica Cardiovascolare
2. Laboratorio Fisiopatologia Cardiopolmonare
3. Laboratorio Prevenzione Cardiovascolare

DIPARTIMENTO DI MEDICINA MOLECOLARE

Capo Dipartimento: Carlamaria Zoja

La ricerca del dipartimento di Medicina Molecolare è strettamente collegata a quella del dipartimento di Medicina Renale ed ha come scopo la **comprensione dei meccanismi di danno che portano alla perdita della funzione del rene nelle malattie renali croniche**, e la **messa a punto di strategie** che evitino ai pazienti di dover ricorrere alla dialisi o al trapianto.

Obiettivi

- **Identificazione di mediatori e di meccanismi d'azione responsabili della perdita di funzionalità renale** nelle malattie renali
- **Sviluppo di strategie terapeutiche farmacologiche, cellulari e molecolari** per rallentare la progressione della malattia renale verso l'insufficienza renale terminale e indurre regressione del danno cronico al rene
- **Studio dei meccanismi di rigenerazione del rene** indotta da terapie renoprotettive e identificazione di progenitori renali.
- **Generazione di unità funzionanti di rene** a partire da cellule embrionali isolate
- **Generazione di cellule staminali pluripotenti indotte (iPS) da pazienti con malattie rare** e sviluppo di protocolli differenziativi di iPS verso un fenotipo renale
- **Correzione della mutazione genica in iPS di pazienti con malattie rare mediante tecnica CRISPR/Cas9**
- **Analisi dei meccanismi e dei fattori responsabili della perdita di tromboresistenza dell'endotelio** nelle microangiopatie trombotiche
- **Sviluppo di nuove strategie, tra cui la terapia genica, per modulare la risposta immunitaria post-trapianto** e per prevenire il rigetto acuto e cronico del trapianto d'organo; studio di possibili vie immunologiche che portino alla tolleranza dell'organo trapiantato
- **Sviluppo di strategie di terapia genica per la cura di malattie rare genetiche**

Laboratori

1. Laboratorio Biologia Cellulare e Medicina Rigenerativa
2. Lab. Fisiopatologia delle Malattie Renali ed Interazione con altri Sistemi
3. Laboratorio Terapia Genica e Riprogrammazione Cellulare

4. Laboratorio Immunologia del Trapianto
5. Laboratorio Organ Regeneration

DIPARTIMENTO DI MEDICINA RENALE

Capo Dipartimento: Piero Ruggenti

Il Dipartimento di Medicina Renale si dedica principalmente allo studio dei **meccanismi di progressione delle nefropatie croniche** e alla definizione di nuove strategie di prevenzione/trattamento della nefropatia diabetica, delle nefropatie croniche non diabetiche, del rene policistico dell'adulto, della nefropatia membranosa e della sindrome nefrosica idiopatica, della nefropatia cronica del trapianto, delle complicanze cardiovascolari del paziente diabetico, nefropatico, dializzato o trapiantato e delle microangiopatie trombotiche.

Molte di queste attività si avvalgono di una stretta collaborazione con il Dipartimento di Medicina Molecolare, il Dipartimento di Bioingegneria e l'Azienda Socio Sanitaria Territoriale Papa Giovanni XIII di Bergamo col fine ultimo di programmare le attività di ricerca clinica del Dipartimento alla luce delle conoscenze che derivano dalla ricerca di base e delle problematiche che emergono dall'attività clinica di routine.

Obiettivi

- Identificare **strategie di screening e intervento atte a prevenire l'insorgenza della nefropatia** e di altre complicanze croniche **nel paziente diabetico e/o iperteso**
- Definire **strategie di intervento per prevenire o rallentare la progressione delle nefropatie croniche** ed eventualmente ottenere una remissione/regressione del danno renale
- Ideare e validare terapie innovative della nefropatia membranosa, della sindrome nefrosica idiopatica e del rene policistico dell'adulto
- Ottimizzare i **protocolli di terapia immunosoppressiva nel trapianto** col fine ultimo di ottenere la tolleranza dell'organo trapiantato e identificare nuovi criteri di selezione dei donatori per aumentare il pool di organi disponibili

Laboratori

1. Laboratorio di Biostatistica
2. Laboratorio Coordinamento e Conduzione di Studi Clinici Controllati
3. Laboratorio di Chimica Clinica
4. Laboratorio Fasi Avanzate dello Sviluppo dei Farmaci nell'Uomo
5. Laboratorio Monitoraggio e Farmacovigilanza delle Sperimentazioni Cliniche
6. Laboratorio Attività regolatorie relative agli studi clinici

DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE

Capo Dipartimento: Gianluigi Forloni

Il Dipartimento di Neuroscienze studia le malattie neurologiche e psichiatriche dal punto di vista delle basi biologiche, di alcuni aspetti clinici e della valutazione dei servizi sanitari.

Mira a comprendere le cause, descrivere i sintomi e identificare strategie terapeutiche in grado di attenuare o arrestare il decorso clinico.

Obiettivi

- Studiare le Malattie Neurodegenerative più comuni come Alzheimer e Parkinson o più rare come le malattie da prioni o la sclerosi laterale amiotrofica (SLA) che si sviluppa dalla ricerca di base sui meccanismi patogenetici, utilizzando modelli in vivo e in vitro, fino alla ricerca clinica ed epidemiologica
- Studiare le altre malattie neurologiche come l'epilessia, il trauma cranico e spinale, l'ictus cerebrale, l'autismo e le sostanze d'abuso
- Elaborare approcci terapeutici, che dai modelli sperimentali arrivino a livello clinico
- Studiare l'invecchiamento per identificare possibili fattori di rischio e benefici nello sviluppo di demenze con un'attenzione specifica agli aspetti genetici
- Valutare la qualità dei servizi e l'impatto delle politerapie in ambito geriatrico finalizzati allo sviluppo di più appropriati protocolli terapeutici
- Individuare i biomarcatori nelle diverse malattie neurologiche capaci di monitorare il progresso della malattia, di migliorare l'accuratezza diagnostica e di valutare l'impatto terapeutico
- Identificare e caratterizzare biomarcatori classici e innovativi nel plasma, esosomi e CSF che combinati con indagini genetiche permettono lo sviluppo di profili di rischio utili a selezionare i pazienti neurologici

Laboratori

1. Laboratorio Danno Cerebrale Acuto e Strategie Terapeutiche
2. Laboratorio Infiammazione e Malattie del Sistema Nervoso
3. Laboratorio Neurobiologia dei Prioni
4. Laboratorio Malattie Neurologiche
5. Laboratorio Neurologia Sperimentale
6. Laboratorio Neurobiologia Molecolare

7. Laboratorio Neuropsichiatria Geriatrica
8. Laboratorio Neurochimica e Comportamento
9. Unità di Disfunzioni Neuromuscolari
10. Laboratorio Biologia delle Malattie Neurodegenerative
11. Laboratorio Valutazione della Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano
12. Laboratorio Psicofarmacologia Sperimentale
13. Laboratorio Meccanismi Molecolari Malattie da Poliglutammine

DIPARTIMENTO DI ONCOLOGIA

Capo Dipartimento: Maurizio D’Incalci

L’obiettivo del Dipartimento di Oncologia è di **rendere più efficaci le terapie per la cura dei tumori attraverso studi che approfondiscano gli aspetti molecolari, biologici e farmacologici**. Lo scopo finale è arrivare ad applicazioni cliniche in grado di migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita di pazienti oncologici.

I progetti seguiti dal Dipartimento riguardano diversi tipi di neoplasie, però la maggioranza degli studi preclinici e clinici si focalizzano sui tumori ginecologici, sui sarcomi, sui tumori toracici (polmone, mesoteliomi e timomi) e sui tumori pancreatici.

