

## DIPARTIMENTO DI TECNOLOGIE DIAGNOSTICHE AVANZATE

Direttore: Dott. Mauro Truini

### ANATOMIA E CITOISTOLOGIA PATOLOGICA

*struttura complessa*

Direttore: Dott. Mauro Truini

Dirigenti: Franca Carli, Maria Beatrice Gatteschi, Marina Gualco, Edoardo Margallo, Laura Ottaggio, Paolo Romano, Sandra Salvi, Bruno Spina, Giorgio Tanara, Silvia Viaggi (*universitario convenzionato*), Annalisa Zunino

Collaboratori professionali sanitari: Giorgia Anselmi, Giuseppe Arena, Valter Boffi, Anna Calabrese, Paola Castellano, Barbara Garzoglio, Maria Laura Maisto, Clementina Musso, Gennaro Pasciucchio, Francesco Portato

Personale amministrativo: Antonietta Di Donna

La struttura complessa Anatomia e Citoistologia Patologica svolge attività di diagnosi, ricerca e didattica. Vi afferiscono le strutture semplici di Malattie Linfoproliferative e Oncologia Traslazionale Pediatrica e temporaneamente le strutture semplici di Genomica Funzionale, Citometria e Biopolimeri e Proteomica.

L'attività diagnostica comprende diagnosi citologiche ed istologiche su tutti i campioni biologici pervenuti. Si esegue inoltre attività diagnostica intraoperatoria e si applicano numerose indagini di caratterizzazione immunofenotipica e di biologia molecolare:

- analisi immunoistochimica con molteplici anticorpi per la caratterizzazione biologica delle neoplasie
- analisi immunoistochimica per valutazione dei marcatori prognostici e predittivi del carcinoma della mammella: recettori per estrogeno, progesterone, oncoproteina HER-2/neu e attività proliferativa
- indagini per terapie target mirate con farmaci specifici
- analisi immunoistochimica e FISH per determinazione di EGFR
- analisi con metodica FISH per determinazione del gene HER2, e per traslocazioni cromosomiche o delezioni in varie neoplasie solide (vescicale, melanoma della cute e della corioide dell'occhio, sarcomi, ecc.) e non (neoplasie linfoproliferative)
- metodica HC2 Digene per ricerca infezioni HPV.

La struttura garantisce inoltre:

- consulenza (seconda opinione) su preparati cito-istologici
- teleconsultazione su casi di elevata difficoltà diagnostica
- conservazione di campioni biotipici tissutali neoplastici in azoto liquido nel *Centro di Risorse Biologiche* dell'IST (CRB-IST), relativi a pazienti operati nell'Istituto. Formalmente istituita a luglio 2008, la facility istituzionale nasce con l'obiettivo di coordinare le attività di "biobanking" dell'Istituto ed inserire a pieno titolo l'IST nell'Infrastruttura Europea delle Biobanche e Risorse Biomolecolari (BBMRI) in fase di costruzione nell'ambito del 7° Programma Quadro della Comunità Europea.

La standardizzazione delle procedure e della diagnosi microscopica è assicurata da:

- controllo di qualità delle diagnosi microscopiche tramite consulti telematici con gli altri Istituti Oncologici Italiani mediante invio di immagini digitalizzate (progetto *TESEO*)
- utilizzo di software di gestione in grado di validare e monitorare tutti i passaggi relativi alla gestione e refertazione del materiale biologico afferente alla struttura: registrazione del caso, controllo delle procedure di trattamento del campione, definizione e formulazione del referto cito-istologico, eventuale abbinamento di documentazione fotografica macro e microscopica dei campioni
- controllo di qualità per la metodica FISH in collegamento con altri 10 centri di ricerca italiani.

L'attività di ricerca della struttura, svolta in parte in collaborazione con altre strutture cliniche e di ricerca dell'Istituto, comprende:

- utilizzo della telepatologia digitale e del teleconsulto nell'ambito del "Progetto *TESEO*", promosso da Alleanza contro il Cancro
- studio di correlazioni tra diagnosi istologica e imaging spettrale nei melanomi
- studio per la realizzazione di una rete virtuale per una Bio Banca Oncologica Nazionale in collaborazione con altri Centri Oncologici italiani (Progetto TuBaFrost)
- partecipazione al Progetto Italiano Mammosite, nella valutazione dei carcinomi mammari
- studio dei processi di trasformazione neoplastica
- studio di fattori prognostici e predittivi in adenomi coloretali, linfomi indolenti, carcinoma mammario metastatico
- approccio integrato a tecniche di rilevamento di micrometastasi e ITC nel linfonodo sentinella di neoplasie mammarie di piccole dimensioni (=1 cm)
- studio delle malattie linfoproliferative con particolare riguardo allo studio dei linfomi indolenti e di loro subentità.

## Metodiche

- Immunoistochimica: complemento diagnostico e prognostico all'esame morfologico; mediante anticorpi poli e monoclonali evidenzia antigeni, ormoni, peptidi citoplasmatici, proteine; le reazioni possono essere effettuate su materiale congelato, paraffinato e citologico e vengono eseguite automaticamente con l'immunocoloratore Benchmark XT con corse diurne e notturne.
- Analisi c-erb-2 con metodo FISH: identifica l'amplificazione del gene Her 2/neu situato sul cromosoma 17 che determina la sovraespressione della proteina; si effettua nei casi in cui l'II è borderline o dubbia (score 2+), oppure per confermarne l'amplificazione (score 3+) o verificare lo stato del gene quando questa è negativa (score 0, 1+). Approvato FDA.
- Ricerca con metodica FISH di traslocazioni o delezioni cromosomiche come markers specifici di diversi tipi di neoplasie solide (vescicale, melanomi della cute o della corioide dell'occhio, sarcomi, ecc.) e non (neoplasie linfoproliferative).
- Ricerca di traslocazioni cromosomiche per cromosomi 3, 7, 17 e locus 9p21 (neoplasie vescicali) e per cromosomi 3 e 8 (melanoma dell'occhio), ecc.
- Ricerca di infezioni da HPV con metodica HC2 Digene su campioni citologici, e con metodica immunoistochimica su campioni istologici: permette con un'alta sensibilità e specificità di evidenziare la presenza del virus, differenziando i sottotipi ad alto e basso rischio.
- Microdissezione Laser: per analisi genetica differenziata in tessuti selezionati su base microscopica.
- Analisi di immagine utilizzata per la valutazione quantitativa dei recettori ormonali (estradolo e progesterone) e dell'attività proliferativa in nuclei immunocolorati di carcinomi mammari.
- Teleconsultazione: utilizzazione di hardware e software dedicati per consulenza diagnostica, attività didattica, controllo di qualità e riunioni di consenso su immagini composite di interesse sezioni istologiche trasmesse con collegamento per via telematica.

## Attrezzature

- Due immunocoloratori Benchmark XT che permettono di eseguire in modo completamente automatico le seguenti funzioni: asciugatura e sparaffinatura dei vetrini, pretrattamento delle sezioni (termico o enzimatico), analisi immunoistochimiche, FISH.
- Un immunocoloratore semiautomatico (autostainer) con annesso sistema di sparaffinatura e pretrattamento dei vetrini, per utilizzo di anticorpi monoclonali a fini di ricerca anche di tipo traslazionale.
- Microdissettore laser recentemente aggiornato sia nel software che nell'hardware: è costituito da un microscopio con piano motorizzato, telecamera e laser microdissettore controllati e comandati da computer; permette di osservare sezioni di tessuto sia congelate sia incluse in paraffina, colorate con E.E., montate su vetrini rivestiti di una membrana di polietilentalato (PEN); consente di individuare, selezionare e isolare con raggio laser delle microaree o singole cellule sulle quali effettuare metodiche di biologia molecolare.
- Microscopio a fluorescenza dotato di telecamera digitale e collegamento con computer con software per memorizzare e riprodurre immagini; software per lettura di preparati in fluorescenza con metodica FISH (cytovision); software per analisi di immagine per la valutazione qualitativa e quantitativa di nuclei immunocolorati (qwin).
- Nuovo microscopio digitale: strumento per acquisizione di immagini composite di sezioni istologiche e condivisione con altri Dipartimenti di Patologia degli IRCCS oncologici. Tavolino del microscopio e telecamera sono totalmente gestiti dal computer e da software dedicati per scansione, acquisizione, elaborazione e trasmissione delle immagini per via telematica (sistema Dot.slide).

- Nuovo microscopio digitale per didattica, con doppio monitor ad alta definizione, orientabile, collegato con videoproiettore e in rete web per didattica a distanza (sistema DMD108).
- Nuova serie di microscopi ottici con supporti per microfotografia con fotocamera digitale, per visione in contemporanea di più osservatori e per didattica.
- Coloratore automatico con montatore di vetrini per le colorazioni di citochimica ed istochimica di routine.
- Nuova serie di microtomi rotativi automatici e semi automatici con avanzate garanzie di sicurezza, ergonomia e ripetitività di taglio.
- Sistema di gestione, con collegata etichettatrice con codici a barre, per la conservazione di materiale biologico relativo a neoplasie nel *Centro di Risorse Biologiche* (Biobanca) dell'IST (CRB-IST).
- Software di gestione, recentemente aggiornato, delle attività della struttura: dalla registrazione dei dati anagrafici del campione biologico pervenuto al laboratorio, alla gestione della sua processazione, fino alla stesura del referto patologico conclusivo.
- Aula Multimediale dotata di videoproiettore a parete collegato con il microscopio digitale per la visione immediata di preparati citologici e istologici, e collegato con un computer con software di gestione immagini radiologiche per la visione di immagini relative a Ecografie, TAC e di Risonanza magnetica eseguite nella S.C. Diagnostica per Immagini dell'Istituto. Tale Aula è utilizzata per gli incontri interdisciplinari relativi alle patologie mammarie, polmonari, urogenitali e ai melanomi.

### **Registro regionale diagnosi anatomico-patologiche e citologiche di tumore a supporto della ROL**

Per il *Registro ligure delle diagnosi anatomico-patologiche*, l'Istituto sta completando la realizzazione del prototipo che potrà essere condiviso con altre Aziende Sanitarie liguri. Obiettivo principale del progetto è quello di attivare un flusso informativo che raccolga tempestivamente dati provenienti dalle Anatomie Patologiche liguri relativamente ai nuovi casi di tumore incidenti in Liguria. Tale strumento consentirà, attraverso il linkage con gli altri flussi informativi già attivati in Regione Liguria, un'adeguata valutazione dei carichi assistenziali oncologici delle strutture sanitarie liguri e della loro capacità di soddisfare i bisogni della cittadinanza. Permetterà inoltre di avviare programmi mirati di monitoraggio della qualità assistenziale, utilizzando come riferimento gli indicatori sviluppati nell'ambito della ROL (Rete Oncologica Ligure), di cui costituisce un elemento imprescindibile.

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Alleanza Contro il Cancro - Programma 2 - Integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di strutture e reti di collaborazione interistituzionali - *Rete nazionale delle biobanche per l'oncologia*

Alleanza Contro il Cancro - Programma 2 - Integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di strutture e reti di collaborazione interistituzionali - *Rete Nazionale di Bioinformatica Oncologica (RNBO)*

Alleanza Contro il Cancro - Programma 2 - Integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di strutture e reti di collaborazione interistituzionali - *Rete nazionale telepatologia (TESEO)*

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro - *DNA methylation profiling of pediatric and adult tumors by CpG islands array*

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro - *Functional characterization of p53 mutant proteins: their role in carcinogenesis and in therapeutic strategies*

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro / Regional Grants - *Second primary tumors: markers, etiology and predisposing factors*

Compagnia San Paolo - *Approccio integrato al miglioramento di diagnosi, prognosi e terapia del carcinoma prostatico*

Compagnia San Paolo - *Identificazione di marcatori biomolecolari utili nella predizione del rischio di sviluppare adenomi metacroni e cancro in soggetti sottoposti a polipectomia endoscopica*

Compagnia San Paolo - *Farmacogenetica dell'endocrino terapia del carcinoma mammario: i polimorfismi dei geni CYP19 e CYP2D6*

Compagnia San Paolo - *Diagnostica precoce dei tumori del colon retto: dalla comprensione dei meccanismi di instabilità cromosomica all'applicazione clinica*

Compagnia San Paolo - *La malattia micrometastatica quale fattore determinante la sopravvivenza a distanza nei pazienti oncologici: tecniche innovative di diagnosi precoce e trattamento*

Fondazione CARIGE - *Diagnosi e studio delle lesioni neoplastiche di organi superficiali e con metodiche endocavitarie mediante piattaforma ecografica polifunzionale con studio delle modificazioni del micro e macrocircolo implicate nella prognosi e nella risposta alle terapie*

Fondazione CARIGE - *Realizzazione di un modello predittivo basato sull'individuazione di marcatori biologici che consentano di selezionare, in una popolazione di pazienti operati per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio precoce, coloro che potrebbero maggiormente beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante*

Fondazione CARIGE - *Centro di Risorse Biologiche (Biobanca) per la raccolta di campioni di tessuto e materiali biologici accessori, quale futuro repository certificato delle Unità Operative di Anatomia Patologica della Regione Liguria.*

Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca - Progetti FIRB "Bioinformatica" - *Laboratorio Interdisciplinare di Tecnologie Bioinformatiche. LITBIO*

Regione Liguria - *Diagnostica oncologica avanzata*

Regione Liguria - *Intervento per la valutazione e la garanzia di qualità del pap-test in Liguria*

Regione Liguria - *Registro regionale delle diagnosi anatomopatologiche e citologiche di tumore*

### **Convenzioni per prestazioni scientifiche**

Parco Scientifico e Tecnologico della Liguria – *Studio di fattibilità per sistemi di supporto alla diagnosi del melanoma tramite imaging spettrale*

### **Linee guida**

Titolo: Il programma di promozione della qualità del pap test in Liguria – Linee guida operative e percorsi diagnostico-terapeutici

Pubblicata/diffusa: Regione Liguria

Anno: agosto 2008

Partecipanti IST: Luigina Bonelli, Paolo Cristoforoni, Mauro Truini

### **Pubblicazioni**

Albino D.-Scaruffi P.-Moretti S.-Coco S.-Truini M.-Di Cristofano C.-Cavazzana A.-Stigliani S.-Bonassi S.-Tonini G.P.

