

Oggetto: Proposta di riorganizzazione dell'Istituto di Scienze Neurologiche (ISN) con aggregazione della UOS di Reggio Calabria dell'IBIM

1. Introduzione

Con la presente, si illustra la proposta di riorganizzazione dell'Istituto di Scienze Neurologiche di Mangone (CS) con l'aggregazione della UOS di Reggio Calabria - dell'Istituto di Biomedicina e di Immunologia Molecolare "Alberto Monroy".

L'Istituto di Scienze Neurologiche è uno degli Istituti più dinamici e importanti del CNR in Calabria. L'Istituto è stato fondato nel 1981 con il nome di "Istituto per lo studio delle malattie ereditarie e carenziali" e a seguito di vari processi di riordino alle tradizionali linee di ricerca ne sono state aggiunte altre nel campo delle malattie ereditarie del sistema nervoso e dal luglio 1996 sotto la Direzione del prof. Aldo Quattrone lo studio delle malattie ereditarie del sistema nervoso è diventata la principale attività dell'Istituto. Nel 2001, è stato costituito l'Istituto di Scienze Neurologiche (ISN) con sede principale a Mangone (CS) e due sezioni una a Roccelletta di Borgia (CZ) e l'altra a Catania. Nel 2008 è stata costituita l'Unità di Ricerca Neuroimmagini, ubicata nel nuovissimo Campus di Germaneto (CZ). L'istituto è attualmente diretto dal Prof. Antonio Gambardella mentre il prof. Quattrone è Responsabile dell'URT.

L'Istituto ha lo scopo di svolgere attività di ricerca nel campo delle malattie del sistema nervoso ed opera quale struttura scientifica afferente al Dipartimento di Medicina. Svolge attività di ricerca sulle seguenti principali aree tematiche:

- Diagnostica per immagini applicata alla diagnosi e allo studio delle malattie del sistema nervoso;
- Fisiopatologia, clinica e terapia delle malattie del sistema nervoso con particolare riguardo allo studio delle malattie neurologiche ereditarie;
- Diagnosi clinica, neurofisiologica e neuropatologica delle malattie del sistema nervoso;
- Genetica, biochimica, immunologia e farmacologia applicate alla diagnosi e allo studio delle malattie del sistema nervoso;
- Sviluppo di biotecnologie per lo studio delle malattie del sistema nervoso.

L'ISN svolge anche una importante attività diagnostica, rivolta all'erogazione di prestazioni diagnostiche altamente qualificate di genetica molecolare, di biochimica e di RMN a pazienti affetti da malattie ereditarie del sistema nervoso che, dal 1997, offre in convenzione con le Aziende Sanitarie ed ospedaliere calabresi. L'ISN nel 2006 ha avviato le procedure di implementazione della norma internazionale UNI EN ISO 9001:2000 e nel febbraio 2007 ha ottenuto la certificazione di qualità UNI EN ISO 9001:2000 rilasciata dall'Ente di certificazione IQNet, oggi aggiornata alla norma UNI EN ISO 9001:2008. Con questo riconoscimento, l'ISN si pone in posizione di eccellenza, per la sua riconosciuta attenzione e sensibilità al miglioramento continuo della qualità.

L'Unità Organizzativa di Supporto (UOS) di Reggio Calabria attualmente afferisce all'Istituto di Biomedicina ed Immunologia Molecolare "A. Monroy" (IBIM) del Consiglio Nazionale delle

Ricerche (C.N.R.) con sede a Palermo. L'UOS di Reggio Calabria consta di una commessa dal titolo "Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e dell'Ipertensione Arteriosa". Il Responsabile della Commessa è il dr. Carmine Zoccali, Direttore dell'Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto dell'Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli" di Reggio Calabria. Nell'ambito di una convenzione quinquennale stipulata tra la Regione Calabria, il CNR e l'Azienda Ospedaliera "Bianchi-Melacrino-Morelli", l'UOS di Reggio Calabria opera all'interno dei locali dell'Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto della medesima Azienda Ospedaliera.

L'UO di Nefrologia e Dialisi di Reggio Calabria, e l'annessa UOs del CNR, è parte integrante del network "European Training Centres" (<http://www.ndt-educational.org/trainingreggio.asp>) ed è riconosciuta a livello internazionale come centro d'eccellenza in Europa per la formazione di ricercatori e di clinici nell'ambito delle malattie renali. Inoltre, il Centro Regionale dell'Ipertensione Arteriosa annesso alla medesima UO di Nefrologia, è tra i centri d'eccellenza Europei per la cura dell'ipertensione arteriosa (<http://www.eshonline.org/Communities/ExcellenceCentres.aspx>). L'UOS di Reggio Calabria è sede di due tra le maggiori riviste internazionali di nefrologia, il Journal of Nephrology e Nephrology, Dialysis and Transplantation.

L'UOS di Reggio Calabria effettua ricerche indipendenti e/o in collaborazione con enti/istituzioni sia nazionali che internazionali nei seguenti campi:

- Epidemiologia del rischio cardiovascolare connesso alle malattie renali e all'ipertensione arteriosa.
- Studio dei riflessi cardiovascolari negli uremici cronici in terapia dialitica e in terapia conservativa.
- Alterazioni del sistema nervoso vegetativo e disturbi del sonno nei pazienti con malattie renali croniche e nei trapiantati di rene.
- Genetica molecolare delle malattie renali.
- Ruolo del tessuto adiposo nell'infiammazione sistemica nei pazienti in dialisi.
- Fattori genetici responsabili dell'ipertensione arteriosa nella popolazione generale.
- Ipertensione arteriosa.
- Biostatistica del rischio.
- Nutrizione ed ipertensione.
- Meccanismi patogenetici della nefro-angiosclerosi.

