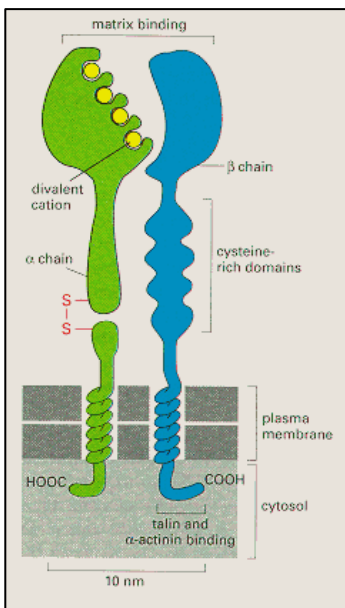


**Dottorato di Ricerca in Medicina Molecolare (XIX ciclo)**  
**Relazione III anno**

Dottoranda: **Francesca Boccafoschi**

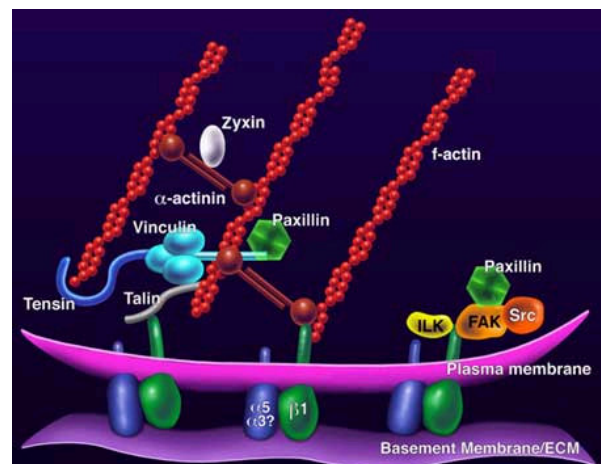
**Introduzione**

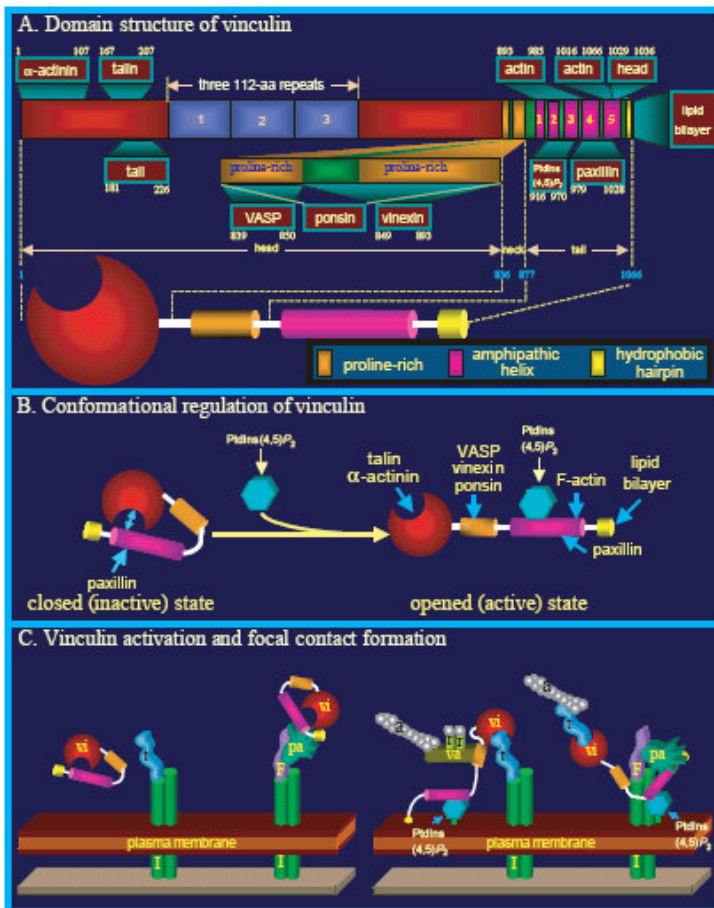
L'adesione cellulare gioca un ruolo chiave in numerosi processi come la crescita, il differenziamento, la motilità e l'apoptosi cellulare [1]. E' un processo che coinvolge recettori transmembrana, proteine della matrice e diverse proteine citoplasmatiche e strutturali. L'organizzazione di queste componenti permette la formazione dei cosiddetti contatti focali [2]. I principali recettori transmembrana per la matrice extracellulare appartengono alla famiglia delle integrine. Queste proteine sono eterodimeri formati da due subunità,  $\alpha$  e  $\beta$ , con un largo dominio di legame per il ligando, un dominio transmembrana ed uno citoplasmatico [3]. Sono state caratterizzate diverse isoforme per entrambe le subunità, selettive per il legame a specifiche molecole della matrice.



I contatti focali necessitano della collaborazione di altre proteine al fine di delineare la placca di adesione. Ne sono coinvolte proteine citoplasmatiche (vinculina, tensina, paxillina,  $\alpha$ -actina, talina, etc.), proteine tirosina chinasi (FAK, PAK, etc.), tirosina fosfatasi (SHP-2, etc.) e altri enzimi (PI3Kinase, etc.).