Obiettivi

- Identificare nuovi target molecolari “druggable” ed anche biomarkers diagnostici, prognostici e predittivi della responsività a specifiche terapie antitumorali
- Studio della biologia dei tumori, e cioè della loro crescita, della loro neoangiogenesi, della metastatizzazione e della loro interazione con meccanismi immunologici
- Studio del meccanismo d'azione e delle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di nuovi farmaci antitumorali, con meccanismo d'azione innovativo in grado di agire direttamente sul tumore o sulla sua interazione con l'ospite
- Studio della resistenza ai farmaci antitumorali e possibili metodi per superarla
- Studio di nuove combinazioni di farmaci o del loro impiego “off-label”, sia in modelli sperimentali che in clinica

Laboratori

1. Laboratorio Terapia delle Metastasi Tumorali
2. Laboratorio Farmacologia Antitumorale
3. Laboratorio Farmacologia Molecolare
4. Laboratorio Microambiente Tumorale
5. Laboratorio Metodologia per la Ricerca Clinica

DIPARTIMENTO DI SALUTE PUBBLICA

Capo Dipartimento: Maurizio Bonati

La ricerca del Dipartimento di Salute Pubblica è mirata a comprendere i **fattori che influenzano sia la salute dei singoli che delle popolazioni**, al fine di definire quali siano gli interventi efficaci per soddisfare i bisogni di ciascun cittadino.

Particolare enfasi è rivolta, da un lato alla prevenzione, al fine di ridurre i rischi di contrarre malattie con interventi sempre più precoci e, dall'altro all'informazione al fine di favorire un'attiva partecipazione e un giusto coinvolgimento.

Obiettivi

- Miglioramento del **benessere complessivo della madre e del bambino**, sin dalla nascita e durante tutta la crescita
- Monitoraggio e valutazione epidemiologica dell'**uso razionale dei farmaci e dei vaccini**
- Valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici dei **disturbi psichiatrici in età evolutiva** e dei relativi interventi nella pratica ospedaliera e nelle cure primarie
- **Informazione, formazione e confronto** degli operatori sanitari e sociali, della popolazione e delle sue rappresentanze
- Analisi critica della **spesa e dei costi/benefici degli interventi** e delle cure nell'ambito del SSN
- Supporto metodologico e programmatico per la **pianificazione degli interventi in ambito sanitario** nell'ambito del SS

Laboratori

1. Laboratorio di Epidemiologia Clinica
2. Laboratorio di Informatica Medica
3. Laboratorio Ricerca per il Coinvolgimento dei Cittadini in Sanità
4. Laboratorio per la Salute Materno Infantile
5. Centro di Economia Sanitaria "Angelo e Angela Valenti"

RELAZIONE SULLE PRINCIPALI ATTIVITÀ DI RICERCA DELL'ISTITUTO MARIO NEGRI

I NUMERI DELLA RICERCA 2019

173

448

2.639

PROGETTI DI RICERCA
ATTIVI

PUBBLICAZIONI
SCIENTIFICHE

IMPACT FACTOR TOTALE*

ATTIVITA' DI RICERCA NELL'AMBITO DELLE NEUROSCIENZE

- a. Lo sviluppo di modelli sperimentali di malattia ad alto impatto clinico ha permesso di mettere in rilievo alcuni aspetti che determinano l'insorgenza e la progressione di diverse patologie e di studiare possibili approcci terapeutici, definendo protocolli preclinici per la valutazione dell'efficacia di nuovi farmaci. In questo ambito, gli esempi di eccellenza riguardano: i) l'utilizzo di modelli di **epilessia** acquisita nei roditori per dimostrare, attraverso studi meccanicistici e farmacologici, il contributo della neuroinfiammazione e dello stress ossidativo nell'insorgenza e nella progressione della crisi epilettiche, nei deficit cognitivi e nell'istopatologia associata all'epilessia. Inoltre è stato studiato il ruolo di marker infiammatori e di stress ossidativo come potenziali biomarcatori prognostici e predittivi dell'effetto terapeutico di nuovi farmaci (Terrone et al, *Epilepsy Behav*, 2019; Terrone et al, *Neuropharmacology*, 2019); ii) la definizione del ruolo della neuroinfiammazione nell'insorgenza e nella progressione di **eventi patologici acuti e cronici** (Paldino et al, *Mol Neurobiol*, 2019); iii) la validazione, nell'ambito del progetto Europeo IMI-Pharmacog, di biomarcatori per la **malattia di Alzheimer** al fine di ottimizzare l'efficacia degli studi clinici (Albani et al, *J Alzheimers Dis*, 2019; Marizzoni et al, *J Alzheimers Dis*, 2019a; Marizzoni et al, *J Alzheimers Dis*, 2019b); iv) l'utilizzo di modelli murini di **malattie da prioni** geneticamente modificati per comprendere il ruolo della ciclofillina A nel mediare la neuroinfiammazione associata a queste patologie (Bouybayoune et al, *Neurobiol Dis*, 2019); v) lo studio del meccanismo patogenetico della proteina alfa sinucleina nel **morbo di Parkinson**; vi) l'utilizzo di modelli cellulari e murini di **sindrome di Marinesco-Sjogren**, una rara malattia genetica dell'infanzia, per valutare il potenziale effetto terapeutico dell'inibizione della chinasi PERK; vii) la definizione del ruolo dell'autopropagazione della proteina tau negli effetti neurodegenerativi cronici indotti dal **trauma cranico**; g) lo studio dei **meccanismi neuroinfiammatori** che si manifestano nel **parenchima e nei vasi cerebrali** (Neglia et al, *J Cereb Blood Flow Metab*, 2019; Neglia et al, *Cell Mol Immunol*, 2019; Vegliante et al, *J Clin Med*, 2019; Fumagalli et al, *J Neuroinflammation*, 2019; Perego

et al, Stroke, 2019) a seguito di eventi patologici acuti, che ha permesso l'identificazione di nuovi bersagli farmacologici.

- b. Lo sviluppo di nuovi biomateriali e di nanoparticelle opportunamente funzionalizzate si è dimostrato un approccio efficace nei modelli sperimentali di malattia di Alzheimer e di trauma spinale per facilitare il passaggio dei principi attivi nel sistema nervoso, favorendo nel contempo il loro rilascio controllato.
- c. Definizione del ruolo degli oligomeri solubili di proteine amiloidogeniche nello sviluppo di patologie neurodegenerative.
- d. Disegno e coordinamento di studi clinici di fase II, III e IV. In quest'ambito l'Istituto Mario Negri: i) è promotore/coordinatore di studi indipendenti nazionali ed internazionali sull'appropriatezza di strategie terapeutiche nel campo dell'epilessia; ii) coordina (CREACTIVE) e partecipa attivamente (CENTER TBI, BIO-AX-TBI) a network internazionali nell'ambito di studi clinici che propongono un approccio integrato per migliorare la prevenzione, la gestione clinica e la ricerca nel trauma cranico; iii) coordina lo studio preventivo con doxiciclina in soggetti geneticamente a rischio per lo sviluppo dell'**Insonnia Fatale Familiare**. L'Istituto ha partecipato a uno studio mirato a definire l'età d'insorgenza delle malattie da prioni genetiche in modo da poter disegnare studi clinici preventivi (Minikel et al, Neurology, 2019). Ha inoltre coordinato la parte italiana di uno studio clinico randomizzato di fase III, finanziato dalla Comunità Europea (*A European Multicentre Double-Blind Placebo Controlled trial of Nilvadipine in Mild to Moderate Alzheimer's disease - NILVAD*) mirato a verificare l'efficacia della nivaldipina nel trattamento di pazienti affetti da malattia di Alzheimer di grado lieve e moderato.
- e. Da 18 anni coordina uno studio prospettico di popolazione (*Monzino 80-plus Study*) che valuta la **demenza** e i suoi fattori di rischio (tra cui il rischio associato all'utilizzo di farmaci) in una vasta coorte di ultraottantenni residenti nella provincia di Varese.
- f. Messa a punto di un protocollo per seguire mediante l'utilizzo della micro-CT (Tomografia Computerizzata) l'**atrofia neuromuscolare** in modo longitudinale in piccoli roditori.