L'UOS di Reggio Calabria svolge inoltre attività di formazione/aggiornamento sui temi dell'epidemiologia e della biostatistica e del rischio cardiovascolare connesso alle malattie renali.

Alla luce di tali premesse, la modifica dell'attuale assetto dell'ISN, prevede una riorganizzazione nonché una sostanziale implementazione degli interessi scientifici dell'Istituto con l'aggiunta di nuove linee di ricerca sulla nefrologia ed epidemiologia, svolte dalla UOS di Reggio Calabria.

La denominazione dell'Istituto di Scienze Neurologiche potrebbe essere trasformata in Istituto di Scienze Neurologiche e Nefrologiche (ISNN).

Si preferisce mantenere la precedente denominazione in modo da dare un senso di continuità con la tradizione e la storia dell'ISN, ed a questa aggiungere il termine "nefrologiche" così da mettere in rilievo le nuove prospettive di sviluppo delle attività di ricerca da svolgere nel prossimo futuro. Inoltre, considerato che all'interno dell'istituto entrerebbero ad operare unità di personale con competenze in nefrologia ed epidemiologia, la nuova denominazione e i compiti dell'Istituto sono in linea e pienamente rispondenti all'attività di ricerca effettivamente svolta.

Le attività di ricerca, programmate tenendo conto degli indirizzi generali e le direttive del CNR, saranno articolate nell'ambito delle seguenti linee tematiche:

- Neuroimmagini applicate allo studio, diagnosi e terapia delle malattie del sistema nervoso;
- Diagnosi clinica, neurofisiologica e neuropatologica delle malattie del sistema nervoso;
- Genetica molecolare, biochimica, proteomica, farmacologia e immunologia applicate alla diagnosi e allo studio delle malattie neurologiche e nefrologiche;
- Modelli animali per lo studio dei meccanismi delle malattie del sistema nervoso;
- Ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare nell'ambito delle malattie del sistema nervoso;
- Epidemiologia clinica e biostatistica del rischio cardiovascolare nelle nefropatie croniche.
- Sviluppo di biotecnologie per lo studio delle malattie neurologiche e nefrologiche

Il progetto è semplice ma anche estremamente ambizioso poiché punta a realizzare una struttura scientifica con linee di ricerca moderne in un settore all'avanguardia quale è la biomedicina e che consentirà altresì la realizzazione di importanti progetti di ricerca sulla salute dell'Uomo, necessari per aumentare la competitività del Paese in ambito scientifico, tecnologico ed economico e per migliorare la qualità della vita.

Tale progetto è basato non solo sull'opportunità di ampliare e di integrare competenze diverse in un'unica struttura scientifica ma anche di aggregare le esperienze scientifiche complementari esistenti nel Mezzogiorno d'Italia.

2. Collocazione Culturale

2a) Linee di ricerca dell'ISN

L'Istituto di Scienze Neurologiche si occupa dello studio delle malattie ereditarie del sistema nervoso con particolare attenzione a quelle neurodegenerative. I principali settori di ricerca riguardano le neuroimmagini, la neurogenetica clinica e la neurochimica clinica. Negli ultimi anni, il contributo della Risonanza Magnetica nel settore delle neuroscienze ha permesso di raggiungere conoscenze di fondamentale importanza sui meccanismi che regolano le funzioni cerebrali. Gli strumenti e le metodologie oggi acquisite configurano uno scenario sorprendentemente ricco di potenzialità per l'indagine delle funzioni cerebrali e di conseguenza delle disfunzioni, cioè delle patologie che interessano il sistema nervoso. L'integrazione multimodale, ovvero l'uso combinato di tecniche di imaging complementari (imaging strutturale, funzionale, metabolico), unito ad un metodo di analisi dei dati che sfrutti in modo appropriato la complementarità dei dati stessi, ha già fornito risultati di notevole interesse. Ma una sistematica applicazione di tali nuove metodologie nelle patologie neurodegenerative non è stata ancora eseguita.

Le principali linee di ricerca in corso nel nostro Istituto nel campo delle neuroimmagini, focalizzate sui disordini del movimento, hanno come obiettivi principali la comprensione dei meccanismi fisiopatologici della neurodegenerazione; l'identificazione di nuovi markers per la diagnosi preclinica e differenziale tra fenotipi clinicamente indistinguibili; il ruolo dei depositi di ferro nei meccanismi di neurodegenerazione; il monitoraggio della terapia farmacologica; l'interazione tra genotipo e fenotipo nelle malattie ereditarie monogeniche e multifattoriali. Un particolare interesse è rivolto alle tecniche avanzate di neuroimmagini capaci di fornire una quantificazione oggettiva di alterazioni morfologiche del cervello. L'interesse sempre maggiore della comunità scientifica nei

confronti della neuro-morfologia è legato al concetto di correlazione tra anatomia e funzione.. Il principio teorico di base è che ad ogni cambiamento funzionale cerebrale deve corrispondere sempre una coesistente modificazione di natura strutturale. Brillanti risultati in questo settore sono già stati raggiunti nel nostro Istituto e pubblicati su prestigiose riviste internazionali come *Neurology*, *Neuroimage*, *Brain*, *Movement Disorders*, *Cephalalgia*, *Parkinsonisms Related Disorders*.

Altre linee di ricerca particolarmente attraenti in corso nell'ISN sono gli studi di associazione genetica finalizzati all'identificazione dei fattori di rischio genetici di malattie neurologiche e la farmacogenetica, che hanno dato risultati straordinari, pubblicati sulle più importanti riviste internazionali (*NEJM*, *JAMA*, *Annals Neurology*, *Neurology*) contribuendo in modo sostanziale allo sviluppo delle conoscenze nel campo dei fattori di rischio delle malattie multifattoriali del sistema nervoso. Nell'ambito degli studi di farmacogenetica, una nostra scoperta importante ha riguardato la comprensione dei meccanismi che sottendono alcuni effetti indesiderati della levodopa nella malattia di Parkinson (*Neurology*). Ulteriori linee di ricerca riguardano l'identificazione di nuovi geni patogeni nelle malattie ereditarie monogeniche come, la malattia di Charcot-Marie-Tooth 4B (*Nature Genetics*), l'epilessia frontale notturna autosomica dominante (*Nature Genetics*). Nell'ambito degli studi di proteomica, alcune linee di ricerca sono state dirette all'individuazione di patterns proteici specifici di malattie del sistema nervoso come le malattie da prioni.