Uno dei principali protagonisti nella formazione dei





contatti focali è la proteina sopraccitata Vinculina. E' strutturalmente formata da una testa globulare e una lunga coda flessibile. La testa globulare contiene i siti di legame per l' $\alpha$ -actina e la talina, mentre la coda lega la paxillina, la f-actina e il fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato, che ha un ruolo di assoluta rilevanza nell'attivazione della Vinculina e di conseguenza nella formazione dei contatti focali [1].

I siti di adesione cellulare sono complessi dinamici in equilibrio tra l'attivazione indotta dal legame delle integrine con differenti substrati e la cascata citoplasmatica che include circa 50 proteine strutturalmente e

funzionalmente differenti. E' dunque di fondamentale importanza l'utilizzo di substrati adeguati in grado di non alterare il comportamento fisiologico cellulare.

I vetri bioattivi appartengono alla classe dei materiali bio-ceramici a base di ossidi di Si, Ca e Na e piccole quantità di  $P_2O_5$ . In contatto con i fluidi corporei questi rilasciano gli elementi costituenti creando condizioni locali che possono supportare i processi osteogenici. L'alta solubilità dei vetri bioattivi da al materiale scarse proprietà meccaniche. Per superare queste limitazioni i ricercatori hanno puntato l'attenzione nel cercare altri elementi da aggiungere alla composizione di base dei biovetri.

E' noto che l'aggiunta di zinco a vetri silicati, borosilicati e fosfati migliora le proprietà meccaniche e la durabilità in acqua dei composti [4,5]. Inoltre, recentemente è stato dimostrato l'effetto stimolante dello zinco sulla formazione dell'osso in vitro e in vivo [6,7]. La carenza di zinco ritarda la crescita ossea e induce un decremento del livello dell'IGF-1 nel siero [8].

I materiali bioattivi dopati con zinco promuovono la crescita e la maturazione degli osteoblasti mantenendo l'espressione del fenotipo cellulare. In uno studio recente su vetri dopati con zinco, abbiamo dimostrato che un lento rilascio di ioni zinco induce la proliferazione e l'adsorbimento proteico di superficie. Inoltre la modificazione della morfologia cellulare dipende dalla concentrazione di zinco sulla superficie del vetro.

## Materiali e Metodi

Materiali: I vetri bioattivi di composizione molare 46.2% SiO<sub>2</sub>, 26.9% CaO, 24.325% Na<sub>2</sub>O, and 2.6% P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> sono stati sviluppati ed ampiamente studiati da Hench e collaboratori. Questa composizione di base è stata modificata aggiungendo ZnO a diverse concentrazioni: 5 (HZ5) , 10 (HZ10) and 20 (HZ20) wt%.

I materiali grezzi sono stati mescolati in un crogiolo di platino per 2 ore a 1550°C. La miscela è stata rapidamente raffreddata tra due fogli di grafite per evitare indesiderati fenomeni di cristallizzazione e per ottenere sottili fette piane che sono state fatte annilare a 450°C per 4 ore al fine di rilasciare ogni stress interno residuo.

Variazione del pH: Il pH della soluzione fisiologica in cui i materiali sono stati immersi è stato misurato a diversi tempi (da 0 a 60 giorni).

Colture cellulari: Sono state utilizzate due linee cellulari di origine murina: fibroblasti NIH/3T3 (ATCC CRL 1658) e pre-osteoblasti MC3T3-E1 (subclone 4, ATCC CRL-2593). I fibroblasti sono stati coltivati in DMEM arricchito con 10% di siero fetale bovino, L-glutammina (2mM), penicillina (100U/ml) and streptomycin (100µg/ml) (Euroclone, Italy). I pre-osteoblasti sono stati coltivati in terreno Iscove's Modified Dulbecco's Medium (IMDM) arricchito con 10% di siero fetale bovino, L-glutammina (2mM), penicillina (100U/ml) and streptomycin (100µg/ml) (Euroclone, Italy).

Le cellule sono state mantenute a 37°C in atmosfera umida al 5% CO<sub>2</sub>.

Test LDH: il test è stato condotto seguendo le indicazioni del kit (Roche, Germany). Brevemente, il supernatante è stato miscelato con la soluzione di lavoro che permette di determinare l'attività dell'LDH, riducendo prima il NAD<sup>+</sup> a NADH/H<sup>+</sup> tramite la conversione catalizzata dall'LDH del lattato in piruvato. In seguito il catalizzatore trasferisce H/H<sup>+</sup> dal NADH/H<sup>+</sup> ai sali di tetrazolio che vengono così ridotti a formazano. La reazione colorimetrica viene letta ad un'assorbanza a 500nm. Un'assorbanza alta è indice di un proporzionale danno cellulare.