ATTIVITA' DI RICERCA NELL'AMBITO DELLE MALATTIE RARE

- a. Seguendo le indicazioni dell'Unione Europea, l'Italia ha stabilito che le malattie rare debbano essere considerate una priorità per le iniziative di sanità pubblica. Questo orientamento è stato confermato nei Piani Sanitari Nazionali a partire dal triennio 1998-2000 e, più recentemente, nell'ambito del primo Piano nazionale per le malattie rare 2013-2016. L'attuale regolamentazione prevede l'identificazione di Presidi dedicati alla diagnosi e alla cura delle malattie rare ed istituisce una Rete nazionale coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Regione Lombardia ha individuato 54 Presidi per le malattie rare esenti [453 malattie rare o gruppi come da DPCM 12/01/2017 che ha ridefinito i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA)] e dal 2001 ha attribuito al nostro Istituto le funzioni di Centro di coordinamento della Rete malattie rare a livello regionale. Rappresentanti dell'Istituto

partecipano ai seguenti gruppi di lavoro: *National Rare Diseases Registry Collaborating Group*, coordinato dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS; Gruppo di Lavoro per l'elaborazione di una proposta di aggiornamento del Piano nazionale malattie rare (istituito con decreto del 20/06/2019 della Direzione generale della Programmazione sanitaria del Ministero della Salute); Coordinamento regionale del sistema screening neonatale esteso, ai sensi della DGR n. 110 del 14.05.2018 (Decreto N. 18318 del 06/12/2018); Rete Italiana Centri di Ascolto & Informazione sulle MALattie raRE - R.I.C.A.Ma.Re., gestita dal Centro Nazionale Malattie Rare dell'ISS.

- b.** A livello internazionale l'impegno del nostro Istituto nel campo delle **malattie rare e dei farmaci orfani** si è mantenuto costante nel tempo. Negli ultimi anni sono stati avviati una serie di incontri (*International Workshops on Orphan Drugs*) per affrontare il problema della sostenibilità delle terapie ad alto costo da parte dei diversi sistemi sanitari europei. È stato dato ampio risalto all'approfondimento delle tematiche relative all'implementazione del regolamento europeo sui farmaci orfani e alle criticità connesse alla inadeguatezza degli attuali sistemi di sorveglianza post-marketing dei farmaci autorizzati con procedura centralizzata. Si è data particolare attenzione allo sviluppo di metodi di ricerca originali per le malattie rare, con l'obiettivo di promuovere una pratica clinica basata sulle evidenze, malgrado l'esiguo numero di pazienti.
- c.** Particolare impulso è stato dato all'organizzazione dei **Registri di patologia**, non solo per raccogliere dati epidemiologici, ma anche per rispondere a quesiti complessi grazie alla disponibilità di dati clinici e campioni biologici. Le prime raccolte di campioni biologici sono state organizzate agli inizi degli anni '90 e hanno rappresentato la base per la costituzione di Biobanche, collegate a Registri di patologia e a studi clinici. Questo approccio ha permesso l'adeguamento agli standard di qualità e di sicurezza nel trattamento dei dati sensibili richiesti dalle normative. Attualmente le diverse Biobanche sono strutturate in un Centro di Risorse Biologiche (CRB) certificato. Le attività dei Registri sono regolarmente censite all'interno delle banche dati di riferimento per le malattie rare riconosciute dalla Comunità Europea (ORPHANET; RD CONNECT).
- d.** La **Sindrome Emolitico Uremica (SEU)** atipica è una malattia rara complessa alla quale l'Istituto Mario Negri ha dedicato grandi sforzi, sia nel campo della ricerca che nella cura dei malati. Nel 1996 si è cominciato ad organizzare un Registro italiano che ha rapidamente acquisito una dimensione internazionale, riuscendo a raccogliere la più ampia casistica a livello mondiale. È stato così possibile identificare un fattore genetico predisponente alla malattia in circa due terzi dei casi di SEU atipica. Sono ora in corso studi di sequenziamento dell'intero esoma per l'identificazione di nuovi geni responsabili di malattia. Grazie agli studi condotti è oggi possibile individuare i pazienti in grado di trarre beneficio dall'utilizzo dei farmaci inibitori del sistema del complemento, ottimizzare il dosaggio e ridurre i costi – estremamente elevati – di tali trattamenti (Galbusera et al, Am J Kidney Dis, 2019) ed indirizzare i pazienti verso l'eventuale trapianto di rene, riducendo considerevolmente i rischi di ricorrenza della malattia. I dati raccolti mediante il Registro hanno più recentemente reso possibile lo studio delle interazioni tra anomalie genetiche e fattori acquisiti nel manifestarsi della malattia (Valoti et al, Front Immunol, 2019).

e. Le **Glomerulonefriti Membranoproliferative (MPGN) e le C3 Glomerulopatie (C3G)** sono nefropatie rare progressive a prognosi sfavorevole. L'attività nel campo delle MPGN/C3G è iniziata nel 2006, grazie all'esperienza conseguita nello studio delle microangiopatie trombotiche. L'Istituto è l'unico centro in Italia che svolge l'intero spettro delle indagini biochimiche e genetiche per lo studio di MPGN/C3G. Rappresenta inoltre un punto di riferimento riconosciuto a livello internazionale per la realizzazione di studi clinici (Ruggenenti et al, Am J Kidney Dis, 2019) e per l'identificazione di nuovi target farmacologici.

Nel biennio i nostri studi hanno posto le basi per una nuova classificazione e per una più accurata previsione della prognosi in termini di progressione verso l'insufficienza renale terminale con necessità di dialisi. La rilevanza e l'originalità dell'approccio sono state sottolineate in un Editoriale a commento del nostro lavoro.

f. La caratterizzazione biochimica e genetica dei pazienti affetti da **microangiopatie trombotiche** è indispensabile per stabilire la prognosi, scegliere il tipo di trattamento più adeguato e definire l'opzione trapiantologica per quelli in dialisi. La sede di Ranica dell'Istituto Mario Negri, in regime di convenzione con il SSN, ha messo a punto il pannello completo delle indagini necessarie e attualmente rappresenta un punto di riferimento anche per altre regioni. È da notare che oltre i due terzi dei pazienti esaminati non è residente in Lombardia. Dal 2015 la possibilità di eseguire indagini genetiche in convenzione con il SSN è stata ampliata ai pazienti affetti da glomerulonefrite membranoproliferativa primaria, rene policistico autosomico dominante e sindrome nefrosica steroide-resistente (deliberazione n°799 del 16/09/2015 del direttore generale della ASL della provincia di Bergamo).

g. La **Nefropatia Membranosa (NM)**, principale causa di sindrome nefrosica nell'adulto, è il risultato della deposizione di immunoglobuline IgG negli spazi subepiteliali dei capillari glomerulari. Per decenni il trattamento di questa malattia rara ha generato accese controversie in ambito nefrologico.