*Identification of low intratumoral gene expression heterogeneity in neuroblastic tumors by genome wide expression analysis and game theory.*

Cancer 113:1412/1422, 2008

Barboro P.-Rubagotti A.-Orecchia P.-Spina B.-Truini M.-Repaci E.-Carmignani G.-Romagnoli A.-Introini C.-Boccardo F.-Carnemolla B.-Balbi C.

*Differential proteomic analysis of nuclear matrix in muscle invasive bladder cancer: potential to improve diagnosis and prognosis.*

Cell. Oncol. 30:13/26, 2008

Bengala C.-Bettelli S.-Bertolini F.-Salvi S.-Chiara S.-Sonaglio C.- Losi L.-Bigiani N.-Sartori G.-Dealis C.-Malavasi N.-D'amico R.- Luppi G.-Gatteschi B.-Maiorana A.-Conte P.

*Epidermal growth factor receptor gene copy number, K/ras mutation and pathological response to preoperative cetuximab, 5/FU and radiation therapy in locally advanced rectal cancer.*

Ann. Oncol. Epub Dec 18, 2008

- Cannata N.-Schroder M.-Marangoni R.-Romano P.  
*A semantic Web for bioinformatics: goals, tools, systems, applications.*  
BMC Bioinformatics 9(suppl 4):S1/S6, 2008
- Carbone A.-Botti G.-Gloghini A.-Simone G.-Truini M.-Curcio M.- Gasparini P.-Mangia A.-Perin T.-Salvi S.-Testi A.-Verderio P.  
*Delineation of HER2 gene status in breast carcinoma by silver in situ hybridization is reproducible among laboratories and pathologists.*  
J. Mol. Diagn. 10:527/536, 2008
- Fasoli A.-Pugliese V.-Gatteschi B.-Spina B.-Munizzi F.-Frascio F.- Truini M.-Meroni E.  
*Endocytoscopic imaging of a carcinoid tumor.*  
Gastrointest. Endosc. 68:1015/1017, 2008
- Longo L.-Borghini S.-Scheda F.-Parodi St.-Albino D.-Bachetti T.-Da Prato L.-Truini M.-Gambini C.-Tonini G.P.-Ceccherini I.-Perri P.  
*PHOX2A and PHOX2B genes are highly coexpressed in human neuroblastoma.*  
Int. J. Oncol. 33:985/991, 2008
- Magrini R.-Russo D.-Ottaggio L.-Fronza G.-Inga A.-Menichini P.  
*PRIMA/1 synergizes with adriamycin to induce cell death in non small cell lung cancer cells.*  
J. Cell. Biochem. 104:2363/2373, 2008
- Merlo D.F.-Rossi L.-Pellegrino C.-Ceppi M.-Cardellino U.-Capurro C.- Ratto A.-Sambucco P.-Sestito V.-Tanara G.-Bocchini V.  
*Cancer incidence in pet dogs: findings of the Animal Tumor Registry of Genoa, Italy.*  
J. Vet. Intern. Med. 22:976/984, 2008
- Naselli A.-Introini C.-Andreatta R.-Spina B.-Truini M.-Puppo P.  
*Prognostic factors of persistently detectable PSA after radical prostatectomy.*  
Int. J. Urol. Epub Dec 1, 2008
- Parodi B.-Truini M.  
*Biobanks: state of the art in Italy, Europe and the US.*  
Pathologica 100:55/66, 2008
- Romano P.-Manniello A.-Aresu O.-Armento M.-Cesaro M.-Parodi B.  
*Cell Line Data Base: structure and recent improvements towards molecular authentication of human cell lines.*  
Nucleic Acids Res. Epub Oct 15, 2008
- Romano P.-Marra D.  
*SWS: accessing SRS sites contents through Web Services.*  
BMC Bioinformatics 9 (suppl 2):S15;1/S15;7, 2008
- Tasso R.-Augello A.-Carida' M.-Postiglione F.-Tibiletti M.- Bernasconi B.-Astigiano S.-Fais F.-Truini M.-Cancedda R.-Pennesi G.  
*Development of sarcomas in mice implanted with mesenchymal stem cells seeded onto bioscaffolds.*  
Carcinogenesis Epub Oct 9, 2008
- Tricarico R.-Bet P.-Ciambotti B.-Di Gregorio C.-Gatteschi B.- Gismondi V.-Toschi B.-Tonelli F.-Varesco L.-Genuardi M.  
*Endometrial cancer and somatic G>T KRAS transversion in patients with constitutional MUTYH biallelic mutations.*  
Cancer Lett. Epub Nov 1, 2008
- Vene' R.-Larghero P.-Arena G.-Sporn M.-Albini A.-Tosetti F.  
*Glycogen synthase kinase 3beta regulates cell death induced by synthetic triterpenoids.*  
Cancer Res. 68:6987/6996, 2008

## Libri e capitoli di libro

Milanesi L.-Romano P.-(Edited by)

*Bioinformatics methods for biomedical complex system applications.*

Sysbiohealth, 2008

Romano P.-Splendiani A.

*Applications of Semantic Web methodologies and techniques to biology and bioinformatics.*

Reasoning Web 2008, Springer Lecture Notes in Computer Sciences LNCS 5224, pp. 200-239

Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2008

## Capacità di attrarre e formare ricercatori

*Contrattisti:* Raffaella Arbicò, Simona Boccardo, Mariangela Miele, Stefania Parodi, Alessio Signori

## Attività didattica universitaria e training

I dirigenti della struttura svolgono attività didattica per la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Genova, nell'ambito di:

- Scuola di Specializzazione in Oncologia (Anatomia Patologica tumori della mammella), Prof. M. Truini
- Scuola di Specializzazione in Oncologia (Anatomia Patologica patologia gastroenterica), Prof.ssa B. Gatteschi
- Scuola di Specializzazione in Oncologia (Anatomia Patologica tumori apparato urologico), Prof. B. Spina
- Scuola di Specializzazione in Oncologia (Anatomia Patologica Sistemica) Prof. M. Truini
- Scuola di Specializzazione in Anatomia Patologica (Malattie linfoproliferative) Prof. M. Truini
- Scuola di Specializzazione in Ematologia (Diagnostica Emolinfopoietica), Prof. M. Truini
- Corso di Laurea di Tecnico di Laboratorio Biomedico, Prof. M. Truini
- Master Universitario di II livello in Clinica Linfologica, Chirurgia dei linfatici e Microchirurgia, Prof. M. Truini

## Dati di struttura

La struttura è situata al piano 2 dell'IST.

## MALATTIE LINFOPROLIFERATIVE

*struttura semplice*

---

Responsabile: Dott.ssa Simona Zupo

Dirigenti: Giannamaria Cerruti, Giovanna Cutrona

CPS tecnici sanitari di laboratorio: Mauro Megna

La struttura semplice Malattie Linfoproliferative afferisce alla struttura complessa Anatomia e Citoistologia Patologica.

La struttura esegue un ampio spettro di analisi utili per la diagnosi e classificazione delle neoplasie ematologiche (linfomi, leucemie linfoidi/mieloidi) e per il management clinico dei pazienti affetti da queste patologie (fattori prognostici biologici, individuazione e studio di marcatori molecolari per il monitoraggio della malattia minima residua, valutazione dell'espressione di molecole che sono i bersagli delle immunoterapie).

Inoltre la struttura svolge attività di ricerca traslazionale sulle malattie linfoproliferative, con particolare interesse nell'individuazione di nuovi fattori prognostici/diagnostici per queste patologie.

Dal 2003, presso la struttura è operativo il *Centro ligure per le malattie emato-oncologiche*, con l'obiettivo di offrire un servizio di diagnostica avanzata (tipizzazioni ed analisi molecolari) di elevata qualità e all'avanguardia per pazienti liguri ed extraregionali. Presso la struttura dal 1998 è operativa anche una biobanca da pazienti con malattie linfoproliferative, che raccoglie campioni di cellule conservate in azoto

liquido (sospensioni cellulari purificate da materiale biotico, da sangue midollare, da sangue periferico, da liquor, da liquidi pleurici) e campioni di DNA e RNA (estratti dai campioni precedenti; DNA estratto da campioni biotici inclusi in paraffina). Il materiale viene utilizzato per: a) approfondimenti diagnostici su richiesta delle anatomie patologiche e delle ematologie liguri e nei casi di revisione della diagnosi; b) lo studio molecolare della malattia minima residua che necessita il confronto con il materiale storico del paziente; c) studi clinici retrospettivi; d) attività di ricerca.

## **Metodiche**

- Messa a punto protocolli diagnostici di citofluorimetria per le malattie linfoproliferative: sono stati disegnati pannelli composti da combinazioni di anticorpi monoclonali ad hoc per i vari quesiti diagnostici e per i vari tipi di campione biologico da analizzare. Sono state messe a punto procedure di acquisizione che possono essere definite "paziente specifiche" che permettono di studiare al citofluorimetro la malattia minima residua nelle leucemie linfoblastiche B e T arrivando ad individuare cellule leucemiche residue con sensibilità vicine a quelle molecolari.
- Analisi molecolari per le malattie linfoproliferative: si utilizzano tecniche di PCR qualitativa, Real Time PCR, sequenziamento nucleotidico di segmenti genici amplificati. Queste tecniche nate dalla ricerca sono state da noi adattate per un uso routinario e perché possano fornire informazioni diagnostiche/cliniche. Con queste tecniche infatti si effettuano i seguenti studi: clonalità linfocitaria B, clonalità linfocitaria T alfa/beta e gamma/delta, presenza di traslocazione degli oncogeni bcl2 e Bcl1. Inoltre si sono messi a punto tests per lo studio dei fattori prognostici biologici della leucemia linfatica cronica: espressione di CD38, Zap-70 intracitoplasmatica e della presenza di mutazioni somatiche a carico dei geni VH delle Ig. Infine, sono utilizzati protocolli di separazioni cellulari a più steps che prevedono l'utilizzo di gradienti di densità, di colonne magnetiche con anticorpi monoclonali e/o del cell sorting. Con queste metodiche si ottengono sottopopolazioni linfocitarie purificate che vengono successivamente studiate a scopo di ricerca o per quesiti diagnostici.