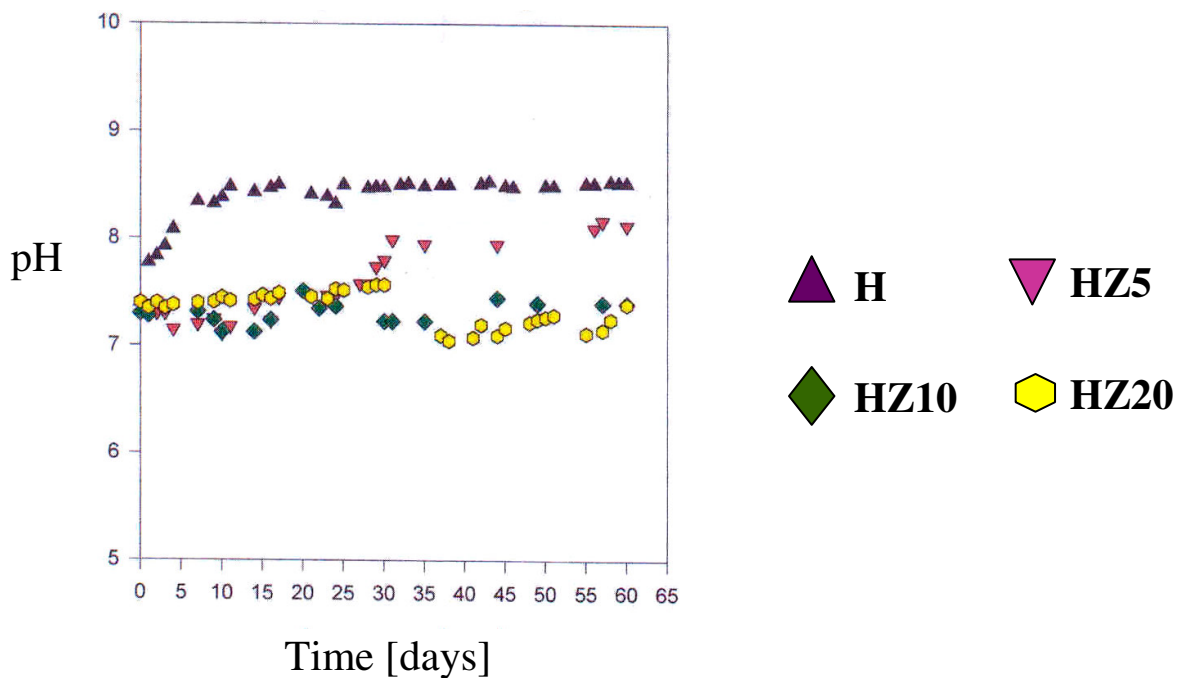
Adesione cellulare: Le cellule (15x10<sup>4</sup>totali) sono state seminate e coltivate in condizioni ottimali per 6, 12 e 24h sui vari materiali e contate ad ogni tempo tramite dopo aver lavato le superfici con PBS e staccato le cellule adese con tripsina.

Formazione contatti focali: Le cellule sono state coltivate sulle diverse superfici per 24ore, in seguito fissate in formaldeide 3,7% per 30 minuti e marcate con un anticorpo anti-vinculina (Oncogene, Italia) coniugato FITC (Santa Cruz, Italia) e con rodamina-falloidina coniugata TRITC (Sigma, Italia). I contatti focali sono stati osservati al microscopio confocale (Leica, TGS 4D) ad un

ingrandimento 40x (zoom 3x) (488nm eccitazione/514nm emissione per vinculina-FITC and 550nm eccitazione/580nm emissione per falloidina-TRITC).

## Risultati e Discussione

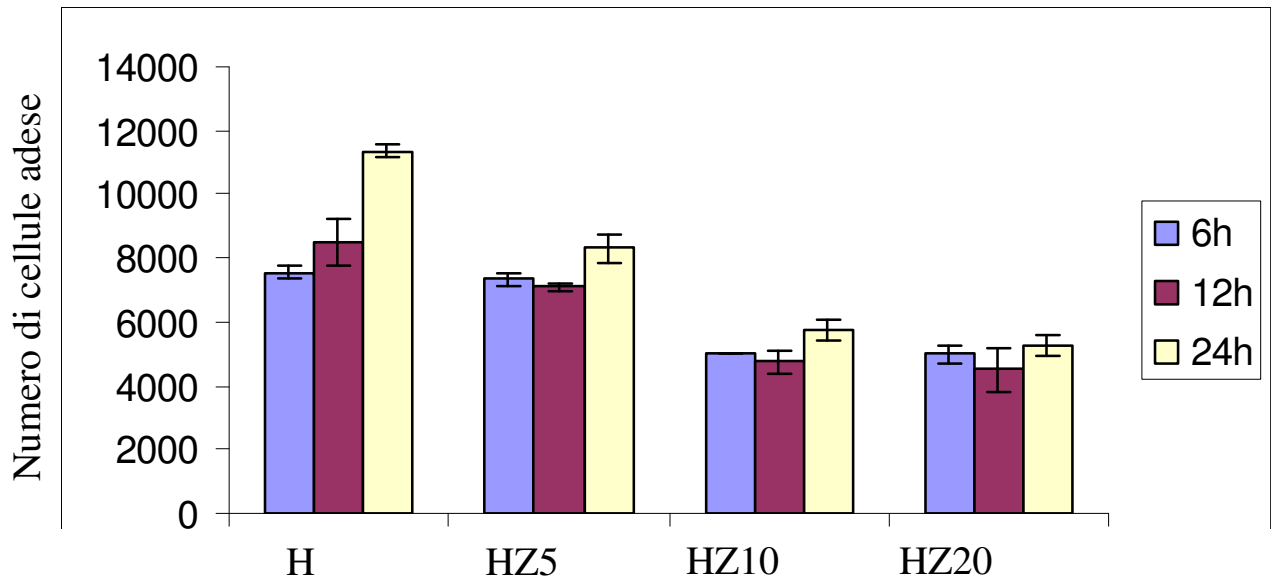
I test hanno evidenziato che l'aggiunta di zinco alla miscela di base dei biovetri stabilizza il pH della soluzione di immersione che, viceversa, in assenza aumenta entro i primi 4 giorni di immersione da 7.4 a 8.5. L'aumento del valore di pH nei vetri di base è dovuta allo scambio di cationi  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^+$  alcalini con  $\text{H}_3\text{O}^+$  della soluzione di immersione. L'aggiunta di zinco riduce parzialmente questo fenomeno, mantenendo in questo modo il pH costante.