Negli ultimi anni abbiamo messo a punto una cura per la NM che punta ad una maggiore selettività e minore tossicità rispetto alle terapie immunosoppressive tradizionali. In particolare, gli studi condotti hanno permesso di supportare l'impiego di rituximab quale trattamento in grado di indurre remissione della malattia e di disegnare un protocollo finalizzato alla prevenzione delle recidive. Tali risultati sono stati successivamente confermati da studi internazionali (Ruggenenti and Remuzzi, N Engl J Med, 2019). I nostri sforzi sono ora concentrati sul trattamento delle forme resistenti e sullo studio del ruolo svolto dal sistema del complemento nella patogenesi della malattia (Valoti et al, N Engl J Med, 2019).

h. La **malattia renale policistica** (*Autosomal dominant polycystic kidney disease*, ADPKD) è caratterizzata dalla formazione di cisti nel parenchima renale (ed anche epatico) che ne riducono progressivamente la funzione. Le cisti si sviluppano in genere tra i venti e i trent'anni e, nella metà dei pazienti, è necessario ricorrere alla dialisi entro i cinquanta anni di età. I farmaci che potrebbero prevenire la formazione e l'aumento di dimensioni delle cisti sono oggetto di studio. In particolare, il nostro Istituto è stato il primo a proporre la

somatostatina come terapia del rene policistico, farmaco attualmente inserito da AIFA nell'elenco dei prodotti erogabili a carico del SSN per indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata (Legge 648/1996) (Perico et al, PLoS Med, 2019). L'Unità di Medical Imaging si occupa dell'elaborazione delle immagini diagnostiche, sia a livello preclinico che clinico. Le attività di ricerca principali includono la quantificazione del volume renale e delle cisti in studi clinici, e la progettazione e validazione di nuove tecniche di imaging non invasive.

i. Nel biennio la sede di Ranica dell'Istituto ha acquisito i seguenti riconoscimenti:

1. Certificazione UNI EN 9001/2015 per "erogazione di prestazioni sanitarie in regime di day-hospital e ambulatoriali" e per "erogazione di prestazioni di laboratorio generale e specializzato", sia per le attività cliniche che per quelle di ricerca (Certificato n: 27361 del 02/07/2019 settore IAF 38 e 34 rilasciato da Certiquality);

2. Riconoscimento dello SMeL Laboratorio di Immunologia e Genetica come "laboratorio ultra-specialistico" dal Comitato Regionale per i Servizi di Medicina di Laboratorio di Regione Lombardia.

ATTIVITA' DI RICERCA NELL'AMBITO DELLE MALATTIE ONCOLOGICHE

a. Un ambito di eccellenza dell'istituto sono le ricerche sperimentali sull'**adenocarcinoma ovarico**, un tumore raro altamente aggressivo e resistente alle terapie. Gli studi preclinici hanno un'impronta tipicamente traslazionale e riguardano sia la comprensione delle caratteristiche biologiche di aggressività del tumore che lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici. L'Istituto mantiene una biobanca di campioni biologici di pazienti con adenocarcinoma ovarico. Alcuni studi hanno lo scopo di integrare le informazioni molecolari (disponibili grazie alle tecnologie -omiche), con i parametri clinici per identificare determinanti molecolari con valore prognostico e diagnostico, al fine di migliorare la terapia per i pazienti. Gli studi clinici sono volti a valutare la sicurezza e l'efficacia di nuove strategie con meccanismo d'azione innovativo. L'Istituto è promotore del gruppo cooperativo Mario Negri Gynecologic Oncology Group (MaNGO), che coordina vari centri ospedalieri per alcuni trial clinici sull'adenocarcinoma ovarico e altri tumori ginecologici. I risultati degli studi sull'adenocarcinoma ovarico sono stati pubblicati su riviste scientifiche a diffusione internazionale (Colombo et al, Br J Cancer, 2019; Calura et al, Cells, 2019; Ballabio et al, Int J Cancer, 2019; Damia e Broggin, Cancers, 2019; Ricci et al, Ther Adv Med Oncol, 2019).

b. Una serie di studi effettuati presso l'Istituto ha portato allo sviluppo del farmaco antitumorale trabectedina, derivato da un composto di origine marina. Oggi il farmaco viene utilizzato in clinica contro l'**adenocarcinoma ovarico e alcuni sarcomi**. Le ricerche sono ora volte all'identificazione del meccanismo d'azione di trabectedina e allo sviluppo di strategie di combinazione con altri farmaci per migliorarne l'efficacia. In particolare, per i liposarcomi, gli studi preclinici hanno permesso di sviluppare nuovi modelli in vivo utili per testare nuove strategie terapeutiche. Per gli studi clinici l'Istituto Mario Negri collabora con la Fondazione

IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori e con l'*Italian Sarcoma Group* (rete dei principali centri clinici italiani per il trattamento dei sarcomi). I risultati delle ricerche dell'Istituto su trabectedina e sarcomi sono stati pubblicati su riviste scientifiche a diffusione internazionale (Frapolli et al, Clin Cancer Res, 2019; Bello et al, Br J Cancer, 2019).

- c. Le ricerche dell'Istituto Mario Negri sui tumori rari sono sempre focalizzate all'integrazione degli aspetti farmacodinamici con quelli farmacocinetici degli antitumorali, un aspetto che viene spesso trascurato negli studi sperimentali. L'efficacia nell'inibire la **crescita tumorale** viene considerata non solo in relazione alla dose ma anche alla concentrazione nel sangue e nei tessuti del farmaco. Questo è un aspetto importante per programmare meglio la terapia in clinica. A questo scopo, vengono effettuati esperimenti in vivo di attività antitumorale e di valutazione della distribuzione del farmaco (sia nell'intero organismo tramite tecniche analitiche quantitative sia nello stesso tumore tramite metodiche di imaging). Gli studi in vitro permettono di comprendere i meccanismi molecolari alla base dell'efficacia antitumorale che si riscontra in vivo con i modelli sperimentali appropriati. Gli studi clinici in molti casi sono associati al "monitoraggio terapeutico" per comprendere le cause della diversa risposta farmacologica tra i pazienti e per promuovere interventi terapeutici mirati. Gli studi che abbiamo condotto hanno permesso di pubblicare i nostri risultati in numerose riviste scientifiche (Rizzari et al, Haematologica, 2019).
- d. L'eterogeneità dei **tessuti tumorali e della distribuzione del farmaco** rappresenta una delle cause che limitano l'efficacia dei trattamenti chemioterapici. L'Istituto Mario Negri si è focalizzato sullo studio quantitativo della distribuzione bi- e tri-dimensionale dei farmaci nel mesotelioma, tumore raro la cui causa principale è l'esposizione ambientale a fibre minerali come l'amianto. Abbiamo messo a punto tecniche di imaging basate sulla spettrometria di massa (Mass Spectrometry Imaging, MSI) e tecniche ad elevata sensibilità e specificità, grazie alla nuova strumentazione Orbitrap. Queste metodiche permettono di studiare in modelli di xenotrapianti l'efficacia di trattamenti che potrebbero migliorare la distribuzione del farmaco nei tessuti.

ATTIVITA' DI RICERCA NELL'AMBITO DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

- a. Effetto neuroprotettivo dell'argon nell'**arresto cardiaco**. Recentemente si è dimostrato che i gas nobili possiedono un'attività cardio- e neuro-protettiva dopo eventi ischemici. Abbiamo riportato in precedenza gli effetti neuroprotettivi nel maiale della ventilazione dopo arresto cardiaco di media durata con una miscela di argon al 70% in ossigeno. Studi successivi sono stati svolti con lo scopo di confermare tale effetto benefico dell'argon su un modello più grave di arresto cardiaco e sono ora in fase di pubblicazione. Ventiquattro maiali sono stati preparati chirurgicamente per essere sottoposti ad un infarto del miocardio e ad arresto cardiaco della durata di 12 minuti, seguiti da rianimazione cardiopolmonare e ventilazione con una miscela sperimentale di argon/ossigeno o controllo con azoto/ossigeno. Lo studio ha confermato anche su questo modello grave di arresto cardiaco che la ventilazione con argon migliora significativamente la sopravvivenza con un buon recupero neurologico, valutato tramite tre differenti test neurologici standardizzati per

il maiale. Il buon recupero neurologico è stato anche supportato da minori livelli circolanti di enolasi neuronale specifica, un biomarcatore di danno cerebrale, e da un minore danno tissutale come osservato dalle analisi istopatologiche. Successivamente abbiamo condotto nuovi studi per testare differenti concentrazioni di argon, ad esempio 50% rispetto al 70%, e differenti tempistiche di inizio della somministrazione. Abbiamo dimostrato che la protezione cerebrale è maggiore a dosi crescenti di argon, mentre è indipendente dall'inizio trattamento. Infine, è stato testato sul grosso animale un nuovo ventilatore clinico per la somministrazione di argon all'uomo e si è preparato il protocollo clinico per il primo trial di fase I ed il trial è ad oggi in fase di autorizzazione da parte di AIFA.