## **Attrezzature**

- PCR (di cui 1 a doppio blocco)
- citofluorimetro
- spettrofotometro
- sistemi elettroforetici per acidi nucleici (apparecchiature per gel di agarosio e di acrilamide, apparecchiature per transfer da membrana, Western)
- sistema con software dedicato all'analisi delle sequenze nucleotidiche
- microcentrifughe da banco
- sterilizzatore a U.V. da banco
- gel dryer
- cappa sterile a flusso laminare verticale
- incubatore per colture cellulari
- congelatore verticale a -80°C

## **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Compagnia San Paolo - *Farmacogenetica dell'endocrino terapia del carcinoma mammario: i polimorfismi dei geni CYP19 e CYP2D6*

Istituto Superiore di Sanità - Programma Italia/USA "Farmacogenomica Oncologica" - *MicroRNA e loro geni target nella genesi di linfomi e neoplasie colo-rettali*

Istituto Superiore di Sanità - Programma Italia/USA "Malattie Rare" - *Burkitt's lymphoma: relevance to therapy and prevention*

Ministero della Salute - *Microambiente tumorale: ruolo nella progressione neoplastica ed effetti sulle difese dell'ospite. Identificazione di nuovi bersagli per lo sviluppo di terapie innovative*

Ministero della Salute - *Innovative therapeutic models for the treatment of hematological malignancies*

Regione Liguria - *Diagnostica oncologica avanzata*

## **Publicazioni**

Airoldi I.-Cocco C.-Giuliani N.-Ferrarini Mar.-Colla S.-Ognio E.- Taverniti G.-Di Carlo E.-Cutrona G.-Perfetti V.-Rizzoli V.-Ribatti D.-Pistoia V.

*Constitutive expression of IL/12Rbeta2 on human multiple myeloma cells delineates a novel therapeutic target.*

Blood 112:750/759, 2008

Cutrona G.-Colombo M.-Matis S.-Fabbi M.-Spriano M.-Callea V.-Vigna E.-Gentile M.-Zupo S.-Chiorazzi N.-Morabito F.-Ferrarini M.

*Clonal heterogeneity in chronic lymphocytic leukemia cells: superior response to surface IgM cross linking in CD38, ZAP/70 positive cells.*

Haematologica 93:413/422, 2008

Fabris S.-Mosca L.-Todoerti K.-Cutrona G.-Lionetti M.-Intini D.- Matis S.-Colombo M.-Agnelli L.-Gentile M.-Spriano M.-Callea V.- Festini G.-Molica S.-Lambertenghi G.-Morabito F.-Ferrarini M.-Neri A.

*Molecular and transcriptional characterization of 17p loss in B cell chronic lymphocytic leukemia.*

Genes Chromosomes Cancer 47:781/793, 2008

Molica S.-Digiesi G.-Mauro F.-Mirabelli R.-Cutrona G.-Vitelli G.- Morabito F.-Iuliano F.-Foa' R.-Ferrarini M.

*Increased serum BAFF (B cell activating factor of the TNF family) level is a peculiar feature associated with familial chronic lymphocytic leukemia.*

Leuk. Res. Epub Jun 13, 2008

Molica S.-Vitelli G.-Cutrona G.-Todoerti K.-Mirabelli R.-Digiesi G.-Giannarelli D.-Sperduti I.-Molica M.-Gentile M.-Morabito F.- Neri A.-Ferrarini M.

*Prognostic relevance of serum levels and cellular expression of adiponectin in B cell chronic lymphocytic leukemia.*

Int. J. Hematol. 88:374/380, 2008

Molica S.-Vitelli G.-Cutrona G.-Todoerti K.-Mirabelli R.-Digiesi G.-Morabito F.-Neri A.-Ferrarini M.

*Serum thrombopoietin compared with ZAP/70 and immunoglobulin heavy chain gene mutation status as a predictor of time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia.*

Leuk. Lymphoma 49:62/67, 2008

## **Capacità di attrarre e formare ricercatori**

*Contrattisti:* Marco Machetti

## **Dati di struttura**

La struttura è situata al piano 2 dell'IST.

## **ONCOLOGIA TRASLAZIONALE PEDIATRICA**

*struttura semplice*

---

Responsabile: Dott. Gian Paolo Tonini

Dirigenti: Alessandro De Ambrosis

CPS tecnici sanitari di laboratorio: Carla De Vecchi

La struttura semplice Oncologia Traslazionale Pediatrica afferisce alla struttura complessa Anatomia e Citoistologia Patologica.

La struttura è costituita da un laboratorio diviso in una sezione di diagnostica molecolare ed una di ricerca e di sviluppo sui tumori dell'età pediatrica.

La sezione di Diagnostica è principalmente dedicata all'inquadramento biomolecolare dei pazienti con neuroblastoma.

La sezione di Ricerca è dedicata allo studio del genoma dei tumori dell'età pediatrica, all'identificazione di nuove anomalie genetiche e di geni target per lo sviluppo di nuovi protocolli terapeutici. La sezione di ricerca e sviluppo è strettamente collegata a quella di diagnostica ed interagisce con essa al fine di migliorare la diagnosi e la terapia dei tumori pediatrici.

Gli obiettivi del laboratorio sono:

- valutazione dell'amplificazione dell'oncogene MYCN, della delezione del cromosoma 1p36 nei campioni di neuroblastoma dei pazienti italiani arruolati nei protocolli clinici
- analisi del pattern genetico dei campioni di neuroblastoma tramite Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA)
- identificazione di nuovi fattori prognostici molecolari
- analisi delle alterazioni molecolari su tessuto microdissezionato di tumori del Sistema Nervoso Periferico in età pediatrica
- studio delle alterazioni del genoma di tumori del Sistema Nervoso Periferico e Centrale in età pediatrica mediante la tecnologia dell'array-CGH
- studio dell'espressione genica in tumori del Sistema Nervoso Periferico e Centrale in età pediatrica per mezzo di microarray ad oligonucleotidi
- studio del neuroblastoma familiare
- sviluppo di microchips a proteine per la rilevazione di markers di interesse diagnostico per il neuroblastoma
- sviluppo di un prototipo di nanopore-array per lo studio di alterazioni genetiche in cellule tumorali
- studio degli eventi precoci nella carcinogenesi del neuroblastoma nel modello murino transgenico TH-MYCN
- valutazione di nuovi farmaci in vitro e su modelli animali

L'Oncologia Traslazionale Pediatrica IST, insieme al Laboratorio di Ricerca sul Neuroblastoma della Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma, è *Centro Nazionale di Riferimento per la diagnostica molecolare di tutti i pazienti italiani affetti da NB*. Afferisce al gruppo ENQUA (European Neuroblastoma Quality Assessment Group) per la definizione delle linee guida di protocolli terapeutici e per il controllo di qualità ed è referente italiano in ambito europeo delle attività di diagnostica e ricerca della Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique Européenne Neuroblastoma (S.I.O.P.E.N.).

Da febbraio 2008 la struttura è stata formalmente riconosciuta come uno dei laboratori di riferimento dell'Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (A. I. E. O. P.)

## **Metodiche**

- Analisi delle alterazioni cromosomiche per mezzo di FISH a due colori su nuclei interfascici, LOH-PCR, MLPA e array-CGH
- Analisi dell'espressione genica per mezzo di microarray ad oligonucleotide e Real-Time PCR
- Studio dei pedigree per mezzo della wide genome analysis e della linkage analysis
- Microdissezione laser di tessuti tumorali crioconservati

## **Attrezzature**

- Termociclatori
- Sistema per Real-Time PCR
- Sistemi per elettroforesi orizzontali e verticali
- Ibridizzatore per microarray
- Laser-scanner per microarray
- Spettrofotometro
- Microscopio a fluorescenza completo di fotocamera per acquisizione di immagini fluorescenti
- Centrifughe refrigerate
- Concentratore
- Bagno sonicatore a ultrasuoni
- Cappe chimiche e biologiche
- Incubatore

- Stufe da laboratorio
- Bagni termostatici
- UV-crosslinker
- Frigoriferi e congelatori (-80°C e -20°C) da laboratorio
- Contenitori azoto liquido
- Autoclave
- Produttore di ghiaccio

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Fondazione Neuroblastoma - *Inibitori delle Deacetilasi nella terapia del neuroblastoma chemioresistente*

Ministero della Salute - *Validazione clinica e analitica di markers biomolecolari di diagnosi oncologica su materiale biologico ottenuto con tecniche non invasive*

Ministero della Salute/Regione Liguria - *Identification of tumor biomarkers through a biology-driven integrated approach*

Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca - Progetti FAR (Fondo Agevolazioni alla Ricerca) - *Sviluppo di microchips a proteine per la rilevazione di markers di interesse diagnostico*

Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca - Progetti FIRB "Nanobioteconologie" - *Laboratorio NANOMED - Nanotecnologie per la biomedicina*

Regione Liguria - *Diagnostica oncologica avanzata*

### **Convenzioni per prestazioni scientifiche**

Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma / Istituto G. Gaslini – *Azioni per aumentare la sopravvivenza, la probabilità di guarigione e la qualità di vita dei bambini affetti da neuroblastoma*

### **Linee guida**

Titolo: Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i Tumori dell'Età Pediatrica

Pubblicata/diffusa: Alleanza Contro il Cancro / Istituto Superiore di Sanità

Anno: settembre 2008

Partecipanti IST: Gian Paolo Tonini

### **Pubblicazioni**

Albino D.-Scaruffi P.-Moretti S.-Coco S.-Truini M.-Di Cristofano C.-Cavazzana A.-Stigliani S.-Bonassi S.-Tonini G.P.

*Identification of low intratumoral gene expression heterogeneity in neuroblastic tumors by genome wide expression analysis and game theory.*

Cancer 113:1412/1422, 2008

Cattelani S.-Defferrari R.-Marsilio S.-Bussolari R.-Candini O.- Corradini F.-Ferrari G.-Guerzoni C.-Pecorari L.-Menin C.- Bertorelle R.-Altavista P.-Mcdowell H.-Boldrini R.-Dominici C.- Tonini G.P.-Raschella' G.-Calabretta B.

*Impact of a single nucleotide polymorphism in the MDM2 gene on neuroblastoma development and aggressiveness: results of a pilot study on 239 patients.*

Clin. Cancer Res. 14:3248/3253, 2008

De Bernardi B.-Gambini C.-Haupt R.-Granata C.-Rizzo A.-Conte M.-Tonini G.P.-Bianchi M.-Giuliano M.-Luksch R.-Prete A.-Viscardi E.-Garaventa A.-Sementa A.-Bruzzi P.-Angelini P.

*Retrospective study of childhood ganglioneuroma.*

J. Clin. Oncol. 26:1710/1716, 2008

De Lerma Barbaro A.-De Ambrosis A.-Banelli B.-Li Pira G.-Aresu O.- Romani M.-Ferrini S.-Accolla R.  
*Methylation of CIITA promoter IV causes loss of HLA/II inducibility by IFN(gamma) in promyelocytic cells.*  
Int. Immunol. 20:1457/1466, 2008

Di Pietro C.-Ragusa M.-Barbagallo D.-Duro L.-Guglielmino M.- Majorana A.-Giunta V.-Rapisarda A.-  
Tricarichi E.-Miceli M.- Angelica R.-Grillo A.-Banelli B.-Defferari I.-Forte S.-Lagana' A.- Bosco C.-Giugno R.-  
Pulvirenti A.-Ferro A.-Grzeschik K.-Di Cataldo A.-Tonini G.P.-Romani M.-Purrello M.  
*Involvement of GTA protein NC2beta in neuroblastoma pathogenesis suggests that it physiologically  
participates in the regulation of cell proliferation.*  
Mol. Cancer 7:52;1/52;10, 2008

Longo L.-Borghini S.-Scheda F.-Parodi St.-Albino D.-Bachetti T.-Da Prato L.-Truini M.-Gambini C.-Tonini  
G.P.-Ceccherini I.-Perri P.  
*PHOX2A and PHOX2B genes are highly coexpressed in human neuroblastoma.*  
Int. J. Oncol. 33:985/991, 2008

Mosse' Y.-Laudenslager M.-Longo L.-Cole K.-Wood A.-Attiyeh E.- Laquaglia M.-Sennett R.-Lynch J.-Perri  
P.-Laureys G.-Speleman F.- Kim C.-Hou C.-Hakonarson H.-Torkamani A.-Schork N.-Brodeur G.- Tonini  
G.P.-Rappaport E.-Devoto M.-Maris J.  
*Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene.*  
Nature 455:930/935, 2008

Perfumo C.-Parodi St.-Mazzocco K.-Defferrari R.-Inga A.-Haupt R.- Fronza G.-Tonini G.P.  
*Impact of MDM2 SNP309 genotype on progression and survival of stage 4 neuroblastoma.*  
Eur. J. Cancer 44:2634/2639, 2008

### **Capacità di attrarre e formare ricercatori**

*Borsisti:* Marilena De Mariano

*Contrattisti:* Simona Coco, Federica Del Grosso, Paola Scaruffi, Sara Stigliani

### **Dati di struttura**

La struttura è situata presso l'edificio IST-CBA, torre B, piano 3.

## **GENOMICA FUNZIONALE** *struttura semplice*

---

Responsabile: Dott. Ulrich Pfeffer

Dirigenti: Giovanna Angelini

La Genomica Funzionale è una struttura semplice temporaneamente aggregata alla struttura complessa Anatomia e Citoistologia Patologica.