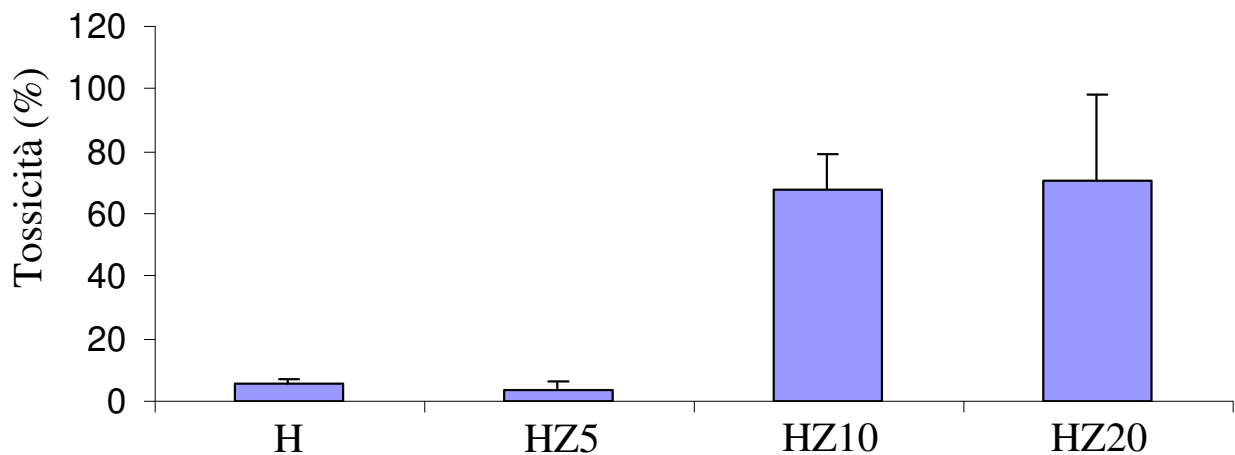
Un pH stabile intorno a valori prossimi alla neutralità è auspicabile in quanto non perturba le condizioni fisiologiche, evitando quindi l'instaurarsi di condizioni infiammatorie locali o sistemiche una volta che il biomateriale venga a contatto con tessuti o fluidi biologici.

L'utilizzo delle linee cellulari nei test successivi ha permesso di discriminare tra i vetri addizionati di zinco quale fosse il più idoneo per la crescita cellulare e il mantenimento delle condizioni cellulari fisiologiche ottimali.

I risultati sull'adesione cellulare mostrano come i vetri con percentuali più alte di zinco (10% e 20%) inibiscono parzialmente ma significativamente l'adesione al substrato. Anche a 24h il numero di cellule adese rimane invariato, indicando inoltre mancanza di proliferazione delle cellule seminate.