ATTIVITA' DI RICERCA NELL'AMBITO MALATTIE AMBIENTALI

- a. Studi di **predizione della tossicità degli inquinanti** mediante metodologie in silico. Questa linea di ricerca ha permesso di ottenere dei riconoscimenti e ha favorito la partecipazione a progetti e reti a livello internazionale. Nel biennio 2018-2019 sono stati sviluppati diversi modelli in silico per predire la tossicità di sostanze chimiche e nanoparticelle consentendo, attraverso i software presenti sul sito VEGA (www.vegahub.eu), la loro introduzione nelle procedure adottate da organismi internazionali e nazionali, quali l'Agencia Europea per le Sostanze Chimiche (ECHA), l'Agencia Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), il Governo Tedesco e l'Associazione Europea delle Industrie Chimiche (CEFIC - piattaforma AMBIT)). Le applicazioni hanno riguardato anche l'impatto sulla salute in relazione alla presenza di contaminanti emergenti nei fiumi e la genotossicità di nanomateriali.
- b. Valutazione degli **effetti di pesticidi neonicotinoidi sullo sviluppo del sistema nervoso centrale**. Questi inquinanti sono presenti in modo ubiquitario nell'ambiente e negli alimenti e mostrano proprietà neurotossiche in modelli animali e colture cellulari di topo e uomo.
- c. Analisi dei residui metabolici nei reflui urbani per stimare l'**esposizione della popolazione a xenobiotici ambientali** e valutare i rischi per la salute umana. Questa metodologia rappresenta un punto di eccellenza dell'Istituto. Inizialmente sviluppata per stimare il consumo di droghe d'abuso, è stata poi proposta come metodo complementare agli studi di biomonitoraggio per valutare l'esposizione umana a contaminanti ambientali e alimentari, potenziali cause di patologie nei soggetti esposti. Un primo esempio è dato dallo sviluppo di un metodo per la stima dell'esposizione della popolazione ai pesticidi, presenti negli alimenti vegetali, a livello europeo ed internazionale. Il monitoraggio di contaminanti chimici nelle acque potabili ha poi permesso di valutare eventuali rischi per la salute umana legati a cause di origine ambientale.
- d. Studi sulla diffusione in Italia e in Europa dell'esposizione al **fumo passivo**, agli aerosol della sigaretta elettronica e ai nuovi prodotti a tabacco riscaldato (quali IQOS). Nello specifico: i) partecipazione al progetto Horizon 2020 TackSHS per valutare l'esposizione al fumo passivo e al vapore passivo delle sigarette elettroniche in Europa; ii) conduzione di

uno studio longitudinale sulla sigaretta elettronica in collaborazione con i centri antifumo italiani afferenti ad AIPO; iii) partecipazione al progetto collaborativo europeo Joint Action on Tobacco Control volto a garantire la qualità dei controlli degli ingredienti e delle emissioni dei prodotti di tabacco e delle sigarette elettroniche.

ATTIVITA' DI RICERCA NELL'AMBITO MALATTIE RENALI

- f. Da più di trent'anni l'Istituto Mario Negri si dedica allo studio delle cause e delle possibili nuove strategie farmacologiche per prevenire o per rallentare la progressione della **nefropatia diabetica** verso l'insufficienza renale terminale. Tra le complicanze del diabete, la nefropatia ha un impatto devastante sulla qualità di vita del paziente e la sua sopravvivenza. Si è ancora alla ricerca di terapie renoprotettive che siano efficaci per tutti i pazienti diabetici, e gli studi preclinici possono essere estremamente utili per identificare e caratterizzare farmaci innovativi. In questa direzione si sono sviluppate recentemente alcune ricerche sperimentali innovative che hanno evidenziato, nella nefropatia diabetica, il ruolo della sirtuina 3 (Sirt3), il principale enzima deacetilasi mitocondriale che regola la produzione e la detossificazione delle specie cellulari reattive dell'ossigeno (ROS) e il metabolismo energetico. In un modello murino che mima fedelmente le caratteristiche cliniche e istopatologiche della nefropatia diabetica di tipo 2 nell'uomo, abbiamo documentato che il trattamento con un attivatore farmacologico di Sirt3, ne aumenta l'espressione a livello renale, con conseguente effetto renoprotettivo sulla struttura e funzione dell'organo (Cassis et al, Expert Opin Ther Targets, 2019). Inoltre, tra i risultati più rilevanti va considerata la prima dimostrazione nel modello sperimentale che un antagonista recettoriale per la frazione C3a del complemento riduce l'eccessiva escrezione urinaria di albumina, limitando il danno ai podociti attraverso il mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale dei mitocondri.
- g. L'Istituto Mario Negri ha partecipato al progetto collaborativo europeo SUMMIT, un progetto IMI focalizzato ad identificare e caratterizzare markers di **complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia) e macrovascolari (malattie cardiovascolari)** che permettano di facilitare e rendere più efficienti i trial clinici di farmaci innovativi diretti a prevenire e/o trattare le complicanze vascolari del diabete. In particolare lo studio relativo ai marker genetici di nefropatia diabetica ha permesso di identificare un nuovo locus, GABRR1, per il fenotipo microalbuminuria.
- h. Circa un terzo dei **pazienti con diabete di tipo 2** continua a sviluppare complicanze microvascolari e macrovascolari, nonostante il controllo metabolico e della pressione arteriosa ottimali, e il trattamento precoce con inibitori del sistema renina-angiotensina. Attraverso lo screening genetico in più di 1100 pazienti con diabete di tipo 2 e normoalbuminuria (Studio BENEDICT) seguiti presso il centro di Ricerche Cliniche dell'Istituto, si è dimostrato per la prima volta che il polimorfismo p.Glu936Asp del gene che codifica per il fattore H del complemento permette di identificare i soggetti che non traggono beneficio dalla terapia con ACE inibitori. Oltre ad evitare costi superflui per il Sistema

Sanitario Nazionale, questo approccio evita al paziente diabetico l'esposizione a effetti collaterali, a volte seri, di questi farmaci (Valoti et al, Front Genet, 2019).