La struttura svolge attività di ricerca e didattica nel campo della genomica funzionale. L'interesse è rivolto alla classificazione molecolare dei tumori ed alla farmacogenomica in progetti di ricerca traslazionali. La Genomica Funzionale dà assistenza per progetti di genomica, dal disegno dell'esperimento all'analisi dei dati, e cura il relativo parco macchine. La struttura è inoltre impegnata nello sviluppo di approcci bioinformatici ad analisi di dati genomici e per la "systems biology".

Il problema scientifico centrale affrontato dalla Genomica Funzionale è di capire, predire e prevenire la metastasi. Se un tumore primario darà metastasi o meno dipende da fattori intrinseci (tipo di cellula da cui deriva il tumore, background genetico), fattori casuali (mutazioni) e da fattori (micro-)ambientali (infiammazione, stroma). Tutti questi fattori lasciano un'impronta nel profilo di espressione genica del tumore. Studi di genomica funzionale hanno dimostrato che è possibile predire il decorso clinico del paziente attraverso l'analisi del tumore primario. Questo permetterà nel prossimo futuro di meglio indirizzare le terapie ai soli pazienti a rischio. Simili strategie potranno inoltre identificare le classi molecolari di tumori che rispondono alle terapie disponibili riservando così ad ogni paziente la terapia che ha maggiore probabilità di

avere l'effetto desiderato. Lo studio funzionale dei geni che rivestono un valore prognostico offre inoltre un approccio all'identificazione di bersagli terapeutici.

Le tecnologie impiegate in questi studi comprendono le analisi di espressione di RNA messaggero e microRNA mediante microarray e Real Time PCR nonché le analisi di polimorfismi e delle alterazioni geniche mediante SNP-arrays ad alta densità.

Linee di ricerca prioritarie sono i profili di espressione dei tumori e l'analisi dei meccanismi molecolari dei farmaci chemopreventivi. In particolare, la struttura è impegnata alla generazione di "signatures" prognostiche del tumore della mammella, alla validazione di una signature prognostica dei tumori dell'urotelio e all'analisi della "signature" dell'interferone nel carcinoma prostatico. Un'altra serie di progetti riguarda l'analisi dei meccanismi d'azione molecolari di sostanze chemo-preventive con particolare attenzione al loro effetto sulla comunicazione tra tumore e microambiente. Nel dettaglio, gli studi riguardano:

- identificazione di signatures prognostiche e predittive per il carcinoma mammario.
- validazione di un classificatore molecolare del carcinoma uroteliale.
- regolazione di geni coinvolti nel controllo dell'infiammazione e della chemotassi da parte dei polifenoli dietetici e degli interferoni.
- ruolo dell'infiammazione nel carcinoma prostatico.
- sviluppo di un programma per la classificazione di siti di splicing e la correlazione con il comportamento biologico degli stessi nella progressione tumorale.

### **Metodiche**

- Design di primer e sonde oligonucleotidiche per microarray e per Real Time PCR
- Produzione di microarray
- Produzione di microarray tematici
- Expression profiling
- Array CGH
- SNP arrays
- MiRNA arrays
- Preparazione di campioni per analisi di microarray (piattaforme "Pat Brown" e Affymetrix)
- Ibridazione, lavaggio e scansione di microarray (entrambe le piattaforme)
- Analisi dati microarray
- Sviluppo di saggi di Real Time PCR
- Validazione dati microarray in Real Time PCR
- Trasfezioni stabili e transienti
- Gene silencing con siRNA
- Biologia molecolare generale

### **Attrezzature**

- Spotter Omnigridd Accent per la produzione di microarray
- Scanner per microarray
- BioAnalyzer
- Attrezzature per produzione di sonde per microarray con la PCR
- Omogenizzatore per tessuti (48 campioni in parallelo)
- Stazione fluidica e scanner Affymetrix (proprietà del Centro Biotecnologie Avanzate)
- Robot di liquid handling

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Alleanza Contro il Cancro - Programma 2 - Integrazione delle attività di ricerca attraverso la costruzione di strutture e reti di collaborazione interistituzionali - *Rete Nazionale di Bioinformatica Oncologica (RNBIO)*

Alleanza Contro il Cancro - Programma 3 - Trasferimento delle conoscenze allo sviluppo di interventi volti a prevenire, diagnosticare e trattare il cancro (trials nazionali in terapie innovative e in prevenzione, e in terapie non d'interesse industriale in collaborazione con AIFA) - *Nuove molecole e peptidi quali farmaci regolatori del ciclo cellulare e della risposta a chemioterapici nei tumori epiteliali e cutanei*

Compagnia San Paolo - *Approccio integrato al miglioramento di diagnosi, prognosi e terapia del carcinoma prostatico*

Compagnia San Paolo - *Diagnostica precoce dei tumori del colon retto: dalla comprensione dei meccanismi di instabilità cromosomica all'applicazione clinica*

Compagnia San Paolo - *Farmacogenetica dell'endocrino terapia del carcinoma mammario: i polimorfismi dei geni CYP19 e CYP2D6*

Istituto Superiore di Sanità- Programma Italia/USA "Farmacogenomica Oncologica" - *Identificazione dei fattori predittivi di risposta al trattamento e di possibili bersagli terapeutici molecolari, in vista di chemioprevenzione e antiangiogenesi*

Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca - Progetti FIRB "Bioinformatica" - *Laboratorio Interdisciplinare di Tecnologie Bioinformatiche. LITBIO*

Ministero della Salute - *Approccio integrato al miglioramento della terapia del carcinoma prostatico*

Ministero della Salute - *Early onset obesity in children: role of inflammation in the development insulin resistance*

Ministero della Salute - *Pharmacogenetics and endocrine therapy in postmenopausal early breast cancer patients. Correlation study of gene CYP19 and CYP2D6 polymorphisms with efficacy and toxicity*

Ministero della Salute/Regione Liguria - *Identification of tumor biomarkers through a biology-driven integrated approach*

Regione Liguria - *Diagnostica oncologica avanzata*

## **Pubblicazioni**

Bachmeier B.-Nerlich A.-Mirisola V.-Jochum M.-Pfeffer U.  
*Lineage infidelity and expression of melanocytic markers in human breast cancer.*  
Int. J. Oncol. 33:1011/1015, 2008

Caputo A.-Caci E.-Ferrera L.-Pedemonte N.-Barsanti C.-Sondo E.- Pfeffer U.-Ravazzolo R.-Zegarra O.-Galletta L.  
*TMEM16A, a membrane protein associated with calcium dependent chloride channel activity.*  
Science 322:590/594, 2008

Castellani P.-Angelini G.-Delfino L.-Matucci A.-Rubartelli A.  
*The thiol redox state of lymphoid organs is modified by immunization: role of different immune cell populations.*  
Eur. J. Immunol. 38:2419/2425, 2008

Cavarra E.-Fardin P.-Fineschi S.-Ricciardi A.-De Cunto G.- Sallustio F.-Zorzetto M.-Luisetti M.-Pfeffer U.-Lungarella G.- Varesio L.  
*Early response of gene clusters is associated with mouse lung resistance or sensitivity to cigarette smoke.*  
Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. Epub Dec 31, 2008

Monticone M.-Biollo E.-Maffei M.-Donadini A.-Romeo F.-Storlazzi C.- Giaretti W.-Castagnola P.  
*Gene expression deregulation by KRAS G12D and G12V in a BRAF V600E context.*  
Mol. Cancer 7:92;1/92;12, 2008

Vannini N.-Pfeffer U.-Lorusso G.-Noonan D.-Albini A.  
*Endothelial cell aging and apoptosis in prevention and disease: E-selectin expression and modulation as a model.*  
Curr. Pharm. Des. 14:221/225, 2008

## Capacità di attrarre e formare ricercatori

*Contrattisti:* Marco Agosta, Antonella Marasco, Arta Mehilli, Patrizia Perri

## Dati di struttura

La struttura è situata presso l'edificio IST-CBA, torre B, piano 2.

# CITOMETRIA

*struttura semplice*

---

Responsabile: Dott. Walter Giaretti

Personale tecnico: Davide Malacarne

Citometria è una struttura semplice temporaneamente aggregata alla struttura complessa Anatomia e Citoistologia Patologica.

La struttura sviluppa studi inerenti:

- RAS, Instabilità Cromosomica (CIN) e aneuploidia
- APC, instabilità cromosomica (CIN) e aneuploidia
- studi preclinici per chemioprevenzione e miglioramento delle terapie dell'adenocarcinoma coloretale
- studi preclinici per chemioprevenzione e miglioramento delle terapie dell'adenocarcinoma pancreatico

## Metodiche

- Analisi dell'instabilità genomica mediante la misura isotipo-specifica del DNA index e della lunghezza dei telomeri con metodi di citometria a flusso multiparametrica in campioni biotipici ottenuti da lesioni predisponenti e preneoplastiche dei tumori dell'apparato digerente
- Analisi delle mutazioni dei geni KRAS2 e APC mediante PCR e sequenziamento in adenomi ed adenocarcinomi coloretali umani
- Analisi del fenotipo MSI negli adenocarcinomi coloretali umani sporadici
- Analisi dell'espressione genica con metodiche convenzionali e DNA microarrays per trattamenti in vitro con farmaci tradizionali e biologici mediante l'uso di linee cellulari tumorali coloretali e pancreatiche transfettate con diversi costrutti di KRAS2 e APC
- Analisi di eventi precoci (variazione del potenziale di membrana mitocondriale) e tardivi (frammentazione del DNA) dell'apoptosi mediante metodi flussocitometrici (TMRM, JC-1, TUNEL)
- Analisi dell'espressione di proteine associate al ciclo cellulare e all'apoptosi attraverso metodi flussocitometrici e Western Blotting
- Analisi della cinetica del ciclo cellulare con metodi flussocitometrici associati all'incorporazione di bromodesossitridina
- Analisi di aberrazioni cromosomiche numeriche e strutturali mediante tecniche di citogenetica molecolare (FISH e CGH)

## Attrezzature

- Citometro a flusso di ultima generazione, dotato di tre laser e una lampada UV per l'acquisizione di 10 parametri ottici
- Cell sorter (FACS)
- Microscopio a fluorescenza
- Termocicizzatore
- Incubatore a CO<sub>2</sub>
- Cappa biohazard
- Cappa chimica
- Congelatore -80°C

- Contenitore azoto liquido

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Compagnia San Paolo - *Diagnostica precoce dei tumori del colon retto: dalla comprensione dei meccanismi di instabilità cromosomica all'applicazione clinica*

Compagnia San Paolo - *The role of the APC K-ras2 genes on the chromosomal instability (CIN) of the human sporadic colorectal adenomas*

### **Convenzioni per prestazioni scientifiche**

Philip Morris Products S.A. – *Cigarette smoking and chromosomal instability (CIN): early biomarkers in human primary oral premalignant lesions (OPLs)*

### **Pubblicazioni**

Monticone M.-Biollo E.-Maffei M.-Donadini A.-Romeo F.-Storlazzi C.- Giaretti W.-Castagnola P.  
*Gene expression deregulation by KRAS G12D and G12V in a BRAF V600E context.*  
Mol. Cancer 7:92;1/92;12, 2008

Ponassi R.-Biasotti B.-Tomati V.-Bruno S.-Poggi A.-Malacarne D.- Cimoli G.-Salis A.-Pozzi S.-Miglino M.-  
Damonte G.-Cozzini P.- Spyraiki F.-Campanini B.-Bagnasco L.-Castagnino N.-Tortolina L.- Mumot A.-  
Frassoni F.-Daga A.-Cilli M.-Piccardi F.-Monfardini I.- Perugini M.-Zoppoli G.-D'arrigo C.-Pesenti R.-Parodi S.

*A novel Bim/BH3 derived Bcl/X(L) inhibitor. Biochemical characterization, in vitro, in vivo and ex vivo anti leukemic activity.*

Cell Cycle 7:3211/3224, 2008

### **Capacità di attrarre e formare ricercatori**

*Borsisti:* Emanuela Di Nallo, Angelo Scaramuccia

*Contrattisti:* Alessandra Donadini, Massimo Maffei

### **Dati di struttura**

La struttura è situata presso l'edificio IST-CBA, torre B, piano 2.

## **BIOPOLIMERI E PROTEOMICA**

*struttura semplice*

---

Responsabile: Dott. Mattia Rocco

CPS tecnici sanitari di laboratorio: Anna Aprile, Aldo Profumo

La Biopolimeri e Proteomica è una struttura semplice temporaneamente aggregata alla struttura complessa Anatomia e Citoistologia Patologica.