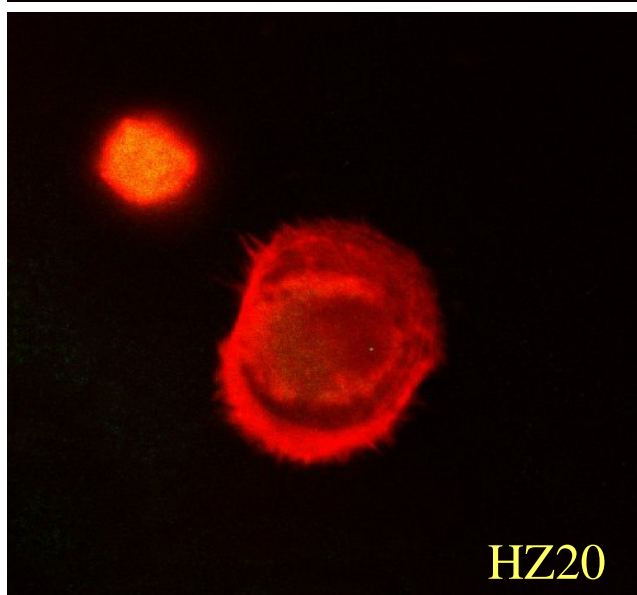
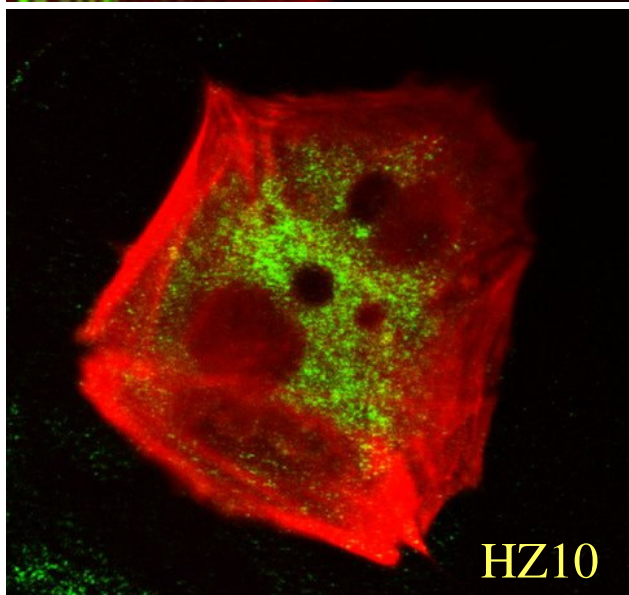
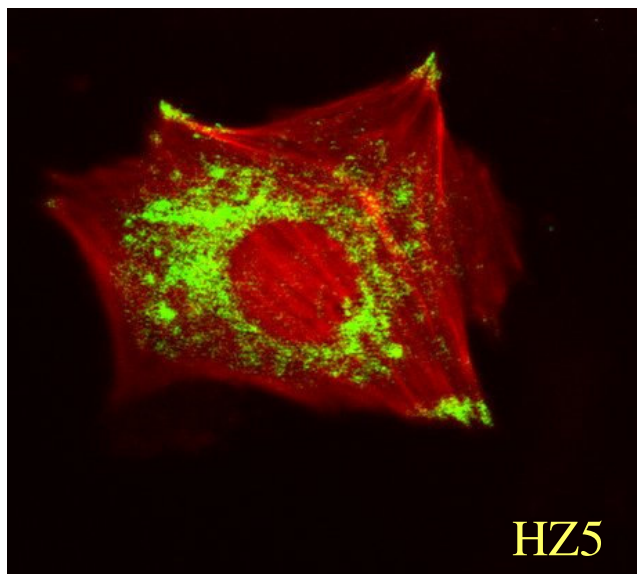
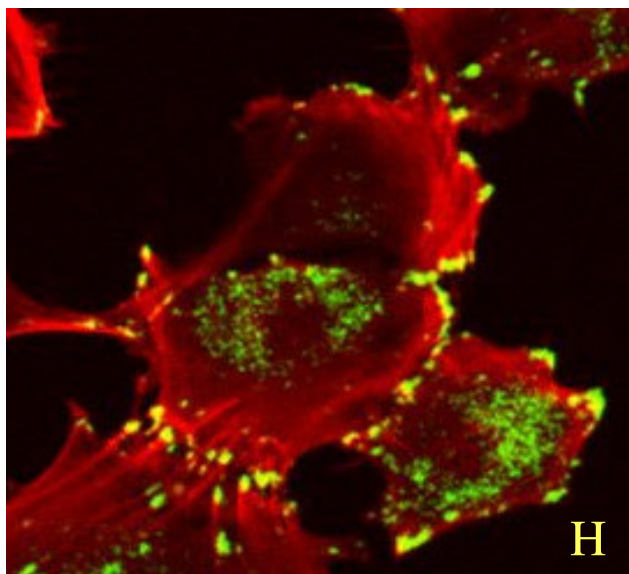
I dati ottenuti sulla citotossicità confermano i risultati ottenuti dalla conta cellulare, indicando un danno cellulare importante e significativamente differente tra i vetri a bassa percentuale di zinco (0% e 5%) rispetto ai vetri ad alto contenuto di zinco (10% e 20%).



Interessanti differenze sono state evidenziate dall'osservazione in fluorescenza dei contatti focali. In assenza o in presenza di basse percentuali (5%) di zinco è stata osservata un'ampia marcatura di vinculina citoplasmatica e la formazione di siti di adesione ben organizzati vicino alla membrana cellulare. Il citoscheletro mostra i filamenti di actina distribuiti in tutta la struttura cellulare, permettendo un'adeguata distensione sulla superficie.

I contatti focali e i filamenti di actina interagiscono a livello della membrana risultando in un sito di adesione completo dopo 24ore. In presenza di percentuali più elevate di zinco (10%) la vinculina è

presente nel citoplasma, principalmente a livello perinucleare, ma nessuna marcatura è presente in membrana, dove normalmente sono localizzati i contatti focali. A supporto di queste osservazioni, l'actina citoplasmatica non è ancora organizzata anche se è apprezzabile una parziale distensione cellulare. Le cellule in contatto con i biovetri in presenza del 20% di zinco non mostrano alcuna marcatura per la vinculina e il citoscheletro è totalmente disorganizzato. Le cellule hanno una morfologia tondeggiante, dunque l'adesione e la distensione cellulare sono fortemente inibite quando in contatto con questa superficie.