- i. La letteratura scientifica non è concorde sulla sicurezza ed efficacia renoprotettiva addizionale del trattamento combinato con ACE inibitori e sartani in **pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia**. Il nostro studio multicentrico, internazionale VALID in pazienti diabetici con nefropatia conclamata ha dimostrato che un sartano è in grado di rallentare la progressione della malattia renale e l'entrata in dialisi in modo più efficace di un ACE inibitore o della combinazione a dosi dimezzate. La combinazione dei due farmaci mantiene, tuttavia, un profilo di sicurezza e tollerabilità accettabile (Ruggenenti et al, Diabetes Obes Metab, 2019).
- l. L'Istituto partecipa a diversi trial clinici collaborativi internazionali che valutano l'efficacia degli inibitori del recettore dell'aldosterone nel limitare la progressione della **nefropatia diabetica** e ridurre le complicanze cardiovascolari fatali e non fatali. L'obiettivo generale è di ottimizzare il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone ottenuto finora con la terapia convenzionale con gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o i sartani. In particolare, PRIORITY, un progetto europeo FP7 (n° 279277) ha tra i suoi *workpackages* il trial clinico con l'antagonista recettoriale dell'aldosterone, spironolactone, i cui risultati saranno disponibili a breve. Sono ancora in corso i trial internazionali FIDELIO e FIGARO che vedono la partecipazione di numerosi centri clinici di varie aree del mondo, in cui si valuta l'efficacia renoprotettiva e cardioprotettiva di finerenone, un altro antagonista recettoriale dell'aldosterone, in aggiunta alla terapia standard con ACE inibitori o sartano, in pazienti diabetici di tipo 2 micro- e macro-albuminurici.
- m. Si stima che l'8-10% della popolazione mondiale, sia in paesi industrializzati che nei paesi emergenti, sia affetto da **malattie renali croniche**, e ogni anno più di 1.2 milioni di persone muoia prematuramente a causa di queste malattie e le loro complicanze. In Italia la prevalenza della malattia renale cronica è del 6.3% (circa 3.5 milioni di nefropatici), con costi ingenti per il Servizio Sanitario Nazionale e per la società di tipo diretto e indiretto. Il nostro gruppo ha avviato recentemente programmi di ricerca sviluppati a partire dall'idea innovativa che sia possibile prevenire le malattie renali croniche dell'adulto già nella vita intrauterina durante la quale viene determinato il numero definitivo di nefroni, le unità funzionali del rene. Risultati preliminari in un modello sperimentale indicano il ruolo centrale della proteina mitocondriale sirtuina 3 nel promuovere il normale sviluppo dei nefroni, il cui difetto si associa a basso peso alla nascita e rischio elevato di danno renale acuto e/o cronico. L'Istituto ha inoltre disegnato e coordinato studi clinici con nuovi regimi terapeutici per ottimizzare la renoprotezione in pazienti con malattie croniche proteinuriche, tra cui il trial ANSWER (Ruggiero et al, Am J Kidney Dis, 2019).
- n. L'introduzione della triplice terapia immunosoppressiva nel **trapianto di rene** ha notevolmente ridotto l'incidenza del rigetto cellulare acuto, a fronte di effetti tossici sistemici o locali a volte severi. Ridurre la terapia immunosoppressiva a lungo termine, preservando la funzione dell'organo trapiantato è uno degli obiettivi della medicina del trapianto. Il trial multicentrico ATHENA, disegnato e coordinato dall'Istituto, ha dimostrato che è possibile eliminare la terapia steroidea nel primo periodo post-trapianto, ridurre a basse dosi con

successo il trattamento con ciclosporina, e minimizzare la restante terapia con micofenolato mofetile (MMF) o azatioprina (AZA). MMF e AZA hanno lo stesso profilo rischio/beneficio, suggerendo di considerare AZA il farmaco di scelta, visto il suo basso costo rispetto a quello di MMF.

- o. L'Istituto ha sviluppato competenze nella caratterizzazione di terapie cellulari innovative per riparare il tessuto renale danneggiato dalla **malattia renale cronica**. Ciò si è realizzato attraverso progetti sperimentali e clinici, alcuni nell'ambito di collaborazioni europee. In particolare, in STELLAR, un progetto europeo FP7 (n° 305436), il nostro gruppo ha dimostrato in due modelli sperimentali di malattia renale cronica l'efficacia renoprotettiva di cellule mesenchimali stromali attraverso un processo rigenerativo del tessuto renale (Rota et al, Int J Mol Sci, 2019). Nel progetto ERC RESET (n° 268632), abbiamo documentato la possibilità di rigenerare il tessuto renale e di vascolarizzare l'organo attraverso l'ingegneria tissutale utilizzando su scaffold linee cellulari di derivazione renale o cellule endoteliali derivate da cellule staminali pluripotenti indotte umane (iPSC) (Ciampi et al, Sci Rep, 2019). Infine, NEPHSTROM è un progetto Horizon 2020 (n° 634086) in cui l'Istituto ha disegnato e sta coordinando un trial clinico di fase 1b/2a in cui verificare la sicurezza e tollerabilità, e secondariamente l'efficacia della terapia con cellule mesenchimali stromali in pazienti con diabete di tipo 2 e nefropatia progressiva. Si tratta di un progetto di collaborazione tra il nostro Centro Clinico e centri in Irlanda e Regno Unito.
- p. Indurre tolleranza immunologica nel **trapianto d'organo** eliminando la necessità della terapia immunosoppressiva farmacologica sistemica, è da tempo oggetto di interesse della ricerca sperimentale e clinica. Il nostro gruppo, sostenuto dalla ricerca in modelli sperimentali di trapianto di rene o cuore (Casiraghi et al, Transplantation, 2019), ha disegnato e attivato piccoli trial clinici di fase 1b/2a con cellule mesenchimali stromali (MSC) da midollo osseo in pazienti con trapianto di rene da donatore vivente o deceduto. In particolare, si è dimostrato che la terapia con MSC autologhe è sicura, e in alcuni pazienti promuove lo sviluppo di un ambiente pro-tollerogenico. Inoltre, per la prima volta, un paziente che aveva ricevuto le MSC autologhe prima del trapianto di rene da donatore vivente, e successivamente aveva sviluppato un ambiente protollerogenico, da due anni non è più in terapia con farmaci anti-rigetto e ha una funzione renale perfetta (Casiraghi et al, Stem Cells Translat Med, 2019).

SELEZIONE PUBBLICAZIONI SCIENTIFICHE

Fossati G, Pozzi D, Canzi A, Mirabella F, Valentino S, Morini R, Ghirardini E, Filipello F, Moretti M, Gotti C, Annis D S, Mosher D F, Garlanda C, Bottazzi B, Taraboletti G, Mantovani A, Matteoli M, Menna E

Pentraxin 3 regulates synaptic function by inducing AMPA receptor clustering via ECM remodeling and β 1-integrin

EMBO J 2019; 38: e99529 IF: 11.227 (Pubblicato)

Fossati G, Pozzi D, Canzi A, Mirabella F, Valentino S, Morini R, Ghirardini E, Filipello F, Moretti M, Gotti C, Annis D S, Mosher D F, Garlanda C, Bottazzi B, Taraboletti G, Mantovani A, Matteoli M, Menna E

Pentraxin 3 regulates synaptic function by inducing AMPA receptor clustering via ECM remodeling and β 1-integrin

EMBO J 2019; 38:e99529 IF: 11.227 (Pubblicato)

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, GISSI-Heart Failure (GISSI-HF), GISSI-Prevenzione, Franzosi M G

Efficacy and safety of statin therapy in older people: meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials

Lancet 2019; 393:407-415 IF: 59.102 (Pubblicato)

La Vitola P, Beeg M, Balducci C, Santamaria G, Restelli E, Colombo L, Caldinelli L, Pollegioni L, Gobbi M, Chiesa R, Forloni G

Cellular prion protein neither binds to alpha-synuclein oligomers nor mediates their detrimental effects

Brain 2019; 142:249-254 IF: 11.814 (Pubblicato)

Caiola E, Iezzi A, Tomanelli M, Bonaldi E, Scagliotti A, Colombo M, Guffanti F, Micotti E, Garassino M C, Minoli L, Scanziani E, Brogini M, Marabese M

LKB1 deficiency renders non-small-cell lung cancer cells sensitive to ERK inhibitors

J Thorac Oncol 2019; E-pub: IF: 12.46 (Pubblicato)

Violatto M B, Casarin E, Talamini L, Russo L, Baldan S, Tondello C, Messmer M, Hintermann E, Rossi Alessandro, Passoni A, Bagnati R, Biffi S, Toffanin C, Gimondi S, Fumagalli S, De Simoni M G, Barisani D, Salmona M, Christen U, Invernizzi P, Bigini P, Morpurgo M

Dexamethasone conjugation to biodegradable Avidin-Nucleic-Acid-Nano-Assemblies promotes selective liver targeting and improves therapeutic efficacy in an autoimmune hepatitis murine model

ACS Nano 2019; 13:4410-4423 IF: 13.903 (Pubblicato)