Nell'ambito degli studi sperimentali allo scopo di investigare il ruolo degli astrociti reattivi nella degenerazione dei motoneuroni è stato messo a punto un modello in vitro di colture miste di midollo spinale di ratto costituite da motoneuroni e astrociti. Un'altra linea di ricerca mira allo studio di markers potenzialmente coinvolti in eventi tumorigenici nei gliomi, i tumori primari più frequenti nel Sistema Nervoso Centrale (Dell'Albani, 2008). Altra linea di ricerca sperimentale riguarda la neurotossicologia. In particolare lo studio di farmaci e di nuove metodiche di veicolazione degli stessi, che abbiano anche azione terapeutica utile nella cura delle malattie ereditarie del sistema nervoso viene affrontato sia nell'ambito diagnostico che terapeutico con approccio multidisciplinare. In modelli animali di differenti patologie, sia basati su modelli già esistenti di patologie sia basati su modelli elaborati, sono state testate varie molecole di nuova concezione o tecnologicamente veicolate per contrastare gli eventi indotti dalla malattia. Gli effetti farmacologici di tali sostanze vengono valutati in relazione sia al danno neuropatologico che alle variazioni comportamentali eventualmente indotte dal trattamento.

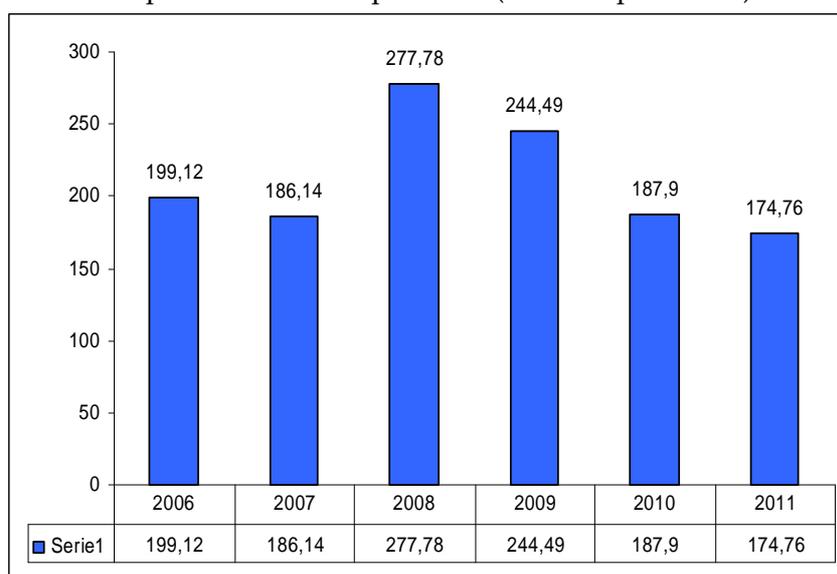
2b) *Collaborazioni internazionali dell'ISN*

L'ISN ha rapporti internazionali intensi di collaborazione con le più importanti Istituzioni scientifiche europee e nordamericane di Neurologia clinica e sperimentale. Tali rapporti sono finalizzati allo sviluppo di progetti scientifici comuni, alla formazione di personale, al miglioramento e sviluppo di nuove tecnologie. (Mayo Clinic, Department of Neurology Rochester, Minnesota, USA; University of Antwerpen, Molecular Genetics Laboratory Antwerpen, Belgium; University of Melbourne, Department of Neurology Melbourne, Australia; National Institute of Health, Clinical Brain Disorders Branch Bethesda, Maryland, USA; Cornell University, Department of Neurosciences New York, USA; West Virginia University, Blanchette Rockefeller Neurosciences Institute, Laboratory of Genomics Rockville, Maryland, USA; University of Heidelberg, Laboratory of Clinical Neurobiology Heidelberg, Germany; Ohio State University, Department of Chemistry Columbus, Ohio, USA; University of London, Institute of Psychiatry, Department of Neurosciences London, United Kingdom).

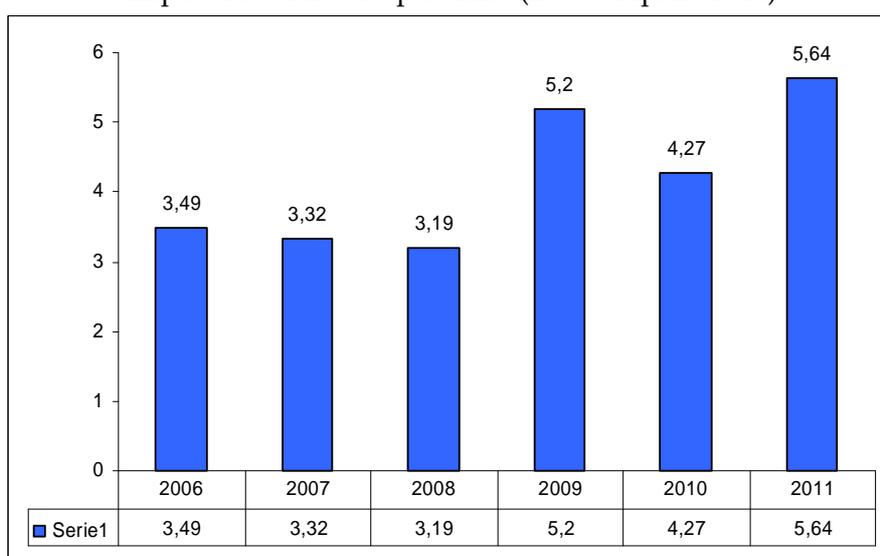
2c) *Pubblicazioni scientifiche dell'ISN*