### Conclusioni

L'aggiunta di zinco ai vetri bioattivi migliora le caratteristiche chimico fisiche del materiale stesso. Dal punto di vista della biocompatibilità i test ci permettono di affermare che la presenza di un alto contenuto di zinco, se da un punto di vista chimico-fisico migliorano le prestazioni del materiale, dal punto di vista biologico diventa critica la scelta della percentuale presente. Percentuali al di

sopra del 10% perturbano il comportamento fisiologico cellulare fino ad arrivare ad impedirne totalmente l'adesione. La percentuale ottimale risulta il 5% in quanto risulta scarsamente tossica e non compromette in alcun modo l'adesione cellulare, non alterando il metabolismo fisiologico.

### **Bibliografia**

1. Zamir E, Geiger B. J Cell Sci 2001; 114: 3583-3590.
2. Schoenwaelder SM, Burridge K. Curr Opin Cell Biol 1999; 11: 274-286.
3. DeMali K.A. Trends in Biochemical Sciences, 29 (11):565-567, 2004.
4. Lusvardi G, Malavasi G, Menabue L, Menziani MC. J Phys Chem B 2002; 106: 9753-9769.
5. Linati L, Lusvardi G, Malavasi G, Menabue L, Menzioni MC, Mustarelli PC, Segre U. J Phys Chem B 2004.
6. Ito A, Kawamura H, Otsuka M, Ikeuchi M, Ohgushi H, Ishikawa K, Onuma K, Kanzaki N, Sogo Y, Ichinose N. Mat Sci Eng 2002; 22: 21-25.
7. Kawamura H, Ito A, Miyakawa S, Layrolle P, Ojima K, Ichinose N, Tateishi T. J Biomed Mater Res 2000; 50: 184-190.
8. Ito A, Ojima K, Naito H, Ichinose N, Tateishi T. J Biomed Mater Res 2000; 50: 178-183.

## **Elenco partecipazioni congressuali:**

### **“Collagen-based scaffold for tissue engineering: biological performances” (poster)**

F. Boccafoschi<sup>a,b</sup>, J. Habermehl<sup>a</sup>, D. Mantovani<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratory for Biomaterials and Bioengineering, Laval University, Québec City, G1K 7P4, Canada and Research Center St. François d'Assise Hospital, Québec City, G1L 3L5, Canada

<sup>b</sup>Human Anatomy Laboratory, Department of Medical Sciences, Research Center for Biocompatibility, University of Eastern Piedmont “A. Avogadro”, Novara, Italy

Congresso: INCTC International New Cardiovascular Tissue Congress – Quebec City (Quebec) Canada 10/11 Settembre 2004

### **“Biological performances of carbon-coated PTFE” (poster)**

Boccafoschi F.<sup>1,2</sup>, Chevallier P.<sup>1</sup>, Sarkissian A.<sup>3</sup> Mantovani D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Biotechnology and Bioengineering, Laval University, and Research Center St. François d'Assise Hospital, Québec, QC, Canada

<sup>2</sup>Human Anatomy Laboratory, University of Eastern Piedmont “A. Avogadro”, Novara, Italy

<sup>3</sup>PLASMIONIQUE Inc, 171B, 1650 boul. Lonel Boulet, Varennes, QC, Canada

Congresso: ISAB 2005- 3rd International Symposium on Advanced Biomaterials/Biomechanics – Montreal (Quebec) Canada 3/6 Aprile 2005

### **“Biological response characterization of doped carbon coated PTFE” (poster)**

F. Boccafoschi<sup>a,b</sup>, P Chevallier<sup>a</sup>, A. Sarkissian<sup>c</sup>, C. Coté<sup>c</sup>, D. Mantovani<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratory for Biomaterials and Bioengineering, Laval University, Québec City, G1K 7P4, Canada and Research Center St. François d'Assise Hospital, Québec City, G1L 3L5, Canada

<sup>b</sup>Human Anatomy Laboratory, Department of Medical Sciences, Research Center for Biocompatibility, University of Eastern Piedmont “A. Avogadro”, Novara, Italy

<sup>c</sup>PLASMIONIQUE Inc, 171B, 1650 boul. Lonel Boulet, Varennes, QC, Canada

Congresso: Symposium on Molecular Imaging and Characterization – Montreal (Quebec) Canada 19-20 Maggio 2005

### **“Vascular tissue engineering: an original approach for cylindrical collagen-based scaffolds” (comunicazione orale)**

F. Boccafoschi<sup>a,b</sup>, J. Habermehl<sup>a</sup>, D. Mantovani<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratory for Biomaterials and Bioengineering, Laval University, Québec City, G1K 7P4, Canada and Research Center St. François d'Assise Hospital, Québec City, G1L 3L5, Canada

<sup>b</sup>Human Anatomy Laboratory, Department of Medical Sciences, Research Center for Biocompatibility, University of Eastern Piedmont “A. Avogadro”, Novara, Italy

Congresso: 24<sup>th</sup> Annual Meeting of the Canadian Biomaterials Society – Waterloo (Ontario) Canada 26-28 Maggio 2005

### **“Cell Configuration for Focal Adhesions in Cells seeded onto Zinc-doped Silicate-Bioglasses” (comunicazione orale)**

G. Lusvardi<sup>1</sup>, G. Malavasi<sup>1</sup>, A. Pedone<sup>1</sup>, M. C. Menziani<sup>1</sup>, L. Menabue<sup>1</sup>, V. Bolis<sup>3</sup>, M. Bosetti<sup>2,3</sup>, F. Boccafoschi<sup>2</sup>, M. Cannas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; <sup>2</sup>Dept. of Clinical and Experimental Medicine, and <sup>3</sup>DiSCAFF, University of Eastern Piedmont, Novara, Italy.