<p>Beghi E, Giussani G</p> <p>Treatment of epilepsy in light of the most recent advances</p> <p>Lancet Neurol 2019; 18:7-8 IF: 28.755 (Pubblicato)</p>
<p>Di Cosimo S, Torri V, Porcu L</p> <p>RE: Presence of circulating tumor cells in high-risk early breast cancer during follow up and prognosis</p> <p>J Natl Cancer Inst 2019; 111:1232-1233 IF: 10.211 (Pubblicato)</p>
<p>Jimenez-Pascual A, Hale J S, Kordowski A, Pugh J, Silver D J, Bayik D, Roversi G, Alban T, Rao S, Chen R, McIntyre T M, Colombo G, Taraboletti G, Holmberg K O, Forsberg-Nilsson K, Lathia J D, Siebzehnrubl F A</p> <p>ADAMDEC1 maintains a growth factor signaling loop in cancer stem cells</p> <p>Cancer Discov 2019; 9:1574-1589 IF: 26.37 (Pubblicato)</p>
<p>Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jimenez A, de Vries A, Torres A, Gaspari F, Remuzzi G</p> <p>Estimated GFR: time for a critical appraisal</p> <p>Nat Rev Nephrol 2019; 15:177-190 IF: 19.684 (Pubblicato)</p>
<p>Swarup V, Hinz F I, Rexach J E, Noguchi K, Toyoshiba H, Oda A, Hirai K, Sarkar A, Seyfried N T, Cheng C, Haggarty S J, International Frontotemporal Dementia Genomics Consortium , Grossman M, Van Deerlin V M, Trojanowski J Q, Lah J J, Levey A I, Kondou S, Geschwind D H, Albani D, Forloni G</p> <p>Identification of evolutionarily conserved gene networks mediating neurodegenerative dementia</p> <p>Nat Med 2019; 25:152-164 IF: 30.641 (Pubblicato)</p>
<p>Andreini D, Magnoni M, Conte E, Masson S, Mushtaq S, Berti S, Canestrari M, Casolo G, Gabrielli D, Latini R, Marraccini P, Moccetti T, Modena M G, Pontone G, Gorini M, Maggioni A P, Maseri A, CAPIRE Study Group</p> <p>Coronary plaque features on CTA can identify patients at increased risk of cardiovascular events</p> <p>JACC Cardiovasc Imaging 2019; E-pub: IF: 10.975 (Pubblicato)</p>
<p>Andreini D, Magnoni M, Conte E, Masson S, Mushtaq S, Berti S, Canestrari M, Casolo G, Gabrielli D, Latini R, Marraccini P, Moccetti T, Modena M G, Pontone G, Gorini M, Maggioni A P, Maseri A, CAPIRE Study Group</p> <p>Coronary plaque features on CTA can identify patients at increased risk of cardiovascular events</p> <p>JACC Cardiovasc Imaging 2019; E-pub: IF: 10.975 (Pubblicato)</p>
<p>Smith R J, Appel G B, Blom A M, Cook H T , D'Agati V, Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Jozsi M, Kavanagh D, Lambris J D, Noris M, Pickering M C, Remuzzi G, de Cordoba S, Sethi S, Van der Vlag J, Zipfel P F, Nester C M</p> <p>C3 glomerulopathy - understanding a rare complement-driven renal disease</p> <p>Nat Rev Nephrol 2019; 15:129-143 IF: 19.684 (Pubblicato)</p>

GBD 2016 Stroke Collaborators, Bikbov B, Perico N, Cortinovis M, Remuzzi G

Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016

Lancet Neurol 2019; 18:439-458 IF: 28.755 (Pubblicato)

Perico N, Ruggenenti P, Perna A, Caroli A, Trillini M, Sironi S, Pisani A, Riccio E, Imbriaco M, Dugo M, Morana G, Granata A, Figuera M, Gaspari F, Carrara F, Rubis N, Villa A, Gamba S, Prandini S, Cortinovis M, Remuzzi A, Remuzzi G, ALADIN 2 Study Group

Octreotide-LAR in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN 2): A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial

PLoS Med 2019; 16:e1002777 IF: 11.675 (Pubblicato)

GBD 2016 Neurology Collaborators, Beghi E, Giussani G

Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016

Lancet Neurol 2019; 18:459-480 IF: 28.755 (Pubblicato)

Remuzzi G, Ricciardi W

Why and how did Leonardo happen: the Renaissance context

Lancet 2019; 393:1396-1397 IF: 59.102 (Pubblicato)

Luzzatto L, Costa E, Schieppati A, Remuzzi G

Orphan drugs. Authors' reply

Lancet 2019; 393:1595-1596 IF: 59.102 (Pubblicato)

Bonati M, Clavenna A

Pertussis immunisation in newborn babies

Lancet Infect Dis 2019; 19:577 IF: 27.516 (Pubblicato)

Stahl E A, Breen G, Forstner A J, McQuillin A, Ripke S, Trubetskoy V, Mattheisen M, Wang Y, Coleman J R I, Gaspar H A, De Leeuw C A, Steinberg S, Whitehead Pavlides J M, Trzaskowski M, Byrne E M, Pers T H, Holmans P A, Richards A L, Abbott L, Agerbo E, Akil H, Albani D, et al, Bipolar Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium

Genome-wide association study identifies 30 loci associated with bipolar disorder

Nat Genet 2019; 51:793-803 IF: 25.455 (Pubblicato)

Gattinoni L, Vasques F, Camporota L, Meessen J, Romitti F, Pasticci I, Duscio E, Vassalli F, Forni L G, Payen D, Cressoni M, Zanella A, Latini R, Quintel M, Marini J J

Understanding lactatemia in human sepsis. Potential impact for early management

Am J Respir Crit Care Med 2019; 200:582-589 IF: 16.494 (Pubblicato)

<p>Ruggenenti P, Remuzzi G</p> <p>A first step toward a new approach to treating membranous nephropathy</p> <p>N Engl J Med 2019; 381:86-88 IF: 70.67 (Pubblicato)</p>
<p>Porrini E, Ruggenenti P, Luis-Lima S, Carrara F, Jimenez A, De Vries A P J, Torres A, Gaspari F, Remuzzi G</p> <p>Reply to 'Strengths and limitations of estimated and measured GFR'</p> <p>Nat Rev Nephrol 2019; 15:785-786 IF: 19.684 (Pubblicato)</p>
<p>Valoti Elisabetta, Noris M, Remuzzi G</p> <p>More about factor H autoantibodies in membranous nephropathy</p> <p>N Engl J Med 2019; 381:1590-1592 IF: 70.67 (Pubblicato)</p>
<p>Vezzani A, Balosso S, Ravizza T</p> <p>Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarkers in epilepsy</p> <p>Nat Rev Neurol 2019; 15:459-472 IF: 21.155 (Pubblicato)</p>
<p>Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Bosetti C, Gallus S</p> <p>Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017. A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study</p> <p>JAMA Oncol 2019; E-pub: IF: 22.416 (Pubblicato)</p>
<p>Burstein R, et al, Gallus S, Beghi E</p> <p>Mapping 123 million neonatal, infant and child deaths between 2000 and 2017</p> <p>Nature 2019; 574:353-358 IF: 43.07 (Pubblicato)</p>

ATTIVITA' FORMATIVE 2019

NOME CORSO & DURATA	OBIETTIVI	STUDENTI FORMATI E REQUISITI RICHIESTI
<p>Specialista in Ricerca Biomedica</p> <p>3 anni</p>	<p>Il programma del corso si basa sul concetto di "training on the job", che non contempla una specifica attività didattica, ma una stretta interazione fra la preparazione culturale già acquisita all'università e l'esperienza pratica acquisibile in Istituto. Ciascun studente è inserito in un gruppo di ricerca ed è attivamente coinvolto nei progetti in corso, potendo così partecipare alla pianificazione, esecuzione e valutazione critica degli esperimenti. Inoltre, gli studenti partecipano a frequenti corsi e seminari.</p>	<p>3</p> <p>Soggetti in possesso di laurea (triennale o quinquennale) in discipline scientifiche (o titolo straniero ritenuto equipollente) e di effettiva conoscenza della lingua Inglese (parlata e scritta), come indicato nei bandi di concorso.</p>
<p>Scuola Avanzata in Farmacologia Avanzata (SAFA)</p> <p>2 anni</p>	<p>La SAFA ha come obiettivo la formazione di ricercatori nel campo della farmacologia. Come per le altre offerte didattiche dell'Istituto, anche il percorso della SAFA prevede una stretta interazione fra una preparazione culturale avanzata ed esperienza pratica di ricerca sperimentale o clinica. Ciascun allievo è inserito in un gruppo di ricerca ed è attivamente coinvolto nei progetti in corso, avendo così l'opportunità di partecipare alla pianificazione, esecuzione e valutazione critica degli esperimenti. Al termine del biennio, l'allievo è in grado di pianificare e condurre in modo autonomo la propria attività di ricerca, anche utilizzando metodiche innovative. Durante il corso, l'allievo ha l'opportunità di partecipare alla stesura di articoli</p>	<p>3</p> <p>E' rivolta principalmente, anche se non esclusivamente, a soggetti che hanno già partecipato ad altri corsi di formazione interni all'Istituto. Nel caso di apertura a candidati esterni, l'ammissione è regolata da un bando di concorso.</p>