L'Istituto ha svolto un'intensa attività di ricerca che si è concretizzata negli ultimi 5 anni in numerose pubblicazioni (**oltre 320**) su prestigiose riviste internazionali (**Impact Factor totale: 1270,19**), ha partecipato, con comunicazioni e letture, a numerosi congressi/meeting di rilevanza nazionale ed internazionale e ha contribuito, spesso in modo fondamentale, allo sviluppo delle conoscenze e al miglioramento della capacità diagnostica e di prevenzione di malattie neurologiche gravi.

Impact factor totale per anno (2006 – Aprile 2011)



Impact factor medio per anno (2006 – Aprile 2011)



2d) *Linee di ricerca dell'UOS-RC*

Nell'ambito della Commessa "Epidemiologia Clinica e Fisiopatologia delle Malattie Renali e

dell'Ipertensione Arteriosa" di Reggio Calabria sono attivi due moduli di attività: "Epidemiologia clinica del rischio cardiovascolare nelle nefropatie croniche" ed "Epidemiologia e bio-statistica".

- L'attività di ricerca del modulo di "Epidemiologia clinica del rischio cardiovascolare nelle nefropatie croniche" è rivolta all'individuazione dei fattori di rischio che spiegano l'alta frequenza di morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con malattie renali croniche. Il personale che opera nel modulo ha sviluppato nel corso degli anni una solida attività scientifica sui rapporti tra ipossiemia notturna ed alterazioni del controllo cardiovascolare riflesso nei nefropatici. I ricercatori dell'UOs di Reggio Calabria, sono stati i primi a documentare una stretta connessione tra l'ipossiemia durante il sonno e l'ipertensione arteriosa, l'ipertrofia ventricolare sinistra e l'incidenza degli eventi cardiovascolari nei pazienti in dialisi. Poiché un importante meccanismo patogenetico che spiega l'alta frequenza della sleep apnea nei pazienti in dialisi è l'espansione di volume, il gruppo di ricerca di Reggio Calabria è stato il primo al mondo a proporre la misurazione delle comete polmonari (*lung comets*) come indice di espansione di volume nei pazienti in dialisi. L'UOs di Reggio Calabria ha inoltre recentemente documentato, in uno studio di larghe dimensioni e con l'impiego della polisonnografia, la reversibilità dei disturbi respiratori durante il sonno nei dializzati dopo trapianto renale. Nell'ambito del modulo sono attivi: un laboratorio di genetica molecolare, di colture cellulari, di biochimica clinica, di neurofisiopatologia cardiovascolare e di immunoistopatologia.

- Il modulo di "Epidemiologia e biostatistica" svolge attività di ricerca secondo tre direttrici:

a) supporto all'attività di ricerca del modulo "Epidemiologia clinica del rischio cardiovascolare nelle nefropatie croniche". Specifiche linee di attività sono rappresentate dall'applicazione di nuove metodologie analitiche [(*linear mixed models (LMM)*), (*generalised estimating equations (GEE)*), (*Cox regression analysis for repeated events*), (*imputation methods for missing values in clinical research*), (*generalized linear mixed models (GLMM)*)] per l'analisi dei rapporti tra fattori di rischio emergenti ed outcome clinici nei pazienti in dialisi.

b) formazione/aggiornamento sul tema dell'epidemiologia e della biostatistica con l'organizzazione di un corso annuale rivolto a ricercatori ed internisti. In questo ambito, il personale che opera nel modulo ha finora pubblicato oltre 40 articoli educazionali di biostatistica su riviste internazionali di alto impatto.

c) gestione di database su supporto excel e/o piattaforma web.

A livello nazionale i maggiori database attivi per le analisi epidemiologiche sono:

- *Studio PROGREDIRE (nell'ambito del Registro Calabrese di Dialisi)*: finalizzato all'istituzione di una bio-banca relativa a 1300 pazienti in dialisi seguiti prospetticamente finalizzata ad identificare nuovi fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione dialitica.

- *Studio EXCITE*: un trial clinico multicentrico, controllato e randomizzato, sull'efficacia dell'esercizio fisico per il miglioramento della qualità di vita e la riduzione degli outcome clinici nei pazienti in dialisi (n=500).

- *Studio MAURO*: Un trial clinico controllato e randomizzato (Multiple intervention and AUdit in Renal diseases to Optimize care) che include oltre 800 pazienti con malattie renali croniche e che ha lo scopo di testare l'utilità di un programma di interventi multipli (basati sulle Linee Guida dell'insufficienza renale cronica) sugli outcome clinici nei nefropatici.

- *Studio dei fattori genetici responsabili dell'ipertensione arteriosa in famiglie di ipertesi*: questo progetto include circa 400 individui nei quali sono state effettuati misurazioni biochimiche, ecocardiografiche e il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore.

- *Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis (CREED) patients (CREED study)*: uno studio di coorte che ha avuto inizio nel 1997 con l'arruolamento di circa 300 pazienti in dialisi e la cui parte prospettica è ancora in corso. Lo studio CREED ha finora prodotto oltre 100 articoli scientifici pubblicati su riviste internazionali di alto impatto.

- *Sleep apnea e rischio cardio-renale nei pazienti con malattie renali croniche*: il progetto ha come obiettivo quello di analizzare i rapporti tra la sleep apnea (polisonnografia) e gli indicatori di rischio cardio-renale in pazienti con malattie renali croniche (n=50 pazienti) e nei trapiantati di rene (n=200 pazienti).