Congresso: Ceramics, cells and tissues 10<sup>th</sup> Annual seminar and Meeting – Materials for scaffolding of biologically engineered systems - Faenza, 23-27 Maggio 2006

**“Fattori di crescita sull’attività degli osteoblasti umani: possibile utilizzo nella rigenerazione ossea.” (comunicazione orale)**

Bosetti M., Boccafoschi F., Cannas M.

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Centro Ricerche per la Biocompatibilità, Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”, Novara.

Congresso: Congresso Nazionale Biomateriali 2006 – Vico Equense (Na), 13-16 Settembre 2006

**Elenco pubblicazioni:**  
**articoli pubblicati o accettati per pubblicazione**

**“The induction of MMP-9 release from granulocytes by vitamin E in UHMWPE”**

F. Reno, P. Bracco, F. Lombardi, F. Boccafoschi, L. Costa, M. Cannas

Human Anatomy Laboratory, Department of Medical Sciences, Research Center for Biocompatibility, University of Eastern Piedmont “A. Avogadro”, Novara, Italy

Rivista: Biomaterials (pubblicato, marzo 2004)

**“Evaluation of bioresorbable implants from bovine bone: *in vitro* preliminary observations.”**

F. Boccafoschi, M. Bosetti, M. Cannas

Human Anatomy Laboratory, Department of Medical Sciences, Research Center for Biocompatibility, University of Eastern Piedmont “A. Avogadro”, Novara, Italy

Rivista: Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics (JABB) (pubblicato, gennaio 2005)

**“Biological Performances of Collagen-based Scaffolds for Vascular Tissue Engineering”**

F. Boccafoschi<sup>a,b</sup>, J. Habermehl<sup>a</sup>, S. Vesentini<sup>c</sup>, D. Mantovani<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratory for Biomaterials and Bioengineering, Laval University, Québec City, G1K 7P4, Canada and Research Center St. François d’Assise Hospital, Québec City, G1L 3L5, Canada

<sup>b</sup>Human Anatomy Laboratory, Department of Medical Sciences, Research Center for Biocompatibility, University of Eastern Piedmont “A. Avogadro”, Novara, Italy

<sup>c</sup>Department of Bioengineering, Politecnico di Milano, Milan, Italy

Rivista: Biomaterials (pubblicato, dicembre 2005)

**“Design of a Perfusion Bioreactor Specific to the Regeneration of Vascular Tissues under Mechanical Stresses”**

Katia Bilodeau, Frédéric Couet, Francesca Boccafoschi, Diego Mantovani<sup>†</sup>

Laboratory for Biomaterials and Bioengineering, Department of Material Engineering, Laval University, Quebec City, QC G1K 7P4, Canada

Rivista: Artificial Organs (pubblicato, novembre 2005)

**“Preparation of a ready-to-use, stockable and neutralized reconstituted collagen. Effects of the preparation method on properties of collagen films.”**

J. Habermehl<sup>a</sup>, J. Skopinska<sup>b</sup>, F. Boccafoschi<sup>a,c</sup>, A. Sionkowska<sup>b</sup>, H. Kaczmarek<sup>b</sup>, G. Laroche<sup>a</sup>, and D. Mantovani<sup>a†</sup>

<sup>a</sup>Laboratory for Biomaterials and Bioengineering, Laval University and University Hospital Research Center, Québec City, G1K 7P4, Canada

<sup>b</sup>Faculty of Chemistry, Nicolas Copernicus University, Toruń, 87-100, Poland

<sup>c</sup>Human Anatomy Laboratory, University of Eastern Piedmont “A. Avogadro”, Novara, 28100, Italy

Rivista: Macromolecular Bioscience (pubblicato, settembre 2005)

**“Cell Configuration for Focal Adhesions in Cells seeded onto Zinc-doped Silicate-Bioglasses” (comunicazione orale)**

G. Lusvardi<sup>1</sup>, G. Malavasi<sup>1</sup>, A. Pedone<sup>1</sup>, M. C. Menziani<sup>1</sup>, L. Menabue<sup>1</sup>, V. Bolis<sup>3</sup>, M. Bosetti<sup>2,3</sup>, F. Boccafoschi<sup>2</sup>, M. Cannas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; <sup>2</sup>Dept. of Clinical and Experimental Medicine, and <sup>3</sup>DiSCAFF, University of Eastern Piedmont, Novara, Italy.