	in inglese da sottoporre a riviste scientifiche internazionali ed alla preparazione di proposte di ricerca per organizzazioni pubbliche e private (sia nazionali che internazionali).	
Corso di Perfezionamento in Scienze Farmacologiche (Dottorato di Ricerca) 3 anni	L'obiettivo del corso è di formare ricercatori che alla fine del percorso possano avere raggiunto un'indipendenza nel progettare e condurre i progetti di ricerca. Il percorso formativo è caratterizzato da uno stretto rapporto fra la preparazione culturale avanzata e l'esperienza pratica di ricerca sperimentale (o clinica), cui è dato il maggior risalto. Ciascun allievo è inserito in un gruppo di ricerca ed è attivamente coinvolto nei progetti in corso partecipando all'effettuazione degli studi, alla loro pianificazione e alla valutazione critica dei risultati. L'allievo ha la possibilità di utilizzare tutta la tecnologia e la strumentazione più moderna nel campo della biomedicina, acquisendo così un'approfondita conoscenza delle metodiche. Durante i seminari di Istituto e di Dipartimento, l'allievo viene a contatto con temi che normalmente esulano dal suo campo di interesse specifico dando la possibilità di ampliare il proprio bagaglio culturale. Infine i corsi monografici hanno lo scopo di fornire all'allievo un aggiornamento su tematiche specifiche. L'ambiente multidisciplinare dell'Istituto permette infine all'allievo di essere a contatto con tematiche e gruppi di ricerca molto eterogenei, confrontandosi con problemi che spaziano dalla biologia molecolare alla sperimentazione clinica e alla epidemiologia. Durante il corso l'allievo partecipa alla redazione	6 Soggetti che sono in possesso di diploma di laurea secondo la legge 341/90 o di laurea specialistica/magistrale secondo i D.D.M.M. 509/99 e 270/04 o di titolo straniero ritenuto equipollente, in discipline scientifiche.

	di articoli in inglese su riviste scientifiche internazionali e alla preparazione di proposte di ricerca per le organizzazioni pubbliche e private, italiane e internazionali.	
Corso PhD 4 anni	Il corso, della durata media di quattro anni, è destinato a laureati con esperienza di ricerca, buona conoscenza della lingua inglese e attitudine al lavoro di gruppo. Gli studenti svolgono la loro attività di specializzazione prevalentemente in un laboratorio dell'Istituto e sono progressivamente inseriti nei programmi di ricerca in corso. Essi sono tenuti a frequentare lezioni, seminari, corsi e convegni e ad utilizzare la biblioteca interna. L'Istituto fornisce a tutti l'accesso alle basi di dati di biomedicina e alle principali riviste scientifiche. Dopo l'ottenimento del titolo, per molti allievi si apre l'opportunità di trascorrere uno o più anni in laboratori all'estero.	1 Soggetti che sono in possesso di diploma di laurea secondo la legge 341/90 o di laurea specialistica/magistrale secondo i D.D.M.M. 509/99 e 270/04 o di titolo straniero ritenuto equipollente, in discipline scientifiche.
Corsi ECM 1 anno	Il corso consente al personale sanitario l'ottenimento di crediti formativi sia con corsi di formazione residenziali (massimo 30 persone), sia con progetti di ricerca sul campo, sia con eventi congressuali.	3186 (per progetti sul campo) 53 (per congressi e corsi) Personale sanitario, medico e non medico, dipendente o libero professionista operante nella Sanità, sia privata che pubblica (medici chirurghi, infermieri, tecnici sanitari di laboratorio biomedico, psicologi, farmacisti, educatori professionali, terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, chimici, biologi, tecnici sanitari di radiologia medica)
Corso per Clinical Monitor 23 mesi	Il programma del corso è strutturato su diversi livelli: lezioni teoriche, attività di monitoraggio in affiancamento ad un Clinical Monitor certificato, attività di monitoraggio autonomo, attività di	3 Soggetti in possesso di laurea (triennale o quinquennale) in discipline scientifiche (o titolo straniero ritenuto equipollente) e di effettiva conoscenza

	ricerca di gruppo, seminari di Istituto o di Dipartimento, riunioni di laboratorio e corsi monografici. Ciascuno studente è inserito in un gruppo di ricerca ed è attivamente coinvolto nei progetti in corso, potendo così partecipare alla pianificazione, esecuzione e valutazione critica delle attività svolte.	della lingua inglese (parlata e scritta), come indicato nei bandi di concorso.
Advanced school in computational chemistry addressing benefits and risks in life sciences through computational methods 3 anni	Il corso non prevede una specifica attività didattica, ma una stretta interazione fra la preparazione culturale (acquisita all'università) e l'esperienza pratica (acquisibile in Istituto). Lo studente è inserito in un laboratorio ed è coinvolto (sotto la guida di un docente) nei progetti di ricerca in corso, partecipando attivamente alla pianificazione, esecuzione ed analisi degli esperimenti.	5 Il corso è rivolto a laureati (laurea triennale o quinquennale) in discipline scientifiche (o titolo assimilabile) e di effettiva conoscenza della lingua Inglese (parlata e scritta).
Scientific writing academy 1 settimana	Il corso fornisce agli studenti la capacità di scrivere un articolo scientifico basato su risultati sperimentali. Il corso guida gli studenti ad un processo di analisi critica, risolvendo problemi pratici e affrontando scenari comuni di esperienza di ricerca scientifica. Fornisce gli strumenti necessari per la pubblicazione di articoli in riviste internazionali di alto impatto scientifico, la comprensione delle procedure previste dal processo di peer-review e nozioni per la stesura di domande di partecipazione a bandi competitivi.	12 Il corso è rivolto a ricercatori coinvolti nella ricerca di base e ricercatori clinici nel campo della nefrologia. È necessaria una buona conoscenza della lingua inglese.
Corso per Summer Student 7 settimane	L'offerta didattica consiste nella partecipazione a progetti di ricerca sperimentale. Gli studenti durante il corso hanno l'opportunità di essere inseriti in un laboratorio, utilizzando gli strumenti utilizzati comunemente nella ricerca sperimentale preclinica ed apprendendo i	16 Il corso è rivolto a giovani interessati alla biomedicina che hanno terminato il quarto anno della scuola media superiore,

	metodi di elaborazione dei dati ottenuti e delle informazioni presenti nella letteratura scientifica. Le principali tematiche affrontate sono: Ambiente e Salute, Biochimica e Farmacologia Molecolare, Neuroscienze, Oncologia, Ricerca Cardiovascolare.	
Alternanza Scuola Lavoro 2 settimane	Il corso offre agli studenti la possibilità di vivere l'esperienza del laboratorio osservando l'attività di ricerca quotidiana svolta dai ricercatori e di accedere ad una biblioteca ben aggiornata. Le principali tematiche affrontate sono: Bioingegneria, Medicina Molecolare, Medicina Renale, e Malattie Rare.	11 Il corso è rivolto a giovani interessati alla biomedicina che hanno terminato il quarto anno della scuola media superiore.