A livello internazionale, il modulo gestisce due grandi registri:

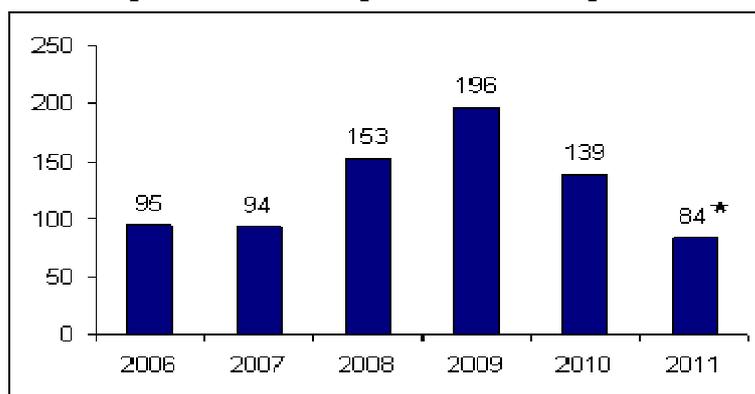
- *Registro NephroQUEST*, che ha l'obiettivo di convogliare nel database del registro europeo di dialisi con sede ad Amsterdam i dati biochimici ed emodinamici dei circa 50.000 pazienti in trattamento dialitico sul territorio nazionale. L'obiettivo principale del NephroQUEST è quello di standardizzare le misure di risultato e di processo in nefrologia a livello nazionale ed internazionale.

- *Progetto EURECA-m (EUropean RENal and Cardiovascular medicine)*, che ha l'obiettivo di realizzare un registro europeo dei fattori di rischio cardiovascolare e di misure obiettive di parametri anatomici e funzionali dell'apparato cardiovascolare nei pazienti in trattamento dialitico. Il progetto prevede di arruolare inizialmente circa 2000 pazienti in dialisi.

2e) *Publicazioni scientifiche dell'UOS-RC*

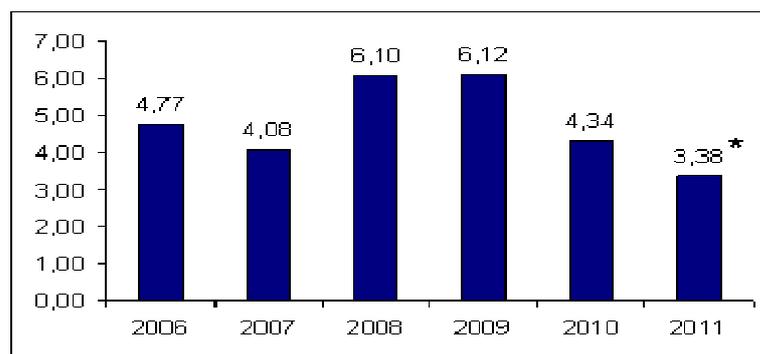
Negli ultimi 5 anni, il personale dell'UOS di Reggio Calabria ha pubblicato oltre 150 articoli scientifici su riviste internazionali di alto impatto (**impact factor complessivo > 750**) e partecipato, con comunicazioni e letture, a numerosi congressi/meeting di rilevanza nazionale ed internazionale.

- Impact factor totale per anno (2006-Aprile 2011)



* Pubblicazioni fino ad Aprile 2011

Impact factor medio per anno (2006-Aprile 2011)



* Pubblicazioni fino ad Aprile 2011

L'UOS partecipa a numerosi progetti nazionali e internazionali (Progetto NephroQUEST; Progetto EURECAM (EUropean RENal and CARDiovascular Medicine); PRIN 2007; studio MAURO – Multiple intervention and AUdit in Renal diseases to Optimize care); Studio CREED (Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis patients); Progetto Famiglie; studio EXCITE; Progetto PROGREDIRE e negli ultimi 5 anni (2006-Aprile 2011) il personale dell'UOS di Reggio Calabria ha pubblicato oltre 150 articoli scientifici su riviste internazionali di alto impatto (impact factor complessivo > 750) e partecipato, con comunicazioni e letture, a numerosi congressi/meeting di rilevanza nazionale ed internazionale.

2f) *Collaborazioni internazionali dell'UOS-RC*

Numerose sono anche le collaborazioni nazionali e internazionali (Clinical Pharmacology Unit, Dpt of Pharmacology, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Germany; Division of Nephrology, University of Calgary, Canada; European Renal Association – European Dialysis Transplantation Association (ERA-EDTA); Department of Internal Medicine, Erasmus MC of Rotterdam, The Netherlands; Department of Epidemiology, Erasmus MC of Rotterdam, The Netherlands; Dpt. of Medical Informatics, Academic Medical Center, Univ. of Amsterdam, The Netherlands; Dpt. of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; Karolinska University Hospital Huddinge, Stoccolma, Svezia; Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria; Emergentec Biodevelopment GmbH, Vienna, Austria; Core Unit of Medical Statistics and Informatics, Medical University of Vienna, Austria; division of Nephrology, Dpt of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, USA; Dpt of Nephrology, Gülhane School of Medicine, Ankara, Turkey).

L'esistenza di due strutture CNR in Calabria con attività nel campo della biomedicina, la complementarità di alcune linee di ricerca, il possibile uso di sofisticate tecnologie in comune, la comune esperienza nel campo delle biotecnologie avanzate sono alla base della seguente proposta di riorganizzazione dell'ISN, in un Istituto CNR multi-sezione (ISNN) che intende aggregare le competenze interdisciplinari finora sviluppate nel CNR in Calabria nel campo della Salute dell'uomo.