Rivista: atti del congresso “Ceramics, cells and tissues 10<sup>th</sup> Annual seminar and Meeting – Materials for scaffolding of biologically engineered systems” - Faenza, 23-27 Maggio 2006

sottomessi

**“Cellular Collagen-Based Cylindrical Scaffolds for Vascular Tissue Engineering.”**

Francesca Boccafoschi<sup>1,2</sup>, Jason Habermehl<sup>1</sup>, Navneeta Rajan<sup>1</sup>, Mario Cannas<sup>2</sup>, Diego Mantovani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory for Biomaterials and Bioengineering, Laval University, Québec City, G1K 7P4, Canada and Research Centre, Quebec University Hospital Centre, Québec City, G1L 3L5, Canada

<sup>2</sup>Human Anatomy Laboratory, University of Eastern Piedmont “A. Avogadro”, Novara, Italy

Rivista: Tissue Engineering (inviato, agosto 2005)

in progress

**“Biological performances of carbon-coated PTFE”**

Boccafoschi F.<sup>1,2</sup>, Chevallier P.<sup>1</sup>, Sarkissian A.<sup>3</sup> Mantovani D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Biotechnology and Bioengineering, Laval University, and Research Center St. François d'Assise Hospital, Québec, QC, Canada

<sup>2</sup>Human Anatomy Laboratory, University of Eastern Piedmont “A. Avogadro”, Novara, Italy

<sup>3</sup>PLASMIONIQUE Inc, 171B, 1650 boul. Lonel Boulet, Varennes, QC, Canada

in progress

**“Chemical properties of zinc releasing surfaces and related osteoblast-like cells behaviour”**

G. Lusvardi<sup>1</sup>, G. Malavasi<sup>1</sup>, L. Menabue<sup>1</sup>, M.C. Menziani<sup>1</sup>, A. Pedone<sup>1</sup>, U. Segre<sup>1</sup>, V. Aina<sup>2</sup>, A. Perardi<sup>2</sup>, C. Morterra<sup>2</sup>, F. Boccafoschi, S. Gatti<sup>3</sup>, M. Bosetti<sup>3</sup>, M.Cannas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University of Modena and Reggio Emilia, Modena, ITALY,

<sup>2</sup>Dept. of Chemistry IFM, University of Torino, ITALY

<sup>3</sup>Dept of Clinical and Experimental Medicine, University of Eastern Piedmont, Novara, ITALY

in progress

## **CORSI SEGUITI**

*Biomateriaux et organes artificiels.* Corso inter-facoltà per studenti laureati presso il Dipartimento di Ingegneria dei Materiali, Università Laval, Quebec City (QC), Canada. Durata del corso: gennaio-aprile 2004. Totale: 45 ore.

Biostatistica e Biomedicina. SIS Torino, 13 Giugno 2006-09-19

## **SEMINARI SEGUITI**

18 Novembre 2005 “Cardiac potassium channel regulation by accessory subunits” Dr.Diego Cotella

22 novembre 2005 “HCV-related steatosis: pathogenic mechanisms and clinical implications” Prof. Luigi Adinolfi

25 Novembre 2005 “Mechanisms of transcriptional regulation of disease” Prof. Robert Tjian

19 Gennaio 2006 “Mechanisms of osteolytic lesions in multiple myeloma: uncoupling between bone resorption and formation” Prof. ssa Maria Grano

- 15 Febbraio 2006 “Anticorpi Ricombinanti: un potente Tool Biotecnologico” Prof. Daniele Sblattero
- 20 Febbraio 2006 “Tecniche di biologia e genetica molecolare nella diagnostica del carcinoma del colon” Dott.ssa Daniela Furlan
- 13 Marzo 2006 “Il trapianto di cellule endoteliali (LSEC) nel fegato di topo ha implicazioni per la terapia cellulare e genica dell'emofilia” Dr. Antonia Follenzi
- 20 Marzo 2006 “The natural course of preclinical type I diabetes” Prof. Mikael Knip
- 30 Marzo 2006 “Analisi spettrale dell'intervallo RR dell'elettrocardiogramma. Un moderno strumento per l'analisi digitale dell'attività elettrica cardiaca” Dott. Andrea Brunori
- 6 Aprile 2006 “Aspetti immunogenetici e terapeutici della Hairy Cell Leucemia” Dott. F. Forconi
- 4 Maggio 2006 “Il mesotelioma: un modello di terapia traslazionale” Dott. Luciano Mutti
- 30 Maggio 2006 “Sperm mediated gene transfer. Storia e applicazioni” Dr. Marialuisa Lavitrano
- 15 Giugno 2006 “Melusin: a stretch sensor molecule controlling adaptive cardiac remodeling to pressure overload” Prof. Guido Tarone
- 27 Giugno 2006 “Osteointegrazione e superfici implantari” Prof.ssa Lia Rimondini
- 13 Luglio 2006 “L'approccio riabilitativo delle malattie cardiovascolari” Dott. P. Giannuzzi
- 11 Settembre 2006 “The role of cathepsin K in arthritis and atherosclerosis” Dr Prof. Dieter Brömme

Firma

Visto

Francesca Boccafoschi

prof. Mario Cannas