La struttura si occupa della caratterizzazione di proteine sia isolate che in miscele complesse, utilizzando diverse tecniche sperimentali, sia per progetti di ricerca autonomi sia per progetti coinvolgenti altre strutture sia interne che esterne all'Istituto. Le principali tematiche di ricerca riguardano:

- studi di proteomica per l'identificazione di fattori predittivi di risposta al trattamento e di possibili bersagli terapeutici molecolari
- sviluppo dei gel di fibrina come veicoli per il rilascio locale di chemioterapici o per il loro impiego in ingegneria tissutale

- studio delle proprietà in soluzione e sviluppo di modelli a media risoluzione di proteine coinvolte nell'interazione cellula-matrice extracellulare, nella coagulazione del sangue, nelle metastasi tumorali e nell'angiogenesi

### **Metodiche**

- Estrazione e separazione delle proteine utilizzando varie tecniche cromatografiche
- 1D e 2D SDS-PAGE
- Colorazioni specifiche (visibile e fluorescenza) per acquisizione dei 2D-gel e analisi di immagine mediante software dedicati
- Preparazione dei campioni per analisi in spettrometria di massa: spot picking, digestione enzimatica
- Immunoblotting
- Elettroforesi capillare
- Spettrometria di massa
- Tecniche di diffusione della luce
- Immunofluorescenza, "imaging", analisi confocale
- Manipolazione automatizzata dei liquidi

### **Attrezzature**

- Apparecchi elettroforetici di vario tipo per analisi di proteine (1D e 2D-gel-elettroforesi, Western Blot)
- Attrezzatura per cromatografia a bassa pressione (affinità, gel filtrazione, scambio ionico)
- HPLC
- Elettroforesi capillare
- Centrifughe, ultracentrifuga da banco
- Light scattering statico multiangolo con cella a flusso
- Light scattering statico e dinamico a goniometro
- Scanner, software per l'analisi di immagine di 2D-gel
- Spettrofotometro
- Spettrometro di massa ESI/TOF (AP-MALDI)
- Robot per liquid handling
- Apparecchio stopped flow a 4 siringhe

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Istituto Superiore di Sanità - Programma Italia/USA "Farmacogenomica Oncologica" - *Analisi del fosfoproteoma in carcinomi del polmone e della mammella mediante 2D HPLC-MS*

### **Pubblicazioni**

Rocco M.

*Fibrin formation on fast forward.*

Blood 111:4839, 2008

Rocco M.-Rosano C.-Weisel J.-Horita D.-Hantgan R.

*Integrin conformational regulation: uncoupling extension/tail separation from changes in the head region by a multiresolution approach.*

Structure 16:954/964, 2008

### **Capacità di attrarre e formare ricercatori**

*Contrattisti:* Barbara Cardinali

### **Dati di struttura**

La struttura è situata presso l'edificio IST-CBA, torre B, piano 2.

# **PATOLOGIA CLINICA**

*struttura complessa*

---

Direttore: Dott.ssa Michela Paganuzzi

Dirigenti: Paola Marroni, Marina Onetto, Wanda Pasquetti

CPS tecnici sanitari di laboratorio: Barbara Bobbio, Vincenzo Netti, Giovanni Battista Oliveri, Giovanni Rossi

Personale infermieristico e di supporto per attività ambulatoriali.

Per attività segretariali: Maria Maddalena Bianchini

La struttura complessa Patologia Clinica svolge attività clinica, di ricerca e didattica nei seguenti settori:

- diagnostica chimico-clinica ed ematologica di laboratorio
- diagnostica sierologica ed immunoenzimatica
- diagnostica dei markers tumorali
- diagnostica dei marcatori genetici per l'identificazione dei pazienti a rischio di grave tossicità da farmaci antitumorali
- diagnostica di laboratorio applicata agli screening oncologici

In tale ambito il Laboratorio garantisce:

- a) il controllo di qualità interno per tutti gli analiti e il controllo periodico di qualità esterno per la chimica clinica, la coagulazione, l'emocritometria e i marcatori tumorali
- b) refertazione rapida e archiviazione informatica dei risultati
- c) consulenza ai pazienti e ai medici curanti

Le attività di ricerca comprendono:

- studi clinici volti all'ottimizzazione delle procedure terapeutiche
- studio sui markers molecolari nell'individuazione di cancro polmonare preclinico in soggetti eleggibili per TC spirale
- realizzazione di un modello predittivo basato sull'individuazione di marcatori biologici che consentano di selezionare, in una popolazione di pazienti operati per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio precoce, coloro che potrebbero maggiormente beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante
- associazione tra "sindrome metabolica" (insulino/resistenza) e fattori prognostici nel carcinoma mammario operabile
- prevenzione secondaria del carcinoma coloretale
- sviluppo di nuovi marcatori tumorali per la diagnosi e prognosi di tumore

## **Metodiche**

- Estrazione del DNA
- Amplificazione di geni tramite PCR
- Elettroforesi del DNA su gel di poliacrilamide ( SDS-PAGE)
- Silver staining
- Cromatografia su strato sottile
- Immunostaining
- Coltura su agar di cellule HUVEC (human vein endothelial cells)
- Estrazione di gangliosidi da siero, cellule, tessuto

## **Attrezzature**

*Dotazioni strumentali per la ricerca:*

- apparato elettroforetico + power supply
- congelatore -80°C
- cappa a flusso laminare verticale
- microcentrifughe

*Dotazioni strumentali per l'espletamento dell'attività clinica:*

- settore di chimica clinica e sieroproteine: 2 analizzatori (macchina di back-up)
- settore di coagulazione: due coagulimetri (macchina di back-up)
- settore di emocitometria: due analizzatori automatici per emocromo completo con formula a 5 parametri e per reticolociti (macchina di back-up)
- settore di elettroforesi delle proteine sieriche e urinarie, analisi delle urine: 1 strumento per elettroforesi su gel di poliacrilamide, 1 analizzatore per l'esame chimico-fisico delle urine su strisce reattive e 1 microscopio (in dotazione dell'Istituto) per l'esame microscopico del sedimento
- settore di endocrinologia e infettivologia: 1 strumento automatico basato su metodo immunometrico a cattura di particelle
- modulo dei marcatori tumorali: 1 strumento automatico basato su un metodo immunoenzimatico a cattura di microparticelle, 1 strumento automatico con tracciante chemiluminescente, 1 strumento semiautomatico con tracciante enzimatico (perossidasi), 1 beta-counter per la lettura degli esami eseguiti in immunoradiometria.

Tutti gli strumenti sono interfacciati bidirezionalmente con il sistema gestionale del laboratorio.

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Commissione Europea - *Development and application of biomarkers of dietary exposure to genotoxic and immunotoxic chemicals and of biomarkers of early effects, using mother/child birth cohorts and biobanks (NewGeneris)*

Compagnia San Paolo - *Markers molecolari nell'individuazione di cancro polmonare preclinico in soggetti eleggibili per TC spirale*

Fondazione CARIGE - *Realizzazione di un modello predittivo basato sull'individuazione di marcatori biologici che consentano di selezionare, in una popolazione di pazienti operati per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio precoce, coloro che potrebbero maggiormente beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante*

Fondazione CARIGE - *Centro di Risorse Biologiche (Biobanca) per la raccolta di campioni di tessuto e materiali biologici accessori, quale futuro repository certificato delle Unità Operative di Anatomia Patologica della Regione Liguria.*

Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori - *Associazione tra "sindrome metabolica" (insulino/resistenza) e fattori prognostici nel carcinoma mammario operabile*

Regione Liguria - *Markers molecolari nell'individuazione di cancro polmonare preclinico in soggetti eleggibili per TC spirale*

### **Pubblicazioni**

Tiseo M.-Ardizzoni A.-Cafferata M.-Loprevite M.-Chiaramondia M.-Filiberti R.-Marroni P.-Grossi F.-Paganuzzi M.

*Predictive and prognostic significance of neuron specific enolase (NSE) in non small cell lung cancer.*

Anticancer Res. 28:507/514, 2008

Ugolini D.-Neri M.-Canessa P.-Casilli C.-Catrambone G.-Ivaldi G.- Lando C.-Marroni P.-Paganuzzi M.-Parodi B.-Visconti P.-Puntoni R.- Bonassi S.

*The CREST biorepository: a tool for molecular epidemiology and translational studies on malignant mesothelioma, lung cancer, and other respiratory tract diseases.*

Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 17:3013/3019, 2008

### **Capacità di attrarre e formare ricercatori**

*Contrattisti:* Laura Amabile, Francesca Floriddia

## **Attività didattica universitaria e training**

I dirigenti della struttura svolgono attività didattica per l'Università degli Studi di Genova, nell'ambito di:

- Scuola di Specializzazione in Oncologia (Insegnamento: Diagnostica Oncologica), Dott.ssa M. Paganuzzi

## **Dati di struttura**

La struttura è situata al piano 2 e al piano 0 (ambulatorio prelievi) dell'IST.

# **ENDOSCOPIA INTERDISCIPLINARE**

*struttura complessa*

---

Direttore: Dott. Emanuele Meroni

Dirigenti: Enzo Dellachà Perino, Alberto Fasoli

Personale infermieristico e di supporto per attività ambulatoriali.

L'Endoscopia Interdisciplinare è una struttura complessa a cui afferiscono le strutture semplici di Endoscopia Digestiva Oncologica e Nutrizione Clinica.

La struttura è stata costituita per valorizzare l'approccio interdisciplinare ai pazienti con patologie oncologiche toraciche o addominali.

La condivisione di percorsi diagnostico-terapeutici, consentita dall'integrazione clinica e metodologica polispecialistica, promuove l'eccellenza nella diagnosi e nella terapia endoscopica di tumori che possono coinvolgere contemporaneamente organi dell'apparato digerente, respiratorio, genito-urinario.

Inoltre la centralizzazione delle procedure endoscopiche razionalizza l'utilizzo delle risorse umane e strumentali, favorendo così gli investimenti nelle alte tecnologie che vengono condivise da specialità diverse, e garantisce la massima qualità e uniformità sia nelle procedure di disinfezione della strumentazione che nell'assistenza al paziente.

In ambito gastroenterologico la S.C. di Endoscopia Interdisciplinare è particolarmente impegnata:

- nella prevenzione e diagnosi precoce dei tumori esofagei, gastrici e intestinali
- nello screening dei tumori coloretali
- nella diagnostica e nella sorveglianza dei tumori ereditari dell'apparato digerente
- nel trattamento endoscopico palliativo di neoplasie esofagee, bilio-pancreatiche e rettali

Le visite ambulatoriali completano l'attività gastroenterologica della struttura per offrire ai Medici curanti un supporto specialistico utile alla gestione clinica globale dei pazienti con problematiche complesse.

## **Metodiche**

- Diagnostica semplice e avanzata di malattie esofago-gastro-duodenali, bilio-pancreatiche e intestinali
- Endoterapia (ambulatoriale o in regime di ricovero breve/day hospital) di lesioni benigne pre-neoplastiche e di tumori dell'apparato digerente
- Procedure endoscopiche diagnostiche e terapeutiche con assistenza anestesiológica o sedazione profonda (previa valutazione clinica)

## **Attrezzature**

- Videoendoscopi di ultima generazione per il tratto digestivo superiore, il tratto digestivo inferiore e la via bilio-pancreatica
- 5 videoprocessori
- 1 sistema per videoendoscopia ad alta definizione
- 2 elettrobisturi

- Strumentazione per Argon Plasma Coagulazione (APC) endoscopica
- Strumentazione per laserterapia endoscopica
- 2 lavatrici automatiche per l'alta disinfezione degli endoscopi
- Dotazione completa di accessori monouso per endoterapia
- Strumentazione per il monitoraggio dei parametri vitali dei pazienti durante e dopo le procedure endoscopiche
- Area di risveglio sorvegliata

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Compagnia San Paolo - *Diagnostica precoce dei tumori del colon retto: dalla comprensione dei meccanismi di instabilità cromosomica all'applicazione clinica*

Fondazione CARIGE - *Diagnosi e studio delle lesioni neoplastiche di organi superficiali e con metodiche endocavitarie mediante piattaforma ecografica polifunzionale con studio delle modificazioni del micro e macrocircolo implicate nella prognosi e nella risposta alle terapie*

Regione Liguria - *Diagnostica oncologica avanzata*

### **Studi clinici con arruolamento in corso nel 2008**

*Studio clinico di fase I-II di prevenzione del carcinoma coloretale con allopurinolo in soggetti con polipi adenomatosi del colon. Studio APAC (Allopurinolo nel Polipo Adenomatoso del Colon). [rif. 10187] - Acronimo: APAC.*

*Studio di prevalenza delle lesioni non polipoidi del colon retto. [rif. 10238] - Acronimo: LNP.*

### **Pubblicazioni**

Fasoli A.-Pugliese V.-Gatteschi B.-Spina B.-Munizzi F.-Frascio F.- Truini M.-Meroni E.  
*Endocytoscopic imaging of a carcinoid tumor.*  
Gastrointest. Endosc. 68:1015/1017, 2008

### **Capacità di attrarre e formare ricercatori**

*Contrattisti:* Vittorio Pugliese

### **Dati di struttura**

La struttura è situata presso l'edificio IST: piano -1 (ambulatori di endoscopia), piano 0 (ambulatorio e studio Direttore), piano 1 (studi medici), piano 4 (degenza ordinaria) e piano 5 (day hospital).