3. Piano delle Ricerche

3a) L'attività scientifica dell' ISNN, si svilupperà nell'ambito delle seguenti linee tematiche che coprono diversi aspetti della ricerca nel campo delle malattie neurologiche e nefrologiche:

- Neuroimmagini applicate allo studio, diagnosi e terapia delle malattie del sistema nervoso;
- Diagnosi clinica, neurofisiologica e neuropatologica delle malattie del sistema nervoso;
- Genetica molecolare, biochimica, proteomica, farmacologia e immunologia applicate alla diagnosi e allo studio delle malattie neurologiche e nefrologiche;
- Modelli animali per lo studio dei meccanismi delle malattie del sistema nervoso;
- Ipertensione arteriosa e rischio cardiovascolare nell'ambito delle malattie del sistema nervoso;
- Epidemiologia clinica e biostatistica del rischio cardiovascolare nelle nefropatie croniche.
- Sviluppo di biotecnologie per lo studio delle malattie neurologiche e nefrologiche

3b) *Attività di ricerca del nuovo Istituto (ISNN).*

In aggiunta alle linee di ricerca in atto attive presso l'ISN e la UOS-RC, la presente proposta prevede l'avvio di nuovi settori strategici nel campo della ricerca neurologica e nefrologica.

3b1) Un fondamentale obiettivo è quello di integrare le competenze acquisite dal gruppo nella fase diagnostica con sostanziali innovazioni nel campo terapeutico. Il potenziamento di questo settore rappresenterà il nucleo centrale attorno al quale favorire ulteriori e future espansioni nel campo della ricerca nelle Neuroscienze. E' in fase di avanzato sviluppo una nuova tecnologia denominata chirurgia ad ultrasuoni focalizzata di risonanza magnetica transcranica (Transcranial Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound Surgery, tcMRgFUS). Tale metodica è stata recentemente testata con successo per trattare neoplasie uterine, metastasi ossee e tumori della mammella, e tuttavia potrebbe potenzialmente essere molto promettente come trattamento non-invasivo per vari disturbi neurologici, quali ad esempio tumori cerebrali, malattia di Parkinson, parkinsonismi ed epilessia. Al momento, gli unici trattamenti disponibili per le forme più gravi di queste patologie sono esclusivamente di natura chirurgica, con evidenti rischi e problematiche connessi con tali procedure, quali ad esempio infezioni, emorragia, danno a tessuti cerebrali sani circostanti la zona trattata, lunga degenza e/o ospedalizzazione dei pazienti, e elevati costi per il trattamento. L'acquisizione del know-how riguardante tutti gli aspetti di innovazione scientifica e tecnologica relativi alla metodica tcMRgFUS, rappresenta il prerequisito essenziale per l'introduzione e la diffusione sul mercato sanitario nazionale ed internazionale di un nuovo prodotto terapeutico per la cura delle forme gravi di alcune malattie neurologiche che al momento sono esclusivamente trattate con procedure invasive, rischiose e costose.

3b2) Un altro settore di sviluppo riguarda il potenziamento della ricerca animale per studi di biochimica e farmacologia su topi geneticamente modificati. Punto innovativo per le nuove attività di ricerca dell'ISNN per la sperimentazione su animali di laboratorio, mirato allo studio della patogenesi e fisiopatologia delle malattie del Sistema Nervoso, è la disponibilità dello stabulario destinato alla stabulazione di topi e ratti già presente nel Campus Universitario di Germaneto, e in cui sarà allocata la nuova sede dell'ISNN.

L'uso di modelli animali ed in particolare di topi knock-out e/o transgenici è considerato uno strumento fondamentale nella ricerca biomedica per la comprensione dei meccanismi patogenetici e per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, particolarmente nel settore delle malattie neurologiche. La disponibilità di modelli animali costituiti principalmente da topi knockout e/o

transgenici permette la realizzazione di studi meccanicistici di tipo biomolecolare su tessuto nervoso che non sarebbe altrimenti possibile realizzare. La peculiarità del Sistema Nervoso Centrale che, rispetto ad altri organi ed apparati, non risulta facilmente aggredibile con tecniche bioptiche e non consente la messa in coltura di cellule neuronali differenziate umane a partire da espunti ex vivo da pazienti rende infatti indispensabile l'uso di materiale proveniente da modelli animali. Infatti cellule non neuronali periferiche (es. fibroblasti da cute) prelevate da pazienti possono non costituire un valido modello per lo studio di meccanismi patogenetici che si realizzano principalmente, anche se non esclusivamente, nel sistema nervoso. Un ulteriore vantaggio offerto dall'uso dei modelli animali consiste nella possibilità di seguire il decorso di una patologia e di poter valutare in vivo ed in tempi relativamente brevi il possibile effetto terapeutico di nuove molecole. In questa prospettiva la disponibilità di un laboratorio di sperimentazione animale può essere utile anche per collaborazioni con case farmaceutiche e con altre Istituzioni pubbliche e private interessate alla realizzazione di molecole neuroattive. Infine, solo la disponibilità dei modelli animali consentirebbe di estendere la tipologia delle ricerche attualmente svolte presso l'ISN anche ad altre tecnologie sia di tipo elettrofisiologico per la valutazione di alterazioni della trasmissione sinaptica alla base di molti disturbi neurologici, che di tipo biochimico in vivo mediante tecnologie innovative di neuroimaging molecolare.

3b3) L'attività di ricerca sull'ipertensione arteriosa e il rischio cardiovascolare nell'ambito delle malattie del sistema nervoso, la sleep apnea, l'ipertensione arteriosa e le alterazioni del controllo neurovegetativo del sistema cardiovascolare connesse ai disturbi respiratori durante il sonno potrebbero diventare terreno comune per sviluppare nuove e meglio articolate linee di ricerca. L'edema rostrale è ritenuto un meccanismo fondamentale della sleep apnea, un'alterazione del respiro durante il sonno molto frequente nei pazienti con insufficienza renale della quale i ricercatori della commessa di Reggio Calabria hanno mostrato l'alto potenziale di rischio per il sistema cardiovascolare. L'applicazione di tecniche di neuro-immagini coniugate a registrazioni del respiro durante il sonno e alla misura di fattori potenzialmente implicati nella patogenesi della sleep apnea offrirà opportunità nuove per chiarire la reversibilità e il peso patogenetico dell'edema rostrale in disturbi respiratori durante il sonno nei nefropatici.

3b4) L'epidemiologia clinica del rischio cardiovascolare più in generale è un altro territorio nel quale la collaborazione dei ricercatori dell'ISN con quelli della commessa di Reggio Calabria potrebbe essere molto fruttuosa. A tal riguardo, il registro EURECA-m, gestito e coordinato dall'UOS di Reggio Calabria, rappresenta un'opportunità pressoché unica per il costituendo Istituto di Scienze Neurologiche e Nefrologiche in quanto prevede la costituzione di una bio-banca e la raccolta di dati strumentali ben standardizzati e validati (ecocardiografia, monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore, misurazione della pulse wave velocity e delle comete polmonari) e ben definiti indicatori di risultato (mortalità, eventi cardiovascolari, incidenza di malattie neurologiche quali la demenza, il Parkinson e l'Alzheimer) in circa 2000 pazienti in dialisi seguiti prospetticamente. I rapporti tra obesità, malattie renali e alterazioni del controllo neurovegetativo del circolo sistemico e renale sono un altro stimolante territorio nel quale potrebbe efficacemente embricarsi la collaborazione con l'ISN.

3b5) Il disegno di un ambizioso studio osservazionale di popolazione in Calabria che guardi come outcome principali quelli neurologici e renali è un ulteriore importante terreno di potenziale collaborazione. Come le malattie neurologiche, le malattie renali hanno un trend in aumento

nella popolazione generale (ben il 10% degli italiani hanno un'insufficienza renale di grado lieve o moderato) ed è quindi interesse precipuo per la regione Calabria studiare il fenomeno e creare opportunità di ricerca secondo il modello adottato dallo studio Framingham e da tanti altri studi di coorte in Europa.

4. *Strutture e risorse*

Attualmente, l'ISN è articolato come segue:

4a) **la Sede principale** è allocata in una moderna e ampia struttura di ricerca ubicata in Mangone (Cosenza) che si estende su circa 2.700 mq appositamente adibita e dotata di tutti i più avanzati standards di sicurezza oggi richiesti dalle normative vigenti in cui operano 50 unità di personale ;

4b) **la UOS di Roccelletta di Borgia (CZ)** è ospitata gratuitamente nell'Università Magna Graecia di Catanzaro, copre una superficie di circa 1000 mq e ha il notevole vantaggio dell'utilizzo dello stabulario per l'attuazione dei progetti di ricerca; all'interno della struttura lavorano 13 unità di personale;

4c) **la UOS di Catania** è allocata in più poli ubicati distribuiti tra la nuova sede del CNR, l'Università di Catania e l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Vittorio Emanuele" ; in queste strutture operano 16 unità di personale;

4d) **l'URT Neuroimmagini**, di recentissima attivazione (2008), è allocata nel prestigioso Campus universitario di Germaneto Catanzaro, sede dell'Azienda Ospedaliero-universitaria "Mater Domini". Dispone di circa 1200 mq ad uso esclusivo e gratuito del CNR e in essa operano 29 unità di personale.

La UOS di Reggio Calabria opera all'interno dei locali dell'Unità Operativa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto dell'Azienda Ospedaliera. "Bianchi-Melacrino-Morelli", nell'ambito di una convenzione quinquennale stipulata tra la Regione Calabria, il CNR e l'Azienda Ospedaliera stessa. All'interno della UOS operano 29 unità di personale;

Il nuovo modello organizzativo proposto (ISNN), risultante dall'accorpamento delle strutture suddette, potrà disporre di un nucleo importante di personale di ricerca, tecnico e amministrativo. La consistenza della forza lavoro nella nuova riorganizzazione risulterà quindi di :

- a) 75 Unità di personale, fra i quali 43 Ricercatori/tecnologi e 32 CTER.
- b) 62 Unità comprendenti personale associato, con contratti d'opera, assegni di ricerca o borse di studio e il personale in formazione.

Il totale del personale è riassunto nella tabella seguente:

	CS	URT	ROCCELL.	CT	RC	TOTALE
dirigenti di ricerca	1			1		2

primi ricercatori	2			2	1	5
ricercatori	15	4	6	2	4	31
tecnologi	1			2	2	5
tecnici/amministrativi	12	2	4	3	9	30
ricercatori/tecnologi a tempo determinato						
tecnici/amministrativi a tempo determinato	1		1			2
TOTALE CNR	32	6	11	10	16	75
contratti d'opera/borsisti	10	8	1	2	6	28
assegni di ricerca		3		3	4	9
associati		5	1	1	2	9
dottorandi/laureandi/tirocinanti	8	7			1	16
TOTALE ALTRI	18	23	2	6	13	62
TOTALE	50	29	13	16	29	137

A questi si dovranno aggiungere a breve **9 unità** di personale con profilo di ricercatori (**7 ISN e 2 UOS-RC**), di cui sono in corso di espletamento i relativi concorsi.

Tale riorganizzazione:

- determinerà la nascita di un nuovo Istituto (ISNN) di notevoli dimensioni per numero di ricercatori e tecnologie disponibili, localizzato in un'area geografica a bassa produttività scientifica;
- riunirà in un'unica struttura organizzativa ricercatori con esperienze diverse ma complementari potenziando enormemente la produttività scientifica globale;
- migliorerà notevolmente l'offerta scientifica rendendola più moderna e competitiva con conseguente aumentata capacità di acquisire risorse;
- consentirà, grazie alla relativa vicinanza delle sedi, uno scambio effettivo ed operativo di idee ed esperienze con possibilità concrete per il personale di operare in sedi differenti.