## **NUTRIZIONE CLINICA** *struttura semplice*

---

Responsabile: Dott. Flavio Frascio

CPS dietista: Miriam Adele Ferro

Personale infermieristico e di supporto per attività ambulatoriali e di day hospital.

La struttura semplice Nutrizione Clinica afferisce alla struttura complessa Endoscopia Interdisciplinare. La struttura è stata istituita nel 1983 e svolge attività nel campo della prevenzione, diagnosi e terapia della malnutrizione con particolare riferimento all'area oncologica. Costituisce inoltre *centro di riferimento*

regionale per la nutrizione artificiale ed è inserita tra i presidi della rete regionale della malattie rare per la malattia celiaca.

In particolare si occupa di:

- valutazione clinica e strumentale dello stato nutrizionale
- pianificazione ed espletamento dei trattamenti nutrizionali dietoterapici e di nutrizione artificiale enterale e parenterale
- preparazione e somministrazione di sacche nutrizionali per l'alimentazione enterale e parenterale.

Allo scopo di ridurre i costi di gestione del paziente oncologico (contenendo i giorni di degenza in ricovero) e di migliorare la qualità di vita del paziente, favorendone il reinserimento nell'ambiente familiare, riducendo le complicità derivanti dallo stato di malnutrizione e garantendo allo stesso tempo la continuità di cura, è in atto tra l'IST e le associazioni di assistenza domiciliare, operanti sul territorio, una collaborazione volta all'ottimizzazione delle risorse già presenti. Presso l'IST la struttura di Nutrizione Clinica è dotata di un sistema meccanizzato per la preparazione di miscele personalizzate per Nutrizione Parenterale (processo già certificato ISO 9002) che viene utilizzato, oltre che per i pazienti in regime di ricovero ordinario e in regime di day hospital, anche per pazienti che debbono proseguire tale trattamento in sede domiciliare.

### **Attrezzature**

La struttura è dotata di:

- Sistema computerizzato collegato alla rete dell'Istituto
- Sistema computerizzato per la gestione della dietoterapia
- Sistema computerizzato per la gestione della nutrizione artificiale parenterale
- Miscelatrice per nutrizione parenterale artificiale con programma computerizzato

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Fondazione CARIGE - *Diagnosi e studio delle lesioni neoplastiche di organi superficiali e con metodiche endocavitare mediante piattaforma ecografica polifunzionale con studio delle modificazioni del micro e macrocircolo implicate nella prognosi e nella risposta alle terapie*

### **Pubblicazioni**

Fasoli A.-Pugliese V.-Gatteschi B.-Spina B.-Munizzi F.-Frascio F.- Truini M.-Meroni E.  
*Endocytoscopic imaging of a carcinoid tumor.*  
Gastrointest. Endosc. 68:1015/1017, 2008

### **Dati di struttura**

La struttura è situata presso l'edificio IST, al piano 0 (ambulatorio), al piano 1 (studi medici), al piano 5 (day hospital) e presso la palazzina economica IST, piano 1 (zona miscelazione e consegna sacche nutrizionali).

## **ENDOSCOPIA DIGESTIVA ONCOLOGICA** *struttura semplice*

---

Responsabile: Dott. Francesco Munizzi

Personale infermieristico e di supporto per attività ambulatoriali.

La struttura semplice Endoscopia Digestiva Oncologica afferisce alla struttura complessa Endoscopia Interdisciplinare.

La struttura effettua:

- procedure strumentali per la diagnostica endoscopica di primo livello di neoplasie dell'apparato digerente

- procedure strumentali per la terapia endoscopica di primo e secondo livello di neoplasie dell'apparato digerente
- visite specialistiche gastroenterologiche.

La struttura partecipa a studi clinici volti all'ottimizzazione delle procedure diagnostiche e delle terapie standard ed allo sviluppo di trattamenti innovativi inerenti patologie oncologiche dell'apparato digerente.

## **Metodiche**

Tecnologie di intervento e di supporto

- Laserterapia per la disostruzione di formazioni neoplastiche del gastroenterico. Il laser e l'argon plasma coagulazione vengono anche utilizzate nelle emorragie digestive
- ERCP terapeutica per il trattamento delle patologie neoplastiche bilio-pancreatiche
- Trattamento endoscopico della litiasi biliare coledocica
- Posizionamento di protesi biliari/pancreatiche
- Impianti endoscopici di protesi in sede esofagea, gastrica o colica in pazienti con stenosi neoplastiche non operabili
- Mucosectomia endoscopica per l'asportazione di formazioni preneoplastiche o neoplastiche in fase precoce a larga base d'impianto in sede esofagea, gastrica, coloretale. Questa tecnica consente di evitare interventi chirurgici, con vantaggio per il paziente. La mucosectomia viene utilizzata anche per il trattamento di pazienti con Esofago di Barrett con displasia grave
- Dilatazione di stenosi dell'esofago o del colon-retto (infiammatorie o anastomotiche post-chirurgiche)
- Posizionamento di protesi per nutrizione artificiale enterale (PEG) in pazienti con grave difficoltà deglutitoria o con disfagia oncologica o neurologica.

Tutte le forme di intervento sopraccitate vengono realizzate attraverso ricovero breve o attraverso day hospital.

## **Attrezzature**

La struttura si avvale delle attrezzature in dotazione alla struttura complessa di Endoscopia Interdisciplinare ed in particolare:

- 10 video-endoscopi (di cui 4 videocolonscopi, 4 videogastroscoopi e 2 videoduodenoscopi)
- 5 colonne per video-endoscopia
- Strumentazione per argon plasma coagulazione endoscopica
- Strumento per laser terapia endoscopica
- Sistema computerizzato per la gestione dell'endoscopia digestiva

## **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Fondazione CARIGE - *Diagnosi e studio delle lesioni neoplastiche di organi superficiali e con metodiche endocavitarie mediante piattaforma ecografica polifunzionale con studio delle modificazioni del micro e macrocircolo implicate nella prognosi e nella risposta alle terapie*

## **Pubblicazioni**

Fasoli A.-Pugliese V.-Gatteschi B.-Spina B.-Munizzi F.-Frascio F.- Truini M.-Meroni E.

*Endocytoscopic imaging of a carcinoid tumor.*

Gastrointest. Endosc. 68:1015/1017, 2008

## **Dati di struttura**

La struttura è situata presso l'edificio IST: piano -1 (ambulatori di endoscopia), piano 0 (ambulatorio) e piano 1 (studi medici).

## DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

*struttura complessa*

---

Direttore: Dott. Carlo Emanuele Neumaier

Dirigenti: Gabriella Baio, Maurizio Cosso, Clara Faedda, Andrea Grasso, Tiberio Massa (S.S. Diagnostica Senologica), Francesco Monetti, Carmelina Murolo, Giuseppina Pino, Giuseppe Rescinito, Federico Schenone

CPS tecnici sanitari di radiologia: Gerolama Buconte, Laura Canton, Anna Maria Cappelli, Paola Caprani, Angela Castronovo, Stefania Costamagna, Enrico Deseri, Massimiliano Olivari, Adriana Orlando, Francesca Scarfò, Cristina Sciamanna

Personale infermieristico e di supporto per le sale diagnostiche.

Personale amministrativo e tecnico: Paola Bianchi, Franca Lucati, Marina Minotti, Nadia Ricchetti, Tiziana Todeschino

La Diagnostica per Immagini è una struttura complessa a cui afferisce la struttura semplice Diagnostica Senologica.

E' operante dal 1996 e, in coerenza con la "mission" dell'Istituto:

- assicura, ad utenti interni ed esterni, le attività di screening radiologico nell'ambito di programmi di istituto e regionali; attualmente è operante il 1° e 2° livello dello screening dei tumori della mammella
- fornisce alla popolazione adulta una diagnostica per immagini dedicata al campo oncologico, utilizzando in modo integrato le singole metodiche diagnostiche seguendo criteri e linee guida avanzate
- collabora con i reparti clinici nel monitorare i risultati dei singoli protocolli di ricerca clinica
- collabora con i laboratori di ricerca onde elaborare e condurre protocolli di ricerca di interesse multidisciplinare in campo oncologico

### **Attrezzature**

- Sistema integrato RIS/PACS per Radiology Management System basato su 3 server, di cui 2 in configurazione cluster, ed equipaggiato con: 7 workstation uso refertazione con monitor medicali, 16 stazioni RIS, sistema di storage da 3 Terabite (di cui 1.8 in configurazione RAID 5), jukebox per DVD, robot masterizzatore per DVD
- 2 unità diagnostiche per radiologia tradizionale, una delle quali costituita da un telecomando digitale
- 3 mammografi, di cui uno digitale diretto (Giotto) con stereotassi
- TC multistrato (32 strati)
- RM ad alto campo (1,5 T) dotata di bobina Phased Array, bobina mammella e bobina endocavitaria
- 2 ecografi con colordoppler
- 2 CR (Computer Radiography) per lo sviluppo delle immagini radiologiche tradizionali, di cui uno con caratteristiche di risoluzione spaziale mammografiche
- 1 mammotome per eseguire biopsie ad alta precisione della mammella

Il Sistema integrato RIS/PACS è installato nell'ambito del progetto R.I.T.A. che mira a introdurre nell'attività radiologica significativi miglioramenti nella fruizione delle informazioni diagnostiche, in un'ottica di apertura verso il territorio secondo una logica di "Distretto Virtuale". In pratica saranno realizzate tutte le possibili sinergie nella circolazione delle informazioni, sia all'interno dell'Istituto che verso soggetti esterni, nell'ambito delle attività della S.C. Diagnostica per Immagini. Il progetto è coerente con le indicazioni del P.S.N. e del P.S.R. avendo come obiettivo la centralità del cittadino/utente in quanto l'attenzione è rivolta alla progettazione di procedure facilitate per rendere ottimale l'accessibilità e la fruizione delle prestazioni erogate, mediante la disponibilità online di dati e immagini per gli operatori interni e la trasferibilità delle stesse all'esterno. Il sistema è realizzato su piattaforma ad alta affidabilità (soluzione cluster) e utilizza tecnologia web per rendere accessibili le informazioni in modo semplice, ma controllato, trattandosi di dati sensibili.

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Compagnia San Paolo - *Markers molecolari nell'individuazione di cancro polmonare preclinico in soggetti eleggibili per TC spirale*

Fondazione CARIGE - *Diagnosi e studio delle lesioni neoplastiche di organi superficiali e con metodiche endocavitarie mediante piattaforma ecografica polifunzionale con studio delle modificazioni del micro e macrocircolo implicate nella prognosi e nella risposta alle terapie*

Regione Liguria - *Markers molecolari nell'individuazione di cancro polmonare preclinico in soggetti eleggibili per TC spirale*

### **Studi clinici con arruolamento in corso nel 2008**

*Confronto tra due differenti strategie per l'approfondimento diagnostico in corso di screening del tumore polmonare con TC. Studio di fattibilità. [rif. 10232]*

*Metastasi linfonodali pelviche da tumore della prostata e della vescica. Studio a risonanza magnetica con Sinerem [rif. 10117] - Acronimo: RADSIN.*

*Sorveglianza di donne ad alto rischio genetico-familiare di tumore mammario [rif. 10279] - Acronimo: ISSIN-HIBCR.*

### **Pubblicazioni**

Neumaier C.-Baio G.-Ferrini S.-Corte G.-Daga A.  
*MR and iron magnetic nanoparticles. Imaging opportunities in preclinical and translational research.*  
Tumori 94:226/233, 2008

Pastorino F.-Di Paolo D.-Piccardi F.-Nico B.-Ribatti D.-Daga A.- Baio G.-Neumaier C.-Brignole C.-Loi M.-Marimpietri D.-Pagnan G.- Cilli M.-Lepekhin E.-Garde S.-Longhi R.-Corti A.-Allen T.-Wu J.- Ponzoni M.  
*Enhanced antitumor efficacy of clinical grade vasculature targeted liposomal doxorubicin.*  
Clin. Cancer Res. 14:7320/7329, 2008

Rescinito G.-Sirlin C.-Cittadini G.  
*Body MRI artefacts: from image degradation to diagnostic utility.*  
Radiol. Med. (Torino) Epub Oct 4, 2008

### **Capacità di attrarre e formare ricercatori**

*Contrattisti:* Gabriella Baio

### **Attività didattica universitaria e training**

Completano il proprio percorso formativo presso la struttura, con turni di tirocinio pratico ed attività didattica, specializzandi in Radiodiagnostica, in Oncologia e in Radioterapia della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Genova.