Si creerà pertanto, un Istituto moderno capace di portare avanti linee di ricerca attuali e rilevanti per il territorio dove è allocato e dove i servizi diagnostici resi sono al tempo stesso strumento indispensabile per l'acquisizione di risorse scientifiche ed economiche.

In merito alle risorse disponibili i finanziamenti acquisiti, negli ultimi cinque anni dalle due strutture, sono riportati nelle tabelle che seguono:

Finanziamenti 2006-2010

Fonti di finanziamento	Sigla	2006	2007	2008	2009	2010	Totale
<i>Fonti interne</i>							
Fondo di Funzionamento Ordinario (FFO)	FFO	472.811	410.810	400.330	276.385	275.200	1.835.536
<i>Fonti esterne</i>							
Finanziamenti progetti europei	EUROPEI	0	0	0	0	30.000	30.000
Finanziamenti progetti ministeriali (Prin, FIRB, Ministero Salute)	MINISTERIALI	458103,8	134551,7	312.084	232.244	180287,5	1.317.272
Contributi regionali e locali (Regione Calabria)	REGIONALI	464.812	571.807	464.811	515.743	464.811	2.481.984
Finanziamenti da soggetti privati	PRIVATI	159.220	138.614	254.453	746.643	362.601	1.661.530
Entrate per prestazioni sanitarie	AA.SS.LL. E AA.OO	1.477.705	1.612.629	1.720.193	1.959.347	1.933.281	8.703.154
Totale Finanziamenti da fonti esterne		2.559.841	2.457.601	2.751.541	3.453.977	2.970.980	14.193.940

Finanziamenti 2006-2010

Fonti di finanziamento	Sigla	2006	2007	2008	2009	2010	Totale
<i>Fonti interne</i>							
Fondo di Funzionamento Ordinario (FFO)	FFO	101.850	46.900	27.900	30.000	24.280	230.930
<i>Fonti esterne</i>							
Finanziamenti progetti europei (Project NephroQUEST, VI FP) (Project SysKID - VII FP)	EUROPE I	0	10.300	0	7.200	56.790	74.290
Finanziamenti progetti ministeriali (Prin 2007, MIUR) (Pon Attrezzature, INTESA CNR-MIUR)	MINISTERIALI	0	0	250.000	50.000	0	300.000
Contributi regionali (Regione Calabria)	REGIONALI	150.000	150.000	150.000	300.000	300.000	1.050.000
Finanziamenti da soggetti privati	PRIVATI	162.900	15.240	85.080	45.000	43.740	351.960
Totale Finanziamenti da fonti esterne		312.900	175.540	485.080	402.200	400.530	1.776.250

5. Nuovo assetto: Cambio di Sede

La presente proposta prevede la riorganizzazione dell'ISN che ingloba la UOS di Reggio Calabria in un unico Istituto (ISNN) con sede principale nel Campus universitario di Germaneto, strutture collegate (UOS) a Cosenza, Reggio Calabria e Catania e una URT a Catanzaro.

L'ubicazione della sede principale dell'ISNN nel Campus universitario di Germaneto permetterà una proficua interazione tra ricerca di base e ricerca clinica, consentendo all'ISNN di diventare un hub con un ruolo di indirizzo e coordinamento di Istituzioni scientifiche pubbliche e private, a stretto contatto con le Istituzioni sanitarie e con l'unica Facoltà di Medicina presente in Calabria. Tale allocazione permetterà, inoltre, di continuare una importante collaborazione ormai ventennale con la Facoltà di Medicina, ritenuta strategica per i rapporti scientifici che si intendono perseguire in campo nazionale e internazionale e che rappresenta un punto chiave per la possibilità di acquisire ulteriori e necessarie competenze per lo svolgimento delle ricerche in corso e future.

La sede principale dell'ISNN troverà definitiva sistemazione nel costruendo edificio previsto dall'accordo CNR-Regione Calabria ubicato nel Campus di Germaneto, dove saranno attrezzati

uffici, laboratori di biochimica, farmacologia sperimentale, genetica e neuroimmagini, e spazi per l'attività diagnostica convenzionata col Servizio Sanitario Regionale, nonché biblioteche e servizi infrastrutturali collegati con le strutture logistiche e di ricerca dell'Università. La suddetta sede principale ingloberà anche l'attuale UOS di Roccelletta di Borgia (CZ). Nelle more del completamento dell'edificio suddetto, la sede direzionale e amministrativa dell'ISNN sarà ubicata nei locali già assegnati al CNR dall'Università Magna Graecia e ubicati nell'edificio D, livello 0 del Campus universitario di Germaneto.

L'attuale sede principale dell'ISN ubicata a Piano lago di Mangone diventerà UOS. Parte dei laboratori di genetica e biochimica in atto esistenti nella sede di Piano Lago di Mangone troveranno definitiva allocazione negli spazi assegnati al CNR nell'Università di Arcavacata (Cosenza).

Riassumendo, l'ISNN sarà articolato in una sede principale a Catanzaro, in 3 Unità Organizzative di Supporto (Cosenza, Reggio Calabria e Catania) e in 1 URT già operativa, ubicata nel Campus universitario di Germaneto (Catanzaro).

Con tale processo di rimodulazione, l'ISNN avrà una dimensione più che adeguata in termini di risorse umane e tecnologiche indispensabile per un moderno Istituto di ricerca. Il nuovo Istituto sarà il centro nodale delle attività e degli interessi del CNR in Calabria nel campo della biomedicina, dotato di infrastrutture scientifiche e massa critica sufficienti ad essere considerato un Centro di attrazione a livello nazionale e internazionale.

Mangone (CS) 02/05/2011



Prof. Antonio Gambardella
Direttore - ISN