### **Dati di struttura**

La struttura è situata presso l'edificio IST, al piano 0 (Ecografia e Radiologia) ed al piano -1 (Risonanza Magnetica, TAC e Mammografia).

## **GENETICA DEI TUMORI**

*struttura complessa*

---

Direttore: Dott. Massimo Romani

Dirigenti: Claudio Brigati, Ida Casciano, Angela Di Vinci, Maria Pia Pistillo, Maria Ornella Vannozzi  
Collaboratori professionali sanitari: Giorgio Alemanni, Alessandra Forlani, Anna Morabito

La Genetica dei Tumori è una struttura complessa alla quale afferiscono le strutture semplici Tumori Urologici e Tumori Polmonari.

La Genetica dei Tumori svolge attività di ricerca, sia di base che di tipo traslazionale, basata sullo studio di meccanismi genetici ed epigenetici di controllo della proliferazione e dei processi apoptotico-differenziativi nei tumori umani utilizzando anche sistemi modello.

Tali studi sono finalizzati all'identificazione di fattori diagnostici, prognostici, predittivi di risposta alla terapia e all'ottimizzazione delle strategie terapeutiche di neoplasie infantili e dell'adulto con particolare riferimento al neuroblastoma, ai tumori mammari, del polmone e cerebrali.

La struttura ha sviluppato particolari competenze nella identificazione e nel riconoscimento del ruolo funzionale e come biomarcatore di alterazioni epigenetiche in neoplasie e delle alterazioni di membri della famiglia genica p53 nella oncogenesi.

Le attività della S.C. Genetica dei Tumori e dell'annesso laboratorio Tumori Mammari oltre ad essere dirette al miglioramento delle conoscenze sulla biologia di comuni forme tumorali, trovano applicazione in attività di ricerca clinica e di supporto all'attività clinica fornendo dati biologici che concorrono alla valutazione prognostica del paziente.

La struttura si occupa principalmente di:

- analisi clinico-biologica del neuroblastoma diretta sia ad identificare alterazioni genetiche ed epigenetiche coinvolte nello sviluppo di questa neoplasia, che alla individuazione di nuovi e più precisi fattori prognostici predittivi di progressione tumorale e della risposta alla terapia.
- individuazione di alterazioni molecolari associate alla insorgenza e alla progressione di tumori dell'adulto ad alto impatto sociosanitario quali tumori mammari, polmonari e cerebrali che possano essere utilizzate come fattori prognostici e indicatori di risposta alla terapia.
- comprensione del ruolo di geni appartenenti alla famiglia p53 nella storia naturale di tumori umani.
- sviluppo di modelli di terapia sperimentale basati sia sulla modulazione di geni coinvolti nella morte cellulare programmata che sulla utilizzazione di combinazioni di farmaci in modelli di malattia.
- sviluppo di metodiche e sistemi per la diagnosi precoce e per il follow up di pazienti.

Presso la struttura è attiva la *Banca ECBR* (European Collection For Biomedical Research) di linee cellulari umane B linfoblastoidi. Consiste in una collezione di linee cellulari umane B linfoblastoidi tipizzate per gli antigeni del sistema di istocompatibilità (HLA) di classe I e II e di linee cellulari murine transfettate con singoli alleli HLA di classe I o II (sito web: <http://www.biotech.ist.unige.it/ecbr/ecbrsite.html>).

### **Metodiche**

- Comuni tecnologie di biologia, genetica molecolare, immunologia e bioinformatica
- Riconoscimento di alterazioni epigenetiche nel DNA di cellule tumorali e nel DNA tumorale rilasciato nei fluidi biologici
- Produzione di anticorpi ricombinanti umani mediante Phage Display technology
- Analisi citofluorimetrica di marcatori di membrana e apoptosi
- Tecniche di tipizzazione HLA (PCR-SSP, PCR-SBT)
- Real-Time PCR
- Dosaggio di farmaci antineoplastici in campioni biologici comprendenti: farmaci citotossici (antracicline, taxani, derivati del platino, mitoxantrone, alcaloidi della vinca, antimetaboliti), farmaci inibitori dell'aromatasi (letrozolo), farmaci biologici (erlotinib, trastuzumab)
- Valutazione farmacocinetica dei dati tramite programmi computerizzati
- Correlazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche tramite applicazione di modelli matematici

### **Attrezzature**

- PCR (di cui uno a doppio blocco)
- Real-Time PCR
- Pyrosequencing
- Stazione robotica per la preparazione dei campioni per Pyrosequencing
- Diversi sistemi elettroforetici per acidi nucleici e proteine
- Spettrofotometri e fluorimetro
- Camere sterili indipendenti completamente attrezzate (cappe, incubatori, microscopi, ecc.)
- Attrezzatura completa da camera calda
- Incubatori e termostati per batteriologia e per biochimica
- Incubatori a CO<sub>2</sub>
- Pacchetti di software dedicati per bioinformatica
- Contenitori azoto liquido per la crioconservazione di cellule e di materiale biologico
- Sistemi di videodocumentazione e analisi dell'immagine

- Lettore per piastre ELISA
- Stazione di microscopia a fluorescenza e digitalizzazione di immagini
- Sistemi di cromatografia liquida ad alta pressione (HPLC) accoppiati a rivelatori UV/Vis, fluorimetrico ed elettrochimico
- Dispositivo per estrazioni in fase solida

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Agenzia Italiana del Farmaco - *Efficacia e tossicità di trastuzumab alla dose di mantenimento di 1 mg/kg/settimana vs la dose standard di 2 mg/kg/settimana in associazione alla chemioterapia nel trattamento di pazienti affette da carcinoma mammario metastatico. Studio multicentrico di fase III*

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro - *DNA methylation profiling of pediatric and adult tumors by CpG islands array*

Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro / Regional Grants - *Second primary tumors: markers, etiology and predisposing factors*

Commissione Europea - *Development of an Integrated MEMS (Micro Electro Mechanical System) based DNA Analysis Chip with Active Flow Control Components*

Compagnia San Paolo - *Markers molecolari nell'individuazione di cancro polmonare preclinico in soggetti eleggibili per TC spirale*

Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori - *Associazione tra "sindrome metabolica" (insulino/resistenza) e fattori prognostici nel carcinoma mammario operabile*

Ministero della Salute - *Validazione clinica e analitica di markers biomolecolari di diagnosi oncologica su materiale biologico ottenuto con tecniche non invasive*

Ministero della Salute - *Progetto oncologico di medicina molecolare: i tumori femminili*

Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca - *Progetti PRIN 2007 – Meccanismi di leucemogenesi e terapia target nelle sindromi mielodisplastiche e nelle leucemie acute mieloidi*

Regione Liguria - *Diagnostica Oncologica Avanzata*

Regione Liguria - *Markers molecolari nell'individuazione di cancro polmonare preclinico in soggetti eleggibili per TC spirale*

Regione Liguria - *Strategie di intervento terapeutico integrato in leucemie e linfomi: utilizzo di nuovi bersagli molecolari*

### **Studi clinici con arruolamento in corso nel 2008**

*Analisi dei polimorfismi genici di CTLA-4 come fattori prognostici e predittivi nel melanoma. [rif. 10233]*

*Determinazione del numero di copie geniche di HER2/NEU mediante metodica Real Time PCR nel carcinoma mammario. [rif. 10253]*

### **Pubblicazioni**

De Lerma Barbaro A.-De Ambrosis A.-Banelli B.-Li Pira G.-Aresu O.- Romani M.-Ferrini S.-Accolla R.  
*Methylation of CIITA promoter IV causes loss of HLA/II inducibility by IFN(gamma) in promyelocytic cells.*  
Int. Immunol. 20:1457/1466, 2008

Di Pietro C.-Ragusa M.-Barbagallo D.-Duro L.-Guglielmino M.- Majorana A.-Giunta V.-Rapisarda A.-Tricarichi E.-Miceli M.- Angelica R.-Grillo A.-Banelli B.-Defferari I.-Forte S.-Lagana' A.- Bosco C.-Giugno R.-Pulvirenti A.-Ferro A.-Grzeschik K.-Di Cataldo A.-Tonini G.P.-Romani M.-Purrello M.  
*Involvement of GTA protein NC2beta in neuroblastoma pathogenesis suggests that it physiologically participates in the regulation of cell proliferation.*  
Mol. Cancer 7:52;1/52;10, 2008

Lunardi G.-Vannozzi M.O.-Armirotti A.-Nicodemo M.-Venturini M.- Cavallini L.  
*Temsirolimus in patients with renal cancer on hemodialysis. Letter.*  
J. Clin. Oncol. 26:5652/5653, 2008

Piccioli P.-Serra M.-Pedemonte S.-Balbi G.-Loiacono F.-Lastraioli S.-Gargiulo L.-Morabito A.-Zuccaro D.-Del Mastro L.-Pistillo M.P.-Venturini M.-De Angioletti M.-Notaro R.  
*Hexaprimer amplification refractory mutation system PCR for simultaneous single tube genotyping of 2 close polymorphisms. Letter.*  
Clin. Chem. 54:227/229, 2008

Roncella S.-Ferro P.-Bacigalupo B.-Dessanti P.-Pronzato P.-Franceschini M.-Prattico' L.-Carletti A.-Canessa P.-Fontana V.-Fais F.-Pistillo M.P.-Fedeli F.  
*Assessment of RT/PCR detection of human mammaglobin for the diagnosis of breast cancer derived pleural effusions.*  
Diagn. Mol. Pathol. 17:28/33, 2008

### **Capacità di attrarre e formare ricercatori**

*Borsisti:* Stefania Laurent (gennaio-maggio 2008)

*Contrattisti:* Luana Borzì (gennaio-marzo 2008), Marta Camoriano (giugno-dicembre 2008), Stefania Laurent (luglio-dicembre 2008), Laura Paleari (gennaio-febbraio 2008)

### **Dati di struttura**

La struttura è situata presso l'edificio IST-CBA, torre C, piano 1.

## **TUMORI UROLOGICI**

*struttura semplice*

---

Responsabile: Dott.ssa Cecilia Balbi

Dirigenti: Paola Barboro

CPS tecnici sanitari di laboratorio: Debora Carpena

La struttura semplice Tumori Urologici afferisce alla struttura complessa Genetica dei Tumori.

La struttura svolge attività di ricerca di base e preclinica focalizzata a determinare i fattori di modulazione della struttura della cromatina durante il processo di trasformazione neoplastica. Le principali linee di ricerca riguardano:

- studio del ruolo funzionale degli istoni, dei maggiori componenti della matrice nucleare interna (lamine e NuMA) e dei fattori di rimodellamento della cromatina nella trasformazione cellulare.
- studio delle variazioni del livello di espressione delle proteine della matrice nucleare che avvengono durante il processo di trasformazione neoplastica allo scopo di identificare nuovi marcatori diagnostici e/o prognostici che potrebbero, a medio termine, rappresentare nuovi target terapeutici.
- possibilità di rivelare le variazioni delle proteine della matrice nucleare, correlate alla trasformazione neoplastica, nel siero e nelle urine di pazienti affetti da carcinoma della prostata e della vescica.

Le ricerche sono condotte utilizzando in vitro linee stabilizzate e, in vivo, modelli sperimentali animali, tessuti e fluidi biologici ottenuti da pazienti affetti da tumori urologici.

### **Metodiche**

- Calorimetria differenziale a scansione per la caratterizzazione termodinamica delle transizioni conformazionali della cromatina nucleare. Questa tecnica, messa a punto dal laboratorio IST in collaborazione con l'ISMAR-CNR alcuni anni fa, permette di distinguere e quantificare in situ l'eu e l'eterocromatina ed è stata applicata con successo, in IST e da altri laboratori, per lo studio del processo di trasformazione in vivo ed in vitro e per lo studio dei dettagli locali dell'interazione DNA-istoni
- Elettroforesi bidimensionale ad alta risoluzione applicata a studi di proteomica differenziale

- Analisi in Southwestern blot per l'identificazione di proteine che legano le sequenze S/MARs (scaffold/matrix attachment regions)
- Produzione e caratterizzazione di anticorpi monoclonali diretti contro proteine della matrice nucleare
- Analisi di immagine per la valutazione di parametri morfologici e morfometrici e per lo studio dell'espressione differenziale di proteine nucleari in tessuti normali e tumorali con tecniche di immunoelettromicroscopia e microscopia confocale
- Estrazione, purificazione e caratterizzazione dei componenti nucleari quali: cromatina ad alto peso molecolare, nucleosoma, core particle, istoni e proteine della matrice nucleare

### **Attrezzature**

- Calorimetro differenziale a scansione
- Laboratorio attrezzato per colture cellulari
- Spettrofotometro
- Fotomicroscopio per analisi in campo chiaro, contrasto di fase ed epifluorescenza collegato con telecamere B/N e a colori per l'analisi di immagine
- Attrezzatura completa per elettroforesi monodimensionale, Western blotting, Southwestern blotting
- Attrezzatura per elettroforesi bidimensionale ad alta risoluzione con l'impiego di immobiline
- Attrezzatura per elettroforesi bidimensionale
- Attrezzatura per elettroforesi su gel di agarosio in campo continuo o pulsato
- Cappe chimiche
- Congelatori -80°C
- Contenitore azoto liquido per la crioconservazione di cellule e di materiale biologico
- Centrifughe refrigerate
- Criostato

Attraverso la convenzione con l'ISMAL-CNR sono inoltre disponibili:

- Microscopio elettronico a trasmissione
- Ultra microtomo
- Spettropolarimetro

### **Progetti finalizzati in corso nel 2008**

Compagnia San Paolo - *Approccio integrato al miglioramento di diagnosi, prognosi e terapia del carcinoma prostatico*

Ministero della Salute - *Approccio integrato al miglioramento della terapia del carcinoma prostatico*

Ministero della Salute - *Terapia antiangiogenetica dei tumori. Nuove prospettive di impiego della chemioterapia metronomica in associazione con inibitori endogeni e bersaglio mirati dell'angiogenesi*

### **Convenzioni per prestazioni scientifiche**

Istituto di Studi Clinico-Fisici di Macromolecole Sintetiche e Naturali (ISMAL), CNR, Genova – *Studio di meccanismi molecolari della trasformazione cellulare*

Istituto per lo studio delle Macromolecole (ISMAL), CNR, Biella – *Determinazione della percentuale di contaminanti in campioni di cheratine*

### **Pubblicazioni**

Barboro P.-D'arrigo C.-Repaci E.-Bagnasco L.-Orecchia P.- Carnemolla B.-Patrone E.-Balbi C.  
*Proteomic analysis of the nuclear matrix in the early stages of rat liver carcinogenesis: identification of differentially expressed and MAR binding proteins.*  
Exp. Cell Res. Epub Oct 28, 2008

Barboro P.-Rubagotti A.-Orecchia P.-Spina B.-Truini M.-Repaci E.-Carmignani G.-Romagnoli A.-Introini C.-Boccardo F.-Carnemolla B.-Balbi C.  
*Differential proteomic analysis of nuclear matrix in muscle invasive bladder cancer: potential to improve diagnosis and prognosis.*  
Cell. Oncol. 30:13/26, 2008

## Capacità di attrarre e formare ricercatori

*Contrattisti:* Erica Repaci

## Attività didattica universitaria e training

Completano il proprio percorso formativo presso la struttura:

- laureandi del Corso di laurea in Scienze Biologiche, in Chimica ed in Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Genova
- dottorandi del Corso di Dottorato di Ricerca in Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale dell'Università degli Studi di Genova
- borsisti

La Dott.ssa Cecilia Balbi è membro del collegio dei docenti del Corso di Dottorato di Ricerca in Oncologia ed Ematologia Clinica e Sperimentale (XXII ciclo) dell'Università degli Studi di Genova.

## Dati di struttura

La struttura è situata presso l'edificio IST-CBA, torre C, piano 4.

# TUMORI POLMONARI

*struttura semplice*

---

Responsabile: Dott.ssa Patrizia Russo

Dirigenti: Angela Alama

CPS tecnici sanitari di laboratorio: Cristina Bruzzo, Zita Cavalieri

La struttura semplice Tumori Polmonari afferisce alla struttura complessa Genetica dei Tumori.

Obiettivo istituzionale della struttura è lo sviluppo di attività di ricerca sperimentale con ricaduta clinica a breve/medio termine e la partecipazione a ricerche cliniche che richiedono competenze di laboratorio avanzate. E' quindi in atto una stretta e costante interazione con i servizi clinici al fine di identificare comuni tematiche di ricerca, studiandone le modalità applicative alla patologia tumorale dell'apparato respiratorio. Le principali linee di ricerca, in collaborazione con strutture interne ed esterne, sono:

- studio del ruolo del sistema colinergico non-neuronale in NSCLC e mesotelioma: sviluppo di possibili sostanze ad effetto anti tumorale
- studio dell'espressione di geni del sistema neuronale in NSCLC e possibili ipotesi sulla storia naturale dello sviluppo del NSCLC
- studio di parametri molecolari in grado di predire la risposta in pazienti affetti da NSCLC in terapia adiuvante
- studio di parametri molecolari indici di cardiotossicità in pazienti affetti da NSCLC in terapia adiuvante e in terapia con farmaci "target-oriented"
- studio delle mutazioni del recettore dell'EGF, del polimorfismo di EGFR, di espressione e fosforilazione di EGFR in biopsie da pazienti di NSCLC eligibili per terapia con inibitori di tirosino-chinasi
- studio di parametri molecolari per la diagnosi precoce di mesotelioma (osteopontina)
- studio di parametri molecolari per la diagnosi precoce di NSCLC in soggetti fumatori della Regione Liguria
- identificazione e sviluppo, in vitro ed in vivo, di nuovi agenti ad attività antitumorale da impiegare in mono terapia o in combinazione con farmaci tradizionali allo scopo di migliorare l'indice terapeutico

Gli studi utilizzano linee cellulari stabilizzate di NSCLC e mesotelioma, linee in coltura primaria ottenute da biopsie umane, tessuto/siero ottenuto da pazienti e soggetti sani, modelli murini trapiantati ortotopicamente con NSCLC o mesotelioma umano. All'interno del laboratorio esiste una collezione di tessuti e campioni di siero criopreservati di NSCLC e mesotelioma.

## Metodiche

- Colture cellulari e colture primarie
- Valutazione attività antitumorale in vitro ed in vivo in modelli murini
- Estrazione di DNA/proteine/RNA da cellule, tessuti, plasma
- PCR, RT-PCR e sequenziamento in capillare
- Valutazione di apoptosi (TUNNEL, Annexina-V/PI, Filter Binding Assay, depolarizzazione membrana mitocondriale, attivazione caspasi, gel ladder)
- Immunoistochimica, western blotting

## Attrezzature

- Laboratorio attrezzato per colture cellulari
- Attrezzatura per elettroforesi e western blotting
- Attrezzatura per PCR e sequenziamento in capillare
- Centrifughe refrigerate e non
- Attrezzature standard per laboratorio di ricerca biochimica

## Progetti finalizzati in corso nel 2008

Compagnia San Paolo - *Markers molecolari nell'individuazione di cancro polmonare preclinico in soggetti eleggibili per TC spirale*

Compagnia San Paolo - *Realizzazione di un modello in vitro ed in vivo per lo studio di cellule staminali tumorali di carcinoma polmonare (NSCLC) al fine di sviluppare nuovi approcci terapeutici*

Fondazione CARIGE - *Realizzazione di un modello predittivo basato sull'individuazione di marcatori biologici che consentano di selezionare, in una popolazione di pazienti operati per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio precoce, coloro che potrebbero maggiormente beneficiare di un trattamento chemioterapico adiuvante*

Ministero della Salute - *Effetto dell'approccio multidisciplinare associato a training fisico sui parametri metabolico/funzionali di popolazioni particolari di pazienti ad aumentato rischio cardiovascolare con o senza disfunzione ventricolare sinistra*

Ministero della Salute - *Valutazione dell'indice multifattoriale BODE come misura di outcome in protocollo di riabilitazione respiratoria nel paziente con BPCO. Analisi ancillare degli indici molecolari di stress metabolico e loro correlazione con l'outcome clinico*

Ministero della Salute - *Progetto oncologico di medicina molecolare: i tumori femminili*

Regione Liguria - *Diagnostica oncologica avanzata*

Regione Liguria - *Markers molecolari nell'individuazione di cancro polmonare preclinico in soggetti eleggibili per TC spirale*

## Pubblicazioni

Alama A.-Viale M.-Cilli M.-Bruzzo C.-Novelli F.-Tasso B.-Sparatore F.  
*In vitro cytotoxic activity of tri/n-butyltin(IV)lupinylsulfide hydrogen fumarate (IST/FS 35) and preliminary antitumor activity in vivo.*  
Invest. New Drugs Epub Jun 19, 2008

Bertolini G.-Paleari L.-Catassi A.-Roz L.-Cesario A.-Sozzi G.- Russo P.  
*In vivo cancer imaging with semiconductor quantum dots.*  
Curr. Pharm. Anal. 4:197/205, 2008

Catassi A.-Paleari L.-Servent D.-Sessa F.-Dominioni L.-Ognio E.- Cilli M.-Vacca P.-Mingari M.C.-Gaudino G.-Bertino P.-Paolucci M.- Calcaterra A.-Cesario A.-Granone P.-Costa R.-Ciarlo M.-Alama A.- Russo P.  
*Targeting alpha7 nicotinic receptor for the treatment of pleural mesothelioma.*  
Eur. J. Cancer 44:2296/2311, 2008

Catassi A.-Servent D.-Palaeri L.-Cesario A.-Russo P.

*Multiple roles of nicotine on cell proliferation and inhibition of apoptosis: implications on lung carcinogenesis.*  
Mutat. Res. Rev. Mutat. 659:221/231, 2008

Magistrelli P.-Neri M.-Granone P.-Cesario A.-Palaeri L.-Russo P.

*K/ras mutations in circulating DNA from pancreatic and lung cancers: bridging methodology for a common validation of the molecular diagnosis value. Letter.*  
Pancreas 37:101/102, 2008

Palaeri L.-Catassi A.-Ciarlo M.-Cavaliere Z.-Bruzzo C.-Servent D.- Cesario A.-Chessa L.-Cilli M.-Piccardi F.-  
Granone P.-Russo P.

*Role of alpha7/nicotinic acetylcholine receptor in human non small cell lung cancer proliferation.*  
Cell Prolif. 41:936/959, 2008

Palaeri L.-Cesario A.-Granone P.-D'angelillo R.-Russo P.

*Early detection of cancer: lessons from lung cancer CT screening. Letter.*  
Thorax 63:566, 2008

Palaeri L.-Granone P.-Cesario A.-Russo P.

*Computed tomography screening for lung cancer. Review of screening principles and update on current status. Letter.*  
Cancer 112:2520/2521, 2008

Palaeri L.-Russo P.-Cesario A.-Granone P.

*Factors predicting poor survival after resection of stage IA non small cell lung cancer. Letter.*  
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 136:241/242, 2008

Palaeri L.-Russo P.-Roz L.-Cesario A.-Pastorino U.

*Smoking out the cholinergic component in lung cancer.*  
Clin. Cancer Res. 14:6742/6743, 2008

Russo P.-Palaeri L.-Granone P.-Cesario A.-Pastorino U.

*Computed tomography screening for lung cancer in a high risk population: update on current status. Letter.*  
J. Natl. Cancer Inst. 100:1043/1044, 2008

### **Capacità di attrarre e formare ricercatori**

*Contrattisti:* Luana Borzì (aprile-dicembre 2008), Laura Palaeri (marzo-dicembre 2008)

### **Attività didattica universitaria e training**

Attività didattica nell'ambito di:

- Scuola di Specializzazione in Chirurgia Toracica (insegnamento: Ricerca Traslazionale in Oncologia Toracica), Università di Genova, Dott.ssa P. Russo
- Corso di laurea in Scienze Biologiche (insegnamento: Citotossicologia), Università di Genova, Dott.ssa P. Russo
- Scuola di Specializzazione in Chirurgia Toracica (insegnamento: Ricerca Traslazionale in Oncologia Toracica), Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, Dott.ssa P. Russo.

### **Dati di struttura**

La struttura è situata presso l'edificio IST-CBA, torre B piano 3.